



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πολυκυστικές Ωοθήκες και Παχυσαρκία

Πετρούλα Μουτάφη

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δαπόντε, Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μεσσήνη, Χριστίνα, Επίκουρος Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Γκαράς, Αντώνιος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMATHESES
Polycystic ovaries and obesity



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Δαπόντε για την καθοδήγηση και ενθάρρυνση του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, χωρίς τη βοήθεια του οποίου η ολοκλήρωση της δεν θα ήταν εφικτή. Επίσης, ευχαριστώ τους γονείς μου Νικόλαο & Μαρία Μουτάφη και τον σύζυγό μου Ευάγγελο Γουρνά και τον φίλο μου Μάνο Φουντοραδάκη για την υποστήριξη, την υπομονή και την εμπύχωση τόσο κατά τη διάρκεια φοίτησης όσο και κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Η υποστήριξη όλων υπήρξε πολύτιμη και με βοήθησε να φτάσω ως το τέλος.

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract.....	6
Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 1: Το σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών	9
1.1 Εννοιολογική Προσέγγιση των Πολυκυστικών Ωοθηκών	9
1.2 Κλινική Εικόνα	9
1.3 Συμπτωματολογία Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών.....	10
1.4 Διάγνωση Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ)	11
1.5 Αντιμετώπιση - Θεραπεία.....	12
Κεφάλαιο 2: Παχυσαρκία	17
2.1 Ορισμός	17
2.2 Επιδημιολογία	18
2.3 Είδη Λιπώδους Ιστού	20
2.4 Ορμόνες του Λιπώδους Ιστού.....	23
2.4.1 Λεπτίνη.....	23
2.4.2 Αδιπονεκτίνη	23
2.4.3 Ρεζιστίνη.....	24
Κεφάλαιο 3: Συστηματική Ανασκόπηση.....	25
3.1 Σκοπός.....	25
3.4 Ανασκόπηση Ερευνών.....	26
Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης.....	28
Συμπεράσματα	45
Βιβλιογραφία.....	48

Περίληψη

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι η πιο διαδεδομένη ενδοκρινική πάθηση μεταξύ των νεαρών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Το PCOS συνδέεται συχνά με την παχυσαρκία και αναστέλλει τη γονιμότητα. Παρά το γεγονός ότι έχουν προσφερθεί πολυάριθμες θεωρίες για την εξήγηση της παθογένεσης των πολυκυστικών ωοθηκών, η εμπλοκή της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) ως θεμελιώδους αιτιολογικού συστατικού, που δεν εξαρτάται αλλά επιδεινώνεται από την παχυσαρκία, είναι ευρέως αναγνωρισμένη. Η προκύπτουσα υπερινσουλιναιμία διεγείρει μια υπερβολική ποσότητα ωοθηκικής παραγωγής ανδρογόνων, με αποτέλεσμα PCOS. Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία βλάπτει τη φυσιολογία των ωοθηκών λόγω της μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, εξατομικευμένες διατροφικές παρεμβάσεις και, εάν είναι απαραίτητο, απώλεια βάρους είναι οι αρχικές θεραπείες για τους εφήβους με παχυσαρκία και PCOS. Η ιατρική διατροφική θεραπεία και η χρήση εξειδικευμένων συμπληρωμάτων διατροφής αποσκοπούν στη βελτίωση των συμπτωμάτων καθώς και της αντίστασης στην ινσουλίνη και των μεταβολικών και αναπαραγωγικών διεργασιών, στις γυναίκες που διαγιγνώσκονται με το σύνδρομο. Για την αποκατάσταση της ωορρηξίας και τη διατήρηση της γονιμότητας σε εφήβους με παχυσαρκία και PCOS, η έγκαιρη διατροφική παρέμβαση θα πρέπει να θεωρείται ως η προτεινόμενη μέθοδος θεραπείας. Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, η στειρότητα, η υπερτρίχωση, η ανδρογόνος αλωπεκία και η ακμή μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής και την ψυχική υγεία των ασθενών με PCOS. Εκτός από τα μηνιαία προβλήματα, τη στειρότητα και τα προβλήματα εγκυμοσύνης, το PCOS συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2. Οι γυναίκες με PCOS έχουν τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες από τον γενικό πληθυσμό να αναπτύξουν ΣΔ2. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιείται μελέτη του Συνδρόμου των Πολυκυστικών Ωοθηκών και της παχυσαρκίας ενώ πραγματοποιείται και συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να διερευνηθεί η αμφίδρομη σχέση PCOS και παχυσαρκίας, καθώς και το κατά πόσο η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής βοηθά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Τέλος, διερευνάται το κατά πόσο το σύνδρομο εμφανίζει κληρονομικά χαρακτηριστικά.

Λέξεις Κλειδιά: πολυκυστικές ωοθήκες, παχυσαρκία, διατροφή, δίαιτα

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most widespread endocrine disease among young women of childbearing age. PCOS is often associated with obesity and inhibits fertility. Although numerous theories have been offered to explain polycystic ovary pathogenesis, insulin resistance (IR) as a fundamental causative component, which is not dependent but worsening on obesity, is widely recognized. The resulting hyperinsulinemia stimulates an excessive amount of ovarian androgen production, resulting in PCOS. In addition, chronic inflammation associated with obesity damage the physiology of ovarian due to reduced insulin sensitivity. Lifestyle modifications, personalized nutritional interventions and, if necessary, weight loss are initial treatments for adolescents with obesity and PCOS. Medical nutritional therapy and the use of specialized nutritional supplements are aimed at improving symptoms as well as insulin resistance and metabolic and reproductive processes in women diagnosed with syndrome. In order to restore ovulation and maintain fertility in adolescents with obesity and PCOS, early nutritional intervention should be regarded as the proposed method of treatment. Menstrual disorders, infertility, hypertension, androgenic alopecia and acne can have a significant effect on the quality of life and mental health of PCOS patients. In addition to monthly problems, infertility and pregnancy problems, PCOS is also associated with an increased risk of type 2. PCOS women are four times more likely than the general population developing SD2. The present work is studied by the syndrome of polycystic ovaries and obesity and a systematic review is carried out to investigate the two -way PCOS and obesity relationship, as well as To what extent taking nutritional supplements helps to treat symptoms. Finally, it is investigated whether the syndrome has inherited characteristics.

Keywords:

polycystic ovary syndrome; fertility; obesity; nutrition; diet;

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) δεν αποτελεί κατ' αποκλειστικό τρόπο ένα αναπαραγωγικό πρόβλημα αλλά συνιστά μια μεταβολική διαταραχή με μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία των γυναικών, ενώ οι επιπτώσεις του πέραν του αναπαραγωγικού συστήματος, θίγει και αισθητικά ζητήματα. Είναι κοινά αποδεκτό ότι η εμφάνιση της παχυσαρκίας επιδεινώνει τα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου ενώ σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρονται επιπλοκές¹. Πέραν από ένα κοινό ενδοκρινολογικό πρόβλημα, που κατά το πλείστον πλήττει γυναίκες νεαρής ηλικίας, το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS) συνιστά μια ετερογενή κατάσταση με ποικίλα κλινικά συμπτώματα ενώ φαίνεται να αποτελεί έναν εκ των πρωταρχικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε νεαρά κορίτσια, που βρίσκονται στην ηλικία της εφηβείας και νεαρές γυναίκες. Προκειμένου να πιστοποιηθεί ότι μια γυναίκα πάσχει από το PCOS πρέπει να συνυπάρχουν δύο εκ των τριών συμπτωμάτων που ακολουθούν²:

1. Να καταγράφονται διαταραχές στην ωορρηξία καθώς και διαταραχές στον κύκλο της εμμήνου ρύσεως.
2. Να ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα.
3. Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, η εικόνα, να συνάδει με εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών.

Από τα παραπάνω, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ακμής, τη σημηματόρροια, την αυξημένη τριχοφυΐα ή την τριχόπτωση. Επίσης, το 40% των γυναικών με PCOS, αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας, που συνιστά και το βασικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες που διαγνώσκονται με το πρόβλημα. Η παθογένεια αυτής της πάθησης περιλαμβάνει την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την κατανομή του λίπους στην περιοχή της κοιλιάς. Σύμφωνα με μελέτες, οι περισσότερες από τις γυναίκες με PCOS πληρούν τα κριτήρια για το λεγόμενο Μεταβολικό Σύνδρομο, δηλαδή φέρουν τουλάχιστον τρεις παράγοντες κινδύνου από τη λίστα καταστάσεων που περιλαμβάνει αυξημένο σάκχαρο στο αίμα, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη περιφέρεια μέσης³. Επιπλέον, το 70% των γυναικών με PCOS στην Ευρώπη είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Ως εκ τούτου, είναι εμφανές ότι υπάρχει μια σύνδεση ανάμεσα στο σύνδρομο και την παχυσαρκία, ενώ αποτελεί ζήτημα προς διερεύνηση το κατά πόσο η παχυσαρκία επιδεινώνει το πρόβλημα των πολυκυστικών ωοθηκών ή αντίστροφα, το κατά πόσο οι πολυκυστικές ωοθήκες ευθύνονται για την παχυσαρκία.

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, στην βιβλιογραφία, συχνά αναφέρεται ως μεταβολικό σύνδρομο το οποίο σχετίζεται με το φύλο. Τα συμπτώματα του συνδρόμου

περιλαμβάνουν υπερινσουλιναιμία, αυξημένη αρτηριακή υπέρταση, χαμηλή HDL χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια και αυξημένη LDL χοληστερόλη. Οι πάσχουσες από το σύνδρομο σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες, έχουν 4-7 φορές περισσότερες πιθανότητες να πάθουν έμφραγμα του μυοκαρδίου⁴.

Η παχυσαρκία, και ειδικά το λίπος που βρίσκεται συσσωρευμένο στην περιοχή της κοιλιάς αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό δείκτη για την πλειονότητα των μεταβολικών διαταραχών, ενώ αποτελεί και σύμπτωμα ενδεχόμενης καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας. Ως εκ τούτου, η θεραπεία της παχυσαρκίας έχει πρώτη προτεραιότητα στη φροντίδα των γυναικών που πάσχουν από PCOS⁴. Έρευνες υποδεικνύουν ότι μια μικρή απώλεια σωματικού βάρους, που προσεγγίζει το 5% με 10%, συμβάλλει στη μείωση του κοιλιακού λίπους και ενισχύει την διαδικασία της ωορρηξίας, αυξάνει τα επίπεδα γονιμότητας και συμβάλλει στη μείωση των ανδρογόνων. Περίπου το 25% των γυναικών που πάσχουν από PCOS μπορούν να βελτιώσουν τη γονιμότητά τους μόνο με την απώλεια βάρους, εφόσον η απώλεια κιλών, δύναται να προκαλέσει ωορρηξία. Η μακροχρόνια διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους και η υιοθέτηση καλών και υγιεινών διατροφικών συνηθειών αποτελεί την κύρια πρόκληση στην καθημερινή θεραπευτική πρακτική⁵.

Η παροχή μιας σωστής διατροφής συστήνεται από τους ιατρούς προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Η παχυσαρκία αποτελεί έναν συνδυασμό κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και απαιτεί υπεύθυνη και ολοκληρωμένη φροντίδα. Επίσης, η σωματική άσκηση είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση της σύστασης του μυϊκού ιστού και ειδικότερα, για την πρόληψη της υποτροπής και της εκ νέου αύξησης του βάρους⁵. Βέβαια, σε αρκετές περιπτώσεις συνίσταται θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών ουσιών, πέραν της απώλειας βάρους.

Η ποιότητα ζωής των παχύσαρκων γυναικών με PCOS θίγεται καθώς οι συγκεκριμένες γυναίκες αντιμετωπίζουν κακή ποιότητα ζωής, χαμηλή αυτοεκτίμηση, ψυχικές ασθένειες, αυξημένο άγχος. Επίσης, αντιμετωπίζουν προβλήματα με τη σεξουαλική τους ζωή. Σύμφωνα με τις ίδιες τις γυναίκες, το σωματικό βάρος συνδέεται πιο στενά με την ποιότητα ζωής από την έμμηνο ρύση, τη στειρότητα και τις ενδοκρινικές παθήσεις. Το σωματικό βάρος, επίσης σχετίζεται με τα προβλήματα τριχοφυΐας και τριχόπτωσης⁶.

Συμπερασματικά, η παχυσαρκία επιδεινώνει τα κλινικά συμπτώματα και τις συνέπειες σε γυναίκες με PCOS. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα αδέρφια (αγόρια και κορίτσια) ασθενών με PCOS διατρέχουν επίσης κίνδυνο για προβλήματα ανδρογόνων και μεταβολισμού γλυκόζης, παχυσαρκία και ανωμαλίες στην κατανομή του κοιλιακού λίπους.

Στην παρούσα εργασία μελετάται η σχέση παχυσαρκίας και πολυκυστικών ωοθηκών. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, οπότε και αναζητήθηκαν πρόσφατες έρευνες συναφείς με το θέμα.

Κεφάλαιο 1: Το σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών

1.1 Εννοιολογική Προσέγγιση των Πολυκυστικών Ωοθηκών

Οι πολυκυστικές ωοθήκες συνιστούν μια διαταραχή που εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα ενώ πρόκειται για σύνθετη και ετερογενή ενδοκρινική διαταραχή. Ο όρος *Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών* (ΣΠΩ), χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1935 από τους Stein και Leventhal και για το λόγο αυτό παλαιότερα στην βιβλιογραφία αναφερόταν ως σύνδρομο Stein-Leventhal, προς τιμήν των ερευνητών που το μελέτησαν^{7,8}. Οι αιτίες εμφάνισης του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών δεν είναι απόλυτα προσδιορισμένες, εν τούτοις το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας συνηγορεί ότι πρόκειται για πρόβλημα το οποίο συνιστά έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ως πρόβλημα εντοπίζεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και συγκεκριμένα σε γυναίκες πρώιμου ή όψιμου αναπαραγωγικού σταδίου, δηλαδή γυναίκες που βρίσκονται ανάμεσα στην ηλικία των 15 έως 35 ετών. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αφορά το 10% του γυναικείου πληθυσμού. Εν τούτοις, το παραπάνω ποσοστό διαφοροποιείται αναλόγως της φυλής, εφόσον φαίνεται ότι το σύνδρομο είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο ανάμεσα στις νεαρές γυναίκες από την Ασία, όπου το ποσοστό προσεγγίζει το 52% σε αντίθεση με νεαρές γυναίκες του Δυτικού Καυκάσου, όπου το αντίστοιχο ποσοστό προσεγγίζει το 20 με 25%. Σύμφωνα με στοιχεία που διατίθεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αφορούσε περίπου 116.000.000 γυναίκες, δηλαδή ποσοστό 4%-12% το 2012 ενώ το 2020 το παραπάνω ποσοστό σχεδόν υπερδιπλασιάστηκε προσεγγίζοντας το 26%^{8,9}.

1.2 Κλινική Εικόνα

Οι πολυκυστικές ωοθήκες είναι μικροί σάκοι που αναπτύσσονται κατά μήκος της εξωτερικής πλευράς της ωοθήκης. Οι κύστες αυτές περιέχουν υγρό και πρόκειται για ωάρια που δεν έχουν ωριμάσει. Τα ωάρια αυτά ονομάζονται ωοθυλάκια και αδυνατούν να απελευθερώσουν ωάρια σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η εξέλιξη του συνδρόμου έχει ως αποτέλεσμα το τοίχωμα της ωοθήκης να αποκτά μεγαλύτερο πάχος από το φυσιολογικό. Στην περίπτωση των πολυκυστικών ωοθηκών ο αριθμός των κύστεων υπερβαίνει τις 10 ενώ αποτέλεσμα των κύστεων αυτών και του μεγαλύτερου πάχους του τοιχώματος της ωοθήκης είναι η αδυναμία απελευθέρωσης των ωριμασμένων ωοθυλακίων, διαδικασία που απαντάται με τον όρο ανωορρηξία². Αποτέλεσμα της ανωορρηξίας είναι ο μη περιοδικός εμμηνορρυσιακός κύκλος και η αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης. Στο ΣΠΩ, το επίπεδο της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) μειώνεται και αυτό εμποδίζει την ωρίμανση των ωοθυλακίων στο τελικό στάδιο. Τα μειωμένα επίπεδα FSH σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα της LH και των ανδρογόνων, κατά κύριο λόγο τεστοστερόνης, έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη στεροειδογένεση. Η παραπάνω ορμονική ανισορροπία έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του

φυσιολογικού εμμηνορυσιακού κύκλου. Οι άτακτες περίοδοι έχουν δυσμενή επίπτωση στην γονιμότητα, οπότε σε περιπτώσεις που επιδιώκεται εγκυμοσύνη, η επίτευξή της είναι δύσκολη⁷. Για το λόγο αυτό το ΣΠΩ συγκαταλέγεται στις βασικότερες και με μεγάλη συχνότητα αιτίες υπογονιμότητας¹⁰.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών περιλαμβάνουν τις άτακτες περιόδους, την υπερτρίχωση, την ακμή, την ορμονική ανισορροπία, τις αυξημένες συγκεντρώσεις συγκεκριμένων ορμονών όπως η LH, η τεστοστερόνη, η ανδροστενεδιόνη και η ινσουλίνη¹¹. Πιθανοί παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση του PCOS είναι γενικά μεταβολές στη νευροενδοκρινική λειτουργία, στεροειδογένεση, ωοθυλακιογένεση, μεταβολισμός, έκκριση ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη, λειτουργία λιπώδους κυττάρου και φλεγμονώδεις παράγοντες, που συμβάλλουν στην παθογένεση αυτής της διαταραχής.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πέραν της δυσκολίας στην επίτευξη εγκυμοσύνης, μακροπρόθεσμα φαίνεται να συμμετέχει ως παράγοντας κινδύνου στην εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών και του τραχήλου της μήτρας. Επίσης, η ενδοκρινική διαταραχή που συνοδεύει την ΣΠΩ έχει ως συνέπεια την εμφάνιση διαβήτη τύπου II, την παχυσαρκία και άλλες νόσους, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Περαιτέρω, παρατηρείται δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας, υψηλό επίπεδο χοληστερόλης (LDL) και προβλήματα στο καρδιαγγειακό σύστημα¹². Στο ΣΠΩ παρατηρείται έντονη ανισορροπία πλήθους ορμονών, όπως η αντιστροφή της αναλογίας ωχρινोटρόπου/θυλακιοτρόπου ορμόνης (LH/FSH), η ινσουλίνη, η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH), η παραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων, η κορτιζόλη, οι αυξητικές ορμόνες (GHs), η παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) και η καλσιτονίνη, διαταράσσονται σε σημαντικό βαθμό. Η ορμονική ανισορροπία έχει αντίκτυπο στην υγεία των οστών και αποτελεί προάγγελο οστεοπόρωσης. Αποτέλεσμα είναι το ΣΠΩ να συνδέεται με επιβάρυνση στην οστική λειτουργία¹³.

1.3 Συμπτωματολογία Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών

Τα συμπτώματα που προβληματίζουν είναι δυνατόν να γίνουν αντιληπτά ακόμα και με το πέρας της πρώτης περιόδου. Ενδέχεται, να περάσει ένα χρονικό διάστημα στο οποίο η έφηβη έχει ανά τακτά χρονικά διαστήματα έμμηνο ρύση και στη συνέχεια η κατάσταση να διαφοροποιηθεί. Στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μια έφηβη ή μια γυναίκα νεαρής και αναπαραγωγικής ηλικίας θα παρατηρήσει απουσία εμμήνου ρύσης ή έμμηνο ρύση η οποία δεν παρουσιάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, όπως ορίζεται φυσιολογικά. Πιο συγκεκριμένα, ένδειξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών συνιστά η καταγραφή λιγότερων από 9 περιόδους σε χρονική διάρκεια ενός έτους ή περιόδους που εμφανίζονται σε χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα των 35 ημερών. Επίσης, σε αρκετές περιπτώσεις η έμμηνος ρύση διαρκεί πολλές ημέρες και συνοδεύεται από μεγάλη απώλεια αίματος, ενώ είναι πιθανόν να συνοδεύεται και από επώδυνα συμπτώματα. Επιπλέον, σε αρκετές περιπτώσεις

λόγω αυξημένων ανδρογόνων, όπως η τεστοστερόνη, παρουσιάζεται έντονη τριχοφυΐα τόσο στο πρόσωπο όσο και στο σώμα. Η υπερβολική τριχοφυΐα συνιστά μια κατάσταση, η οποία ονομάζεται υπερτρίχωση. Σε άλλες περιπτώσεις, η συμπτωματολογία περιλαμβάνει απώλεια των μαλλιών και αλωπεκία ανδρικού τύπου. Επιπρόσθετα, στα συμπτώματα περιλαμβάνεται η ακμή και το αυξημένο σωματικό βάρος, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η έκπτωση στη γλυκόζη. Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, η εικόνα των ωοθηκών συνιστά μια εικόνα στην οποία καταγράφεται πλήθος κυστών, ενώ οι ωοθήκες ενδέχεται να είναι μεγαλύτερες από το φυσιολογικό. Εν τούτοις, εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών στο υπερηχογράφημα δεν αρκεί ώστε να γίνει διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και απαιτείται η ύπαρξη και επιπλέον συμπτωμάτων¹⁴.

Οι πολυκυστικές ωοθήκες οδηγούν μακροπρόθεσμα σε κινδύνους αντιμετώπισης και άλλων ασθενειών, όπως ο διαβήτης τύπου II, ενώ θεωρείται βέβαιο ότι το σύνδρομο επιβαρύνει την ποιότητα ζωής των γυναικών προσθέτοντας άγχος τόσο για την εικόνα του σώματος τους όσο και για την γονιμότητά τους¹⁴.

1.4 Διάγνωση Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ)

Κατά το σύνηθες, το ΣΠΩ διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας, εφόσον η περίοδος της εφηβου δεν ομαλοποιείται και μεταξύ δύο περιόδων μεσολαβεί μεγάλο χρονικό διάστημα. Ενδέχεται μια έφηβη να αμελήσει την επίσκεψη στον γυναικολόγο κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Εν τούτοις, ως νεαρή γυναίκα και εφόσον επιθυμήσει μια εγκυμοσύνη, η αδυναμία επίτευξης αυτής θα την οδηγήσει στον ιατρό. Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό, ότι είναι πιθανόν μια νεαρή γυναίκα να παραμένει επί σειρά ετών χωρίς διάγνωση ΣΠΩ, ενώ βιώνει πλήθος συμπτωμάτων του συνδρόμου. Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι πλήθος ερευνών υποδεικνύουν ότι πέραν των ετών που οι γυναίκες παραμένουν χωρίς διάγνωση, σε αρκετές περιπτώσεις ενδέχεται να πρέπει να επισκεφτούν 3 ιατρούς κατά μέσον όρο, προκειμένου να λάβουν διάγνωση πολυκυστικών ωοθηκών. Σε μια πρόσφατη έρευνα φάνηκε ότι πλέον του 1/3 των γυναικών χρειάστηκε να περιμένουν χρονικό διάστημα περισσότερο των δύο ετών προκειμένου να λάβουν διάγνωση ΣΠΩ ενώ χρειάστηκε να επισκεφτούν και περισσότερους από 3 ιατρούς. Επίσης, στις έρευνες αποτυπώνεται η ελλιπής γνώση σχετικά με το σύνδρομο, η απουσία ψυχολογικής στήριξης και συμβουλευτικής. Υπό αυτό το πρίσμα πλήθος γυναικών αναγκάζονται να καταφύγουν για πληροφορίες στο διαδίκτυο, όπου σε πολλές περιπτώσεις οι παρεχόμενες πληροφορίες δεν είναι αξιόπιστες¹⁴.

Η διάγνωση περιλαμβάνει την λήψη οικογενειακού ιστορικού, τον υπερηχογραφικό έλεγχο και την περαιτέρω εργαστηριακή αξιολόγηση, προκειμένου να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες που οδηγούν στη δημιουργία κύστεων και δίνουν την εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών.

Η διάγνωση ΣΠΩ οδηγεί σε μια κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς στην ανθρώπινη ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροφίνης (hCRH). Έτσι, οι ασθενείς

δύναται να διακρίνονται για παράδειγμα σε ασθενείς με υψηλό βασικό επίπεδο κορτιζόλης και μειωμένη απόκριση στην hCRH. Το ΣΠΩ συνιστά μια πολυπαραγοντική, σύνθετη και ετερογενή γενετική διαταραχή. Διαταραχές όπως η περίσσεια ανδρογόνων ή η απορρύθμιση της σύνθεσης ανδρογόνων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ΣΠΩ¹⁵.

1.5 Αντιμετώπιση - Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του ΣΠΩ περιλαμβάνει έρευνα των γονιδιακών τόπων που έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη του συνδρόμου. Έτσι, το γονιδίωμα, το μεταγραφικό, το πρωτέωμα και ο μεταβολισμός σε συνδυασμό με τη λεπτομερή λήψη οικογενειακού ιστορικού είναι πιθανόν να οδηγήσουν στην πρόταση στρατηγικών πρόληψης, σημείο που αποτελεί ζήτημα μείζονος σημασίας¹⁶.

Πέραν των γενετικών παραγόντων ένα πλήθος περιβαλλοντικών παραγόντων δημιουργούν προδιάθεση για την ανάπτυξη του συνδρόμου. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι κακές διατροφικές συνήθειες. Πιο συγκεκριμένα, η υπερβολική κατανάλωση ανθρακούχων αναψυκτικών και ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα, η κατανάλωση φρουκτόζης, η κατανάλωση τροφίμων με μεγάλη περιεκτικότητα σε τρανς λιπαρά οξέα, τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε ζωικό λίπος, καθώς και η κατανάλωση μη φυσικών τροφών αλλά τροφίμων που έχουν υποστεί σημαντική επεξεργασία, αποτελούν τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη PCOS. Οι διατροφικές συνήθειες που περιγράφονται παραπάνω, θεωρείται πιθανόν ότι οδηγούν σε επιπλέον βάρος, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη, παράγοντες που επίσης αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη του συνδρόμου¹⁷. Η πρόληψη περιλαμβάνει την υιοθέτηση ορθών διατροφικών συνηθειών και την ακολουθία μιας διατροφής χαμηλής σε σάκχαρα και λιπαρά. Τα συμπτώματα του συνδρόμου μειώνονται με την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, ενώ συνίσταται η κατανάλωση τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες συνδέονται με την πρόληψη της παχυσαρκίας, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το ΣΠΩ. Επιπρόσθετα, συνδυαστικά με τη σωστή διατροφή, συνίσταται και η τακτική άσκηση καθώς η ήπια σωματική άσκηση αρκετές φορές την εβδομάδα, ευνοεί την εξάλειψη της αντίστασης στην ινσουλίνη και αποτρέπει την ανάπτυξη του συνδρόμου^{18,19}.

Έτσι, το πρώτο βήμα αντιμετώπισης του συνδρόμου περιλαμβάνει τη μείωση των θερμίδων που προσλαμβάνονται, τη σωματική άσκηση και την απώλεια βάρους. Σχετικές έρευνες υποδεικνύουν ότι μείωση του σωματικού βάρους κατά 5% ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα ανδρογόνων, συγκεκριμένα τεστοστερόνης ενώ συνιστά μια συνολική βελτίωση του σώματος, βελτίωση στη σύσταση αυτού και στην πτώση των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου.

Πέραν της διατροφής, συστήνεται ιατρική θεραπεία, που αποσκοπεί στην αναστολή παραγωγής ανδρογόνων στις ωοθήκες ενώ στόχος είναι η μείωση των βιοδιαθέσιμων μορφών τους

μέσα από την ταυτόχρονη αύξηση του επιπέδου της σφαιρίνης δεσμεύουσας τις φυλετικές ορμόνες (SHBG). Η φαρμακευτική αγωγή είναι δυνατόν να περιλαμβάνει:

Α) Από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια, τα οποία χορηγούνται κατόπιν ιατρικής συνταγής σε εφήβους και ενήλικες γυναίκες, προκειμένου να βελτιωθούν τα δυσμενή συμπτώματα που αφορούν την ανωμαλία της εμμήνου ρύσεως. Τα αντισυλληπτικά χάπια (OCPs) περιέχουν οιστρογόνα που καταστέλλουν την LH, αυξάνουν την SHBG και μειώνουν την παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες. Η δράση των αντισυλληπτικών χαπιών έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης και τον περιορισμό των δερματικών εκδηλώσεων, όπως η ακμή και η υπερτρίχωση, συμπτώματα ιδιαίτερα ενοχλητικά για μια νεαρή γυναίκα. Τα αντισυλληπτικά περιέχουν και προγεστίνες, που είναι παράγωγα ανδρογόνων ορμονών και συγκεκριμένα της τεστοστερόνης²⁰.

Β) Κλομιφαίνη. Ένα εκ των φαρμακευτικών σκευασμάτων που βοηθούν στην επίτευξη ωορρηξίας, εφόσον έχει διαγνωστεί ΣΠΩ και η γυναίκα επιθυμεί μια εγκυμοσύνη, αποτελεί η κιτρική κλομιφαίνη (Clomid, Sanofi). Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του συγκεκριμένου φαρμάκου είναι αβέβαιος. Στα πρώτα στάδια χορήγησης, η δόση που χορηγείται είναι 50 mg/ημέρα για 5 ημέρες²¹. Εάν συμβεί ωορρηξία αλλά δεν καταλήξει σε εγκυμοσύνη, τα 50 mg κάθε μέρα για πέντε ημέρες συνεχίζονται σε διαδοχικούς κύκλους. Σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί ωορρηξία μετά τον πρώτο κύκλο, η δόση είναι δυνατόν να αυξηθεί στα 100 mg ημερησίως για 5 ημέρες τουλάχιστον και 30 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία θεραπείας. Παρόλα αυτά δε συστήνεται συνέχιση της θεραπείας για περισσότερο από τρεις κύκλους. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, είναι δυνατόν οι τρεις κύκλοι να γίνουν έξι, κύκλοι θεραπείας, όμως η επιμήκυνση της χρήσης πρέπει να αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή από τον επιβλέποντα ιατρό.

Σχετικές έρευνες, υποδεικνύουν ότι οι επιτυχείς κυήσεις, μετά τη χορήγηση κλομιφαίνης, προσεγγίζουν το 30%. Εν τούτοις, από το παραπάνω ποσοστό, το 20% των κυήσεων καταλήγουν σε αποβολή ή θνησιγένεια²². Η διεύρυνση των ωοθηκών, το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), οι πολύδυμες εγκυμοσύνες, οι εξάψεις, η διάταση του γαστρεντερικού (GI), το φούσκωμα και ο πόνος είναι πιθανές παρενέργειες που προκύπτουν από τη λήψη της φαρμακευτικής ουσίας.

Γ) Μετφορμίνη: Η μετφορμίνη είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ανωορρηξίας και την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από PCOS. Μεταξύ των φαρμακολογικών θεραπειών για το PCOS, τα φάρμακα που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη είναι απαραίτητα για τη διόρθωση των μεταβολικών ανωμαλιών στη ρίζα της πάθησης. Η μετφορμίνη και τα ορμονικά αντισυλληπτικά (HCs) είναι οι προτιμώμενες θεραπείες για το PCOS στους εφήβους. Η μετφορμίνη, το κύριο φάρμακο ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη, χρησιμοποιείται συχνά μόνη της ή σε συνδυασμό χαμηλής δόσης με φλουταμίδη ή με φλουταμίδη και πιογλιταζόνη (PioFluMet). Το PCOS σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία οδηγεί σε

αντισταθμιστική αύξηση της απελευθέρωσης ινσουλίνης από τα κύτταρα νησίδων του παγκρέατος για τη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης. Αυτή η δευτεροπαθής υπερινσουλιναιμία έχει ως αποτέλεσμα μια σειρά από φαινοτυπικά χαρακτηριστικά PCOS, συμπεριλαμβανομένου του υπερανδρογονισμού των ωθηκών και της μέλαινας ακάνθωσης. Αυτό μειώνει την παραγωγή SHBG. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε επακόλουθα μεταβολικά προβλήματα, όπως ο διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, η παχυσαρκία στο PCOS επηρεάζει σημαντικά τις μεταβολικές παραμέτρους στις γυναίκες με PCOS. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μετφορμίνη για ασθενείς με ΣΠΩ με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη για τους οποίους η διαχείριση του τρόπου ζωής απέτυχε. Η μετφορμίνη συνιστάται ως φάρμακο δεύτερης γραμμής για γυναίκες με PCOS και μηνιαία ανωμαλία που δεν μπορούν να λάβουν ή δεν μπορούν να ανεχθούν τη λήψη αντισυλληπτικών χαπιών²³.

Σε πρόσφατες έρευνες καθίσταται σαφές ότι η μετφορμίνη αποτελεί μια εξαιρετική επιλογή, σε σχέση με την κλομιφαίνη ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την πρόκληση ωορρηξίας. Εν τούτοις, οι πρώτες έρευνες έδωσαν θετικά αποτελέσματα σε γυναίκες μη παχύσαρκες. Στην πραγματικότητα, η μετφορμίνη έχει κάποια πιθανά πλεονεκτήματα έναντι της κλομιφαίνης, συμπεριλαμβανομένης της μη γνωστής ανεπιθύμητης επίδρασης στο ενδομήτριο, καθώς η αραίωση του ενδομητρίου είναι πιθανόν να μειώσει τη δεκτικότητα του εμβρύου. Επίσης, η χρήση μετφορμίνης δεν οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού πολύδυμων κυήσεων, σε αντίθεση με την κλομιφαίνη. Επομένως, δεν υπάρχει ανάγκη για άβολη και δαπανηρή παρακολούθηση των κύκλων πρόκλησης ωορρηξίας, παρακολούθηση η οποία απαιτεί πολλές κλινικές γονιμότητας για την κλομιφαίνη και καμία ανησυχία για μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις. Λόγω των πολυάριθμων πλεονεκτημάτων της μετφορμίνης έναντι της κλομιφαίνης, από αρκετούς ερευνητές υποστηρίζεται ότι η μετφορμίνη πρέπει να είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για την ανωορρηξία υπογονιμότητας σε μη παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Μόνο οι γυναίκες για τις οποίες η μονοθεραπεία με μετφορμίνη απέτυχε θα πρέπει να εξετάζονται για εναλλακτικές θεραπείες όπως κλομιφαίνη, λετροζόλη, λαπαροσκοπική διάτρηση ωθηκών, ενέσεις γοναδοτροπίνης και εξωσωματική γονιμοποίηση²³.

Σε πιο πρόσφατες έρευνες, φάνηκε ότι η μετφορμίνη είναι μια αποτελεσματική θεραπεία και για παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι διαφορετικές επιλογές θεραπείας, δόσεις, διάρκεια και εγγραφή πληθυσμού είναι δυνατόν να οδηγούν σε αξιοσημείωτη διακύμανση. Επομένως, πρέπει να ερμηνεύσουμε τα αποτελέσματα με προσοχή. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες με αυστηρά ερευνητικά σχέδια για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης στη θεραπεία ασθενών με PCOS, για την ανάλυση των παραγόντων κινδύνου σε υπέρβαρες γυναίκες και για τη χρήση μετφορμίνης σε μη υπέρβαρους ασθενείς με PCOS για την πρόληψη ή τη θεραπεία του PCOS καθώς και των συνεπειών του συνδρόμου^{21,24}.

Η λιραγλουτίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Είναι ένα ανάλογο του πεπτιδίου-1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκαγόνο κατά 97% και παρατηρείται δομική ομολογία με το ανθρώπινο GLP-1. Το GLP-1 είναι μια ινκρετίνη ορμόνη του εντέρου που αυξάνει την διεγερμένη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης, καταστέλλει την απελευθέρωση γλυκαγόνης, επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και μειώνει την πρόσληψη τροφής και την πείνα. Στον διαβήτη τύπου 2, η λιραγλουτίδη μειώνει σημαντικά την HbA1c και επίσης μειώνει το σωματικό βάρος²⁵. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 όχι μόνο είχαν σημαντική επίδραση στην απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, αλλά και σε παχύσαρκα άτομα χωρίς διαβήτη²⁶. Μόνο μια σύντομη δοκιμή εξέτασε την επίδραση της λιραγλουτίδης σε ασθενείς με PCOS, αποκαλύπτοντας σημαντικά καλύτερη απώλεια βάρους με λιραγλουτίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη παρά μόνο με μετφορμίνη. Επιπλέον, τα ανάλογα GLP-1 έχει βρεθεί ότι έχουν θετικό αντίκτυπο στην αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα χοληστερόλης^{25,26}. Δεδομένου ότι το PCOS είναι μια κοινή διαταραχή και ότι η απώλεια βάρους είναι κρίσιμη αλλά δύσκολο να επιτευχθεί, είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν η επίδραση στο σωματικό βάρος που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες μπορεί να αναπαραχθεί σε ένα υποσύνολο ασθενών με PCOS, ειδικά επειδή η λιραγλουτίδη δεν έχει επί του παρόντος άδεια για απώλεια βάρους. Σε αυτή τη μελέτη, εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα της λιραγλουτίδης στην απώλεια βάρους σε έναν ευρύτερο πληθυσμό ασθενών με PCOS.

Δ) Η μυο-ινοσιτόλη (MYO) και η D-χειρο-ινοσιτόλη (DCI) είναι εξαϋδροξυκυκλοεξάνια και έχουν τον ίδιο χημικό τύπο με τη γλυκόζη. Είναι τα δύο πιο άφθονα μέλη μιας οικογένειας εννέα στεροϊσομερών ινοσιτόλων και είναι ευρέως κατανεμημένα σε όλη τη φύση. Οι ινοσιτόλες, που υπάρχουν στα φρούτα και τα φασόλια, απορροφώνται στις κυτταρικές μεμβράνες ως φωσφατιδυλ-MI, πρόδρομος της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (InsP3). Το InsP3 είναι ένας δεύτερος αγγελιοφόρος για τις ορμόνες ινσουλίνη και ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, μεταξύ άλλων (FSH). Αδυναμίες στο συγκεκριμένο σύστημα είναι δυνατόν να προκαλέσουν αντίσταση ή κακή σηματοδότηση της ινσουλίνης. Αυτός είναι ο λόγος για τη χρήση ινοσιτόλων για τη θεραπεία ασθενειών αντίστασης στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)²⁷.

Σε γυναίκες με PCOS, οι ινοσιτόλες MI και DCI μπορεί να μειώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, να αυξήσουν τη λειτουργία των ωοθηκών και να μειώσουν τα επίπεδα ανδρογόνων. Ο MI έχει μια επίδραση στη λειτουργία των ωοθηκών και στην ποιότητα των ωαρίων που είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδά του στην κυκλοφορία του αίματος²⁷.

Το DCI έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο στο μεταβολισμό της ινσουλίνης. Οι ασθενείς με διαβήτη ή χαμηλή ανοχή στη γλυκόζη έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις DCI στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις του DCI στον ορό αναφέρονται να είναι χαμηλότερες σε γυναίκες με PCOS, τόσο κατά την έναρξη όσο και μετά τη χορήγηση φορτίου γλυκόζης. Σε γυναίκες με PCOS, η θεραπεία DCI

συστήνεται εφόσον έχει αναφερθεί ότι μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης, τα τριγλυκερίδια και την αρτηριακή πίεση²⁷.

Ε) Στις εναλλακτικές θεραπείες περιλαμβάνεται η απώλεια βάρους, η ήπια σωματική άσκηση τρεις φορές την εβδομάδα και η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής. Το κατά πόσο η άσκηση βοηθά στην αντιμετώπιση του ΣΠΩ, αποτελεί υπόθεση προς περαιτέρω διερεύνηση, καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί πλήθος τυχαιοποιημένων δοκιμών, προκειμένου να είναι σαφές το κατά πόσο η άσκηση δύναται να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του συνδρόμου. Εν τούτοις, η απώλεια βάρους σε συνδυασμό με την άσκηση, έχει πλήθος προτερημάτων εφόσον μειώνονται οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη. Η απώλεια βάρους πρέπει να στηρίζεται σε διατροφή με περιορισμένο αριθμό θερμίδων, ενώ η μείωση των κιλών φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα τόσο στην αναπαραγωγική όσο και στη μεταβολική δυσλειτουργία στο συγκεκριμένο περιβάλλον. Ωστόσο, σε περιπτώσεις εφήβων ή νεαρών γυναικών φυσιολογικού βάρους, ο περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης δε φαίνεται να συνεισφέρει στην επίλυση του προβλήματος²⁸.

Επίσης, στις εναλλακτικές θεραπείες συγκαταλέγεται και η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η ενεργή μορφή του φυλλικού οξέος έχει ευνοϊκές επιδράσεις στα μεταβολικά προφίλ των γυναικών με PCOS. Σε σύγκριση με 1 mg φυλλικού οξέος και ένα εικονικό φάρμακο, τα συμπληρώματα 5 mg φυλλικού οξέος βελτίωσαν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τα αποτελέσματα των τεστ χοληστερόλης σε γυναίκες με PCOS. Η μέση προγεννητική βιταμίνη περιέχει μεταξύ 600 και 1000 mcg (1 mg) φολικού οξέος ή φυλλικού οξέος, επομένως απαιτείται ένα επιπλέον συμπλήρωμα για την επίτευξη των 5 mg. Αν και υπάρχουν λίγοι κίνδυνοι που συνδέονται με τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος, συνιστάται η λήψη να πραγματοποιείται κατόπιν σύστασης του ιατρού²⁹.

Κεφάλαιο 2: Παχυσαρκία

2.1 Ορισμός

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η παχυσαρκία συνιστά ένα σοβαρό πρόβλημα το οποίο έχει ψυχολογικές και κοινωνικές προεκτάσεις, ενώ λαμβάνει ανησυχητικές διαστάσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι από το 1975 μέχρι και σήμερα, το ποσοστό του πληθυσμού που αντιμετωπίζουν πρόβλημα με το βάρος τους, είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, έχει γίνει τριπλάσιο. Το 2016, οι άνθρωποι που χαρακτηριζόντουσαν υπέρβαροι ανέρχονταν σε 1,9 δισεκατομμύρια, αριθμός που αντιστοιχεί στο 39% του παγκόσμιου πληθυσμού. Από αυτούς, τα 650.000.000, δηλαδή το 13% χαρακτηρίζονται παχύσαρκοι. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, συνιστούν νοσογόνους καταστάσεις εφόσον πλήθος ανθρώπων χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας αυτού και των επιπτώσεων που αυτό επιφέρει. Επίσης, οι άνθρωποι που καταλήγουν από ασθένειες οι οποίες απορρέουν από την παχυσαρκία είναι πολύ περισσότεροι από αυτούς που χάνουν τη ζωή τους λόγω βάρους μικρότερου από το φυσιολογικό³⁰.

Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία, ορίζεται ως το αποτέλεσμα διεύρυνσης του λευκού λιπώδους ιστούς, διεύρυνση η οποία προκαλείται από την αύξηση στον αριθμό ή την αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων. Η διεύρυνση του λιπώδους ιστού, συνεπάγεται πλήθος επιπλοκών. Προκειμένου να πιστοποιείται το κατά πόσο ένας άνθρωπος έχει κανονικό βάρος ή συνίσταται η απώλεια κιλών, υπολογίζεται ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), δείκτης ο οποίος προκύπτει από το πηλίκο της μάζας του ατόμου σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m, οπότε και προκύπτει ένας αριθμός σε kg/m^2 . Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), για τους ενήλικες ισχύει:

1. $\Delta\text{Μ}\Sigma < 18.5 \text{ kg/m}^2$: Το άτομο χαρακτηρίζεται λιποβαρές.
2. $\Delta\text{Μ}\Sigma 18.5 \text{ kg/m}^2 - 24.9 \text{ kg/m}^2$: Το άτομο χαρακτηρίζεται φυσιολογικού βάρους.
3. $\Delta\text{Μ}\Sigma 25.0 \text{ kg/m}^2 - 29.9 \text{ kg/m}^2$: Το άτομο χαρακτηρίζεται υπέρβαρο.
4. $\Delta\text{Μ}\Sigma 30.0 \text{ kg/m}^2 - 34.9 \text{ kg/m}^2$: Το άτομο χαρακτηρίζεται ως παχύσαρκο.
5. $\Delta\text{Μ}\Sigma 35.0 \text{ kg/m}^2 - 40 \text{ kg/m}^2$: Το άτομο χαρακτηρίζεται κλινικά παχύσαρκο.
6. $\Delta\text{Μ}\Sigma > 40.0 \text{ kg/m}^2$: Το άτομο χαρακτηρίζεται παθολογικά παχύσαρκο.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι ο ΔΜΣ αποτελεί έναν δείκτη παχυσαρκίας, εν τούτοις σημαντικό στοιχείο αποτελεί και η γενική εικόνα του ατόμου, σε συνδυασμό με την κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα και τη σύσταση αυτού³¹.

Σε πρόσφατες έρευνες πέραν του ΔΜΣ, γίνεται ολοένα και πιο συχνά αναφορά στην περιφέρεια μέσης που αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό δείκτη, εφόσον συνδέεται με το λίπος το οποίο συσσωρεύεται γύρω από την περιοχή της κοιλιάς. Πιο συγκεκριμένα, η περιφέρεια μέσης (WC) συνιστά έναν δείκτη κοιλιακής παχυσαρκίας και έναν δείκτη που αποκαλύπτει στοιχεία σχετικά με τη σύσταση του σώματος αλλά και την κατανομή του λίπους σε αυτό. Σε μεγάλο αριθμό ερευνών, διερευνάται η σχέση ανάμεσα σε ΔΜΣ και WC ενώ, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η

κοιλιακή παχυσαρκία ευθύνεται για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και τη μείωση του προσδόκιμου ζωής³⁰. Έτσι, για τους ενήλικες άνδρες, η ενδεικτική τιμή είναι μικρότερη των 102 cm ενώ για τις ενήλικες γυναίκες, η αντίστοιχη τιμή είναι μικρότερη των 88 cm. Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος σε συνδυασμό με τιμές περιφέρειας μέσης μεγαλύτερες από τις ενδεδειγμένες συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, διαβήτη τύπου II και προδιάθεση για ποικίλες μορφές καρκίνου³².

Στις περιπτώσεις αυξημένης περιφέρειας μέσης, η συσσώρευση λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα είναι προφανής. Εν τούτοις, η συσχέτιση του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης συνιστούν πεδίο έρευνας, εφόσον καταγράφονται περιπτώσεις που άνθρωποι με ΔΜΣ εντός των φυσιολογικών τιμών ή άνθρωποι με ελαφρά αυξημένο ΔΜΣ, οπότε και κατατάσσονται οριακά στους υπέρβαρους ανθρώπους, παρουσιάζουν αυξημένη περιφέρεια μέσης, γεγονός που υποδεικνύει αυξημένη απόθεση λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα. Ταυτόχρονα, αντικείμενο έρευνας αποτελεί και το αντίστροφο φαινόμενο κατά το οποίο άνθρωποι με αυξημένο ΔΜΣ παρουσιάζουν περιφέρεια μέσης μικρότερης των ανώτερων τιμών.

Ο συνδυασμός των δύο δεικτών, του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης, χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, εφόσον αυξημένες τιμές ΔΜΣ σε συνδυασμό με αυξημένη περιφέρεια μέσης, αυξάνουν σημαντικά τις πιθανότητες καρδιαγγειακής και καρδιομεταβολικής νόσου. Επίσης, προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις ανθρώπων με ΔΜΣ που κυμαίνεται από 20 – 25, φυσιολογικές τιμές αλλά η περιφέρεια μέσης είναι υψηλή καθώς επίσης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο³³. Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι το αυξημένο βάρος και οι επιβλαβείς επιπτώσεις αυτού, είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού δεικτών και παραγόντων οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την αντιμετώπιση των περιστατικών, προκειμένου η αντιμετώπιση να είναι η βέλτιστη και το άτομο να παραμένει υγιές³⁴.

2.2 Επιδημιολογία

Ο πληθυσμός που αντιμετωπίζει προβλήματα αυξημένου βάρους ολοένα και αυξάνεται, ως εκ τούτου η πρόληψη της παχυσαρκίας αποτελεί μια πρόκληση για τη διατήρηση της υγείας και την πρόληψη ασθενειών με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Η παχυσαρκία αυξάνει το ενδεχόμενο νοσηρότητας και θνησιμότητας από χρόνιες ασθένειες, στις οποίες περιλαμβάνονται η αναπηρία, η κατάθλιψη, ο διαβήτης τύπου II, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ορισμένες μορφές καρκίνου. Επίσης, η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία οδηγεί στα ίδια προβλήματα, αλλά με πρόωγη έναρξη, οπότε εμφανίζεται αυξημένος κίνδυνος κατά την ενήλικη ζωή. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι το οικονομικό και ψυχολογικό κόστος για την παχυσαρκία να είναι αξιοσημείωτο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση η οποία μπορεί να προβλεφθεί και να αντιμετωπιστεί εφόσον ο πάσχων λάβει την κατάλληλη καθοδήγηση και ακολουθήσει το κατάλληλο πρόγραμμα

αντιμετώπισης³⁵. Αιτία της παχυσαρκίας αποτελεί ο σύγχρονος τρόπος ζωής, στον οποίο η κατανάλωση ετοιμών γευμάτων, η κατανάλωση σνακ πλούσιων σε θερμίδες και λιπαρών και ο καθιστικός τρόπος ζωής αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες για τους οποίους ο επιπολασμός της παχυσαρκίας λαμβάνει ανησυχητικές τιμές. Επίσης, ζήτημα το οποίο αποτελεί μείζων πρόβλημα αποτελεί η αύξηση του αριθμού των παιδιών και των εφήβων που έχουν αυξημένο βάρος, πρόβλημα γνωστό ως παιδική παχυσαρκία. Η παιδική παχυσαρκία προμηνύει ένα σύνολο ασθενειών, οπότε και θίγεται το άτομο σε προσωπικό επίπεδο και στη συνέχεια το σύνολο της κοινωνίας και των συστημάτων υγείας.

Υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030, το 38% του παγκόσμιου πληθυσμού θα είναι υπέρβαρο και το 20% θα είναι παχύσαρκο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, εάν συνεχιστεί η τρέχουσα κατάσταση, το 2030 υπολογίζεται ότι η πλειοψηφία του πληθυσμού, ποσοστό που με βάση τα προηγούμενα κοσμικά πρότυπα υπολογίζεται ότι θα προσεγγίζει το 70%, θα αντιμετωπίζει πρόβλημα επιπλέον βάρους. Στις ανεπτυγμένες χώρες, τα ποσοστά παχυσαρκίας φαίνεται να έχουν μειωθεί, εν τούτοις τα ποσοστά νοσογόνου παχυσαρκίας εξακολουθούν να είναι πολύ υψηλά. Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες συνεχίζει να αυξάνεται προς τα επίπεδα των ΗΠΑ³⁶. Επίσης, οι ερευνητές που διεξάγουν έρευνα τονίζουν ότι ο ΔΜΣ δεν πρέπει να αποτελεί τον μοναδικό δείκτη στην περίπτωση της παχυσαρκίας, καθώς λίπος σε διαφορετικά σημεία του σώματος, όπως στην κοιλιακή χώρα ενδέχεται επίσης να συνδέονται με σοβαρές ασθένειες και θνησιμότητα³⁷.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη, ο αριθμός των ανθρώπων που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι έχουν αυξηθεί σε μεγάλο ποσοστό, οπότε το πρόβλημα του αυξημένου βάρους χαρακτηρίζεται πανδημία. Υπολογίζεται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 2014, οι άνθρωποι με ΔΜΣ 25-30 kg/m², οι οποίοι χαρακτηρίζονται υπέρβαροι και οι άνθρωποι με ΔΜΣ > 30 kg/m², οι οποίοι χαρακτηρίζονται παχύσαρκοι ήταν διπλάσιοι από τους ανθρώπους με φυσιολογικό βάρος³⁷. Ο επιπολασμός των ανθρώπων που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι στις Ηνωμένες Πολιτείες αυξήθηκε από το 1960 μέχρι το 1994 από 13 σε 23%, με αποτέλεσμα κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο ο επιπολασμός των ανθρώπων με αυξημένο ΔΜΣ να προσεγγίζει το 55%³⁸. Η αυξητική τάση του επιπολασμού της παχυσαρκίας συνεχίστηκε με αποτέλεσμα την ερχόμενη δεκαετία, το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων να αυξάνεται από 23% σε 32%³⁹. Το ποσοστό και η αυξητική τάση συνεχίστηκε οπότε και ο επιπολασμός προσέγγισε το 35%⁴⁰. Επίσης, κάποιοι υποπληθυσμοί φαίνεται να αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο πρόβλημα επιπολασμού σε σχέση με άλλους. Έτσι, τα ποσοστά παχυσαρκίας των έγχρωμων φαίνεται να είναι αυξημένα σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά της λευκής φυλής. Το στοιχείο αυτό δείχνει ότι είναι πιθανόν η καταγωγή να διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Επίσης, όσον αφορά το φύλο, τα ποσοστά παθογόνου παχυσαρκίας είναι ξεκάθαρα μεγαλύτερα ανάμεσα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες της ίδιας φυλής και εθνικότητας⁴¹.

Στην Ευρώπη, δεδομένα που έχουν συλλεχθεί και αντιστοιχούν στην εξαετία 1992–1998 και στην επταετία 1998–2005 από κατοίκους της Ιταλίας, του Ηνωμένου Βασιλείου, της Ολλανδίας, της Γερμανίας και της Δανίας που συμμετείχαν στην European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (EPIC) καταγράφουν την αυξητική τάση της παχυσαρκίας, αλλά με εμφανώς μικρότερη αυξητική τάση, από 13 σε 17%⁴⁰. Εν τούτοις, σύμφωνα με τις προβλέψεις, εάν συνεχιζόταν η συγκεκριμένη αύξηση τότε το ποσοστό αναμενόταν το 2015 να προσεγγίζει το 30%, ωστόσο η αύξηση ξεπέρασε το αναμενόμενο και έτσι το 2016, το ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων προσέγγισε το 39%, ποσοστό που αναφέρεται σε ενήλικους άνδρες και γυναίκες⁴².

2.3 Είδη Λιπώδους Ιστού

Η κατανόηση σχετικά με τα λιποκύτταρα και τον λιπώδη ιστό προχωρά παράλληλα με την πανδημία της παχυσαρκίας. Νέες έρευνες σχετικά με τη συμβολή του λιπώδους ιστού στη φυσιολογία και στα ενδεχόμενα προβλήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχουν προκύψει κατά την τελευταία δεκαετία, τοποθετώντας τη βιολογία των λιποκυττάρων στο επίκεντρο μιας παγκόσμιας πανδημίας μεταβολικών ασθενειών. Εκτός από τη συζήτηση για τους τύπους, τις θέσεις και τις λειτουργίες πολλών αποθηκών λιπώδους ιστού, υπό εξέταση τίθενται και οι εκκριτικές ικανότητες του λιπώδους ιστού. Όχι μόνο τα λιποκύτταρα απελευθερώνουν ενδοκρινικές ορμόνες, αλλά τα λιποκύτταρα και ο λιπώδης ιστός εκκρίνουν επίσης μια ποικιλία τελεστών, όπως εξωσώματα, miRNA, λιπίδια, φλεγμονώδεις κυτοκίνες και πεπτιδικές ορμόνες, που δρουν τόσο σε παρακρινές όσο και σε ενδοκρινικές ικανότητες οπότε και επηρεάζουν τον τοπικό και συστηματικό μεταβολισμό. Υπό διερεύνηση βρίσκεται και η διαδικασία σχηματισμού λιποκυττάρων καθώς και η προέλευση των προγονικών κυττάρων των λιποκυττάρων. Ζητήματα προς εξέταση επίσης είναι η φλεγμονή, το μεταβολικά υγιές λίπος και η επέκταση του λιπώδους ιστού⁴³.

Ιστορικά, ο λιπώδης ιστός χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, τον λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και τον καφέ λιπώδη ιστό (BAT), οι οποίοι μπορούν να διακριθούν με βάση το χρώμα. Οι φυσιολογικές διακρίσεις μεταξύ των λευκών και καφέ λιποκυττάρων που αποτελούν αυτές τις αποθήκες προκαλούν εξειδικευμένες δραστηριότητες ιστού. Ο λευκός λιπώδης ιστός, ο οποίος είναι απαραίτητος για την αποθήκευση ενέργειας, την ενδοκρινική επικοινωνία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του λιπώδους ιστού στην πλειοψηφία των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων. Αντίθετα, ο καφέ λιπώδης ιστός απαντάται στα μεταγεννητικά θηλαστικά, κατά τη διάρκεια της χειμέριας νάρκης. Ο καφές λιπώδης ιστός χρησιμοποιεί ενέργεια για να παράγει θερμότητα χωρίς ρίγη, κάτι που είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος. Οι απεικονιστικές έρευνες έχουν βρει μεταβολικά ενεργό BAT στις υπερκλειδίες και θωρακικές περιοχές ενηλίκων⁴⁴. Επί σειρά ετών επιστήμονες υποστήριζαν ότι ο καφέ λιπώδης ιστός αφορούσε τους ανθρώπους μόνο στο βρεφικό στάδιο, ενώ είναι αποδεκτό ότι οι γυναίκες διαθέτουν καφέ λιπώδη

ιστό σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους άνδρες⁴⁵. Ωστόσο, έρευνες υποδεικνύουν ότι η ύπαρξη καφέ λιπώδους ιστού στο σώμα εξαρτάται από το φύλο και είναι αντιστρόφως ανάλογο της ηλικίας και του ΔΜΣ⁴². Έχουν επίσης αναφερθεί εποχικές σχέσεις, με το ποσοστό του BAT να αυξάνεται το χειμώνα και να είναι χαμηλότερη το καλοκαίρι, είτε λόγω θερμοκρασίας είτε λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού ηλιοφάνειας στην οποία εκτίθεται το σώμα^{42,43}. Η ύπαρξη BAT συμβάλλει στην οξείδωση του λίπους ολόκληρου του σώματος και στη θερμογένεση που προκαλείται από την πρόσληψη τροφής σε υγιείς ενήλικες⁴⁶.

Τα οργανίδια των καφέ και λευκών λιποκυττάρων διαφέρουν ως προς το σχήμα, το μέγεθος και την ενδοκυτταρική δομή (Εικόνα 1). Κάθε λευκό λιποκύτταρο περιλαμβάνει ένα τεράστιο, μοναχικό σταγονίδιο λιπιδίου που ωθεί τον πυρήνα και όλα τα άλλα οργανίδια στην περιφέρεια του κυττάρου. Τα καφέ λιποκύτταρα περιέχουν πολλά σταγονίδια λιπιδίων απλωμένα σε ένα κύτταρο πιο ελλειψοειδούς σχήματος που είναι πλούσιο σε μιτοχόνδρια, τα οποία έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε σίδηρο. Ο σίδηρος προσδίδει μια καφέ απόχρωση στο κύτταρο και στο σύνολο, ο λιπώδης ιστός χρωματίζεται καφέ. Πολλά μιτοχόνδρια σε καφέ λιποκύτταρα έχουν αποσυνδεδεμένη πρωτεΐνη 1 (UCP-1), έναν μεταφορέα πρωτονίων που βραχυκυκλώνει τη βαθμίδα πρωτονίων που ευθύνεται για την αύξηση του λιπώδους ιστού και επιτρέπει την ταυτόχρονη παραγωγή θερμότητας όταν τα πρωτόνια ρέουν πίσω στη μιτοχονδριακή μήτρα⁴⁷. Τα λευκά λιποκύτταρα έχουν μεγαλύτερη ικανότητα αποθήκευσης λιπιδίων και μπορούν να επεκταθούν σε διάμετρο περίπου 100 μm , ενώ τα καφέ λιποκύτταρα συνήθως μεγαλώνουν σε μέγεθος από 15 έως 50 μm ⁴⁸.



Εικόνα 1: Σύσταση Λευκών και Καφέ Λιποκυττάρων: Τα είδη των λιποκυττάρων υποδηλώνονται με τα αντίστοιχα χρώματα. Τα λευκά, καφέ, μπεζ και ροζ λιποκύτταρα έχουν όλα την ικανότητα να αποθηκεύουν λιπίδια, αυτό είναι το βασικό τους χαρακτηριστικό. Ωστόσο, κάθε τύπος λιποκυττάρου είναι ελαφρώς εξειδικευμένος και έχει μια μοναδική διάταξη ενδοκυτταρικών οργανιδίων και προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Το Golgi και το ενδοπλασματικό δίκτυο βρίσκονται σε όλα τα λιποκύτταρα, αν και τα ροζ λιποκύτταρα έχουν μεγαλύτερη αναλογία αυτών των οργανιδίων από άλλους τύπους λιποκυττάρων.

Πρόσφατα, στα λευκά και καφέ λιποκύτταρα έχουν προστεθεί τα μπεζ και τα ροζ. Τα μπεζ λιποκύτταρα εμφανίζουν συνδυαστικές ιδιότητες τόσο των καφέ όσο και των λευκών λιποκυττάρων (Εικόνα 1) και συχνά προκύπτουν εντός του υποδόριου ιστού από ένα μοναδικό κλάσμα προλιποκυττάρων ή από τη διαφοροποίηση των υπαρχόντων λευκών λιποκυττάρων⁴⁹. Οι έρευνες γονιδιακής έκφρασης αποκαλύπτουν, ωστόσο, ότι τα μπεζ λιποκύτταρα είναι ένας διαφορετικός τύπος θερμογονικών λιποκυττάρων⁵⁰. Τα μπεζ λιποκύτταρα αρχικά παρατηρήθηκε να αναπτύσσονται ως απόκριση στην έκθεση στο κρύο σε τρωκτικά^{50,51}. Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η διαίτα, η άσκηση, τα προ- και μετά-βιοτικά, οι φαρμακευτικοί παράγοντες, τα πολυάριθμα φυτικά βιοενεργά και οι αδιποκίνες μπορούν επίσης να κάνουν τα λιποκύτταρα μπεζ, γεγονός το οποίο μπορεί να προστατεύει από την παχυσαρκία και τη σχετική μεταβολική δυσλειτουργία. Το μπεζ χρώμα των λιποκυττάρων είναι δυνατόν να προκληθεί τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους, αλλά εντοπίζεται πιο συχνά σε ποντίκια⁵².

Για πρώτη φορά το 2014, γίνεται αναφορά στα ροζ λιποκύτταρα, τα οποία αναπτύσσονται στο υποδόριο WAT εγκύων θηλυκών ποντικών κατά τις 17 – 18 ημέρες εγκυμοσύνης και επιμένουν κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτά τα λιποκύτταρα φαίνεται να αναπτύσσονται από λευκά λιποκύτταρα που αποκτούν επιθηλιακά χαρακτηριστικά για να παράγουν κυψελίδες που εκκρίνουν γάλα, προσδίδοντας μια ροζ απόχρωση στον ιστό⁵³. Τα ροζ λιποκύτταρα χαρακτηρίζονται από διαμερισματοποιημένα σταγονίδια λιπιδίων, κυτταροπλασματικές προεξοχές και αφθονία οργανιδίων όπως μιτοχόνδρια, υπεροξισώματα και τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, τα οποία είναι χαρακτηριστικά που απαντώνται στα επιθηλιακά κύτταρα. Αν και η αναστρέψιμη διαφοροποίηση φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την παραγωγή και την εξαφάνιση των ροζ λιποκυττάρων σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της γαλουχίας και μετά τη γαλουχία, είναι άγνωστο εάν εμφανίζονται ροζ λιποκύτταρα στον άνθρωπο⁵⁴. Συγκεκριμένα, η διαγραφή ενός κρίσιμου αδιοπογόνου παράγοντα μεταγραφής στο εκκριτικό επιθήλιο του μαστού προάγει ένα περιβάλλον υπέρ του όγκου του μαστού και υποδηλώνει ότι η αναστρέψιμη μετατόπιση του λευκού σε ροζ μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τη βιολογία του καρκίνου του μαστού⁵³. Ως εκ τούτου, πρόσθετη έρευνα για την πλαστικότητα των λιποκυττάρων θα μπορούσε να ανακαλύψει πιθανούς θεραπευτικούς στόχους για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, τις κλινικές της συνέπειες και τον καρκίνο.

2.4 Ορμόνες του Λιπώδους Ιστού

Λόγω της αφθονίας του, ο λιπώδης ιστός είναι ένα σημαντικό, αλλά συχνά αγνοούμενο, ενδοκρινικό όργανο. Τα κύτταρά του λιπώδους ιστού παράγουν μια αφθονία λιποκινών, οι οποίες είναι πεπτιδικές ορμόνες γνωστές και ως λιποκυτοκίνες. Σε γενικές γραμμές, διέπουν πρωτίστως τον ενεργειακό μεταβολισμό και η επίδρασή τους στην πείνα και τη συμπεριφορά σίτισης επηρεάζει τη μακροπρόθεσμη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Εκτός από το ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό, ρυθμίζουν τις ανοσολογικές δραστηριότητες και την εξέλιξη των φλεγμονωδών διαταραχών. Σημαντικές και γνωστές ορμόνες που παράγονται από το λιπώδη ιστό περιλαμβάνουν τη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και τη ρεζιστίνη. Εκτός από την παραγωγή των ορμονών που σχετίζονται άμεσα με το λιπώδη ιστό, ο λιπώδης ιστός επηρεάζει επίσης τις ορμόνες που απελευθερώνονται από άλλα ενδοκρινικά όργανα. Για παράδειγμα, ο επιπλέον λιπώδης ιστός μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου II και αθηροσκλήρωσης.

2.4.1 Λεπτίνη

Αρκετές υποθέσεις προσπαθούν να εξηγήσουν τον μηχανισμό λειτουργίας των αδιποκινών²¹. Σύμφωνα με τη λεγόμενη λιποστατική υπόθεση, ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει μόρια σηματοδότησης που επηρεάζουν τον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και τη μείωση της πρόσληψης τροφής. Η λεπτίνη υπήρξε ο πρώτος μεσολαβητής αυτού του τύπου που ανακαλύφθηκε⁵⁶.

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη 167 αμινοξέων που παράγεται από το γονίδιο *ob* (το «*ob*» προέρχεται από τα αρχικά γράμματα της λέξης «obesity»:παχυσαρκία). Ο υποδοχέας υπάρχει σε διαφορετικές μορφές, σε διάφορους ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του υποθαλάμου και των περιφερικών ιστών. Η λεπτίνη δημιουργείται κυρίως από λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού και η ποσότητα που συντίθεται συσχετίζεται με την ποσότητα του λιπώδους ιστού στο σώμα. Ως εκ τούτου, τα παχύσαρκα άτομα δημιουργούν περισσότερη λεπτίνη από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος. Εκτός από τον λευκό λιπώδη ιστό, άλλοι ιστοί παράγουν λεπτίνη σε μικρότερο επίπεδο είναι ο καφέ λιπώδης ιστός, οι σκελετικοί μύες, το στομάχι, το ήπαρ και ο πλακούντας⁵⁶.

2.4.2 Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού. Η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι σχετικά υψηλή, αρκετές τάξεις υψηλότερη σε σύγκριση με τη λεπτίνη. Η συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας του σωματικού λίπους και της παραγωγής των ορμονών αποτελεί υπόθεση προς διερεύνηση για κάθε ορμόνη ξεχωριστά. Στην περίπτωση της αδιπονεκτίνης, είναι αρνητική, γεγονός που εξηγεί γιατί οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των παχύσαρκων ασθενών είναι χαμηλότερες από αυτές των ασθενών με φυσιολογικό ΔΜΣ⁵⁶.

Υπάρχουν πολλές πολυμερικές ισομορφές της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα του αίματος (τριμερής, εξαμερής και δομές ανώτερων πολυμερών), καθεμία από τις οποίες ασκεί μια ξεχωριστή επίδραση στο σώμα. Η βασική της λειτουργία αφορά την αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη επηρεάζοντας πρωτίστως τον μεταβολισμό των σακχαριτών και των λιπιδίων. Η επίδρασή της αυξάνει τη μεταφορά και την κατανάλωση γλυκόζης στους μυς, το ήπαρ και τα λιπώδη κύτταρα και αναστέλλει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ. Η αδιπονεκτίνη προλαμβάνει ταυτόχρονα την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, ιδιαίτερα στα πρώτα της στάδια. Αποτρέπει τη μετάβαση των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και μειώνει την έκφραση των επιφανειακών κολλωδών υποδοχέων⁵⁶.

2.4.3 Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη, όπως και άλλες αδιποκίνες, ανήκει στην κατηγορία των πρωτεϊνών που παράγονται από λιποκύτταρα. Μπορεί επίσης να παραχθεί από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και η έκφρασή της ελέγχεται κυρίως από την παρουσία των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και TNF. Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η χορήγηση ρεζιστίνης μειώνει την ανοχή στη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επομένως, είναι πιθανό η αυξημένη συγκέντρωση να συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Η σχέση μεταξύ της ρεζιστίνης, της παχυσαρκίας και του διαβήτη είναι ακόμη άγνωστη και τα αποτελέσματα των πειραμάτων σε ανθρώπους ήταν αντικρουόμενα. Πιστεύεται ότι η κύρια λειτουργία του στους ανθρώπους είναι να ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις διεργασίες⁵⁶.

Κεφάλαιο 3: Συστηματική Ανασκόπηση

3.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και της παχυσαρκίας. Το ζήτημα των πολυκυστικών ωοθηκών, όπως και το ζήτημα της παχυσαρκίας συνιστούν δύο θέματα που απασχολούν ιδιαίτερα μεγάλο μέρος του πληθυσμού καθώς και το σύνολο ερευνητών και επιστημονικής κοινότητας. Το κατά πόσο η παχυσαρκία επιδεινώνει το PCOS ή το PCOS την παχυσαρκία αποτελεί ζήτημα προς διερεύνηση. Επίσης, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη ερευνών που αφορούν στη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και το κατά πόσο αυτά βοηθούν στην αντιμετώπιση του συνδρόμου ενώ μείζων ζήτημα αποτελεί και το κατά πόσο το PCOS συνιστά σύνδρομο κληρονομικό, καθώς ο καθορισμός των γενετικών παραγόντων που δηλώνουν προδιάθεση ανάπτυξης του συνδρόμου είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε στρατηγικές αντιμετώπισης που θα αποτρέπουν την ανάπτυξη του συνδρόμου.

3.2 Ερευνητικά Ερωτήματα

Από τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί στο εν λόγω πεδίο, φαίνεται να υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το ΣΠΩ, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διερεύνηση της αμφίδρομης σχέσης ανάμεσα στην παχυσαρκία και τις πολυκυστικές ωοθήκες και συγκεκριμένα το κατά πόσο η παχυσαρκία επιβαρύνει ή οδηγεί στην ανάπτυξη του συνδρόμου ή το κατά πόσο οι πολυκυστικές ωοθήκες ευθύνονται για την αύξηση του βάρους. Έτσι, το πρώτο ερευνητικό ερώτημα συνιστά στην διερεύνηση της εν λόγω σχέσης.

Το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα, αφορά το κατά πόσο η απώλεια βάρους και η υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής δύναται να βελτιώσουν τα συμπτώματα του συνδρόμου.

Το τρίτο ερευνητικό ερώτημα, αφορά την αποτελεσματικότητα της χορήγησης διατροφικών συμπληρωμάτων, στις ασθενείς με παχυσαρκία, οι οποίες παρουσιάζουν και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Τέλος, το τέταρτο ερευνητικό ερώτημα αφορά τη σχέση μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης του ΣΠΩ και της κληρονομικότητας στον πληθυσμό.

3.3 Μεθοδολογία

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση. Ως εκ τούτου λέξεις κλειδιά όπως obesity, polycysticovaries, εισήχθησαν σε μηχανές αναζήτησης και συγκεκριμένα στο Google Scholar και στο PubMed. Από τις έρευνες που προέκυψαν επιλέχθηκαν έρευνες που ικανοποιούσαν τα εξής τρία κριτήρια αναζήτησης:

1. Έρευνες δημοσιευμένες στην ελληνική και αγγλική γλώσσα

2. Έρευνες ανοιχτής πρόσβασης
3. Έρευνες με χρονολογία δημοσίευσης από το 2015 και έπειτα.
4. Έρευνες που καλύπτουν τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν από τη γράφουσα.

Για λόγους συμμετρίας, σε κάθε ερευνητικό ερώτημα επιλέχθηκαν οι τέσσερις πιο πρόσφατες έρευνες ανοιχτής πρόσβασης, με εξαίρεση το τελευταίο ερευνητικό ερώτημα, που οι διαθέσιμες έρευνες ήταν τρεις και οι λοιπές είχαν ημερομηνία δημοσίευσης προγενέστερη του 2015.

3.4 Ανασκόπηση Ερευνών

Συγγραφείς	Τίτλος	Είδος Έρευνας	Ερευνητικό Ερώτημα
Rosenberg S, (2019)	The relationship between PCOS and Obesity: Which come first?	Συστηματική Ανασκόπηση	1 ^ο
Jayanti RES, Widyaningsih V, Budihastuti RU (2022)	Correlations between Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Sleep Apnea: A Meta-Analysis	Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά - ανάλυση	1 ^ο
Luo et al, (2022)	A bibliometric and visual analysis of obesity and polycystic ovary syndrome from 2012 to 2022	Βιβλιομετρική Μελέτη	1 ^ο
Jeanes MY, Reeves S, (2017)	Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges	Μετα – ανάλυση	1 ^ο
Kataoka et al, (2017)	Weight Management Interventions in Women with and without PCOS: A Systematic Review	Συστηματική Ανασκόπηση	2 ^ο
Luo et al, (2022)	A bibliometric and visual analysis of obesity and polycystic ovary syndrome from 2012 to 2022	Βιβλιομετρική Μελέτη	2 ^ο
Dileep et al, (2021)	Effect of Weight Loss on Symptoms of Polycystic Ovarian Syndrome among Women Of Reproductive Age	Έρευνα Παρατήρησης	2 ^ο
Kim et al (2022)	Effectiveness of lifestyle motivation in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta – Analysis	Συστηματική Ανασκόπηση και Μετά - ανάλυση	2 ^ο
Rasmussen B.C., Lindenberg S	The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study	Έρευνα Παρατήρησης	2 ^ο
Calcaterra et al, (2021)	Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility	Συστηματική Ανασκόπηση	3 ^ο
Rashida et al, (2022)	Polycystic ovarian syndrome-current	Συστηματική	3 ^ο

	pharmacotherapy and clinical implications	Ανασκόπηση	
Jamilian et al, (2018)	The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome.	Έρευνα Παρατήρησης	3°
LuciusK. (2021)	Diet, Nutritional Supplements, and Botanical Medicine in Polycystic Ovary Syndrome Alternative and Complementary Therapies Vol. 27, No. 6Free	Έρευνα Παρατήρησης	3°
Guan et al., (2020)	The effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A systematic review and Meta – Analysis of Randomized Controlled Trials	Συστηματική ανασκόπηση και μετα – ανάλυση	3°
Crespo et al, (2018)	An update of genetic basis of PCOS pathogenesis review	Συστηματική ανασκόπηση	4°
DunaifA.,(2016)	1st Gene Linked to Polycystic Ovary Syndrome, the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Έρευνα Παρατήρησης	4°

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης

Στην έρευνα του Rosenberg (2019) πραγματοποιήθηκε μια κριτική αξιολόγηση της σχετικής με το θέμα βιβλιογραφίας, ενώ η έρευνα πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων EBSCO, ProQuest, καθώς και στις PubMed, MEDLINE, CINAHL, Cochrane Reviews και Sage. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση λέξεων – κλειδιά, όπως «PCOS», «παχυσαρκία», «αντίσταση στην ινσουλίνη», «αναπαραγωγική υγεία», «μεταβολικές ανωμαλίες και PCOS». Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι στην πλειονότητα των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη ανάλυση δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί αποφασιστικά εάν το PCOS προκαλούσε παχυσαρκία ή το αντίστροφο. Ωστόσο, η βιβλιογραφία αποκάλυψε ότι το PCOS μπορεί να προβλεφθεί από την παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου. Οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για PCOS από τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, αν και κορίτσια με φυσιολογικό βάρος επίσης προσβάλλονται από το σύνδρομο. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι ένας υψηλότερος ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία αύξησε την πιθανότητα διάγνωσης ολιγομηνόρροιας και PCOS στην εφηβεία. Επιπλέον, ερευνήθηκε εάν το PCOS ή τα χαρακτηριστικά του υπήρχαν σε αυτούς τους εφήβους, κάτι που θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως προγνωστικός παράγοντας της παχυσαρκίας κατηγορίας III στην ωριμότητα. Το 33% των κοριτσιών 14 ετών με ολιγομηνόρροια προβλεπόταν ότι θα είχαν παχυσαρκία κατηγορίας III σε μια δεκαετία, σε σύγκριση με το 8,4% των κοριτσιών χωρίς PCOS. Μια άλλη μελέτη ανακάλυψε PCOS στο 61,1% των παχύσαρκων κοριτσιών αλλά μόνο στο 32,2% των κοριτσιών με φυσιολογικό βάρος, υποδεικνύοντας ότι η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου. Αυτές οι έρευνες έδειξαν ότι η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και του PCOS συσχετίζονται⁵⁷.

Εκτός από το σωματικό βάρος, η υπερέκκριση ινσουλίνης μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του PCOS. Ο έγκαιρος έλεγχος της δράσης της ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ, θα μπορούσε να αποτρέψει σοβαρά μεταβολικά προβλήματα. Ερευνητές ανακάλυψαν ότι τόσο οι παχύσαρκες όσο και οι αδύνατες γυναίκες με PCOS έχουν χαμηλότερο προϊόν ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε σύγκριση με την ποσότητα ινσουλίνης που απελευθερώνεται ως απόκριση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα από υγιείς γυναίκες συγκρίσιμου βάρους. Παρόλο που δεν έχει αποσαφηνιστεί το κατά πόσο τα επιπλέον κιλά επιβαρύνουν οδηγούν στην ανάπτυξη του συνδρόμου ή το σύνδρομο οδηγεί σε επιπλέον βάρος, το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επιδεινώνει τα συμπτώματα PCOS στις γυναίκες⁵⁷.

Συμπερασματικά, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ανάπτυξη του συνδρόμου, χωρίς να είναι σαφές το αν η παχυσαρκία επηρεάζει το σύνδρομο ή το

σύνδρομο την παχυσαρκία. Το σημείο που χρήζει προσοχής και αποδείχθηκε από το σύνολο των ερευνών, δείχνει ότι από PCOS προσβάλλονται εξίσου οι νεαρές γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, όμως το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία επιδεινώνουν τα συμπτώματα του συνδρόμου.

Η έρευνα της Jayanti (2022) αποτελεί μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Οι μηχανές αναζήτησης βάσεων δεδομένων περιοδικών περιλαμβάνουν PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar και Springerlink. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση ερευνών ήταν οι λέξεις Παχυσαρκία και PCOS ή Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Τα άρθρα επιλέχθηκαν με τη χρήση διαγραμμάτων ροής PRISMA. Τα κριτήρια συμπερίληψης περιλαμβάνουν άρθρα πλήρους κειμένου με μελέτες παρατήρησης, αποτελέσματα πολυμεταβλητής ανάλυσης ως τιμές aOR και ημερομηνίες δημοσίευσης μεταξύ 2012 και 2021⁵⁸.

Το πάχος του δέρματος είναι μια βασική μέτρηση για την αξιολόγηση της κατανομής του σωματικού λίπους. Σε μια συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 49 γυναίκες με PCOS και πρόβλημα παχυσαρκίας και 40 γυναίκες μη παχύσαρκες, η ομάδα των παχύσαρκων γυναικών με PCOS έδειξε πιο εμφανή υποδόρια κοιλιακή παχυσαρκία από την ομάδα μη παχύσαρκων PCOS και την ομάδα ελέγχου παχύσαρκων. Σε άλλες έρευνες αναφέρθηκε ότι ο Δείκτης Προϊόντος Συσσώρευσης Λιπιδίων (LAP), έχει την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια για την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με PCOS. Επιπλέον, ο δείκτης LAP ήταν ανώτερος από το WC και το BMI στον προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με PCOS λόγω της απλότητάς του, ενώ ένας υψηλός δείκτης LAP αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με PCOS. Επιπρόσθετα, ο δείκτης σπλαχνικού λίπους VAI, αποτελεί ένα προγνωστικό δείκτη του διαβήτη και έρευνα έχει εστιάσει στην διερεύνηση του εν λόγω δείκτη και των ατόμων με PCOS και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο συγκεκριμένο δείκτη και τις γυναίκες με διάγνωση πολυκυστικών ωοθηκών⁵⁸.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια διαδεδομένη πάθηση που επηρεάζει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και μπορεί να οδηγήσει σε υπερανδρογονισμό, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, στειρότητα και μεταβολική ανισορροπία. Είναι ζωτικής σημασίας για τα μεταβολικά και καρδιαγγειακά αποτελέσματα η έγκαιρη και κατάλληλη διάγνωση και θεραπεία της παχυσαρκίας, η οποία συνεπάγεται και ένα πλήθος κινδύνων που σχετίζονται με μεταβολικές και καρδιαγγειακές ανωμαλίες ενώ σε συνδυασμό με το ΣΠΩ η κατάσταση επιβαρύνεται και οι συνέπειες είναι δυσμενείς⁵⁸.

Με βάση τη βάση δεδομένων του Web of ScienceCoreCollection, πραγματοποιήθηκε βιβλιομετρική μελέτη των δημοσιευμένων άρθρων στο θέμα της παχυσαρκίας και του PCOS από το 2012 έως το 2022 από τους Luo et.al, (2022). Χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα VOSviewer, εξετάστηκαν και εμφανίστηκαν στατιστικά τα δίκτυα συνεργασίας, οι τάσεις της έρευνας, οι πηγές βιβλιογραφίας, η ανάλυση παραπομπών, η ανάλυση συν-παραπομπών και η ανάλυση λέξεων-

κλειδιών. Η πλειονοψηφία των ερευνών που χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη έρευνα αφορούν τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Κίνα⁵⁹.

Η παχυσαρκία και το PCOS συχνά αλληλεπιδρούν και αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία των γυναικών. Το ζήτημα και η διερεύνηση αυτού αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης σε πλήθος ερευνών. Τα ευρήματα δείχνουν ότι εκατοντάδες περιοδικά έχουν δημοσιεύσει άρθρα σχετικά με αυτό το θέμα. Η παθοφυσιολογία, η επιδημιολογία, η διάγνωση και η θεραπεία του PCOS, καθώς και η συσχέτισή του με την παχυσαρκία, ήταν επαναλαμβανόμενα θέματα στα δέκα ερευνητικά άρθρα με τις περισσότερες αναφορές σε αυτόν τον τομέα⁵⁹.

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με πολλαπλές ασθένειες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και το ΣΠΩ. Το PCOS, το οποίο χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία ωορρηξίας, υπερανδρογονισμό και πολυκυστικές ωοθήκες, είναι μια από τις πιο διαδεδομένες ποικίλες ενδοκρινικές παθήσεις, που επηρεάζει μεταξύ 5% και 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ. Το 50% των γυναικών με PCOS είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες. Αν και η αιτία του PCOS είναι άγνωστη, η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και η υπερανδρογοναιμία (HA) παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του PCOS και στις συνέπειές του συνδρόμου. Ωστόσο, η παχυσαρκία συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με το IR και το HA. Η παχυσαρκία οδηγεί σε προβλήματα στην αναπαραγωγή, καθώς αυξάνει και την υπερϊώδη υπερινσουλιναιμία και την αντισταθμιστική παραγωγή τεστοστερόνης ενώ καταστέλλει την έκκριση γοναδοτροπίνης. Εν τω μεταξύ, η παχυσαρκία καθιστά τα κύτταρα του εγκεφάλου πιο ευαίσθητα στην ενεργοποίηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και αυξάνει το HA μέσω της αύξησης των επιπέδων ανδρογόνων των ωοθηκών. Τα συμπτώματα PCOS μπορούν να ανακουφιστούν με την απώλεια βάρους μέσω προσαρμογής του τρόπου ζωής, άσκησης, φαρμακευτικής θεραπείας ή βαριατρικής χειρουργικής. Παρά το γεγονός ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός και η πολύπλοκη σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και του PCOS είναι ακόμη άγνωστες, έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες προκειμένου να διευκρινιστεί η σχέση που τις συνδέει ενώ περαιτέρω έρευνα θα βοηθήσει στην καλύτερη προσέγγιση του ζητήματος⁵⁹.

Μια μετα-ανάλυση των Jeans&Reeves (2017) έδειξε ξεκάθαρα ότι οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες με PCOS είχαν σημαντικά χειρότερα μεταβολικά και αναπαραγωγικά αποτελέσματα σε σύγκριση με γυναίκες υγιούς βάρους με PCOS. Η έρευνα επιβεβαίωσε ότι υπάρχει αμφίδρομη συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του PCOS και υπογράμμισε ότι η υπερβολική αύξηση βάρους θα μπορούσε να αποκαλύψει μια λανθάνουσα κατάσταση PCOS. Το IR προάγει την ανάπτυξη σπλαχνικής παχυσαρκίας σε γυναίκες με PCOS, ωστόσο η επίδραση των ανδρογόνων είναι λιγότερο εμφανής. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με τα επίπεδα IR και ελεύθερης τεστοστερόνης, σε δείγμα 100 γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με διάγνωση PCOS. Επιπρόσθετα, η έρευνα έδειξε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη και όχι η παχυσαρκία λειτουργεί ως

ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των συγκεντρώσεων ελεύθερης τεστοστερόνης. Επιπλέον, από τις σχετικές έρευνες βρέθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας κεντρικού περιφερικού λίπους και των επιπέδων ανδρογόνων σε είκοσι τέσσερις γυναίκες με PCOS. Οι λεπτομέρειες για τη σύνθετη σχέση που συνδέει τα ανδρογόνα και την παχυσαρκία ξεδιπλώνονται σταδιακά. Προς το παρόν, τα λιποκύτταρα φαίνεται να είναι επιρρεπή σε υπερτροφία όταν εκτίθενται σε περίσσεια ανδρογόνων και τόσο η υπερτροφία του λιπώδους ιστού όσο και ο υπερανδρογονισμός σχετίζονται με το IR⁶⁰.

Οι έρευνες επιβεβαιώνουν ότι η απώλεια βάρους, σε ποσοστό 5% του σωματικού βάρους, βελτιώνει τα συμπτώματα PCOS σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες που έχουν προσβληθεί από PCOS. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται προκειμένου να διερευνηθεί το κατά πόσο το ΣΠΩ συνδέεται με την κοιλιακή παχυσαρκία. Δεν έχει ακόμη καθιερωθεί μια διαγνωστική διαδικασία για την κοιλιακή παχυσαρκία ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται πλήθος μεθόδων. Ο δείκτης σπλαχνικού λίπους (VAI) είναι ένας απλός υποκατάστατος δείκτης της σπλαχνικής παχυσαρκίας που χρησιμοποιεί τιμές ΔΜΣ, περίμετρο μέσης, TAG και HDL. Ο συγκεκριμένος δείκτης εισήχθη το 2010 και από τότε είναι ιδιαίτερα δημοφιλής. Ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ, οι ανθρωπομετρικές έρευνες που περιλαμβάνουν μέτρα περιφέρειας μέσης έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν συχνά μεγαλύτερη κατανομή του κοιλιακού λίπους. Το σύνολο των ερευνών συμφωνεί ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό κεντρικής παχυσαρκίας, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁶⁰.

Συνοψίζοντας, από το σύνολο των ερευνών που μελετήθηκαν προς απάντηση του πρώτου ερευνητικού ερωτήματος, προκύπτει ότι το PCOS είναι μια σύνθετη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια σειρά συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ωορρηκτική ανεπάρκεια και την υπερπαραγωγή ανδρογόνων. Από το σύνολο των ερευνών προκύπτει ότι το PCOS και η παχυσαρκία συνδέονται με την παχυσαρκία να επιβαρύνει το πρόβλημα των πολυκυστικών ωοθηκών, ωστόσο δεν είναι σαφές το κατά πόσο η παχυσαρκία οδηγεί στην ανάπτυξη του συνδρόμου ή η ανάπτυξη του συνδρόμου θέτει τις βάσεις ανάπτυξης της παχυσαρκίας. Σε κάθε περίπτωση, η μελέτη των ερευνών δείχνει ότι οι γυναίκες με PCOS, εμφανίζουν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης, επομένως μεγαλύτερα ποσοστά κοιλιακής παχυσαρκίας, με αποτέλεσμα να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μεταβολικής δυσλειτουργίας και επομένως χρειάζονται τακτική παρακολούθηση για τον κίνδυνο διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία εστιάζει κυρίως στη διαχείριση των παρουσιαζόμενων συμπτωμάτων, οι διατροφικές τροποποιήσεις που βελτιώνουν τα μεταβολικά συμπτώματα είναι επωφελείς και επιφέρουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην υγεία. Οι νεαρές γυναίκες με ΣΠΩ συνήθως παρουσιάζονται σε γιατρούς λόγω της σπάνιας εμμήνου ρύσεως ή της υπογονιμότητας. Σε αυτό το στάδιο μπορούν να ενημερωθούν σχετικά με τον αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο μεταβολικών συνεπειών του συνδρόμου, προκειμένου να κάνουν έγκαιρες και απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής και διατροφής τους⁶⁰.

Στη συστηματική ανασκόπηση των Kataoka et.al., (2017), διερευνήθηκε για πρώτη φορά η επίδραση των θεραπειών διαχείρισης βάρους σε γυναίκες με PCOS σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς PCOS. Εντοπίστηκαν 14 μελέτες σε 933 γυναίκες με σημαντική κλινική ετερογένεια σε μια σειρά παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής (διαιτητικά και μη), όπως δίαιτα, πρόγραμμα αλλαγής συμπεριφοράς σε συνδυασμό με διατροφή, δίαιτα σε συνδυασμό με μετφορμίνη, δίαιτα σε συνδυασμό με φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, δίαιτα και φάρμακο κατά της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με άσκηση, βαριατρική χειρουργική και διάφορα προγράμματα άσκησης. Συνολικά, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο βάρος στο τέλος μιας παρέμβασης ή στην αλλαγή βάρους, μεταξύ των ομάδων για πέντε από τις παρεμβάσεις που εξετάστηκαν⁶⁰.

Οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν διεξάγονται σε ερευνητικό πλαίσιο, με δομημένες παρεμβάσεις, ισοθερμιδική κατανάλωση και συχνή επαφή με εξειδικευμένο προσωπικό. Αυτό μοιάζει με πολλές δομημένες θεραπείες τρόπου ζωής, και όπως συμβαίνει με όλες τις έρευνες παρέμβασης στον τρόπο ζωής, διεξήχθη σε ερευνητικό πληθυσμό με κίνητρα⁶⁰.

Όπως συμβαίνει με οποιαδήποτε έρευνα παρέμβασης στον τρόπο ζωής, είναι πιθανό τα ευρήματά να μην αντιπροσωπεύουν τα αποτελέσματα μελετών που βασίζονται στην κοινότητα ή την αλλαγή του τρόπου ζωής, η οποία συνιστά προσωπική απόφαση. Τα μέχρι στιγμής ερευνητικά δεδομένα, δεν είναι αρκετά αξιόπιστα για να δηλώσουν οριστικά εάν δεν υπάρχει διαφορά στην επίδραση των παρεμβάσεων διαχείρισης βάρους σε γυναίκες με και χωρίς ΣΠΩ. Σε περίπτωση που αυτή η υπόθεση ισχύει θα μπορούσε να υποδεικνύει ότι η όρεξη και η αυτορρύθμιση μπορεί να είναι πιο σημαντικοί παράγοντες στη ρύθμιση του βάρους στο PCOS. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την όρεξη και την αυτορρύθμιση στις περιπτώσεις γυναικών με PCOS⁶¹.

Μετά τις ενδεικνύμενες θεραπείες, η πλειονότητα των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν παρόμοια σε γυναίκες με ΣΠΩ και σε γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Για ένα μικρό αριθμό αποτελεσμάτων υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά σε αυτά τα μέτρα στο τέλος της δοκιμής, αυτή η διαφορά ήταν επίσης εμφανής κατά την έναρξη, υποδηλώνοντας ότι θα ήταν καταλληλότερο να εξεταστεί η αλλαγή εντός της ομάδας από την αρχική τιμή στο τέλος της παρέμβασης. Αναφέρεται επίσης αλλαγές στα δευτερεύοντα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG, μεταξύ γυναικών με και χωρίς PCOS στο τέλος της έρευνας. Ωστόσο, οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν υπερανδρογονισμό και μειωμένη SHBG και οι αποκλίσεις στο τέλος της παρέμβασης είναι και πάλι πιθανόν να υπάρχουν λόγω διακυμάνσεων στην έναρξη⁶¹.

Συνοψίζοντας, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποδεικνύουν ουσιαστικές διαφορές στην απώλεια βάρους μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ και των γυναικών χωρίς ΣΠΩ όταν χρησιμοποιούνται μέτρα διαχείρισης του τρόπου ζωής ή βάρους. Επίσης, το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας δεν είναι σε θέση να αξιολογήσει τη σχετική αποτελεσματικότητα διαφορετικών μορφών θεραπειών ελέγχου βάρους και οι παρούσες δοκιμές

έχουν σημαντικούς περιορισμούς. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και περιβάλλοντα ελεύθερης διαβίωσης, είναι απαραίτητο να γίνει πρόσθετη έρευνα με μεγαλύτερα δείγματα για την αξιολόγηση ολόκληρου του φάσματος του PCOS και των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Σε αυτό το σημείο, οι συμβουλές διαχείρισης βάρους για τον γενικό πληθυσμό θα πρέπει να εφαρμοστούν σε γυναίκες με ΣΠΩ με την προσδοκία ότι οι δομημένες παρεμβάσεις θα έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, με γυναίκες που δεν έχουν διάγνωση ΣΠΩ⁶¹.

Η παχυσαρκία και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θεωρείται δεδομένο ότι συνδέονται. Στην έρευνα που διεξήγαγαν οι Luo et.al. (2022) ένας από τους σκοπούς ήταν η επισήμανση της τρέχουσας κατάστασης της έρευνας για την παχυσαρκία και το PCOS, καθώς και η διερεύνηση της τρέχουσας τάσης και των μελλοντικών προοπτικών. Με βάση τη βάση δεδομένων του Web of ScienceCoreCollection, πραγματοποιήθηκε βιβλιομετρική μελέτη των δημοσιευμένων άρθρων στο θέμα της παχυσαρκίας και του PCOS από το 2012 έως το 2022. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 2843 εγγραφές από 681 περιοδικά, δημοσιεύσεις που αντιστοιχούν σε 12307 συγγραφείς από 2942 ιδρύματα το 99 χώρες⁵⁹.

Η παχυσαρκία και το PCOS συχνά αλληλεπιδρούν και αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία των γυναικών. Ευρήματα σχετικά με την αλληλεπίδραση των δύο έχουν ως αποτέλεσμα την συγκέντρωση της προσοχής και της αναγνώρισης του ζητήματος ως ζήτημα το οποίο απαιτεί περισσότερη διερεύνηση. Τα ευρήματα δείχνουν ότι εκατοντάδες περιοδικά έχουν δημοσιεύσει άρθρα σχετικά με αυτό το θέμα. Τα 10 κορυφαία περιοδικά γυναικολογικών ζητημάτων συνεισέφεραν τα περισσότερα από ένα σύνολο 681 περιοδικών. Το Gynecological Endocrinology ήταν το περιοδικό στο οποίο σημειώνονται οι περισσότερες δημοσιεύσεις. Επίσης, το The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism ήταν το περιοδικό με τις περισσότερες αναφορές και το Endocrine Reviews είχε τον υψηλότερο μέσο όρο αναφοράς. Επιπλέον, οι τρεις δημοσιεύσεις με τον υψηλότερο μέσο όρο αναφορών μεταξύ των εγγραφών που συμπεριλήφθηκαν δημοσιεύτηκαν στα περιοδικά με την υψηλότερη κατάταξη, γεγονός που δείχνει ότι ήταν γενικά αναγνωρισμένες και άξιζαν την προσοχή των μελετητών του κλάδου. Αυτά τα αρχεία με τις κορυφαίες αναφορές, που δημοσιεύτηκαν στα Endocrine Reviews, PloSOne, Human Reproduction Update και European Journal of Endocrinology, είχαν αναφερθεί συνολικά 1853 φορές την τελευταία δεκαετία⁵⁹.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η παθοφυσιολογία, η επιδημιολογία, η διάγνωση και η θεραπεία του PCOS, καθώς και η συσχέτισή του με την παχυσαρκία, ήταν επαναλαμβανόμενα θέματα στα δέκα ερευνητικά άρθρα με τις περισσότερες αναφορές σε αυτόν τον τομέα⁵⁹.

Συνοψίζοντας από τη βιβλιομετρική και οπτική ανάλυση σχετικά με τα αρχεία παχυσαρκίας και PCOS που ανακτήθηκαν. Ο αριθμός των δημοσιεύσεων αυξήθηκε ελάχιστα και υπήρξε ευρεία συνεργασία μεταξύ εθνών και ιδρυμάτων. Σε αυτόν τον κλάδο, τα όρια της έρευνας ήταν οι συννοσηρότητες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η δεσμευτική σφαιρίνη και η βαριατρική

χειρουργική. Οι ερευνητές βοηθήθηκαν από τη βιβλιομετρική ανάλυση της βιβλιογραφίας αυτού του κλάδου στην κατανόηση των προτύπων συνεργασίας, των ερευνητικών σημείων εστίασης και των ερευνητικών συνόρων⁵⁹.

Η έρευνα των Dileep et.al, (2021) συνιστά μια αναδρομική έρευνα παρατήρησης που περιλαμβάνει 68 παχύσαρκες γυναίκες με PCOS από διάφορες κλινικές πρωτοβάθμιας φροντίδας του Dubai. Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν μόνο εάν τηρούσαν έναν υγιεινό τρόπο ζωής, είχαν λάβει μετφορμίνη (750–1.000 mg) για τουλάχιστον 3–9 μήνες και είχαν χάσει τουλάχιστον 5–10% του αρχικού σωματικού τους βάρους. Με βάση τα ιατρικά τους αρχεία, η περίοδος παρακολούθησης διήρκεσε ένα χρόνο⁶¹.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $26,1 \pm 6,5$ έτη και ο μέσος ΔΜΣ κατά την έναρξη ήταν $34,7 - 4,3 \text{ kg/m}^2$. Η κλινική εκδήλωση του PCOS που περιγράφεται πιο συχνά ήταν η ακανόνιστη έμμηνη ρύση. Με αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώνεται η θεωρία σύμφωνα με την οποία οι περισσότερες γυναίκες καταλήγουν στο γυναικολόγο με αφορμή το συγκεκριμένο σύμπτωμα. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ενός έτους, η πλειονότητα των ασθενών (80%) που έχασαν επιτυχώς βάρος (μέσος όρος απώλειας: 8,0 kg από 3 – 10 kg) ανέφεραν σημαντική κλινική βελτίωση, ενώ εκείνοι που δεν ανέφεραν καμία κλινική βελτίωση δεν είχαν σημαντική μείωση βάρους (μέσος όρος: 4,0 kg, από 2 μέχρι 5 kg). Επιπλέον, μια διάρκεια θεραπείας 9 μηνών οδήγησε σε πολύ μεγαλύτερη απώλεια βάρους από θεραπεία μικρότερης χρονικής διάρκειας. Επιπλέον, ο μόνος προγνωστικός παράγοντας που συσχετίστηκε με την κλινική βελτίωση του PCOS ήταν ο ΔΜΣ κατά την έναρξη⁶¹.

Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή ενός κατάλληλου σχεδίου φροντίδας που περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, σε συνδυασμό με χορήγηση μετφορμίνης, είναι αποτελεσματική στην επίτευξη επιτυχούς απώλειας βάρους, η οποία οδηγεί σε σημαντική βελτίωση των κλινικών χαρακτηριστικών του PCOS. Συνιστάται να διεξαχθεί πρόσθετη έρευνα για την αύξηση της γνώσης των γυναικών για το PCOS μέσω διδακτικού υλικού, εργαστηρίων και διαδικτυακών δημοσιεύσεων. Επιπλέον, οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ξεκινούν φροντίδα όσον αφορά τον τρόπο ζωής τους και την αλλαγή αυτού επικοινωνώντας με τους επαγγελματίες υγείας τους⁶¹.

Οι Kim & Lee (2022) διεξήγαγαν συστηματική ανασκόπηση αναζητώντας έρευνες σε τρεις βάσεις δεδομένων Ovid-Medline (1946 έως 18 Ιουνίου 2021), Ovid-EMBASE (1974 έως 18 Ιουνίου 2021) και Cochrane Library, (πρόσβαση στις 18 Ιουνίου 2021). Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «δείκτης μάζας σώματος», «υπέρβαρος» και «σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών». Επίσης, στις βάσεις δεδομένων εισήχθησαν οι φράσεις που σχετίζονται με την παρέμβαση "τροποποίηση τρόπου ζωής", "παρέμβαση τρόπου ζωής", "αλλαγή τρόπου ζωής", "πρόγραμμα τρόπου ζωής", "παράδειγμα διατροφής" και "παράδειγμα άσκησης"⁶².

Από το σύνολο 3093 ερευνών, οι 3012 έρευνες αποκλείστηκαν με εξέταση των τίτλων και των περιλήψεων, ακολουθούμενες από 56 μελέτες από την ανασκόπηση πλήρους κειμένου. Συνολικά 25 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση μετά τη διαδικασία επιλογής με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού⁶².

Όλες οι μελέτες που εξετάστηκαν στην τρέχουσα αξιολόγηση περιελάμβαναν άτομα με PCOS που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Το πρόγραμμα τροποποίησης του τρόπου ζωής χωρίστηκε σε δύο ομάδες: μονοθεραπεία δίαιτας ή άσκησης και θεραπεία συνδυασμού δίαιτας και άσκησης, η οποία στη συγκεκριμένη έρευνα ονομάστηκε συνδυαστική θεραπεία. Εννέα μελέτες χρησιμοποίησαν μονοθεραπεία με φαγητό, έξι μελέτες χρησιμοποίησαν μονοθεραπεία με άσκηση και δέκα μελέτες εφάρμοσαν συνδυαστική θεραπεία⁶².

Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που υποβλήθηκε σε αλλαγές στον τρόπο ζωής είχε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με βελτιωμένους εμμηνορροϊκούς κύκλους από την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, σημαντική βελτίωση υπήρξε στη συχνότητα της εμμήνου ρύσεως ή στον αριθμό των ωοθυλακίων στην ομάδα που υποβλήθηκε σε προσαρμογές του τρόπου ζωής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Διάφορες θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένων συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, ευαισθητοποιητών ινσουλίνης, αντι-ανδρογόνων φαρμάκων και υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής θεραπείας, έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με PCOS, ειδικά κατά την περίοδο που οι γυναίκες αυτές επιδιώκουν να μείνουν έγκυες. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων παρενεργειών. Τα νέα ευρήματα σχετικά με την επίδραση μόνο της προσαρμογής του τρόπου ζωής, χωρίς καμία πρόσθετη θεραπεία, στον αναπαραγωγικό δείκτη αναμένεται να δώσουν στους ασθενείς με PCOS ελπίδα σχετικά με τις προοπτικές σύλληψης. Οι ασθενείς με PCOS ανησυχούν συχνά για τη γονιμότητά τους⁶².

Αυτό το αποτέλεσμα είναι συνεπές με τις νέες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές που βασίζονται σε στοιχεία που προωθούν έναν ισορροπημένο τρόπο ζωής που αποτελείται από μια θρεπτική διατροφή και συχνή σωματική δραστηριότητα για τη θεραπεία ασθενών με PCOS. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με PCOS βασίζονται κυρίως σε μια δίαιτα περιορισμένων θερμίδων για να επιτύχουν απώλεια βάρους και πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της συμπτωματικής βελτίωσης και της απώλειας βάρους. Επιπλέον, η άσκηση με αντίσταση βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνοντας τη μυϊκή μάζα, ενώ η αερόβια άσκηση ενισχύει την αποβολή γλυκόζης ενισχύοντας τη δραστηριότητα της σύνθεσης του γλυκογόνου. Δεδομένου ότι το PCOS χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναιμία και επιδεινώνεται από την κοιλιακή παχυσαρκία, ένας συνδυασμός διατροφής και άσκησης μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία. Τέλος, η βελτίωση των αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς με PCOS επηρεάζεται σημαντικά από την προσαρμογή του τρόπου ζωής⁶².

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 150 υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες που ξεκίνησαν θεραπεία με λιραγλουτίδη σε ιδιωτική γυναικολογική και αναπαραγωγική κλινική μεταξύ Αυγούστου 2010 και Ιανουαρίου 2012. Ημερομηνία αρχικής συνταγής, ηλικία, σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας, ύψος, μείωση βάρους στην κλινική παρακολούθηση και η δόση της λιραγλουτίδης καταγράφηκαν. Όλοι οι ασθενείς διαγνώστηκαν με PCOS με βάση τα κριτήρια του Ρότερνταμ, ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και δεν κατάφεραν να χάσουν βάρος μετά από έξι μήνες θεραπείας με μετφορμίνη και τροποποίηση του τρόπου ζωής. Η παρέμβαση περιελάμβανε μια δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη χωρίς θερμιδικό περιορισμό, συμβουλές από διαιτολόγο και πρόταση για 45 λεπτά μέτριας δραστηριότητας τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα. Η μετφορμίνη χορηγήθηκε λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και συνεπώς συνεχίστηκε μετά τη χορήγηση λιραγλουτίδης. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη χρήση της λιραγλουτίδης χωρίς ετικέτα και παρείχαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις διαδικασίες μελέτης⁶³.

Η διάρκεια της θεραπείας υπολογίστηκε σε πλήρεις εβδομάδες από την ημερομηνία συνταγογράφησης έως την ημερομηνία διακοπής της θεραπείας ή την ημερομηνία της τελευταίας καταγεγραμμένης απώλειας βάρους για ασθενείς που εξακολουθούσαν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, μέχρι τη λήξη της παρέμβασης. Το αυτοαναφερόμενο σωματικό βάρος και μείωση βάρους ελήφθησαν υπόψη. Σε ασθενείς που διέκοψαν για λίγο τη θεραπεία και κέρδισαν βάρος κατά τη διάρκεια του διαλείμματος, η απώλεια βάρους υπολογίστηκε ως καθαρή απώλεια για ολόκληρη την χρονική περίοδο που πραγματοποίησαν την παρέμβαση. Η αρχική δόση ήταν 0,6 mg χορηγούμενη υποδόρια μία φορά την ημέρα. Εάν δεν υπήρχε καμία επίδραση στο βάρος (δηλαδή, δεν υπήρχε μείωση βάρους) και δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση αυξανόταν, αρχικά σε 1,2 mg και στη συνέχεια σε 1,8 mg⁶³.

Από το δείγμα των 150 γυναικών, το 81,7% των ασθενών έχασαν περισσότερο από το 5% της αρχικής μάζας σώματος. Αντίθετα, μια τυχαιοποιημένη μελέτη λιραγλουτίδης 20 εβδομάδων σε παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα έδειξε σχετική απώλεια βάρους 5% ή περισσότερο στο 61% των ατόμων που έλαβαν λιραγλουτίδη σε δόσεις που κυμαίνονταν από 1,2 έως 3,0 mg, με υψηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της υψηλότερης δόσης επιτυγχάνοντας αυτό το αποτέλεσμα. Σε μια επέκταση αυτής της έρευνας, το 64% των ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη έχασαν περισσότερο από το 5% του σωματικού τους βάρους μετά από ένα χρόνο και το 85% αυτών των ατόμων διατήρησαν αυτή την απώλεια βάρους μετά από δύο χρόνια θεραπείας⁶³.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής υποδηλώνουν ότι η λιραγλουτίδη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και τροποποίηση του τρόπου ζωής μπορεί να είναι μια βιώσιμη εναλλακτική λύση στη δίαιτα, την άσκηση και τη μετφορμίνη για την απώλεια βάρους σε γυναίκες με PCOS. Για να προσδιοριστεί η επίδραση στην απώλεια βάρους, ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παρέμβασης σε υπέρβαρες και παχύσαρκες

γυναίκες με PCOS. Είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί η θεραπευτική επίδραση της απώλειας βάρους στους αναπαραγωγικούς και μεταβολικούς δείκτες. Τέλος, απαιτείται έρευνα για την ανθεκτικότητα της επιτευχθείσας απώλειας βάρους⁶³.

Οι συγγραφείς Calterra et.al., (2021) εντόπισαν τις πιο σχετικές πρωτότυπες επιστημονικές δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα, κλινικές δοκιμές, μετα-αναλύσεις και κριτικές που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 15 χρόνια. Αυτή η έρευνα χρησιμοποίησε τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, EMBASE και Web of Science ενώ οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών», «αντίσταση στην ινσουλίνη», «υπερινσουλινισμός, υπερανδρογονισμός, παχυσαρκία», «δίαιτα», «διατροφή», «παχυσαρκία ή δίαιτα στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών», «παρέμβαση στον τρόπο ζωής», «διαταραχές εμμήνου ρύσεως», «διατροφικά προϊόντα ή ινοσιτόλη ή εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ και πολυκυστικές» «τροφές ή συμπληρώματα τροφής και αντίσταση στην ινσουλίνη».⁶⁴

Ως στρατηγική θεραπείας για την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο (MetS), η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, είτε περιέχονται στα τρόφιμα ως βιοενεργά μόρια είτε παρέχονται ως συμπληρώματα, αυξάνεται. Λόγω της ανάγκης βελτιστοποίησης της καρδιαγγειακής πρόληψης για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και λόγω των απαιτήσεων ανάπτυξης, οι έφηβοι απαιτούν ιδιαίτερη φροντίδα. Η EFSA ορίζει τα συμπληρώματα διατροφής ως «συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών ουσιών (ή άλλων ουσιών) με θρεπτική ή φυσιολογική επίδραση». Τα τελευταία χρόνια, μια σειρά από λειτουργικά τρόφιμα, βιοδραστικές χημικές ουσίες και θρεπτικά συστατικά έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία μιας ποικιλίας διαταραχών. Μεταξύ αυτών, περιέχονται η ινοσιτόλη, ενώ έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί τα άτομα με PCOS μειώνοντας την παραγωγή τριγλυκεριδίων και ενισχύοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁶⁴.

Τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά έχουν επίσης επιδείξει ευεργετικά αποτελέσματα μέσω της αλλαγής της χλωρίδας του εντέρου, επηρεάζοντας την απορρόφηση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και ενισχύοντας τα μεταβολικά αποτελέσματα. Άλλα συμπληρώματα, ειδικά το κόκκινο ρύζι μαγιάς, η βερβερίνη και η κουρκουμίνη, ήταν αποτελεσματικά στη θεραπεία του PCOS ενισχύοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη (IR). Βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα κλινικά πλεονεκτήματα στην ισορροπία της χοληστερόλης και της γλυκόζης έχουν τεκμηριωθεί, παρά την έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών για τη χρήση τέτοιων φαρμάκων στην παιδιατρική, ειδικά σε εφήβους με PCOS και τον επιπολασμό μικρού δείγματος σε τέτοιες δοκιμές. Αξίζει να σημειωθεί, ότι αρκετά από αυτά τα συμπληρώματα δεν χρησιμοποιούνται συστηματικά και λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους. Ωστόσο, έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικά ενδιαφέρουσες θεραπείες που θα διερευνηθούν σε μελλοντική έρευνα⁶⁴.

Συνοψίζοντας, το PCOS συνδέεται με σημαντική αναπαραγωγική νοσηρότητα. Η σχέση μεταξύ του IR και αυτής της ενδοκρινικής αναπαραγωγικής νόσου είναι ευρέως γνωστή. Η έγκαιρη

διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητες για την πρόληψη της ωοθηκικής ανεπάρκειας. Η χρήση των πλεονεκτημάτων της διατροφικής θεραπείας και των συμπληρωμάτων διατροφής για την αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλους παράγοντες κινδύνου μπορεί να θεωρηθεί ως προληπτικό μέτρο για την αποκατάσταση της ωορρηξίας και τη διαφύλαξη της γονιμότητας των εφήβων⁶⁴.

Επίσης, διεξήχθη μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική αναζήτηση από τους Rashidaetal., (2022) μέσω ηλεκτρονικών αναζητήσεων στις βάσεις δεδομένων PubMed, MEDLINE, GoogleScholar και CochraneLibrary χρησιμοποιώντας πολλαπλούς όρους αναζήτησης που σχετίζονται με "PCOS", "νεότερες θεραπευτικές επιλογές", "πρόσφατες εξελίξεις" λέξεις οι οποίες εισήχθησαν ως λέξεις-κλειδιά. Η ανασκόπηση περιελάμβανε τόσο προκλινικές όσο και κλινικές δοκιμές και τα άρθρα που επιλέχθηκαν περιείχαν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι εργασίες που δεν περιείχαν τεχνικές θεραπείας⁶⁵.

Μεταξύ των πιο πρόσφατων ευαισθητοποιητικών στην ινσουλίνη φαρμάκων βρίσκεται η ινοσιτόλη. Η ενσωμάτωση ινοσιτόλων στη στρατηγική θεραπείας για το PCOS έχει αποδειχθεί εξαιρετικά ωφέλιμη για την αντιμετώπιση των σχετικών ενδοκρινικών και μεταβολικών ανωμαλιών. Δύο ισομερή ινοσιτόλης, η μυο-ινοσιτόλη (MI) και η D-χειρο-ινοσιτόλη (DCI), αναδεικνύονται σε εξαιρετικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του PCOS. Το σύνολο των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη ανασκόπηση υποδεικνύουν ότι οι ινοσιτόλες δεν ενισχύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό και άλλα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Λειτουργούν ως δευτερεύοντες αγγελιοφόροι για την ινσουλίνη και μεσολαβούν στις πολλές δραστηριότητές της και στους πολλαπλούς ρόλους με τους οποίους έχει επιφορτιστεί. Επίσης, φαίνεται ότι το MI και το DCI διαδραματίζουν ξεχωριστούς ρόλους στη γένεση και τη θεραπεία του PCOS, παρά τις ομοιότητές τους. Το MI μετατρέπεται σε δεύτερο αγγελιοφόρο ινσουλίνης ινοσιτόλης φωσφογλυκάνης (IPG) (MI-IPG) που είναι απαραίτητο για την κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης, ενώ το DCI χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενός δεύτερου αγγελιοφόρου ινσουλίνης IPG (DCI-IPG) που είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό γλυκογόνου. Μειώνοντας τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα, το DCI αποκαθιστά τη φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη σε χαμηλότερη δόση. Επιπλέον, ο MI έχει τα θετικά του αποτελέσματα κυρίως στο επίπεδο της ωοθήκης, όπου είναι πολύ συγκεντρωμένος και είναι απαραίτητος για τη σηματοδότηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Τόσο ο MI όσο και ο DCI μειώνουν τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), την αναλογία LH/FSH και τα επίπεδα τεστοστερόνης στο PCOS⁶⁵.

Τέλος, από την σχετική έρευνα προέκυψε ότι στις περιπτώσεις πολυκυστικών ωοθηκών, ο MI είναι επίσης απαραίτητος για την *in vitro* γονιμοποίηση (IVF). Σε σύγκριση με ωοθυλάκια με ανώριμα και μη γονιμοποιημένα ωάρια, τα ωοθυλάκια με ώριμα και γονιμοποιημένα ωάρια έχουν μεγαλύτερο όγκο ωοθυλακικού υγρού (FF) και έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε MI. Επιπλέον, ανακαλύφθηκε μια ευνοϊκή συσχέτιση μεταξύ των ποσοτήτων του MI στο FF και της ποιότητας του

εμβρύου. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η θεραπεία με MI αύξησε την ποιότητα των ωαρίων σε κύκλους IVF/ICSI (ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος) με ασθενείς με PCOS. Σύμφωνα με μια έρευνα, η χορήγηση MI σχετίστηκε με μείωση της ποσότητας της χορηγούμενης ανασυνδυασμένης FSH (rFSH) και του αριθμού των ημερών διέγερσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο MI ενισχύει την ευαισθησία στην FSH, τη λειτουργία των ωοθηκών και την ανάπτυξη των ωαρίων⁶⁵.

Συνοψίζοντας, το PCOS είναι μια διαδεδομένη πάθηση του ενδοκρινικού συστήματος που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε σχέση με το PCOS, έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η δυσανεξία στη γλυκόζη και η δυσλιπιδαιμία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη πιστεύεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Αρκετές μελέτες συνιστούν τη χρήση νέων ή τροποποιημένων φαρμάκων για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με το PCOS. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία του PCOS επικεντρώθηκαν σε ινσιτιόλες, στατίνες, λετροζόλη και βιταμίνη D. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών συμπεριλαμβανομένων των αγωνιστών GLP-1, των αναστολέων DPP-4 και των ανταγωνιστών SGLT2 ήταν θετικά. Ωστόσο, οι δοκιμές είναι ασαφείς και απαιτείται ακόμη μεγαλύτερη κλινική έρευνα. Η προσθήκη laser και άλλων αισθητικών επεμβάσεων για την αποτρίχωση έχει βελτιώσει τη φυσική εμφάνιση αυτών των ασθενών και, κατά συνέπεια, την ποιότητα ζωής τους, καθώς είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΠΩ υποφέρουν από υπερτρίχωση. Ωστόσο, οι μελέτες για την παραδοσιακή ιατρική για τη θεραπεία του ΣΠΩ είναι διφορούμενες και τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας πρέπει να μελετηθούν διεξοδικά. Συνολικά, απαιτείται επείγοντως συνεχής και εξαντλητική έρευνα για καινοτόμες στρατηγικές στη θεραπεία του PCOS, καθώς κρίνεται απαραίτητο να ανοίξει ο δρόμος για καλύτερα θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με PCOS, που θα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής τους και να αποφευχθεί η ανάπτυξη συννοσηροτήτων.

Σε έρευνα των Jamilian et.al., (2018) διερευνήθηκε η επίδραση της βιταμίνης D και των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στο PCOS. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 50.000 IU βιταμίνης D κάθε δύο εβδομάδες για 12 εβδομάδες, ενώ η μία ομάδα λάμβανε 2000 mg ωμέγα-3 την ημέρα και η άλλη ομάδα λάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo). Έτσι, ενώ οι γονιδιακές εκφράσεις της CRP, της μηλονοδιαδεύδης (MDA), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) μειώθηκαν, μαζί με το συνολικό επίπεδο τεστοστερόνης στον ορό, μετά την ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης D και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, το συνολικό επίπεδο των αντιοξειδωτικών αυξήθηκε, γεγονός που οδήγησε στη βελτίωση των παραμέτρων ψυχικής υγείας των συμμετεχόντων⁶⁶.

Σε μια συλλογή που εξέτασε τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της παθοφυσιολογίας του PCOS, εντοπίστηκαν σημαντικοί παράγοντες ενώ τονίστηκε ότι υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και των επιπέδων ανδρογόνων ορού σε ασθενείς με PCOS. Επίσης, τα

αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η ορμόνη Anti-Müllerian (AMH) και τα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό μειώθηκαν με τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ότι ο εμμηνορροϊκός κύκλος αποκαταστάθηκε. Ομοίως, ανακαλύφθηκε ότι το επίπεδο βιταμίνης D συνδέεται αρνητικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και τη σωματική μάζα λίπους και ότι αυτές οι παράμετροι συσχετίζονται αρνητικά μεταξύ τους. Τέλος, αναφέρθηκε περαιτέρω ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D, είχε θετική επίδραση στη ψυχική υγεία των ασθενών με PCOS. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε άλλες έρευνες που έχουν προηγηθεί έχει φανεί ότι έχουν τόσο προληπτικά όσο και θεραπευτικά αποτελέσματα⁶⁶.

Συγκεκριμένες αντιοξειδωτικές ή αντιφλεγμονώδεις τροφές (κουρκουμίνη, λιναρόσπορος, κανέλα, μάραθο) και βιταμίνες (D, E) είναι επίσης μεταξύ των συμπληρωμάτων διατροφής που προτιμούν οι γυναίκες με PCOS επειδή εμποδίζουν τον σχηματισμό φλεγμονωδών κυτοκινών, αποκαθιστούν τους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς και προάγουν έλεγχο βάρους⁶⁶.

Πολλά θρεπτικά συστατικά και συμπληρώματα διατροφής έχουν διερευνηθεί για την επίδρασή τους στις γυναίκες που έχουν προσβληθεί από PCOS. Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC), το χρώμιο, η μελατονίνη, η ινσιτόλη και η βιταμίνη D αποτελούν μερικά από τα παραδείγματα. Η έρευνα της Lucius (2021) παρουσιάζει τα αποτελέσματα *in vivo* μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί με συμπληρώματα διατροφής και μη φαρμακευτικά σκευάσματα. Σε ένα μικρό τυχαίοποιημένο διπλό-τυφλό ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο πείραμα, 56 γυναίκες με PCOS και μέσο ΔΜΣ: 29 kg/m² έλαβαν τυχαία είτε 10 mg μελατονίνης ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες, προκειμένου να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος στα ορμονικά και δείκτες οξειδωτικού στρες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι γυναίκες που χρησιμοποίησαν μελατονίνη εμφάνισαν σημαντικές μειώσεις της ολικής τεστοστερόνης, της CRP υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), των επιπέδων μηλονοδιαδεύδης στο πλάσμα και της υπερτρίχωσης. Επιπλέον, η χορήγηση μελατονίνης αύξησε σημαντικά τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και τα επίπεδα GSH σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Επίσης, σε ένα επιπλέον, μικρό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλό, τυχαίοποιημένο πείραμα, 58 γυναίκες με PCOS με μέσο ΔΜΣ 27,1 και 27,8 kg/m² στις ομάδες εικονικού φαρμάκου και μελατονίνης, αντίστοιχα κατατάχθηκαν τυχαία να καταναλώσουν 10 mg μελατονίνης τη νύχτα ή ένα εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η μελατονίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα.

Επιπρόσθετα, σε μια διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, 111 γυναίκες με PCOS με μέσο ΔΜΣ: 28 kg/m² χωρίστηκαν σε μία από τις τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκαν 2000 mg MYO - ινσιτόλης δύο φορές την ημέρα με φολικό οξύ, σε μη καθορισμένη δόση. Η δεύτερη ομάδα έλαβε 500 mg DCI δύο φορές την ημέρα, μαζί με φολικό οξύ, βιταμίνη B12 και μαγγάνιο και πάλι, σε δόσεις απροσδιόριστες. Ο τρίτος συμμετέχων έλαβε μια εικονική πολυβιταμίνη δύο φορές

την ημέρα, χωρίς φολικό οξύ, βιταμίνη B12 και μαγγάνιο. Η παρέμβαση στις συμμετέχουσες διήρκησε 6 μήνες.

Στο τέλος της μελέτης, το 64% των γυναικών στην ομάδα MYO και το 62% των γυναικών στην ομάδα DCI είχαν βελτιωμένη κανονικότητα της εμμήνου ρύσεως. Το 59% των ατόμων στην ομάδα MYO και το 63% των ατόμων στην ομάδα DCI παρουσίασαν βελτίωση της ακμής. Καμία από τις ομάδες δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την υπερτρίχωση. Και στις δύο ομάδες MYO και DCI, τα επίπεδα DHEA, DHEA-S και ελεύθερης τεστοστερόνης μειώθηκαν σημαντικά. Επιπλέον, οι ομάδες MYO και DCI εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις σε TG, TC και ινσουλίνη ορού.

Αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν εξετάσει την επίδραση του MYO και της μετφορμίνης σε μια σειρά από αποτελέσματα που σχετίζονται με το PCOS στις γυναίκες. Ο Fruzzetti et.al. τυχαιοποίησε 50 γυναίκες με PCOS είτε σε MYO 4000 mg ημερησίως ή μετφορμίνη 1500 mg ημερησίως για έξι μήνες και διαπίστωσε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώθηκε παρόμοια και στις δύο ομάδες. Παρόμοια πτώση του ΔΜΣ και βελτίωση της μηνιαίας κανονικότητας παρατηρήθηκε σχεδόν στα μισά από τα άτομα, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Όχι μόνο είναι εξαιρετικά διαδεδομένο το PCOS, αλλά σχετίζεται επίσης με σημαντικά διασπαστικά συμπτώματα, όπως ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως, στειρότητα και υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής σε γυναίκες με PCOS. Η απώλεια βάρους συνιστάται ως η κύρια θεραπεία σε ασθενείς με PCOS και, επομένως, η προσαρμογή της διατροφής και του τρόπου ζωής μπορεί να είναι πολύ σημαντική. Ένα πρόγραμμα διατροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες έχει πολλά οφέλη σε γυναίκες με PCOS και, σημαντικότερο, μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του IR που βρίσκεται σε αυτήν την πάθηση. Τα συμπληρώματα διατροφής ή τα βοτανικά φάρμακα που μπορούν να διερευνηθούν περιλαμβάνουν NAC, χρώμιο, μελατονίνη, ινοσιτόλη, βιταμίνη D, εκχύλισμα σπόρων τριγωνέλλας και κουρκουμίνη.

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα – ανάλυση των Guan et. al., (2020) σκοπός ήταν η διερεύνηση της δράσης της μετφορμίνης σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. Από τη μελέτη των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν προέκυψε ότι η μετφορμίνη μπορεί να μειώσει τον δείκτη μάζας σώματος, την περίμετρο μέσης, τα επίπεδα FSH, LH, LDL χοληστερόλης και τεστοστερόνης σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS. Ωστόσο, δεν υπήρξε βελτίωση στα επίπεδα ινσουλίνης, τα οποία μετρήθηκαν μετά από ώρες νηστείας. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα συνηγορούν ότι η μετφορμίνη μπορεί να είναι το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό για PCOS σε υπέρβαρες γυναίκες, σύμφωνα με τα τρέχοντα ευρήματα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος, της περιφέρειας της μέσης και της LDL χοληστερόλης μπορεί να είναι το άμεσο αποτέλεσμα της ρύθμισης της παραγωγής στεροειδών στις ωοθήκες από τη μετφορμίνη. Η μετφορμίνη έχει φθίνουσα επίδραση στην FSH σε υπέρβαρα άτομα PCOS, σύμφωνα με την έρευνά μας. Μπορεί να θεωρηθεί ως ανώμαλη γοναδοτροφική έκκριση σε γυναίκες με υπέρβαρα PCOS, με αποτέλεσμα μη φυσιολογική

έκκριση FSH. Η αντιανταπαραγωγική δράση της μετορμίνης βοηθά στην αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος. Η εκτροπή της ινσουλίνης σχετίζεται στενά με την εμφάνιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη θα οδηγήσει σε υπερινσουλιναιμία, η οποία επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των υποδοχέων των ωοθηκών, αναστέλλει την πρωτεΐνη που δεσμεύει την ινσουλίνη και την πρωτεΐνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου και απελευθερώνει τεστοστερόνη ενώ αυξάνει τα ανδρογόνα των ωοθηκών. Επομένως, η μετορμίνη χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης και την επίτευξη της επιθυμητής βελτίωσης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Αυτό το εύρημα συνάδει με τις διεθνείς συστάσεις για τη θεραπεία υπέρβαρων και ασθενών ενηλίκων και υπέρβαρων ατόμων. Επιπρόσθετα, η μετορμίνη έχει λιγότερες παρενέργειες, είναι ασφαλέστερη και συνιστάται για θεραπεία με PCOS. Τα ενδοκρινικά προβλήματα μπορεί να προκαλέσουν στειρότητα, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές υπέρβαρων γυναικών με PCOS. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η μετορμίνη έχει ρυθμιστική επίδραση στις σεξουαλικές ορμόνες PCOS σε παχύσαρκες γυναίκες, μπορεί να διεγείρει την έκκριση ωχρινοτρόπου ορμόνης, να προκαλέσει ωορρηξία και να βελτιώσει τον εμμηνορροϊκό κύκλο των ασθενών. Επιπλέον, ρυθμίζει την έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Ορισμένες έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι η ανώμαλη αντίληψη με υπερηχογράφημα ωοθηκών σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συνδέεται άμεσα με τα επίπεδα τεστοστερόνης. Μελέτες έχουν επίσης αποδείξει ότι τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης μπορούν να βελτιώσουν επιτυχώς την υπερανδρογοναιμία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) σε παχύσαρκες γυναίκες, καθώς και να βελτιώσουν τα κλινικά συμπτώματα όπως η υπερβολική τριχοφυΐα, η μαύρη ακανθίωση και η ακμή²⁴.

Η έρευνα των Crespa et.al, (2018) ασχολήθηκε με την κληρονομικότητα του συνδρόμου. Από το 1968, οι έρευνες έχουν αποκαλύψει έναν σημαντικό γενετικό παράγοντα που συμβάλλει στη γένεση του PCOS. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με PCOS έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να επηρεαστούν από την πάθηση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο Kahsar-Miller, ερεύνησε συγγενείς πρώτου βαθμού 93 ασθενών με PCOS και διαπίστωσε ότι το 35% των μη εμμηνοπαυσιακών μητέρων και το 40% των αδελφών προσβλήθηκαν επίσης. Εξετάζοντας μια μεγάλη δίδυμη κοόρτη από 1332 μονοζυγωτικές και 1873 διζυγωτικές δίδυμες αδελφές, οι Vink και Cols εντόπισαν μια ισχυρότερη συσχέτιση για PCOS σε μονοζυγωτικά σε σύγκριση με διζυγωτικά δίδυμα. Αυτή η μελέτη αποκάλυψε ότι το γενετικό συστατικό συμβάλλει στο 70% περίπου της αιτιολογίας του PCOS. Επομένως, το PCOS είναι μια περίπλοκη γενετική ασθένεια με υψηλά ποσοστά κληρονομικότητας και ποικίλες εκδηλώσεις. Επιπλέον, οι μελέτες που βασίζονται σε πιθανά γονίδια για PCOS δεν ήταν επιτυχείς. Μελέτες που περιλαμβάνουν περισσότερα από 100 πιθανά γονίδια, ειδικά εκείνα που σχετίζονται με τον ανταπαραγωγικό άξονα, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη χρόνια φλεγμονή δεν έχουν δείξει σταθερά αποτελέσματα. Η έλλειψη συνέπειας μεταξύ των ερευνών

είναι δυνατόν να προέρχεται από το μικρό μέγεθος δείγματος, τη φαινοτυπική ετερογένεια μεταξύ των ασθενών, την ανεπαρκή ομάδα ελέγχου, την έλλειψη αντιστοίχισης συννοσηρότητας (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη) ή τον περιορισμό μόνο σε μία ή δύο παραλλαγές που προσδιορίζονται γονότυποι σε κάθε γονίδιο ενδιαφέρον αντί για ολόκληρο το γονίδιο⁶⁷.

Η μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS: GenomeWide – AssociationStudies) είναι μια πιο σύγχρονη γονιδιωματική τεχνική για την κατανόηση της γενετικής των περίπλοκων διαταραχών. Αυτή η τεχνική σαρώνει το γονιδίωμα για παραλλαγές μεμονωμένων νουκλεοτιδίων που εμφανίζονται πιο συχνά σε άτομα με μια συγκεκριμένη ασθένεια παρά σε άτομα χωρίς τη νόσο. Στόχος είναι να αποκαλυφθούν γενετικοί παράγοντες κινδύνου για επικρατούσες ασθένειες. Δύο GWAS που διεξήχθησαν σε γυναίκες της Κίνας εντόπισαν 11 σημεία, που αποτελούνταν από 17 SNPs, με υψηλό συνδεδεμένο κίνδυνο για PCOS. Αυτά τα δεδομένα επαληθεύτηκαν σε Καυκάσιους, επιβεβαιώνοντας την παρουσία 12 από τις 17 παραλλαγές με την ίδια επίδραση κινδύνου, αποδεικνύοντας ότι διαφορετικοί πληθυσμοί έχουν παρόμοιο γενετικό προφίλ κινδύνου. Ωστόσο, ο επιπολασμός των αλληλόμορφων κινδύνου ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των πληθυσμών⁶⁸.

Οι τεράστιες γενετικές δυνατότητες που προτείνονται από το GWAS μπορεί να σχετίζονται με τη φαινοτυπική ποικιλοότητα. Ωστόσο, αυτοί οι τόποι που βρέθηκαν μέσω GWAS μέχρι στιγμής αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10% της κληρονομικότητας του PCOS. Ο λόγος πίσω από την μεγάλης κλίμακας έρευνα αλληλουχίας GWAS αποτελεί η πεποίθηση ότι «*η κοινή ασθένεια σχετίζεται με κοινές παραλλαγές*», με την υπόθεση ότι οι συχνές ασθένειες σχετίζονται με παραλλαγές που εμφανίζονται σε περισσότερο από 1-5% του πληθυσμού. Οι έρευνες GWAS επιτρέπουν τον εντοπισμό ενός τεράστιου αριθμού γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με πολύπλοκες ασθένειες βάσει αυτής της προσέγγισης. Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των παραλλαγών μόνες τους ή σε συνδυασμό προσδίδουν μικρές αυξήσεις κινδύνου (1,1-1,5 φορές). Οι παραλλαγές με χαμηλότερη συχνότητα και μεγαλύτερο μέγεθος πρόσκρουσης που δεν καλύπτονται από το GWAS ενδέχεται να ευθύνονται για το έλλειμμα στην κληρονομικότητα που διαπιστώθηκε χρησιμοποιώντας αυτήν τη μέθοδο⁶⁸.

Επιπλέον, οι σχέσεις μεταξύ των παραλλαγών κινδύνου PCOS και των διαφόρων συμπτωμάτων PCOS, όπως τα επίπεδα τεστοστερόνης, η υπερινσουλιναιμία και το σχήμα των ωοθηκών δεν μπορούσαν να εξεταστούν με σαφήνεια. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αυτές οι παραλλαγές συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου είναι το επόμενο βήμα στην εποχή της γονιδιωματικής⁶⁸.

Η μελέτη του Dunaif περιελάμβανε 62 νοικοκυριά με τουλάχιστον μία κόρη αναπαραγωγικής ηλικίας με PCOS. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια οικογενειακή γονιδιωματική ανάλυση για να προσδιορίσουν ποια γονίδια μπορεί να εμπλέκονται στο PCOS. Στη μελέτη, οι ερευνητές συμπεριέλαβαν γενετικές πληροφορίες τόσο από γονείς όσο και από κόρες που δεν είχαν προσβληθεί

από PCOS. Σχεδόν στο πενήντα τοις εκατό των οικογενειών, ένα απαραίτητο γονίδιο για τη ρύθμιση της παραγωγής τεστοστερόνης περιελάμβανε ασυνήθιστες γενετικές παραλλαγές. Και η αυξημένη τεστοστερόνη είναι η πιο σημαντική ανωμαλία στις γυναίκες με PCOS⁶⁹.

Μια ασυνήθιστη γενετική παραλλαγή ανακαλύφθηκε στο γονίδιο DENND1A. Ο Dunaif δήλωσε ότι οι ιδιαίτερες αλλαγές σε αυτό το γονίδιο διέφεραν από οικογένεια σε οικογένεια. Το γονίδιο συμβάλλει στη σύνθεση τεστοστερόνης στις ωοθήκες, η οποία είναι μία από τις ορμονικές διαταραχές που σχετίζονται με το PCOS⁶⁹.

Σύμφωνα με τον ίδιο, οι ερευνητές εξετάζουν γενετικές παραλλαγές για να προσδιορίσουν πώς επηρεάζουν την κανονική λειτουργία του γονιδίου. Μόλις οι επιστήμονες καταλάβουν πώς επηρεάζεται το γονίδιο, συνέχισε, μπορούν να αρχίσουν να εξετάζουν το ενδεχόμενο τροποποίησης του γονιδίου⁶⁹. Ο Dunaif έδειξε ότι αυτή η γενετική μετάλλαξη θα μπορούσε να είναι χρήσιμο διαγνωστικό για την έγκαιρη ανίχνευση του PCOS.

Ο εντοπισμός αυτής της γενετικής μετάλλαξης σε τόσες πολλές οικογένειες θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός εξειδικευμένου τεστ που θα επέτρεπε στις γυναίκες να ελέγχονται νωρίς στη ζωή τους, πρόσθεσε ο Σίνγκερ. Γνωρίζοντας ότι το PCOS σε μικρότερη ηλικία μπορεί να προσφέρει στις γυναίκες επιλογές. Εάν μια γυναίκα δεν προσπαθεί να αποκτήσει μωρό, πρόσθεσε, ο έλεγχος των γεννήσεων χαμηλής δόσης είναι μια θεραπεία για το PCOS. Επιπλέον, ορισμένες νεαρές γυναίκες που ανησυχούν για μελλοντική υπογονιμότητα λόγω PCOS μπορεί να επιλέξουν να καταψύξουν τα ωάρια τους.

Συμπεράσματα

Από την μελέτη των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν και αφορούν στο πρώτο ερευνητικό ερώτημα προκύπτει ότι υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την ανάπτυξη του ΣΠΩ. Ωστόσο, ο τρόπος αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός προς το παρόν. Από τη μελέτη των συναφών ερευνών προκύπτει ότι οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με PCOS και είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες είναι σαφώς περισσότερες από τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους. Το ΣΠΩ σε συνδυασμό με το επιπλέον βάρος, οδηγούν στην αύξηση της LDL χοληστερόλης, στη μείωση της HDL, στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες με PCOS έχουν σαφώς αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης διαβήτη τύπου II.

Στους τρόπους αντιμετώπισης των συμπτωμάτων, η απώλεια βάρους καθίσταται πρωταρχικό ζήτημα καθώς ακόμα και μια μικρή απώλεια της τάξης του 5% με 10% του σωματικού βάρους είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ωρίμανση των ωοθηλακίων και επίτευξη ωορρηξίας και τακτικότερης εμμήνου ρύσεως. Εν τούτοις, η απώλεια βάρους δεν βοηθά στην αντιμετώπιση άλλων συμπτωμάτων του συνδρόμου, όπως είναι η ακμή και η υπερτρίχωση ή η αλωπεκία ανδρικού τύπου.

Επιπρόσθετα, η ευαισθησία στην ινσουλίνη και όχι η παχυσαρκία λειτουργεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των συγκεντρώσεων ελεύθερης τεστοστερόνης, ενώ οι σχετικές έρευνες έδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας κεντρικού περιφερικού λίπους και των επιπέδων ανδρογόνων σε είκοσι τέσσερις γυναίκες με PCOS. Οι λεπτομέρειες για τη σύνθετη σχέση που συνδέει τα ανδρογόνα και την παχυσαρκία ξεδιπλώνονται σταδιακά. Εν τούτοις, θεωρείται βέβαιο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι γυναίκες με PCOS οδηγεί στην συσσώρευση λίπους στη περιοχή της κοιλιάς και συνδέεται με την αύξηση του σπλαχνικού λίπους, το οποίο αποτελεί δυσμενή δείκτη για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Οι νεαρές γυναίκες επισκέπτονται τον ιατρό εφόσον η περίοδος τους δεν ομαλοποιείται. Ακόμα και στις περιπτώσεις που οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με PCOS έχουν φυσιολογικό βάρος, η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να τις οδηγήσει στις απαραίτητες αλλαγές του τρόπου διατροφής και στην εισαγωγή άσκησης στη ζωή τους, προκειμένου και στο μέλλον να αποφύγουν την πρόσληψη περιττών κιλών που επιβαρύνουν και τα συμπτώματα του συνδρόμου και την υγεία συνολικά.

Όσον αφορά τη διαχείριση του βάρους στις περιπτώσεις υπέρβαρων ή παχύσαρκων γυναικών με ή χωρίς PCOS, καθίσταται σαφές ότι σε ελεγχόμενο περιβάλλον συμμετοχής σε προγράμματα αλλαγής του τρόπου ζωής, όπου περιλαμβάνονται κίνητρα, τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζουν μεγάλες διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες γυναικών. Ωστόσο, οι ερευνητές εκφράζουν αμφιβολίες για το κατά πόσο αυτά τα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα για το σύνολο του πληθυσμού,

ενώ η έρευνα έχει σημασία προκειμένου να φανεί το κατά πόσο το PCOS επηρεάζει τη ρύθμιση της όρεξης και επομένως, οδηγεί στην αύξηση του βάρους.

Στην περίπτωση του ΣΠΩ, η απώλεια κατά μέσο όρο 8 kg είναι δυνατόν να βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό τα συμπτώματα του συνδρόμου, ενώ η μικρή απώλεια της τάξεως των 4 kg δεν οδηγεί στο ίδιο θετικά αποτελέσματα. Η απώλεια βάρους σε συνδυασμό με λήψη μετορμίνης, δίνει θεαματικά αποτελέσματα τόσο όσον αφορά τη μείωση του βάρους όσο και όσον αφορά την βελτίωση των εμμηνορυσιακών κύκλων.

Πέραν της σωστής διατροφής, της συχνής άσκησης και του ελέγχου του βάρους, τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωοθηκών είναι δυνατόν να βελτιωθούν σε σημαντικό βαθμό με τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής. Για παράδειγμα, η ινοσιτόλη, έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί τα άτομα με PCOS μειώνοντας την παραγωγή τριγλυκεριδίων και ενισχύοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι απαραίτητες για την πρόληψη της ωοθηκικής ανεπάρκειας, στην περίπτωση του συνδρόμου. Η χρήση των πλεονεκτημάτων της διατροφικής θεραπείας και των συμπληρωμάτων διατροφής για την αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλους παράγοντες κινδύνου μπορεί να θεωρηθεί ως προληπτικό μέτρο για την αποκατάσταση της ωορρηξίας και τη διαφύλαξη της γονιμότητας των νέων γυναικών. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η συνεχής έρευνα για την εύρεση νέων καινοτόμων στρατηγικών στη θεραπεία του PCOS, είναι απαραίτητη, καθώς κρίνεται απαραίτητο να ανοίξει ο δρόμος για καλύτερα θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με PCOS, που θα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής τους και θα αποφεύγουν την ανάπτυξη άλλων νοσημάτων, που συνδέονται με το αυξημένο βάρος, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον διαβήτη τύπου II.

Στα συμπληρώματα διατροφής προστίθενται και η βιταμίνη D, τα αυξημένα επίπεδα της οποίας δεν ευνοούν την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχει θετική επίδραση στην ψυχική υγεία αυτών που διαγιγνώσκονται με PCOS ενώ και άλλες αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις τροφές, όπως η κουρκουμίνη, ο λιναρόσπορος, η κανέλα, το μάραθο και οι βιταμίνες (D, E) είναι επίσης μεταξύ των συμπληρωμάτων διατροφής που προτιμούν οι γυναίκες με PCOS επειδή εμποδίζουν τον σχηματισμό φλεγμονωδών κυτοκινών, αποκαθιστώντας τους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς και βοηθώντας στον έλεγχο του βάρους.

Επιπλέον, ενισχυτική δράση φαίνεται να έχει και η μελατονίνη, ενώ και άλλα συμπληρώματα όπως το μαγγάνιο, το φολικό οξύ, η βιταμίνη B12 έδειξαν ότι βοηθούν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου με τα επίπεδα ανδρογόνων να μειώνονται σημαντικά, ενώ και η έμμηνος ρύση ήταν πιο συχνή.

Οι έρευνες που μελετήθηκαν σχετικά με την κληρονομικότητα, δείχνουν ξεκάθαρα ότι σε περίπτωση που άτομο μέσα στην οικογένεια έχει πολυκυστικές ωοθήκες οι πιθανότητες για την κόρη ή την αδελφή να αποκτήσουν πολυκυστικές ωοθήκες είναι αυξημένες, ενώ έχουν κωδικοποιηθεί συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες. Σε περίπτωση που στην οικογένεια υπάρχει γυναίκα με PCOS,

είναι δυνατόν να πραγματοποιείται ένας προληπτικός γονιδιακός έλεγχος προκειμένου να ελέγχεται το εκάστοτε άτομο και να αποσαφηνίζεται το κατά πόσο ενδέχεται ή όχι να αναπτύξει το σύνδρομο στο μέλλον. Στις περιπτώσεις που η απάντηση είναι θετική, το άτομο και υπό την κατεύθυνση ειδικών, μπορεί να προχωρήσει στην αλλαγή του τρόπου ζωής, στην συχνή άσκηση και στη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής που θα αποτρέψουν ή καθυστερήσουν την έναρξη του συνδρόμου.

Τέλος, από τη μελέτη της βιβλιογραφίας αλλά και των σχετικών ερευνών φαίνεται ότι απαιτείται συνεχής έρευνα προκειμένου να προσεγγιστεί το ζήτημα του ΣΠΩ περαιτέρω και να γίνουν κατανοητές οι αιτίες που οδηγούν σε αυτό. Ταυτόχρονα, είναι απαραίτητη η έγκυρη ενημέρωση των γυναικών και για το λόγο αυτό ακόμα και σε επίπεδο διαδικτύου πρέπει να υπάρχουν έγκυρες πηγές, από τις οποίες μια νεαρή γυναίκα που στα πρώτα στάδια ανησυχεί για την καθυστέρηση και ανωμαλία στην περίοδο, θα μπορεί να ενημερωθεί για τα ενδεχόμενα και να επισκεφτεί το ιατρό εγκαίρως, εφόσον οι σχετικές έρευνες δείχνουν ότι σε πολλές περιπτώσεις η επίσκεψη πραγματοποιείται ακόμα και τρία χρόνια μετά την έναρξη της περιόδου. Σημαντικό στην περίπτωση πολυκυστικών ωοθηκών είναι η ασθενής να υιοθετήσει έναν υγιεινό τρόπο ζωής προκειμένου να μην βιώσει στο μέλλον τις δυσμενείς συνέπειες του συνδρόμου που συνδέονται με την παχυσαρκία, τον διαβήτη τύπου II, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Συνοψίζοντας, από τη μελέτη της βιβλιογραφίας και των συναφών πρόσφατων ερευνών προκύπτει ότι ακόμη και η μικρή απώλεια βάρους βελτιώνει τον υπερτριχισμό, την εμμηνορροϊκή κυκλικότητα, τα ποσοστά ωορρηξίας και τη γονιμότητα σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. Επίσης, η απώλεια ενδοκοιλιακού λίπους συνδέεται με την επανέναρξη της ωορρηξίας. Επιπλέον, η μείωση του βάρους έχει θετικές επιπτώσεις σε μεταβλητές καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή πίεση, οπότε βοηθά στη συνολική βελτίωση της υγείας και τη διατήρηση αυτής. Συνεπώς, η απώλεια βάρους είναι ζωτικής σημασίας για υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS.

Βιβλιογραφία

1. GuhDP, ZhangW, BansbackN, AmarsiZ, BirminghamCL, AnisAH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.
2. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:137-145.
3. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:330-337.
4. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35:157-165.
5. Teede HJ, Joham AE, Paul E, et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1526-1532.
6. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:595-600.
7. Knochenhauer, ES, Key, TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R: Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: a Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1998) 83 (9), 3078–3082. doi:10.1210/jcem.83.9.5090
8. Nagarathna P, Rajan PR, Koneri, R: A Detailed Study on Poly Cystic Ovarian Syndrome and It's Treatment with Natural Products. *Int. J. Toxicol. Pharmacol. Res.* (2014) 5 (4), 109–120.
9. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA: Does Ethnicity Influence the Prevalence of Adrenal Hyperandrogenism and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1992) 167 (6), 1807–1812. doi:10.1016/0002-9378(92)91779-a
10. Teede H, Deeks A, Moran L :Polycystic Ovary Syndrome: a Complex Condition with Psychological, Reproductive and Metabolic Manifestations that Impacts on Health across the Lifespan. *BMC Med.* (2010) 8 (1), 41–10. doi:10.1186/1741-7015-8-41
11. Archer JS, Chang R J: Hirsutism and Acne in Polycystic Ovary Syndrome. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* (2004) 18 (5), 737–754. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.05.007
12. Arentz, S., Abbott, J. A., Smith, C. A., & Bensoussan, A. Herbal Medicine for the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Associated Oligo/amenorrhoea and Hyperandrogenism; a Review of the Laboratory Evidence for Effects with Corroborative Clinical Findings. *BMC Complement. Altern. Med.* (2014) 14 (1), 511–519. doi:10.1186/1472-6882-14-511

13. Krishnan A, Muthusami S: Hormonal Alterations in PCOS and its Influence on Bone Metabolism. *J. Endocrinol.* (2017) 232 (2), R99–R113. doi:10.1530/JOE-16-0405
14. Zeng HL, Rana S, Hussain L, Asif M, Mehmood HM, Imran I, Younas A, Mahdy A, Joufi FA, Abed SN: Polycystic Ovary Syndrome: A Disorder of Reproductive Age, Its Pathogenesis, and a Discussion on the Emerging Role of Herbal Remedies REVIEW article *Front. Pharmacol.*, 18 July 2022 *Sec. Ethnopharmacology* <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.87491>
15. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, et al. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (2017);102:604–612
16. Leena H, Ahsana Dar F, Tasneem, Q: Polycystic Ovarian Syndrome: a Review on Unani Verses Modern Medicine. *Hamdard Med.* (2016) 59 (2), 54–71.
17. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, Laven JSE, Stepto NK, et al.: The genetics of polycystic ovary syndrome: An overview of candidate gene systematic reviews and genome-wide associated studies. *J Clin Med* (2019) 8: Pii: E1606. Link: <http://bit.ly/2GgvOMN>
18. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, et al. :An international consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* (2017) 88: 371-395. Link: <http://bit.ly/2ROJxzt>
19. Lagana AS, Vitale SG, Noventa M, Vitagliano A: Current management of polycystic ovary syndrome: From bench to bedside. *International J Endocrinol* (2018): 7234543. Link: <http://bit.ly/37AjGSw>
20. Falsetti L, Gambera A, Tisi G: Efficacy of the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome *Hum Reprod.* (2001);16:36–42
21. Mahmood T, Savona – Ventura C, Messinis I, Mukhopadhyay S, The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology, Cambridge Medicine
22. Bridgewater NJ: Clomid (clomiphene), prescribing information. Sanofi-Aventis U.S.; 2006. Available at: <http://products.sanofi.us/clomid/clomid.html>
23. Johnson NP: Metformin use in women with polycystic ovary syndrome *Ann Transl Med.* 2014 Jun; 2(6): 56. doi: [10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15](https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15)
24. Guan Y, Wang D, Bu H, Zhao T, & Wang H, The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Int J Endocrinol.* 2020; 2020: 5150684.
25. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract* (2012) 97:27–42. doi:10.1016/j.diabres.2011.12.015

26. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* (2012) 344:d7771. doi:10.1136/bmj.d7771
26. KalraB, Kalra S, Sharma JB, The inositols and polycystic ovary syndrome, *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct; 20(5): 720–724.
doi: [10.4103/2230-8210.189231](https://doi.org/10.4103/2230-8210.189231)
27. Legro SR, Arslanian AS, Ehrmann AD, Hoeger MK, Hassan Murad M, Pasquali R, Welt KC: Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 12, 1 December (2013), Pages 4565–4592, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- 28: Holovach N Folate and PCOS, ανακτήθηκε από: <https://natalist.com/blogs/learn/folate-and-pcos>
29. WHO, 2021: World Health Organization, Obesity and Overweight. Ανακτήθηκε 2/12/2022 από: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
30. Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I, Higashiyama A, Takegami M, Nishimura K, Watanabe M, Ohkubo T, Okamura T, Miyamoto Y: Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. *BMJ Open*. 2017; 7:e013831. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013831
31. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H: European guidelines for obesity management in adults *Obes Facts* (2015);8:402–424 Ανακτήθηκε από 9/11/2022: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641646/>
32. Piché M.E., Poirier P., Lemieux I., Després J.P. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. **Prog Cardiovasc Dis**. 2018; 61:103–113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004
33. Sahakyan K.R., Somers V.K., Rodriguez-Escudero J.P., Hodge D.O., Carter R.E., Sochor O., Coutinho T., Jensen M.D., Roger V.L., Singh P., et al.. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med*. 2015; 163:827–835. doi: 10.7326/M14-2525
34. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614604608>.
35. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* (2005). 2008 Sep;32(9):1431–7.
36. Hu FB. Obesity epidemiology. Oxford University Press; Oxford; New York: (2008). p. 498.

37. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. (2014) Feb 26;311(8):806.
38. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. (1998) Jan;22(1):39–47.
39. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. (2008);8(1):200.
40. Von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der ADL, Masala G, Tjønneland A, et al. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PloS One*. (2011);6(11):e27455.
41. World Health Organization, Obesity and Overweight, 9 June 2021, ανακτήθηκε από: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
42. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Metab*. (2007);293(2):E444–E452.
43. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng Y-H, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(15):1509–1517
44. Au-Yong ITH, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes*. 2009;58(11):2583–7
45. Hibi M, Oishi S, Matsushita M, Yoneshiro T, Yamaguchi T, Usui C, Yasunaga K, Katsuragi Y, Kubota K, Tanaka S, Saito M. Brown adipose tissue is involved in diet-induced thermogenesis and whole-body fat utilization in healthy humans. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016;40(11):1655–1661.
46. de Sá PM, Richard AJ, Hang H, Stephens JM. Transcriptional regulation of adipogenesis. In: *Comprehensive Physiology*. Vol 7. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017:635–674
47. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis. Model. Mech*. 2012;5(5):588–594.
48. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang A-H, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van MarkenLichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366–376.
49. Young P, Arch JRS, Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett*. 1984;167(1):10–14
50. Loncar D, Afzelius BA, Cannon B. Epididymal white adipose tissue after cold stress in rats. I. Nonmitochondrial changes. *J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res*. 1988;101(2–3):109–122.
51. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol. Metab*. 2018;29(3):191–200

52. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. Mechanisms in endocrinology: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170(5):R159–R171.
53. Cinti S: Pink Adipocytes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;1–16.
54. Lavříková P, Fontana J: Hormones of the Adipose Tissue, ανακτήθηκε από:
<http://fbt.cz/en/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/8-hormony-tukove-tkane/http://fbt.cz/en/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/8-hormony-tukove-tkane/>
55. Teede H, Deeks A, Moran L Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010 Jun 30;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.PMID: 2059114
56. Rosenberg S, The relationship between PCOS and Obesity: Which come first? *The Science Journal of the Lander College of Art and Science*, Volume 13, No 1, Fall (2019)
57. Jayanti RES, Widyaningsih V, Budihastuti RU: Correlations between Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Sleep Apnea: A Meta-Analysis, *Journal of Maternal and Child Health*, Volume 17, No 4 (2022)
58. Luo P, Li J, Li P, Wang G, Li W, Song Z, Sun X, Fu Z, Zhou H, Yi X, Zhu L, Zhu S: A bibliometric and visual analysis of obesity and polycystic ovary syndrome from 2012 to 2022 *Front. Endocrinol.*, 02 November 2022 Sec. Obesity <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1011105>
59. Jeanes MY, Reeves S, Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges, Published online by Cambridge University Press: 22 February 2017
60. Kataoka J, Tassone CE, Misso M, Joham EA, Stener-Victorin E, Teede H, Moran JL, Weight Management Interventions in Women with and without PCOS: A Systematic Review, *Nutrients*. 2017 Sep; 9(9): 996. Published online 2017 Sep 8. doi: [10.3390/nu9090996](https://doi.org/10.3390/nu9090996)
61. Dileep A, Samy MA, Hussian N Zain A,: Effect of Weight Loss on Symptoms of Polycystic Ovarian Syndrome among Women Of Reproductive Age, *Dubai Med J* (2021);4 : 127 – 132 <https://doi.org/10.1159/000514025>
62. Kim HC, Lee HS, Effectiveness of lifestyle motivation in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta – Analysis, *Life* (2022) 12(2) 308; <https://doi.org/10.3390/life12020308>
63. Rasmussen B.C., Lindenberg S The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study *Front. Endocrinol.*, 27 August 2014 Sec. Experimental Endocrinology <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00140>

64. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes CV, Todisco FC, Tenuta E, Gregorio C, De Giuseppe R, Bosetti A, Di Profio E, Zucotti G, Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility, *Nutrients* (2021) 13(6); 1848; <https://doi.org/10.3390/nu13061848>
65. Rashida R, AhmadMir S, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, Amin F, Bader NG Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 61, Issue 1, January 2022, Pages 40-50
66. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Ebrahimi F, Aghadavod E, Talaee R, et al.: The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Affective Disorders*, (2018) 238, 32- 38.
67. LuciusK. Diet, Nutritional Supplements, and Botanical Medicine in Polycystic Ovary Syndrome *Alternative and Complementary Therapies* Vol. 27, No. 6 Free Access Published Online: 10 Dec 2021 <https://doi.org/10.1089/act.2021.29356.klu>
68. Crespo PR, Bachega TAS, Mendonça BB, Gomes GL: An update of genetic basis of PCOS pathogenesis review, *Arch. Endocrinol. Metab.* 62 (3) June (2018) <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000049>
69. Dunaif A, 1st Gene Linked to Polycystic Ovary Syndrome, *the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (2016)

