



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



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

## **Διατροφή και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών**

Καβαζίδου Κυριακή

Μαία

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Νταφόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας ... Επιβλέπων Καθηγητής  
Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας ... Μέλος Τριμελούς Επιτροπής  
Νέου Ευαγγελία. Αναισθησιολόγος ΓΝΛ ... Διδάκτορας Παν. Θεσσαλίας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2019**



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



## **Diet and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)**

Πρόλογος .....	5
Περίληψη .....	6
Abstract .....	7
Εισαγωγή .....	8
<b>Κεφάλαιο 1. Επιδημιολογικά στοιχεία</b> .....	<b>9</b>
<b>Κεφάλαιο 2. Τι είναι το ΣΠΩ</b> .....	<b>13</b>
2.1 <u>Ορισμός του ΣΠΩ</u> .....	13
2.2 <u>Κριτήρια για την αναγνώριση του συνδρόμου</u> .....	14
2.2.1 <u>Οωθηκική και εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία</u> .....	15
2.3 <u>Διάγνωση και χαρακτηριστικά του ΣΠΩ</u> .....	16
2.3.1 <u>Παιδική ηλικία και Εφηβεία</u> .....	17
2.3.2 <u>Ανωοθυλακιορρηξία</u> .....	18
2.4 <u>Κλινική Εικόνα</u> .....	19
2.4.1 <u>Δασυτριχισμός</u> .....	20
2.5 <u>Εργαστηριακή Εικόνα</u> .....	20
2.5.1 <u>Υπερανδρογοναιμία</u> .....	20
2.5.2 <u>Αξιολόγηση της μορφολογίας των ωοθηκών με υπερηχογράφημα</u> .....	21
2.6 <u>Διαφορική διάγνωση</u> .....	22
<b>Κεφάλαιο 3. Παχυσαρκία και ΣΠΩ</b> .....	<b>23</b>
3.1 <u>Παχυσαρκία και κύηση</u> .....	23
3.2 <u>Παχυσαρκία στο ΣΠΩ</u> .....	24
3.3 <u>ΣΠΩ και μεταβολικό σύνδρομο (MetS)</u> .....	28
3.4 <u>Υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη στο ΣΠΩ</u> .....	28
3.5 <u>ΣΔ2 και διαβήτη κύησης στο ΣΠΩ</u> .....	30
<b>Κεφάλαιο 4. Διατροφή</b> .....	<b>33</b>
4.1 <u>Η παχυσαρκία, η σύνθεση του σώματος και η διατροφή</u> .....	33
4.2 <u>Διαιτητικοί χειρισμοί για την αντιμετώπιση του διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης και ινσουλίνης</u> .....	36
4.3 <u>Σύσταση ως προς τη δίαιτα και γλυκαιμικός δείκτης</u> .....	37
4.4 <u>Βαριατρική επέμβαση</u> .....	38

<b>Κεφάλαιο 5. Προτεινόμενες αλλαγές διατροφής και τρόπου ζωής</b>	
5.1 <u>Τροποποιήσεις του τρόπου ζωής</u> .....	40
5.2 <u>Πρακτικές διαχείρισης βάρους</u> .....	41
5.3 <u>Θεραπευτική προσέγγιση του μεταβολικού φαινοτύπου</u> .....	42
5.4 <u>Σωματική δραστηριότητα</u> .....	44
5.5 <u>Σχεδιασμός γευμάτων</u> .....	46
5.5.1 <u>Συστάσεις</u> .....	48
5.5.2 <u>Μεταβολική επίδραση</u> .....	48
5.5.3 <u>Διαιτητικά συμπληρώματα</u> .....	49
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	50
<b>Βιβλιογραφία</b>	53

## Πρόλογος

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) είναι μια παθολογία που πλήττει έως και το 18% των γυναικών αναπαραγωγής ηλικίας και αντιμετωπίζεται από την ενδοκρινολογία. Συνδέεται με δυσμενή αναπαραγωγικά, μεταβολικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι βασική αιτιολογική συνιστώσα του ΣΠΩ, εγγενώς παρούσα ακόμη και σε αδύνατες γυναίκες, σε μια μορφή διακριτή σε σχέση με εκείνη που συνδέεται με την παχυσαρκία. Η αύξηση του σωματικού βάρους στη συνέχεια συμβάλλει περαιτέρω στην αντίσταση στην ινσουλίνη και επιδεινώνει τα χαρακτηριστικά και τον επιπολασμό του ΣΠΩ. Η διαχείριση βάρους (πρόληψη της αύξησης του σωματικού βάρους, επίτευξη μέτριας απώλειας βάρους και διατήρηση αυτής της μείωσης) συνιστάται και έχουν διατυπωθεί για το σκοπό αυτό κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες στα στοιχεία που έχουν προκύψει έως τώρα από την έρευνα, ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το ΣΠΩ. Η σχέση μεταξύ υπερβολικού βάρους και ΣΠΩ περιπλέκεται περαιτέρω από δυνητικά αμφίδρομη σχέση, καθώς το ΣΠΩ συνδέεται με αυξημένο επιπολασμό υπερβολικού βάρους [1].

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να περιγράψει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ, Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) και κυρίως να παραθέσει τις γνώσεις που έχουν συσσωρευθεί διεθνώς για τη διαίτα, στα πλαίσια της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και του διαταραγμένου μεταβολισμού των γυναικών με ΣΠΩ.

**Μεθοδολογία:** Στην ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε, περιέχονται συμπεράσματα από μελέτες που υλοποιήθηκαν στην πλειοψηφία τους την τελευταία δεκαετία, στη βάση δεδομένων Medline (Pubmed). Στη διερεύνηση συμπεριλαμβάνονται μελέτες, κλινικές δοκιμές και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσεται παχυσαρκία στις γυναίκες με ΣΠΩ, με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, με την άσκηση, με την εφαρμογή υγιεινής διατροφής και συμπληρωμάτων και γενικότερα με κάθε πτυχή που συμβάλλει στην αντιμετώπιση του προβλήματος.

**Αποτελέσματα:** Συνοψίζονται οι διαθέσιμες λύσεις σχετικά με τη μείωση των χαρακτηριστικών του υπερανδρογονισμού, της αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά κυρίως της παχυσαρκίας, μέσω του ελέγχου του βάρους και μιας όσο το δυνατόν ισορροπημένης διατροφής.

**Συμπεράσματα:** Το ΣΠΩ έχει σοβαρές συνέπειες στην υγεία των γυναικών και οι οικονομικές δυνατότητες της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να κατευθύνονται αναλόγως. Η ανασκόπηση θα προσδιορίσει τις στρατηγικές βελτίωσης και τους τύπους των παρεμβάσεων που αποσκοπούν στη βελτίωση των ενδοκρινικών και συνεπώς μεταβολικών παραμέτρων, επικεντρώνοντας στο σχεδιασμό και τήρηση της κατάλληλης διαίτας, που βοηθά στην αντιμετώπιση του ΣΠΩ.

**Λέξεις-Κλειδιά:** σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παχυσαρκία, διατροφή, απώλεια βάρους, αλλαγές του τρόπου ζωής

## Abstract

**Introduction:** The purpose of this review is to describe polycystic ovary syndrome (PCOS) and mainly to cite the internationally accumulated knowledge on diet as part of the treatment of obesity and impaired metabolism of women with PCOS.

**Materials and methods:** A review has been made, which contains conclusions from studies that have been carried out in the last decade in the Medline (Pubmed) database. Investigations include studies, clinical trials, and guidelines on how obesity develops in women with MSDs, with lifestyle interventions, exercise, healthy diet and supplements, and more generally with every aspect that contributes to the treatment of the problem.

**Results:** It summarizes the available solutions for reducing the characteristics of hyperandrogenism, insulin resistance, but above all obesity, through weight control and a diet as balanced as possible..

**Conclusion:** PCOS has serious consequences for the health of women, and the economic potential of health care should be directed accordingly. The review will identify improvement strategies and types of interventions aimed at improving endocrine and therefore metabolic parameters by focusing on designing and maintaining the appropriate diet that helps to treat PCOS.

**Key words:** polycystic ovarian syndrome, obesity, diet, weight loss, lifestyle changes

## Εισαγωγή

Το ΣΠΩ είναι η συνηθέστερη διαταραχή των ωθηκών που συνδέεται με περίσσεια ανδρογόνων στις γυναίκες, γεγονός που δικαιολογεί το αυξανόμενο ενδιαφέρον των ενδοκρινολόγων. Πλέον, τα σημαντικότερα γνωρίσματα του ΣΠΩ θεωρούνται η δυσμηνόρροια, η ανωορρηξία και ο τρόπος με τον οποίο εκφράζεται η υπερανδρογοναιμία κλινικά (ως δασυτρυχισμός, ακμή και ανδρογενετικής αιτιολογίας αλωπεκία) [2]. Η παχυσαρκία απαντάται και αυτή συχνά [3] και σ' αυτή θα επικεντρωθούμε στη συνέχεια.

Σε ορισμένες μελέτες, όπως των Azziz et al. [4] και των Flegal et al. [5], περίπου το 60 έως 70% των γυναικών με ΣΠΩ στις ΗΠΑ βρέθηκαν παχύσαρκες. Η παχυσαρκία συνδέεται με το ΣΠΩ και επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγή. Τα αποδεικτικά στοιχεία για τις δυσμενείς επιπτώσεις περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά ανωορρηξίας, ανεπάρκεια της θεραπείας γονιμότητας, απώλεια εγκυμοσύνης και επιλοκές σε προχωρημένη εγκυμοσύνη σε υπέρβαρες γυναίκες [6].

Έχουν καταβληθεί μεγάλες προσπάθειες τις τελευταίες δύο δεκαετίες για τον προσδιορισμό του συνδρόμου. Όπως θα δούμε πιο κάτω, η διατύπωση τριών διαφορετικών ορισμών για τη διάγνωση του ΣΠΩ αντικατοπτρίζει τη φαινοτυπική ετερογένεια του συνδρόμου. Για τη διάγνωση απαιτούνται μείζονα κριτήρια, τα οποία με τη σειρά τους προσδιορίζουν διαφορετικούς φαινότυπους, σύμφωνα με τον συνδυασμό διαφορετικών κριτηρίων. Επιπλέον, ο αντίκτυπος των μεταβολικών προβλημάτων, συγκεκριμένα της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας στην παθογένεση του ΣΠΩ και η ευαισθησία ως προς την ανάπτυξη, νωρίτερα από το αναμενόμενο, καταστάσεων δυσανεξίας στη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), οδηγούν στην άποψη ότι αυτές οι πτυχές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν καθορίζεται ο φαινότυπος του ΣΠΩ και σχεδιάζονται θεραπευτικές στρατηγικές. Στα κεφάλαια που ακολουθούν συνοψίζονται όλες οι σημαντικές πτυχές που σχετίζονται με τον ορισμό του ΣΠΩ, τους αιτιολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της διαταραχής, τα διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση των ανδρογόνων και άλλων πιθανών βιοδεικτών των δυσλειτουργιών των ωθηκών και του μεταβολισμού. Όμως, ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στον ρόλο της παχυσαρκίας, στις σχετικές παθογενετικές πτυχές των παραγόντων κινδύνου και σε επιλογές θεραπείας με βάση τον φαινότυπο και τις ξεχωριστές ανάγκες των ασθενών [7].



## Κεφάλαιο 1. Ιστορικά και επιδημιολογικά στοιχεία

Η πρώτη παρατήρηση για την ταυτόχρονη εκδήλωση αμηνόρροιας και πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών, η οποία ταυτοποιήθηκε επιστημονικά ως ΣΠΩ, έγινε 1935 από τους Stein και Leventhal [8]. Οι Stein και Leventhal διαπίστωσαν τη διόγκωση των ωοθηκών σε 7 γυναίκες που εμφάνιζαν διαταραγμένη έμμηνο ρύση, υπογονιμότητα και δασυτρυχισμό [9].

Μετά από δεκαετίες παρακολούθησης της πάθησης, η πιο πρόσφατη διαπίστωση καθιστά το ΣΠΩ ως μια πολύ σημαντική ενδοκρινική διαταραχή, γιατί εντοπίζεται σε ποσοστό 4 έως 8% των γυναικών που θεωρούνται ότι βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Επιπλέον, σημειώνεται μια συσχέτιση του συνδρόμου με σημαντικές επιπλοκές σε μεγάλο βάθος χρόνου, που πλήττουν αναπαραγωγική, μεταβολική και καρδιαγγειακή λειτουργία [10], [3]. Λίγο αργότερα, οι Κεχρμπάρη και Τσιριγώτη [11] γράφουν επίσης ότι το ΣΠΩ εμφανίζεται πράγματι πολύ συχνά ως ενδοκρινική διαταραχή κατά τις αναπαραγωγικές ηλικίες, σε ποσοστό 5-10%. Η κλινική έκφραση περιλαμβάνει την εμφάνιση δασυτρυχισμού, αλωπεκίας ή/και ακμής, ωστόσο τα χαρακτηριστικά αυτά δεν αναμένεται να παρατηρηθούν πάντα και στο σύνολό τους σε κάθε ασθενή, ούτε έχουν πάντα τον ίδιο βαθμό σοβαρότητας. Πιθανολογείται ότι έχει προηγηθεί γενετική προδιάθεση, αλλά είναι βέβαιο ότι άλλοι εξωγενείς παράγοντες διαδραματίζουν σοβαρό ρόλο στην εμφάνιση της πάθησης, επομένως μπορεί να χαρακτηριστεί ως πολυπαραγοντική. Ένας από αυτούς, είναι ασφαλώς η διατροφή.

Ενώ δεν αμφισβητείται ότι το ΣΠΩ αποτελεί συχνή ενδοκρινική διαταραχή, ο επιπολασμός που καταγράφουν πολλές επιδημιολογικές μελέτες, διαφοροποιείται πολύ, σε διάστημα που κυμαίνεται από 2,2 μέχρι 26% [12]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται, σε μεγάλο βαθμό, στους διαφορετικούς τρόπους διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Παλαιότερα, ο καθορισμός επιπέδων των ορμονών που αφορούν το αναπαραγωγικό σύστημα, καθώς και η διεξαγωγή υπερηχογραφήματος δεν ήταν αυτοματοποιημένη και το κόστος ήταν υψηλό. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα το σχεδιασμό μελετών με συμμετέχουσες στο δείγμα ανάλογα με τις οικονομικές και τεχνολογικές δυνατότητες των ερευνητών, ενώ γενικά δεν ξεπερνούσε τις 400 συμμετέχουσες [11]. Οι Kataoka et al. [13] αναφέρουν ότι, ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια και τον πληθυσμό που μελετάται σε κάθε επιδημιολογική μελέτη, το ΣΠΩ παρουσιάζει επιπολασμό 6-18%. Τα παλαιότερα κριτήρια, ήταν πιο περιορισμένα, σε σύγκριση με τα σύγχρονα, με αποτέλεσμα να διαφέρουν πολλές διαπιστώσεις, μεταξύ αυτών και τα επιδημιολογικά στοιχεία [11].

Το 2016 η Κούστα [9] εκτιμά στο 20% περίπου το ποσοστό των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που παρουσιάζει, υπερηχογραφικά, μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών, ενώ 6-10% των γυναικών έχει ΣΠΩ σύμφωνα με τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (NIH) των ΗΠΑ και 15% έχει ΣΠΩ σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ [14], [7]. Οι Hosseini et al. [15] αναφέρουν μια διακύμανση μεταξύ 7,8-18,8% του πληθυσμού των γυναικών παγκοσμίως, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια. Για τους Jiskoot et al. [16], επηρεάζεται το 5-10% των γυναικών στα

αναπαραγωγικά έτη. Αυτά τα στοιχεία σημαίνουν ότι, παρά τις προσπάθειες για την αντιμετώπιση του συνδρόμου, το πρόβλημα παραμένει, για πολλούς λόγους που θα εξεταστούν στη συνέχεια. Το ζήτημα των διαγνωστικών κριτηρίων περιγράφεται στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο και έχει σημασία γιατί δείχνει την προσπάθεια που καταβάλλεται για την καλύτερη ταυτοποίηση του συνδρόμου.

Το σύνδρομο αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα κλινικά και δημόσια προβλήματα υγείας που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες και έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει περισσότερο από το 20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Εκτιμάται ότι το συνολικό κόστος της αξιολόγησης και παροχής φροντίδας σε γυναίκες με ΣΠΩ που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία στις ΗΠΑ, είναι περίπου 4,36 δις δολάρια, χωρίς να υπολογίζονται οι δυνητικές μαιευτικές επιπλοκές [17]. Κατά τους Szczyklo, Zapałowska-Chwyć et al. [18], εκτιμάται ότι το 15% των γυναικών πάσχουν από ΣΠΩ. Οι Pericleous and Stephanides [19], θεωρούν ότι παγκοσμίως επηρεάζεται το 7-15% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και συμφωνούν ως προς το ότι η εκτίμηση αυτή εξαρτάται από τα διαγνωστικά κριτήρια. Ειδικότερα, ο επιπολασμός του ΣΠΩ σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ είναι 10% (95% CI 7% έως 13%). Σύμφωνα με άλλα διαγνωστικά κριτήρια, τα NIH και η Επιστημονική Εταιρεία Περίσσιας Ανδρογόνων και ΣΠΩ (Androgen Excess and PCOS Society), συμφωνούν ότι ο επιπολασμός είναι 6% (95% CI 5% έως 8%) και 10% (95% CI 7% έως 13%) αντίστοιχα [20]. Τα γονίδια και το περιβάλλον είναι και αυτά εν μέρει υπεύθυνα για το ΣΠΩ. Ο καθιστικός τρόπος ζωής, οι χαμηλής αξίας διατροφικές συνήθειες και η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσουν τις ήδη δυσμενείς επιδράσεις του ΣΠΩ [19].

Στην Ελλάδα, οι πληροφορίες για τον επιπολασμό του συνδρόμου δεν θεωρούνται επαρκείς. Σε προηγούμενη συγχρονική μελέτη με συμμετοχή 192 γυναικών, σε ένα ηλικιακό εύρος 17-45 ετών, που εντοπίζονται γεωγραφικά σε όλη τη Μυτιλήνη, ο επιπολασμός του ΣΠΩ κυμάνθηκε στο 7% περίπου [21]. Σε άλλη μελέτη, ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT), της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG) και του ΣΔ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ ήταν 7,6%, 5,1% και 1,7% αντίστοιχα. Μια παρατήρηση σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών, δείχνει ότι όταν παρουσιάζουν αύξηση σωματικού βάρους και περιφερικής εναπόθεσης λιπώδους ιστού, εμφανίζουν επιβαρυνμένη αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και ελαττωμένη ινσουλινοευαισθησία [11].

Οι Κεχριμπάρη και Τσιριγώτη, το 2013 [11], βρήκαν ότι σε ποσοστό 28% οι παχύσαρκες γυναίκες εκδηλώνουν το σύνδρομο, επομένως ο επιπολασμός του παρουσιάζει διακύμανση ανάλογη με το βάρος όσων έχουν ΣΠΩ. Ως προς τον επιπολασμό του ΣΠΩ σε γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους, δεν υπάρχει αξιόλογη βιβλιογραφία, ειδικά για αυτή την ομάδα του πληθυσμού. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου διαφέρουν σημαντικά, ιδίως η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση και ο ΣΔ2, ανάλογα με τα εθνικά και φυλετικά χαρακτηριστικά. Παρ' όλα αυτά, ο επιπολασμός του συνδρόμου δεν είναι διαφορετικός, σε ομάδες υπό μελέτη που προέρχονται από διαφορετικές εθνικότητες [22], [11].

Η Κούστα [9] συμφωνεί ότι το ΣΠΩ συσχετίζεται με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία παρατηρείται στα πλαίσια του ΣΠΩ και σε προηγούμενες μελέτες: 41% των γυναικών χαρακτηρίστηκαν ως παχύσαρκες, με τη διάγνωση να βασίζεται σε ιστολογικά ευρήματα που αποδίδει η σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών. Το ποσοστό παχυσαρκίας σε γυναίκες με ΣΠΩ διαφέρει σε κάθε χώρα και συνδέεται και αυτό με τα διαγνωστικά κριτήρια που λαμβάνονται υπόψη στον ορισμό του συνδρόμου. Περίπου 10-37% των γυναικών με ΣΠΩ είναι υπέρβαρες (ΔΜΣ 25-30kg/m<sup>2</sup>) ή παχύσαρκες (ΔΜΣ >30kg/m<sup>2</sup>). Υπάρχουν κάποιες χώρες, μεταξύ τους οι ΗΠΑ και η Αυστραλία, στις οποίες το ποσοστό των παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ σημειώνεται ως ακόμη πιο αυξημένο: 64% των γυναικών με ΣΠΩ στην Αυστραλία που εμπίπτουν στα κριτήρια των NIHs χαρακτηρίστηκαν παχύσαρκες, ενώ 73-78% των γυναικών με ΣΠΩ στις ΗΠΑ, που εμπίπτουν στα συναινετικά κριτήρια του Ρότερνταμ, ήταν και αυτές παχύσαρκες. Στο σύνολο, στο 90% περίπου, βρέθηκαν υπέρβαρες ή παχύσαρκες (ΔΜΣ >25kg/m<sup>2</sup>). Η ταυτόχρονη με το ΣΠΩ παχυσαρκία εντοπίζεται κατά κύριο λόγο κεντρικά, ως εναπόθεση λιπώδους ιστού κοιλιακά και στον κορμό. Υπάρχει συσχετισμός με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία και αυτές με τη σειρά τους εντείνουν τις ορμονικές διαταραχές και τα συμπτώματα του συνδρόμου [9].

Πιο πρόσφατα, άλλοι ερευνητές όπως οι Jiskoot et al. [16], βρήκαν ότι η επίπτωση (incidence) του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στις γυναίκες με ΣΠΩ κυμαίνεται μεταξύ 50 και 60%. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στον γενικό πληθυσμό αυξάνεται και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερη επίπτωση του ΣΠΩ στο μέλλον. Σήμερα, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας είναι σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες με ΣΠΩ, ιδιαίτερα στις Καυκάσιες (λευκές) γυναίκες [16].

Έχει μελετηθεί επίσης αρκετές φορές η σχέση μεταξύ ΣΠΩ και Μεταβολικού Συνδρόμου (Metabolic Syndrome, MetS). Μελέτες αναφέρουν ότι το MetS είναι πιο διαδεδομένο στις γυναίκες με ΣΠΩ, σε σχέση με τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας που δεν έχουν ΣΠΩ. Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες που έχουν αναφέρει υψηλότερο ποσοστό του MetS σε υγιείς γυναίκες, από ό,τι στις ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΣΠΩ [17].

Όμως, παρά τις πολυάριθμες μελέτες που διεξάγονται σε διάφορα μέρη του κόσμου, δεν έχει ακόμη διεξαχθεί μια ολοκληρωμένη μελέτη επιπολασμού του MetS και των συνιστωσών του στις γυναίκες που διαγνώστηκαν με ΣΠΩ [17].

Στη μελέτη των Hallajzadeh et al. [17] διαπιστώθηκε ότι ο γενικός επιπολασμός του MetS σε γυναίκες με ΣΠΩ ποικίλλει σύμφωνα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται. Ο υψηλότερος επιπολασμός του 37,50% προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο ορισμό του AHA ATPIII (The American Heart Association; Adult Treatment Panel III), ενώ ο χαμηλότερος επιπολασμός ήταν 7-10%, χρησιμοποιώντας τον ορισμό του IAMC (The Integrated Assessment Modeling Consortium). Παρόμοιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες.

Κατά τους Hallajzadeh et al. [17], ο επιπολασμός των συνιστωσών του MetS μεταξύ γυναικών με ΣΠΩ (π.χ. περιφέρεια μέσης (waist circumference, WC) και υπέρταση (hypertension, HTN)

εκτιμήθηκε ως υψηλός (52,23%). Σε προηγούμενη έρευνα [23], ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε γυναίκες με ΣΠΩ έχει αναφερθεί ότι είναι 30-75%, εξαιρετικά υψηλός, και αποδεικνύει την ισχυρή επίδραση της τάσης συσσώρευσης λιπώδους ιστού κατά την ανάπτυξη του ΣΠΩ [17].

Χρησιμοποιώντας μια συγχρονική μελέτη, ο επιπολασμός του MetS σε ασθενείς με ΣΠΩ, με βάση τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), βρέθηκε ότι είναι 33%. Ωστόσο, με βάση τα κριτήρια του NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program; Adult Treatment Panel III) και της IDF (IDF: International Diabetes Federation), οι εκτιμήσεις αυτές βρέθηκαν ότι είναι 37% και 40% αντίστοιχα. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν προηγούμενη έρευνα, η οποία επίσης θεώρησε ότι τα κριτήρια της IDF είναι πιο ευαίσθητα από τα κριτήρια του NCEP-ATPIII για τον εντοπισμό των ατόμων με ΣΠΩ και MetS (52% έναντι 30,6%). Ο επιπολασμός του MetS μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ ήταν 37,9% και 47,5% χρησιμοποιώντας τα κριτήρια NCEP-ATPIII και IDF αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε τέσσερις ορισμούς του MetS (NCEP-WHO-AHA / NCLBI-IDF) (WHO: World Health Organization, NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute), ο ορισμός της IDF βρέθηκε και πάλι ως ο πιο ευαίσθητος στην αναγνώριση περιπτώσεων MetS. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις χαμηλότερες τιμές τόσο της περιφέρειας μέσης όσο και των επιπέδων σακχάρων νηστείας στο αίμα (fasting blood sugar, FBS) που χρησιμοποιούνται στα κριτήρια της IDF [17].

## Κεφάλαιο 2. Τι είναι το ΣΠΩ

Το ΣΠΩ είναι μια ωορρηκτική διαταραχή που εμφανίζεται στις γυναίκες συχνά, σε αναπαραγωγική ηλικία. Στο 50% των ασθενών συνοδεύεται επίσης από υπογονιμότητα. Το ΣΠΩ συσχετίζεται συχνά με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), μεταβολικές διαταραχές των λιπιδίων και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη [24].

Παρ' όλο που στο παρελθόν το ΣΠΩ θεωρούταν ένα μάλλον ήπιο ζήτημα παρεμπόδισης της γονιμότητας, σήμερα αντιμετωπίζεται ως ένα νόσημα που ακολουθεί την παθούσα σε εκτεταμένο χρόνο στο μέλλον και με συνέπειες στην υγεία. Αναλαμβάνεται μεγάλη προσπάθεια για να μετριαστούν οι ποικίλες αναπαραγωγικές, μεταβολικές και ψυχολογικές επιπτώσεις, ενώ ο φαινότυπος κάθε ασθενούς με ΣΠΩ χρειάζεται διαφορετική διαχείριση.

Το ΣΠΩ εκτός των άλλων, θεωρείται γενετική ασθένεια. Η κατάσταση υποστηρίζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον υπερανδρογονισμό. Αυτές οι ορμονικές ανωμαλίες συμβάλλουν και σε κλινικά χαρακτηριστικά, όπως ο δασυτρυχισμός ή η ακμή, η ολιγο- ή ανωορρηξία, η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών, ο ΣΔ2, το MetS και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Ο κίνδυνος διαβήτη κύησης (gestational diabetes mellitus, GDM) και υπέρτασης κ.ά. αυξάνεται στις γυναίκες με ΣΠΩ. Το ΣΠΩ αντιπροσωπεύει επίσης την πλειονότητα των περιπτώσεων στειρότητας εξαιτίας ανωορρηξίας, ενώ οι γυναίκες με ΣΠΩ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών εγκυμοσύνης, αλλά και νεογνικών. Οι γυναίκες με ΣΠΩ διατρέχουν επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο ψυχολογικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και του άγχους [15], [13].

Η αιτιολογία του ΣΠΩ είναι πολύπλοκη και ελάχιστα κατανοητή. Τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στο σύνδρομο, και η υπερέκκριση της γοναδοτροπίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) αυξάνουν την έκκριση ανδρογόνων. Οι γυναίκες με ΣΠΩ φαίνεται να έχουν υψηλότερο ποσοστό αύξησης βάρους και υψηλότερο επιπολασμό υπέρβαρου, παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας, σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ΣΠΩ [25], [13]. Τα απώτερα αίτια δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητά, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην παθογένεσή του. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής έχουν προταθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι περισσότερες από αυτές επικεντρώνονται στην αλλαγή του τρόπου διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας και της απώλειας βάρους [15].

### 2.1 Ορισμός του ΣΠΩ

Το ΣΠΩ αποτελεί ορμονική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με τη συχνότερη εκδήλωση [9]. Χαρακτηρίζεται από ετερογενή συμπτώματα, όπως αμηνόρροια, ακανόνιστους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις περίσσειας ανδρογόνου, μορφολογικές μεταβολές και παρουσία καταβολών ωοθυλακίων (antral follicle) στις

ωοθήκες. Το ΣΠΩ είναι η συνηθέστερη αιτία ανεπιθύμητης στειρότητας, στο περίπου 75% των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ2, διαβήτη κύησης, υπέρτασης, διαταραχών των λιπιδίων και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται. Αν και οι ακριβείς αιτίες του ΣΠΩ δεν είναι πλήρως κατανοητές, τα τεκμήρια που ισχύουν έδειξαν ότι η γενετική και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην παθογένεσή του. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής έχουν προταθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε γυναίκες με ΣΠΩ. Οι περισσότερες από αυτές τις παρεμβάσεις επικεντρώνονται στην αλλαγή του τρόπου διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας και της απώλειας βάρους [26], [15], ζητήματα που θα παρουσιαστούν σε επόμενα κεφάλαια αναλυτικότερα.

Διευκρινίζεται ότι οι ορμονικές αλλαγές που εμφανίζονται στους εφήβους λόγω φυσιολογικής υπερανδρογοναιμίας και υπερινσουλιναϊμίας, είναι πιθανό να συγχέονται με το ΣΠΩ, παρ' όλο που μπορεί να είναι μεταβατικές και να σταθεροποιηθούν αργότερα [26].

Ενώ το ΣΠΩ εντοπίζεται πολύ συχνά ως ορμονική διαταραχή, η διάγνωση, η αντιμετώπιση και οι συννοσηρότητές του εξακολουθούν να διερευνώνται. Οι κλινικές εκδηλώσεις διαφοροποιούνται αρκετά και δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία για τις τιμές των βιοχημικών δεικτών και τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων που χρησιμεύουν στη διάγνωση. Τις περισσότερες φορές η διάγνωση στηρίζεται σε αποκλεισμό άλλων παθογενειών με παρόμοια συμπτώματα και αποτελέσματα εξετάσεων [3].

## 2.2 Κριτήρια για την αναγνώριση του συνδρόμου

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσπάθεια των επιστημόνων που ασχολούνται κλινικά και ερευνητικά με το ΣΠΩ, να καθορίσουν συγκεκριμένα και σαφή κριτήρια για την αναγνώριση και βέβαια τη διάγνωσή του. Η προσπάθεια οφείλεται στο γεγονός ότι αρκετές από τις εκδηλώσεις, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα για το ΣΠΩ δεν εντοπίζονται με τον ίδιο τρόπο σε όλες τις ασθενείς και πολλές φορές δεν εντοπίζονται καθόλου. Είναι ένα σύνδρομο δύσκολο στην ταυτοποίησή του, και γι' αυτό ξεκίνησε η προσπάθεια τον Απρίλιο του 1990, με ένα συνέδριο που χρηματοδοτήθηκε από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (National Institutes of Health, NIH) του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού και Ανάπτυξης του Ανθρώπου (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) των ΗΠΑ, όπου αποφασίστηκε ότι το σύνδρομο περιλαμβάνει: (1) υπερανδρογονισμό ή/και κλινική ή/και εργαστηριακή υπερανδρογοναιμία, (2) ολιγο-ωορρηξία, αλλά και (3) αποκλεισμό άλλων γνωστών διαταραχών υπερανδρογοναιμίας (π.χ., συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα, υπερπρολακτιναιμία). [9], [3], [19]. Ο ορισμός αυτός δεν συμπεριέλαβε την όψη των ωοθηκών υπό την επίδραση του ΣΠΩ, παρά την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου που είχε βασιστεί στη μορφολογία τους [9].

Τον Μάιο του 2003, σε διάσκεψη στο Ρότερνταμ, τα κριτήρια άλλαξαν και το (3) αποκλείστηκε και αντικαταστάθηκε [27]. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ, πρέπει να υπάρχουν δύο από τα ακόλουθα: (1) ολιγο-ωορρηξία ή ανωορρηξία, (2) κλινικά (όπως ο δασυτρυχισμός) ή / και βιοχημικά

σημεία υπερανδρογονισμού (αυξημένος δείκτης ανδρογόνων ή αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης), ή (3) πολυκυστικές ωοθήκες (σε υπερηχογράφημα). Το Μάιο του 2003, εμφανίστηκαν δύο ακόμη κατηγορίες: γυναίκες με ωοθυλακιορρηξία, με πολυκυστικές ωοθήκες και υπερανδρογονισμό και ολιγο-ωορρηκτικές γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες αλλά χωρίς υπερανδρογονισμό. Φαίνεται ωστόσο ότι πολλοί ειδικοί θεωρούν τα κριτήρια του Ρότερνταμ το 2003 για τη διάγνωση του ΣΠΩ ως πρόωρα ή παρωχημένα και ότι υπάρχει επείγουσα ανάγκη να ενημερωθούν εκ νέου [19].

Το 2009, η ειδική ομάδα εργασίας για τον φαινότυπο του ΣΠΩ, της Εταιρείας Περίσσειας Ανδρογόνων και του ΣΠΩ (Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society), αναγνώρισε τέσσερα γενικά βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου: [i] δυσλειτουργία ωορρηξίας και εμμηνορρυσίας, [ii] υπερανδρογοναιμία, [iii] κλινικά χαρακτηριστικά υπερανδρογονισμού και [iv] πολυκυστικές ωοθήκες. Ξεχωριστά για το κάθε χαρακτηριστικό, θα πρέπει να αναθεωρηθούν οι τρέχοντες ορισμοί, οι τυχόν ασαφείς εκφράσεις και οι περιορισμοί στον ορισμό τους και κατά πόσο το καθένα από αυτά συνιστά προγνωστικό παράγοντα, ώστε να περιληφθεί στον ορισμό των γυναικών με ΣΠΩ. Με διαφορετική διατύπωση, θα πρέπει να αναφέρεται ποιο είναι το κλάσμα των γυναικών με συγκεκριμένο χαρακτηριστικό και ποιο με αυτό το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό, που έχουν ΣΠΩ. Η γνώση αυτών των εκτιμήσεων θα επέτρεπε να καθοριστεί ουσιαστικά η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία κάθε χαρακτηριστικού του ΣΠΩ [28].

### *2.2.1 Οωθητική και εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία*

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ετερογενή συμπτώματα, όπως αμηνόρροια, ακανόνιστους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις περίσσειας ανδρογόνου, μορφολογικές μεταβολές και παρουσία καταβολών ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Το ΣΠΩ είναι η συνηθέστερη αιτία ανεπιθύμητης στειρότητας, σε περίπου 75% των περιπτώσεων [15], [29].

Κλινικά, η ωοθητική δυσλειτουργία μπορεί να διατυπωθεί ως προφανής διακοπή του ρυθμού της εμμήνου ροής, που συχνά οδηγεί σε ολιγο-αμηνόρροια ή μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας. Η ωοθητική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να παρουσιαστεί υποκλινικά, χωρίς προφανή διακοπή της κανονικότητας της κολπικής αιμορραγίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι η τακτική εμμηνορροία μπορεί να μην είναι πάντα ενδεικτική των κύκλων ωορρηξίας. Παρ' όλο που πολλές ασθενείς αλλά και επαγγελματίες υγείας αναφέρονται σ' αυτά τα επεισόδια κυκλικής αιμορραγίας ως «έμμηνα» (“menses”) ή «περιόδους» (“periods”), η λέξη «εμμηνορροία» και «εμμηνορροϊκός κύκλος» αναφέρεται πιο σωστά στην κυκλική κολπική αιμορραγία που προκύπτει από την στέρηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων στην κυκλοφορία, που εμφανίζεται στο τέλος της ωχρινικής φάσης ενός κύκλου ωορρηξίας, σε γυναίκες που δεν είναι έγκυες [28].

Η εμφανής εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί στην πλειοψηφία των ασθενών που διαγνώστηκαν ΣΠΩ. Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών, περίπου 75 έως 85% εμφάνισαν κλινικά εμφανή εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς πολλές γυναίκες με δυνητικό ΣΠΩ

δεν αναζητούν ιατρική περίθαλψη και οι γυναίκες με εμφανείς ανωμαλίες της κολπικής αιμορραγίας είναι πιο πιθανό να αναζητήσουν ιατρική φροντίδα, ακριβέστερες εκτιμήσεις του επιπολασμού της εμμηνορρυσιακής δυσλειτουργίας στο ΣΠΩ μπορούν να προσδιοριστούν από προοπτικές μελέτες γυναικών που δεν έχουν επιλεγεί ως τώρα σε μελέτες αυτής της μορφής [28]. Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν ότι λίγα χρόνια πριν, το 2004, σε μια προοπτική μελέτη 400 μη επιλεγμένων γυναικών που έπρεπε να κάνουν εξετάσεις στα πλαίσια μιας διαδικασίας πρόσληψης σε εργασία, περίπου το 60% των ασθενών διαπιστώθηκε ότι έχει ΣΠΩ, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια των NIH του 1990 και είχαν κλινικά εμφανή εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία, αλλά το υπόλοιπο 40% είχε oligo- ή ανωορρηξία και εμφανώς «τακτικούς κύκλους». Επομένως, δε μπορεί να διατυπωθεί ένας γενικός, σύντομος ορισμός του ΣΠΩ και κατά συνέπεια, η διαδικασία για τη διάγνωσή του δεν είναι απλή και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πολλά χαρακτηριστικά της φυσιολογίας κάθε γυναίκας [28]. Από τη στιγμή που τα αίτια του ΣΠΩ δεν έχουν αποσαφηνιστεί οριστικά, η διάγνωσή του έχει ανάγκη, προς το παρόν, από την περιγραφή φαινοτυπικών χαρακτηριστικών. Τα πρόβλημα έγκειται στην ετερογένεια και τη μεταβλητότητά τους κατά διαστήματα [10].

### 2.3 Διάγνωση και χαρακτηριστικά του ΣΠΩ

Με την πρόοδο της ιατρικής τεχνολογίας, η ευρεία χρήση του υπερηχογραφήματος φέρνει τη θέσπιση υπερηχογραφικών κριτηρίων για το ΣΠΩ [9]. Για αρκετά χρόνια όμως, όπως είδαμε, ο εντοπισμός εικόνας πολλαπλών κύστεων στις ωοθήκες δεν αποτέλεσε απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου. Μετά το 2003 [27] υπάρχει πλέον η γνωστή ομοφωνία ορισμού του συνδρόμου. Η διάγνωση του ΣΠΩ απαιτεί τουλάχιστον τα 2 από τα 3 κριτήρια και τον αποκλεισμό άλλων αιτιολογιών που μπορεί να προκαλέσουν υπερανδρογονισμό. Οι γυναίκες με ΣΠΩ θα παρουσιάσουν γενικά ένα ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα, σε διάφορους βαθμούς: διαταραχή της εμμηνόρροιας, παχυσαρκία, δασυτρυχισμό, ανδρογενετική αλωπεκία, ακμή και μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans), oligo-ωορρηξία/ανωορρηξία και oligομηνόρροια/αμηνόρροια, και κύστες ωοθηκών [10], [11], [16], [19].

Τα κριτήρια διαπίστωσης της πολυκυστικής μορφολογίας στο υπερηχογράφημα ορίζονται ως: α) παρουσία 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων διαμέτρου 2-9mm σε κάθε ωοθήκη ή/και β) αυξημένος όγκος ωοθηκών (>10ml), για τον οποίο έχει συνταχθεί ο τύπος: 0.5 x μήκος x πλάτος x πάχος της ωοθήκης, για τον υπολογισμό του. Όμως, τυχόν αγωγή με αντισυλληπτικά αποτρέπει τη χρήση αυτών των διαγνωστικών κριτηρίων. Επίσης, δεν περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια η περιφερική κατανομή των ωοθυλακίων και το αυξημένο στρώμα, παρ' όλο που αποτελούν υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ. Το υπερηχογράφημα πρέπει να γίνεται στην αρχή του κύκλου (3η-5η μέρα), αλλά σε γυναίκες που δεν έχουν κύκλο, το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει οποιαδήποτε μέρα ή στην αρχή ενός κύκλου που προκαλείται από χορήγηση προγεστερόνης. Επισημαίνεται ότι τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΠΩ δεν ισχύουν για τα κορίτσια στην εφηβεία. Διαταραχές στην



έμμηνο ρύση και η ακμή, θεωρούνται πιθανά συμπτώματα του ΣΠΩ κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Επομένως καλό είναι να τίθεται η κλινική υποψία, αλλά να αποφεύγεται η διάγνωση του συνδρόμου με βεβαιότητα [10], [9].

Επιπλέον, μπορεί να διαγνωσθεί κάποια από τους συννοσηρότητες που αναφέρονται πιο πάνω στο ορισμό του ΣΠΩ, όπως επίσης και καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών. Ωστόσο, δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες. Φαίνεται ότι υπάρχουν αντιφατικές ενδείξεις για τους δύο αυτούς τύπους καρκίνου [19], [17].

Παράλληλα, σύμφωνα με τα νεότερα κριτήρια της Επιστημονικής Εταιρείας Περίσσιας Ανδρογόνων και ΣΠΩ, για τη διάγνωση πρέπει να αποκλείονται αιτίες υπερβολικής έκκρισης ανδρογόνων και διαταραχών στην έμμηνο ρύση, όπως:

- μη κλασική μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων (ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης)

- σύνδρομο Cushing (υπερκορτιζολαιμία)
- προλακτινωμα ή άλλο αίτιο υπεπρολακτιναιμίας
- πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός
- μεγαλακρία
- πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια
- παχυσαρκία
- νεοπλασία των ωοθηκών ή των επινεφριδίων, που παράγει ανδρογόνα
- χρήση φαρμακευτικών ουσιών [10], [11].

### *2.3.1 Παιδική ηλικία και Εφηβεία*

Η κλινική εκδήλωση του ΣΠΩ συμβαίνει τις περισσότερες φορές κατά την εφηβική ηλικία. Δεν αποκλείεται οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης να γίνουν αντιληπτές από την εμμηναρχή, αλλά συνήθως φαίνονται μεταγενέστερα, μετά από αύξηση του σωματικού βάρους. Επίσης, υπάρχει η πιθανότητα οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης να λάβουν τη μορφή της καθυστέρησης της έναρξης της (ως πρωτοπαθής αμηνόρροια). Ίσως μάλιστα να προηγηθεί του ΣΠΩ κατά την προεφηβική ηλικία, η πρόωμη αδρεναρχή, αποδιδόμενη σε επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία, με χαρακτηριστικό την εμφάνιση τρίχωσης στις περιοχές του εφηβαίου και της μασχάλης, ενώ η ηλικία είναι ακόμη πολύ πρόωμη, ακόμη και οκτώ ετών [10].

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν υποδείξει ότι η προέλευση του ΣΠΩ έγκειται στην εμβρυϊκή ζωή και περιλαμβάνει τον εμβρυϊκό προγραμματισμό των μεταβολικών/ενδοκρινών αξόνων, ιδιαίτερα του μεταβολισμού των υδατανθράκων και της έκκρισης των επινεφριδίων [30], [31].

Τα κορίτσια που γεννιούνται μικρά για την ηλικία κύησης (small for gestational age, SGA) ή μεγάλα για την ηλικία κύησης, δείχνουν έμμεσα έκθεση σε στρεσογόνες συνθήκες στο ενδομήτριο και εμφανίζουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΣΠΩ στην εφηβεία. Σε κορίτσια με πρόωμη έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, που αποκαλύπτεται κλινικά ως πρόωρη εφηβαρχή, δηλαδή μια

διαφορετική κλινική οντότητα σε σχέση με το ΣΠΩ, έχουν βρεθεί αρκετές συνιστώσες του, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η σπλαχνική συσσώρευση λιπώδους ιστού, σε σύγκριση με κανονικές συνομήλικές τους. Έχει προταθεί ότι ορισμένες ασθενείς με πρόωρη εφηβιαρχή θα μπορούσαν να αναπτύξουν ΣΠΩ αργότερα στη ζωή τους. Επιπλέον, ένα αυξημένο ποσοστό των κοριτσιών αυτών αναπτύσσει ΣΠΩ κατά την εφηβεία, υποδεικνύοντας μια κοινή παθογόνο οδό αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων. Επίσης, τα κορίτσια που γεννιούνται SGA και αναπτύσσουν πρόωρη αδρεναρχή, έχουν μια σημαντικά υψηλότερη τάση να αναπτύξουν πλήρες ΣΠΩ στην ενηλικίωση, σε σύγκριση με άλλα κορίτσια που εκφράζουν μόνο μία από αυτές τις δύο παθογένειες. Σε ανασκοπικές αναλύσεις, αποδείχθηκε ότι στο υποσύνολο των κοριτσιών που γεννήθηκαν SGA, θα αναπτυχθούν αργότερα στη ζωή τους πρόωρη εφηβιαρχή, πρόωρη εμμηναρχή και ΣΠΩ [31]. Η ενδομήτρια επιβράδυνση της ανάπτυξης συσχετίστηκε συχνά με την ανάπτυξη πρόωρης εφηβιαρχής και υπερινσουλιαισμού (υπερινσουλιαιμίας) σε κορίτσια και λειτουργικού υπερανδρογονισμού των ωοθηκών και διαταραχών ανοχής γλυκόζης σε ενήλικες γυναίκες. Τα επίπεδα της αντι-μυλλεριανικής ορμόνης (Anti-Müllerian hormone, AMH) αυξάνονται στις θυγατέρες των γυναικών με ΣΠΩ κατά την βρεφική ηλικία, την πρώιμη παιδική ηλικία και την προεφηβεία [7].

Η εφηβεία χαρακτηρίζεται από ιδιαιτερότητες: α) είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί μια «ανεκτή σε φυσιολογικά επίπεδα» ανωοθυλακιορρηξία από αυτή που περιλαμβάνεται στο ΣΠΩ, β) πολλαπλές κύστες (multicystic ovaries), που μοιάζουν με πολυκυστικές ωοθήκες ανευρίσκονται αρκετά συχνά κατά το υπερηχογράφημα και γ) το τελευταίο είναι διακοιλιακό υπερηχογράφημα που χαρακτηρίζεται από αρκετά χαμηλότερη διακριτική ικανότητα [10].

Η υπερανδρογοναιμία μένει ως το μόνο κριτήριο για να οριστικοποιηθεί η διάγνωση. Περισσότερο από το 90% των διαγνώσεων υπερανδρογοναιμίας που τίθενται κατά την εφηβεία, καταλήγουν σε διαπίστωση για ΣΠΩ. Η φαινοτυπική έκφραση περιλαμβάνει:

- την κλασική μορφή με υπερανδρογοναιμία, διαταραχές της έμμηνης ρύσης και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών
- τη μη κλασική μορφή, ως συνδυασμό υπερανδρογοναιμίας και διαταραχών έμμηνης ρύσης, χωρίς όμως υπερηχογραφικά ευρήματα
- και την άτυπη μορφή με υπερανδρογοναιμία που την επαληθεύει ο εργαστηριακός έλεγχος, αλλά λείπουν τόσο οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης, όσο και τα υπερηχογραφικά ευρήματα [32].

### 2.3.2 *Ανωοθυλακιορρηξία*

Σε μια αναλογία των δύο από τις τρεις, εφήβων με διάγνωση ΣΠΩ, παρατηρείται ανωοθυλακιορρηξία, χωρίς να συνδέεται με την ηλικία. Το πρόβλημα στην εφηβεία, έγκειται στην καθυστερημένη αντίληψη των συμπτωμάτων της ανωοθυλακιορρηξίας. Δεν είναι δυνατό να έχουν οι έφηβες την ετοιμότητα να αντιληφθούν και να εκφράσουν άμεσα τις αποκλίσεις από τη φυσιολογική λειτουργία της έμμηνης ρύσης. Οι αποκλίσεις αυτές είναι:

- πρωτοπαθής αμηνόρροια: η έμμηνη ρύση δεν ξεκινά, παρά μόνο στην ηλικία των 15 ετών

- αραιομηνόρροια: οι κύκλοι ανά έτος δεν είναι περισσότεροι από τέσσερις
- δευτεροπαθής αμηνόρροια: πολυήμερο διάστημα που εκτείνεται σε περισσότερες από 90 ημέρες, χωρίς έμμηνο ρύση
- αιμορραγίες της μήτρας που αποκλίνουν από τον κανονικό ρυθμό: συμβαίνουν σε διαστήματα μικρότερα των 21 ημερών ή διαρκούν περισσότερες από 7 ημέρες [10].

Ο κύκλος με αναμενόμενη διάρκεια δεν οδηγεί με βεβαιότητα σε ωοθυλακιορρηξία. Στα πρώτα δύο χρόνια μετά την εμμηναρχή, οι μισοί περίπου κύκλοι καταλήγουν σε ανωοθυλακιορρηξία. Στους κύκλους αυτούς λείπουν τα προεμμηνορρυσιακά συμπτώματα, όπως πόνος και ευαισθησία των μαστών. Όμως η εκδήλωση των διαταραχών που αναφέρθηκαν, στη διάρκεια του κύκλου κατά την εφηβεία, αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης ανωοθυλακιορρηξίας αργότερα, κατά την ενηλικίωση. Όταν οι διαταραχές παρατείνονται πέρα από τους έξι μήνες μετά την εμμηναρχή, ο κίνδυνος εκτιμάται στο 40%, μετά από δύο έτη όμως ανέρχεται στο 70% [10].

## 2.4 Κλινική Εικόνα

Το ΣΠΩ παρουσιάζει τη γνωστή ευρεία απόκλιση και μεγάλο αριθμό κλινικών εκφράσεων. Η σοβαρότητα και ο συνδυασμός των συμπτωμάτων δημιουργούν ξεχωριστή κατάσταση σε κάθε ασθενή, ακόμη και λόγω ηλικίας ή/και αυξομειώσεων του σωματικού βάρους. Επιπλέον, διαφορές επισημαίνονται μεταξύ φυλών, τόσο στη συχνότητα εμφάνισης, όσο και στην κλινική μορφή του συνδρόμου. Υπενθυμίζεται ότι η αιτιολογία παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη, αν και διεξάγονται έρευνες προς την κατεύθυνση της οικογενούς κατανομής του συνδρόμου [7], [9].

Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τις διαταραχές που αναφέρθηκαν ήδη στην περιγραφή του συνδρόμου. Οι γυναίκες που κάνουν υπερηχογράφημα και εντοπίζεται μ' αυτό η μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών, δεν πρέπει να σκεφτούν ότι πρόκειται αμετάκλητα για ΣΠΩ. Επίσης, σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ [27], οι διαφορετικοί φαινότυποι του συνδρόμου έχουν τέτοιο κλινικό εύρος, ώστε να περιλαμβάνουν από περιπτώσεις με το σύνολο των συμπτωμάτων του συνδρόμου, έως και περιπτώσεις με κάποια ήπια συμπτώματα. Σε ορισμένες γυναίκες με ΣΠΩ είναι εμφανείς οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως αλλά δεν επαληθεύεται κλινικά ή εργαστηριακά η υπερανδρογοναιμία, ενώ σε ορισμένες άλλες ανευρίσκεται υπερανδρογοναιμία σε συνδυασμό με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία και έμμηνο ρύση [9].

Μετά από τις παρατηρήσεις των τελευταίων ετών, η έμφαση δίνεται στις απώτερες επιπτώσεις και τις διαταραχές μεταβολισμού που ενυπάρχουν στο σύνδρομο, όπως ο ΣΔ2 και η παχυσαρκία [14]. Παράγοντες κινδύνου και επιπτώσεις που έχουν ήδη αναφερθεί, εμφανίζονται ασφαλώς και στο γενικό πληθυσμό, αλλά στις γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζονται συχνότερα. Οι μεταβολικές διαταραχές στα πλαίσια του ΣΠΩ στις αναπαραγωγικές ηλικίες, αυξάνουν τις πιθανότητες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, κυρίως μετά την εμμηνόπαυση [7], [9].

### 2.4.1 Δασυτριχισμός

Ως δασυτριχισμός θεωρείται η ανάπτυξη ενός υπερβολικού βαθμού τρίχωσης με κατανομή που αντιστοιχεί στο ανδρικό φύλο (περιλαμβάνονται: άνω χείλος, παρειές, θώρακας, θηλές των μαστών, μέση γραμμή της κοιλιάς, εσωτερική πλευρά των μηρών). Κλινικά μπορούν να ληφθούν υπόψη στην εικόνα του δασυτριχισμού η ακμή, η σμηγματόρροια και η απώλεια τριχών της κεφαλής. Ο δασυτριχισμός συμβαδίζει με υπερανδρογοναιμία στις δύο από τις τρεις γυναίκες που την εκδηλώνουν, ενώ στις υπόλοιπες μία στις τρεις απουσιάζει, ενδεχομένως λόγω χαμηλότερου επιπέδου ευαισθησίας των θυλάκων των τριχών και των σμηγματογόνων αδένων στα ανδρογόνα [10].

## 2.5 Εργαστηριακή Εικόνα

### 2.5.1 *Υπερανδρογοναιμία*

Για να τεθεί η διάγνωση του ΣΠΩ τηρείται μια περιοδικότητα στις μετρήσεις των ανδρογόνων, γιατί έχει παρατηρηθεί ότι χρειάζεται να περάσει ένα παρατεταμένο διάστημα έως και τριών ετών από την εμμηναρχή, για να ανιχνευθεί με σαφήνεια εργαστηριακά η υπερανδρογοναιμία. Αν μετρηθεί υψηλή συγκέντρωση ανδρογόνων, ζητούνται επιπλέον εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, γιατί υπάρχουν και άλλες παθήσεις που συνδέονται με υπερανδρογοναιμία και πρέπει να αποκλειστούν [10]. Τα εργαστηριακά ευρήματα ποικίλλουν: η LH και τα ανδρογόνα ίσως είναι αυξημένα (κυρίως η τεστοστερόνη και η Δ4 ανδροστενδιόνη), η φυλοδεσμευτική σφαιρίνη (SHBG) μπορεί να βρίσκεται σε χαμηλό επίπεδο και η προλακτίνη σε μέτρια αυξημένο [9]. Επομένως ο συνδυασμός εργαστηριακής τεκμηρίωσης της υπερανδρογοναιμίας και αποκλεισμού άλλων αιτίων που οδηγούν σ' αυτή, οριστικοποιούν τη διάγνωση του ΣΠΩ. Αν η διάγνωση αφορά σε έφηβες, ερευνάται το ενδεχόμενο ύπαρξης σημείων του μεταβολικού συνδρόμου [10].

Η ολική τεστοστερόνη στον ορό, ως το κύριο ενεργό ανδρογόνο στην κυκλοφορία, αποτελεί σύσταση πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση της περίσσειας ανδρογόνου στις γυναίκες. Οι δοκιμασίες ελεύθερης τεστοστερόνης δεν διαθέτουν την απαιτούμενη ακρίβεια [33].

Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (free androgen index, FAI), υπολογιζόμενος από την αναλογία μεταξύ συνολικής τεστοστερόνης και φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης (SHBG), είναι πιθανώς η πιο ευαίσθητη μέτρηση για την αξιολόγηση της υπερανδρογοναιμίας στο ΣΠΩ και είναι σε μεγάλο βαθμό προτιμότερη.

Η δοκιμασία ανδρογόνου με φασματομετρία μάζας, η LC-MS/MS, δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω υψηλού κόστους των υλικών, των ειδικών δεξιοτήτων που απαιτούνται και της έλλειψης αυτόματης ανάλυσης για μεγάλες σειρές δοκιμασιών [7].

Η χαμηλή SHBG έχει δείξει εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια για τη διάγνωση του ΣΠΩ σε επιδημιολογικές μελέτες, ανώτερη ακόμη και από τις μετρήσεις των συγκεντρώσεων ανδρογόνων στον ορό [34]. Η χαμηλή SHBG αποτελεί υποκατάστατο δείκτη της αντίστασης στην ινσουλίνη και της περίσσειας ανδρογόνου, που προβλέπει ευαισθησία στην ανάπτυξη Mets και διαβήτη κύησης, σε γυναίκες με ΣΠΩ. Οι υπέρβαρες και οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ χαρακτηρίζονται από μειωμένη

SHBG, αλλά αυτό φαίνεται να οφείλεται κυρίως στο υπερβολικό σωματικό λίπος και όχι στη σχετική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην περίσσεια ανδρογόνου. Υποστηρίζεται η ιδέα ότι η SHBG επηρεάζει έμμεσα μόνο τον φαινότυπο του ΣΠΩ, μεταβάλλοντας ίσως τα βιοδιαθέσιμα επίπεδα ανδρογόνων στους ιστούς-στόχους [7].

Η υπερέκκριση της LH, ως αποτέλεσμα του αυξημένου παλμικού (κατά κύματα) χαρακτήρα της δράσης της GnRH, είναι ένα αρκετά κοινό χαρακτηριστικό του ΣΠΩ, ιδιαίτερα στις αδύνατες γυναίκες με oligo/αμηνόρροια [35]. Υπάρχει συναίνεση για τη μη αξιόπιστη χρήση της μεμονωμένης μέτρησης LH, λόγω της εγγενούς μεταβλητότητάς της. Η LH πρέπει να μετράται στην ωοθυλακική φάση του έμμηνου κύκλου ή τυχαία, παρουσία αμηνόρροιας. Οι πολυάριθμες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μπορεί να είναι χρήσιμες σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις. Εκτιμάται ότι πάνω από το 75% των γυναικών που πάσχουν από ΣΠΩ διαθέτουν κάποιο βαθμό απορύθμισης της λειτουργίας της γοναδοτροφίνης. Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία επηρεάζει το εύρος παλμού της LH αλλά όχι τη συχνότητα. Αυτά τα ευρήματα είναι αντίθετα με τη χρήση της αναλογίας LH / FSH ως κριτηρίου για τη διάγνωση του ΣΠΩ [7].

#### *2.5.2 Αξιολόγηση της μορφολογίας των ωοθηκών με υπερηχογράφημα*

Σκοπός είναι να εντοπιστεί αυξημένος όγκος των ωοθηκών και πράγματι αυτό συμβαίνει σε ποσοστό που εκτιμάται στο 55% των εφήβων με υπερανδρογοναιμία, επιλέγοντας διακοιλιακό υπερηχογράφημα. Το ποσοστό σε ενήλικες γυναίκες με υπερανδρογοναιμία ανέρχεται στο 75%, με εφαρμογή διακοιλιακού υπερηχογραφήματος [10].

Με την έλευση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας, η αξιολόγηση του αριθμού των ωοθυλακίων στις ωοθήκες έγινε το κύριο στοιχείο της μορφολογίας των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOM). Η αύξηση του όγκου των ωοθηκών (OV), καθώς και η αύξηση της ωοθηκικής περιοχής, θεωρούνται επίσης ακριβείς δείκτες της PCOM, με την προϋπόθεση ότι οι μετρήσεις πραγματοποιούνται σε διάμεσα τμήματα των ωοθηκών. Σήμερα, υπάρχει σχεδόν καθολική συναίνεση για την επιλογή της περίσσειας των ωοθυλακίων και της διόγκωσης (διεύρυνσης) των ωοθηκών ως κύριων κριτηρίων για τον καθορισμό των PCOM με υπερηχογράφημα [36].

Η καθιέρωση των φυσιολογικών τιμών για τον αριθμό των ωοθυλακίων ανά ωοθήκη (FNPO), καθώς και για τον OV, και ειδικότερα η θέσπιση ορίων (κατωφλίων) ακριβείας για τη διάκριση των φυσιολογικών ωοθηκών από την PCOM, εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο μεγάλης συζήτησης και αμφισβήτησης. Με την εμφάνιση της υπερηχογραφίας υψηλής ανάλυσης, το κατώτατο όριο των FNPO που διατυπώθηκε στα πλαίσια των γνωστών πλέον συναινετικών κατευθύνσεων του Ρότερνταμ για τη διάγνωση των PCOM (δηλαδή τα ωοθυλάκια R12 με διάμετρο 2-9 mm, μέσος όρος και των δύο ωοθηκών) επιβεβαιώνεται σε περισσότερο από το 50% των νέων γυναικών με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία, σε ορισμένες σειρές [37]. Πιθανότατα, η κατάσταση αυτή προέκυψε από τις αξιοσημείωτες βελτιώσεις στο επίπεδο χωρικής ανάλυσης που προσφέρουν οι νεότεροι σαρωτές υπερήχων [7].

## 2.6 Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση για άλλες αιτίες αυξημένων συγκεντρώσεων τεστοστερόνης στον ορό, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν γίνει η διάγνωση του ΣΠΩ. Όταν η τεστοστερόνη είναι διπλάσια από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, αυξάνοντας την πιθανότητα όγκου που εκκρίνει ανδρογόνα, συνιστάται η μέτρηση της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS), μαζί με αξονική ή μαγνητική τομογραφία των επινεφριδίων. Εάν η συγκέντρωση DHEAS είναι φυσιολογική, τότε θα πρέπει να εξεταστεί η διάγνωση της υπερθήκωσης (hyperthecosis) των ωοθηκών, που συνήθως σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ή με ωοθηκικό όγκο που εκκρίνει ανδρογόνα. Από την άλλη πλευρά, η DHEAS μπορεί να μειωθεί στην περίπτωση ατέλειας του ενζύμου σουλφατάσης και στον καρκίνο των επινεφριδίων. Σε όγκους των ωοθηκών, η αυξημένη τεστοστερόνη μπορεί να εξαρτάται από την LH και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να κατασταλεί με θεραπεία με αγωνιστή ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροφίνης (GnRH), οιστρογόνο-προγεστερόνη ή οξική κυπροτερόνη (CPA). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερθήκωση και οι όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα ωοθηκών εξαρτώνται από την LH και κατά συνέπεια θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω με συμπληρωματική απεικόνιση [38], [7].

Τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά, ακόμη και σε γυναίκες με δασυτριχισμό, αλλά πρέπει να εξεταστούν παράγοντες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υπερβολικά χαμηλές συγκεντρώσεις της. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικής ανάλυσης με υγρή χρωματογραφία - συζευγμένη φασματομετρία μαζών (LC-MS/MS). Η χαμηλή SHBG, ένα κοινό εύρημα στις ασθενείς με ΣΠΩ, και οι τιμές τεστοστερόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της ελεύθερης τεστοστερόνης με τύπους. Η SHBG μειώνεται σε περίπτωση περίσσειας σωματικού λίπους, μεταβολικού συνδρόμου ή οικογενειακού ιστορικού διαβήτη [7].

## Κεφάλαιο 3. Παχυσαρκία και ΣΠΩ

### 3.1 Παχυσαρκία και κύηση

Η παχυσαρκία συνιστά ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Ο επιπολασμός και η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνονται καθώς πολλές κοινωνίες υιοθετούν σε μεγάλη έκταση χαρακτηριστικά του δυτικού τρόπου ζωής. Ο συνδυασμός πρόσληψης υπερβολικής ποσότητας τροφών, πυκνών ενεργειακά, και παραμέλησης της σωματικής άσκησης και της γενικότερης κινητικότητας, φαίνεται ότι συνιστούν τις κύριες αιτίες πρόκλησης παχυσαρκίας σήμερα στον δυτικό κόσμο [39]. Είναι επίσης γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα παχύσαρκα άτομα που διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα μεταβολισμού γλυκόζης και αρτηριακής πίεσης, ανιχνεύονται κυρίως με υπερινσουλιναμία, αλλά όχι συχνά με αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι επόμενο ότι, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα παρουσιάζεται αυξημένη σε παχύσαρκες γυναίκες [9]. Επίσης, δεν πρέπει να παραβλέπονται η γενετική προδιάθεση, οι ενδοκρινικές διαταραχές και οι ψυχικές ασθένειες, γιατί πράγματι καλύπτουν και αυτές έναν αριθμό περιπτώσεων αύξησης του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και εμφάνισης παχυσαρκίας [39].

Η κατάταξη της παχυσαρκίας (πίνακας 1), γίνεται πλέον μέσω του ΔΜΣ, ως το πλέον διαδεδομένο μέσο μέτρησης και εκφράζεται με τον λόγο βάρους σε kg / το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ως υπέρβαρο χαρακτηρίζεται ένα άτομο με ΔΜΣ 25-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ , ενώ παχύσαρκο είναι εκείνο το άτομο που μετράται με ΔΜΣ  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Ο τύπος ΙΙΙ της παχυσαρκίας περιλαμβάνει περισσότερες υποκατηγορίες: με ΔΜΣ  $>35$  ή 40 η παχυσαρκία θεωρείται σοβαρή, ενώ με ΔΜΣ  $>35$  ή 40-44,9 η παχυσαρκία θεωρείται νοσογόνος. Τέλος, με ΔΜΣ  $>45$  ή 50  $\text{kg}/\text{m}^2$  η παχυσαρκία αντιμετωπίζεται ως πολύ σοβαρή [39].

Την τελευταία εικοσαετία, ο ΠΟΥ θεωρεί την παχυσαρκία ως παγκόσμια επιδημία. Στις ΗΠΑ, όπως και στην Κίνα, η συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας έχει διπλασιασθεί κατά την πρώτη δεκαετία του νέου αιώνα. Στις ΗΠΑ οι εκτιμήσεις για το υπέρβαρο ή την παχυσαρκία είναι ότι επηρεάζει τα 2/3 των ενηλίκων [40]. Στην Ευρώπη υπάρχει γεωγραφική διαφοροποίηση της συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας, ανάλογα με την κατανομή του πληθυσμού. Φαίνεται ότι τα ποσοστά ανεβαίνουν στην κεντρική, την ανατολική και τη νότια Ευρώπη, ενώ αντίθετα στη δυτική και τη βόρεια Ευρώπη μειώνονται. Γενικά, στις ευρωπαϊκές χώρες η συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας και ειδικότερα ατόμων με ΔΜΣ ίσο με  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , στους άνδρες κυμαίνεται στο 4-28,3%, ενώ στις γυναίκες στο 6,2- 36,5% [41].

Πίνακας 1. Κατάταξη της παχυσαρκίας σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) [39].

Κατάταξη	ΔΜΣ
Ελλιποβαρής	$< 18.5$

Κανονικό βάρος	18,5 - 24,9
Υπέρβαρος	25,0 - 29,9
Παχυσαρκία τύπου I	30,0 - 34,9
Παχυσαρκία τύπου II	35,0 - 39,9
Παχυσαρκία τύπου III	> 40

Η παχυσαρκία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαντάται όλο και πιο συχνά σε όλες τις χώρες, εκτός από τις υποσακχάρειες χώρες της Αφρικής,. Η υπερβολική αύξηση του βάρους κατά την εγκυμοσύνη προξενεί προβλήματα προς δύο κατευθύνσεις, τόσο προς τη μητέρα, όσο και προς το έμβρυο και το νεογνό. Η έγκυος χωρίς να το συνειδητοποιεί, εντάσσεται σε κατηγορία κήσεων που θεωρείται ως υψηλού κινδύνου. Στις ΗΠΑ έχει εκτιμηθεί ότι, το ποσοστό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας μεταξύ 20 και 39 ετών που χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκες, δηλαδή με ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>, ανέρχεται στο 34%. Ως προς τις εγκύους, το ποσοστό των παχύσαρκων κυμαίνεται στο 18-38% [5].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχουν τα τελευταία χρόνια συστάσεις για την αποφυγή πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης δίνουν σημασία στο βάρος και τον ΔΜΣ της γυναίκας πριν από τη σύλληψη. Καταβάλλεται προσπάθεια για μια όσο το δυνατόν ομαλότερη έκβαση της εγκυμοσύνης, για μείωση του τυχόν υπερβολικού βάρους μετά τον τοκετό και ασφαλώς για τη μείωση των κινδύνων ανάπτυξης χρόνιων παθήσεων από το βρέφος και το νεογνό. Το πιο σημαντικό είναι το πρώτο τρίμηνο, κατά το οποίο πρέπει να ελαχιστοποιείται η αύξηση του σωματικού βάρους της εγκύου. Αύξηση της πρόσληψης ενέργειας θα συμβεί σταδιακά, αλλά η σύσταση αυτή αφορά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Όταν η κύηση οδηγείται προς την ολοκλήρωσή της, το σύνολο της αύξησης βάρους και υπό την προϋπόθεση ότι η διατροφική κατάσταση είναι καλή, θα αντιστοιχεί σε λιγότερο από το μισό (40%) του αθροίσματος του βάρους του εμβρύου, του πλακούντα και του αμνιακού υγρού. Το 60% είναι αναγκαίο και αντιπροσωπεύει την αναμενόμενη αύξηση του όγκου του αίματος και των υγρών στο σώμα της μητέρας, καθώς και την επίσης φυσιολογική ανάπτυξη της μήτρας, των μαστών και των ενεργειακών αποθηκών [39].

### 3.2 Παχυσαρκία στο ΣΠΩ

Σύμφωνα με τους Δημητράκη και Γουλή [10], η παχυσαρκία παρατηρείται στο 50% των γυναικών με ΣΠΩ, και όχι σπάνια, αυτή είναι η αρχική εκδήλωσή του. Κατά τους Volk et al. [42], το 38-88% των ασθενών με ΣΠΩ έχει αναφερθεί ότι είναι παχύσαρκες. Μπορεί να είναι το μοναδικό σημείο που ίσως να παρατηρηθεί στην εφηβεία, έως ότου δοθεί πλήρης κλινική εικόνα από το ΣΠΩ. Όπως έχει αναφερθεί, η παχυσαρκία θα εντοπιστεί ως κεντρική (ανδρικού τύπου), με περιφέρεια μέσης έως τα 88cm. Το ΣΠΩ γενικότερα οδηγεί σε παθολογική κατανομή του λίπους [10].



Περίπου το 28-64% των γυναικών με ΣΠΩ είναι παχύσαρκες [43] ενώ κατ' άλλους ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε γυναίκες με ΣΠΩ είναι περίπου 50-80% [24] και έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος δυσμενούς κατάληξης της εγκυμοσύνης.

Η κεντρική παχυσαρκία, επιδεινώνει την κλινική και βιοχημική παρουσίαση του συνδρόμου, συμβάλλοντας στην IR, τον υπερανδρογονισμό, σε αναπαραγωγικές διαταραχές, διαβήτη και καρδιαγγειακές παθήσεις [13]. Το ΣΠΩ και η παχυσαρκία συχνά μοιράζονται πολλές συννοσηρότητες, όπως η υπερινσουλιναιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λεπτίνη και άλλες μεταβολικές διαταραχές. Οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ανωορρηξίας, αγονίας/υπογονιμότητας και αποβολής. Επιπλέον, η παχυσαρκία επιδεινώνει περαιτέρω αυτά τα συμπτώματα σε γυναίκες με ΣΠΩ [42].

Είναι καθοριστική η εξέταση της σχέσης μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας στη διάγνωση του ΣΠΩ, καθώς η διαχείριση της παχυσαρκίας διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη θεραπεία αυτού του συνδρόμου. Οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ ανταποκρίνονται λιγότερο ικανοποιητικά στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και χρειάζεται να αυξηθούν οι δόσεις γοναδοτροφινών για να επιτευχθεί αυτή. Η βελτίωση του τρόπου ζωής (π.χ. διαίτα και άσκηση) θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς μειώνει το υπερβολικά υψηλό επίπεδο ανδρογόνων στο πλάσμα, βελτιώνει τα συμπτώματα του δαστυρυχισμού, μειώνει το βάρος και την περιφέρεια της μέσης και μειώνει το επίπεδο αντίστασης στην ινσουλίνη. Εκτός από τις βελτιώσεις του τρόπου ζωής, οι γυναικολόγοι συνήθως χορηγούν στις ασθενείς με ΣΠΩ φάρμακα όπως η μετφορμίνη και η κλομιφαίνη, τα οποία μειώνουν το επίπεδο της αντίστασης στην ινσουλίνη και προκαλούν ωορρηξία [9], [44].

Πολυάριθμες μελέτες μικρού εύρους (ενός ή δύο συνιστωσών έρευνας) αποδεικνύουν ότι η απώλεια του 5-10% του αρχικού βάρους του σώματος βελτιώνει τα αναπαραγωγικά, μεταβολικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά των γυναικών με ΣΠΩ. Επιπλέον, συχνά οδηγεί σε ωορρηξία και επακόλουθη εγκυμοσύνη, καθώς και μείωση των ποσοστών αποβολών στις γυναίκες με ΣΠΩ. Η ενσωμάτωση μιας υγιεινής διατροφής, η άνοδος της σωματικής δραστηριότητας και η μεταβολή των δυσλειτουργικών προτύπων σκέψης σε γυναίκες με ΣΠΩ είναι βασικά συστατικά της επιτυχούς απώλειας βάρους. Η μεγαλύτερη πρόκληση στα προγράμματα διαχείρισης βάρους είναι η επίτευξη λογικής και βιώσιμης απώλειάς του [16].

Η παχυσαρκία αυξάνει το κόστος και μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας γονιμότητας στις γυναίκες με ΣΠΩ. Το κόστος της παρέμβασης στον τρόπο ζωής είναι σχετικά χαμηλό, σε σύγκριση με το αυξημένο κόστος χωρίς απώλεια βάρους, καθώς η επιτυχία της θεραπείας της γονιμότητας είναι χαμηλότερη και ο κίνδυνος περιπλοκών εγκυμοσύνης είναι υψηλότερος. Η παχυσαρκία θεωρείται πολυπαραγοντικό πρόβλημα και απαιτεί μια προσαρμοσμένη παρέμβαση για υποομάδες, πέρα από τη χρήση του ΔΜΣ. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η απώλεια βάρους κατά τους πρώτους 2 μήνες είναι ένας καλός προγνωστικός παράγοντας για τις εκβάσεις μετά από μια επέμβαση στον τρόπο ζωής [16].

Η αύξηση του βάρους επιδεινώνει και την ψυχολογική κατάσταση. Οι γυναίκες με ΣΠΩ αναφέρουν σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής (Quality of Life, QoL) λόγω των συμπτωμάτων και αντιμετωπίζουν περισσότερη δυσφορία σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. Ειδικά το βάρος φαίνεται να έχει το μεγαλύτερο αντίκτυπο στην QoL, σε σύγκριση με άλλα συμπτώματα όπως η αμηνόρροια, η ολιγομηνόρροια, ο δασυτρυχισμός και η ακμή. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για χαμηλότερη αυτοεκτίμηση και μεγαλύτερη σεξουαλική δυσαρέσκεια σε γυναίκες με ΣΠΩ, όταν συγκρίνονται με μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας. Οι γυναίκες με ΣΠΩ και αμηνόρροια φαίνεται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα αυτοεκτίμησης και μεγαλύτερο φόβο αρνητικής εντύπωσης από την εμφάνιση, σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΣΠΩ και ολιγο-αμηνόρροια [16].

Η απώλεια βάρους, με τη σειρά της, βελτιώνει όλα τα χαρακτηριστικά του ΣΠΩ και του τρόπου ζωής. Διατροφή και σωματική δραστηριότητα συνιστώνται για τη βελτίωση των ορμονικών διαταραχών και την πρόληψη μελλοντικών αναπαραγωγικών και μεταβολικών επιπλοκών. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και η απώλεια βάρους συνιστώνται επίσης πριν ξεκινήσει η θεραπεία της στειρότητας και οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά ωορρηξίας, σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά [13].

Η παχυσαρκία, η οποία είτε δημιουργήθηκε πριν είτε ενώ εξελίσσεται η εγκυμοσύνη, αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης GDM και υπέρτασης της κύησης και σχετίζεται με πρόωρη γέννηση και καισαρική τομή. Προκαλεί δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον και συνδέεται με αυξημένο βάρος των απογόνων κατά την γέννηση και με αυξημένο κίνδυνο υπερβολικού βάρους στις ηλικίες των 4, 15 και 21 ετών [43].

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα εξακολουθούν να μην είναι γνωστοί στο σύνολό τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες στην σηματοδότηση των ορμονών σχετίζονται με την ανάπτυξη συμπτωμάτων όπως η έλλειψη περιόδου/ακυκλικότητα και οι κύστεις των ωοθηκών. Ωστόσο, πολλές φορές δεν εξετάζεται ο τρόπος με τον οποίο προκύπτουν αυτές οι ορμονικές αλλαγές και το πώς συμβάλουν στην εξέλιξη των αναπαραγωγικών νοσημάτων [42].

Ούτως ή άλλως, το αρχικό αίτιο που οδήγησε σε ανάπτυξη παχυσαρκίας στις γυναίκες με ΣΠΩ δεν γίνεται αντιληπτό, ως τώρα τουλάχιστο. Η μεταγευματική θερμογένεση (που εννοείται ως πρόσθετη παραγωγή ενέργειας, εκτός του βασικού μεταβολισμού), επισημάνθηκε ότι ελαττώνεται σε γυναίκες με ΣΠΩ. Αυτός θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανός παράγοντας [9]. Όμως, αν οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν μια δική τους, ξεχωριστής μορφής προδιάθεση για την παχυσαρκία, δεν είναι ακόμη σαφές. Μια πρόσφατη μελέτη από τους Louwers et al. [45], εξετάζοντας τη γενετική προδιάθεση για το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία, δεν διαπίστωσε διαφορές στον αριθμό των αλληλόμορφων που δημιουργούν κίνδυνο για παχυσαρκία μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ και των μαρτύρων. Παρ' όλο που οι γυναίκες με ΣΠΩ γενικά κάνουν υγιεινή διατροφή, φαίνεται ότι έχουν υψηλότερη θερμιδική πρόσληψη και είναι λιγότερο ενεργές, σε σύγκριση με τις μάρτυρες χωρίς ΣΠΩ. Επίσης, η διατροφή

που ξεκίνησαν μόνες τους είναι συχνότερα ανεπαρκής, σε σύγκριση με μάρτυρες [46]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να διαδραματίζει μεσολαβητικό ρόλο στην επίδραση της παχυσαρκίας στα μεταβολικά και αναπαραγωγικά συμπτώματα στο ΣΠΩ. Άλλοι συγγραφείς προτείνουν ότι το ύψος στο οποίο υπολογίζεται ο επιπολασμός της παχυσαρκίας μπορεί να φανερώνει μεροληψία επιλογής και συγκεκριμένο τρόπο παραπομπής από μια μονάδα υγείας σε άλλη, των παχύσαρκων γυναικών με ΣΠΩ. Δεν είναι ακόμα σαφές εάν η παχυσαρκία είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου [16].

Σε συνύπαρξη ΣΠΩ ανωοθυλακιορρηξίας, η απώλεια βάρους συνιστά απαραίτητο βήμα, σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η φαρμακευτική θεραπεία [9]. Η απώλεια βάρους μειώνει επίσης τον κίνδυνο ΣΔ2 και, μακροπρόθεσμα, τη συχνότητα εμφάνισης του Mets. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι ο περιορισμός του ενδοκοιλιακού λίπους έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της ωορρηξίας, όταν οι γυναίκες παραμένουν στην τάξη βάρους που έθεσε η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ, WHO) στην οποία περιλαμβάνονται ακόμη και μετά την απώλεια βάρους. Πρόσφατες εργασίες από τους Mutsaerts, van Oers, et al. [47] και Dokras et al. [48] έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα. Μία μέση απώλεια βάρους 4,4 kg μετά από μια θεραπεία δύο συνιστωσών του τρόπου ζωής, 26 εβδομάδων, δεν οδήγησε σε σημαντική διαφορά στα ποσοστά γεννήσεων ζώντων, σε σύγκριση με απώλεια βάρους 1,1 kg στην ομάδα μαρτύρων. Επίσης, δεν υπήρξε διαφορά στην εγκυμοσύνη και τις νεογνικές επιπλοκές μεταξύ των ομάδων [47]. Ωστόσο, δεν υπάρχει διεθνές πρωτόκολλο βασισμένο σε αποδεικτικά στοιχεία, για τη μακροχρόνια θεραπεία υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα παχύσαρκων γυναικών 2017 [16].

Τα προγράμματα απώλειας βάρους γενικά φαίνεται να είναι αποτελεσματικά βραχυπρόθεσμα. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος της αρχικής απώλειας βάρους ανακτάται στη διάρκεια ενός χρόνου. Η μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους φαίνεται να αποτελεί την καλύτερη επίλυση του προβλήματος της «παγκόσμιας επιδημίας παχυσαρκίας», σύμφωνα με την ΠΟΥ. Η ενσωμάτωση μιας υγιεινής διατροφής, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και η αλλαγή δυσλειτουργικών προτύπων σκέψης σε γυναίκες με ΣΠΩ, είναι βασικά σημεία για την απώλεια βάρους. Ωστόσο, η επίδοση της τήρησης της θεραπείας είναι συχνά χαμηλή και τα ποσοστά εγκατάλειψης είναι υψηλά. Όσο μεγαλύτερης διάρκειας είναι η θεραπεία, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να αποχωρήσουν οι συμμετέχουσες, και μάλιστα τα υψηλότερα ποσοστά εγκατάλειψης της παρέμβασης αναφέρονται σε παρεμβάσεις που διαρκούν 24 εβδομάδες ή περισσότερο [49]. Αυτή η σχέση μεταξύ του ποσοστού διακοπής της προσπάθειας και της διάρκειας της θεραπείας είναι ανησυχητική, γιατί στον τρόπο ζωής προτιμούνται οι αλλαγές διάρκειας [16].

### 3.3 ΣΠΩ και μεταβολικό σύνδρομο (MetS)

Οι γυναίκες με ΣΠΩ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στο MetS. Ο επιπολασμός έχει πρόσφατα εκτιμηθεί στο 23,8-53,3% μεταξύ των γυναικών που πάσχουν από ΣΠΩ [50]. Παρόμοιο εύρος έχει επίσης αναφερθεί για τον επιπολασμό των συνιστωσών του MetS. Η διακύμανση των ερευνητικών ευρημάτων μπορεί να οφείλεται σε διαφορές μεταξύ των παραγόντων που περιλαμβάνονται σε κάθε μελέτη, όπως η διατροφή, ο τρόπος ζωής και οι γενετικοί παράγοντες. Ωστόσο, ένας προφανής λόγος για το ευρύ φάσμα του επιπολασμού του MetS είναι ο ορισμός που χρησιμοποιείται για τη διάγνωσή του. Υπάρχουν ορισμοί οι οποίοι διαφέρουν κυρίως ανάλογα με τον αριθμό των συνιστωσών που απαιτούνται και τα χρησιμοποιούμενα σημεία αποκοπής [17].

Το MetS συνιστά και εκδήλωση της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη. Έχει διατυπωθεί ένας ορισμός του MetS, ως ο συνδυασμός τριών το λιγότερο, από τα ακόλουθα σημεία: κεντρική παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, χαμηλές τιμές HDL-χοληστερόλης και υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στον ορό. Όταν μελετήθηκαν έφηβες με ΣΠΩ, βρέθηκε ότι το 25% από αυτές παρουσίαζε MetS. Αυτό το ποσοστό είναι πολύ σημαντικό, υπολογίζεται ως τρεις φορές υψηλότερο από ό,τι θεωρείται κατάλληλο γι' αυτή την ηλικία και το αντίστοιχο σωματικό βάρος [10].

Διαπιστώθηκε ότι ποικίλοι δείκτες του MetS, όπως τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και γλυκόζης αίματος νηστείας και το χαμηλό επίπεδο HDL, ήταν πιο διαδεδομένοι στις γυναίκες με ΣΠΩ, σε σύγκριση με τις υγιείς μάρτυρες. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει προηγούμενη έρευνα η οποία έχει επίσης βρει υψηλότερα ποσοστά των συνιστωσών του MetS μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ, παρά μεταξύ των υγιειών μαρτύρων [51].

Πολλές μελέτες έχουν επίσης αναφέρει ότι η δυσλιπιδαιμία είναι ο συχνότερα προσδιορισμένος δείκτης μεταβολικής διαταραχής μεταξύ των ασθενών με ΣΠΩ, με αναφορές επιπολασμού μέχρι και 70%. Ο υψηλός επιπολασμός αυτού του συμπτώματος θεωρείται ότι οφείλεται σε μεταβολικές διαταραχές στη συγκέντρωση αρκετών ορμονών (ινσουλίνη, οιστρογόνα και ανδρογόνα) σε γυναίκες με ΣΠΩ, οι οποίες μεταβάλλουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Σε άλλες περιπτώσεις, φάνηκε ότι η μεταβολική διαταραχή σχετίζεται στενότερα με το μεταβολισμό λιπώδους ιστού/ινσουλίνης, παρά με τα επίπεδα κυκλοφορούντος ανδρογόνου. Γενικά, λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με ΣΠΩ, είναι σημαντικό να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό [17].

### 3.4 Υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη στο ΣΠΩ

Ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση του ΣΠΩ είναι η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία ενισχύει τον υπερανδρογονισμό και οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές. Η μείωση της μάζας σώματος χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία των συνηθέστερων μεταβολικών ασθενειών: ΣΔ2, υπέρταση ή αρτηριοσκλήρωση, οι οποίες αποτελούν τα συστατικά του MetS που

ενυπάρχει συχνά σε γυναίκες με ΣΠΩ. Όλες αυτές οι ασθένειες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης και άλλων ασθενειών, ιδιαίτερα κατά την εμμηνόπαυση [18].

Στον γενικό πληθυσμό, η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται συχνά και μεταξύ ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Η συχνότητα ποικίλλει ανάλογα με τον ΔΜΣ, από 10% σε αδύνατα άτομα, έως 26% σε παχύσαρκα άτομα. Είναι γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ δεν έχει χαρακτηριστεί ως νόσημα, παρουσιάζει κάποιο συσχετισμό με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και ΣΔ2 [9].

Οι γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι ανεξάρτητη από τον ΔΜΣ. Η μετα-δεσμεινική βλάβη στη σηματοδότηση του υποδοχέα που διαταράσσει τις μεταβολικές οδούς σε κλασικούς ιστούς-στόχους ινσουλίνης, η ιδιοσυστατική ενεργοποίηση κινασών σερίνης στην οδό (μονοπάτι) MAPK-ERK και τα επίπεδα ανδρογόνων, συμβάλλουν σ' αυτή την αντίσταση. Σε γενικές γραμμές, η γενετική και ο τρόπος ζωής επηρεάζουν τις ορμονικές αλλαγές, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αύξηση των ανδρογόνων, και αμφότερες μπορούν να επηρεάσουν τα ωοθυλάκια, μπορεί να προκαλέσουν ανωοθυλακιορρηξία και να αυξήσουν τα επίπεδα οιστρογόνων, τα οποία στη συνέχεια προκαλούν εμμηνορρυσιακές διαταραχές και υπογονιμότητα. Επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη δυνητικά προκαλεί διαβήτη και Mets, που στη συνέχεια αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εκτός από αυτά, η αύξηση των επιπέδων ανδρογόνων μπορεί να προκαλέσει δασυτρυχισμό και ακμή. Όλα αυτά δημιουργούν ψυχοκοινωνικά ζητήματα που σχετίζονται με την εικόνα του σώματος, την αυτοεκτίμηση, την κατάθλιψη και την αγχώδη διαταραχή [19].

Σπανιότερα, αναγνωρίζεται ως χαρακτηριστικό κλινικό σημείο αντίστασης στην ινσουλίνη, κυρίως στις γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία, η μελανίζουσα ακάνθωση, η οποία επιδεινώνεται από την παχυσαρκία. Έχει την εικόνα καφέ κηλίδων ή γραμμών, σε περιοχές του δέρματος με πτυχές (αυχένες, μασχάλες, κάτω από τους μαστούς, βουβωνικές πτυχές). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μελανίζουσα ακάνθωση μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του ΣΠΩ [10].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο σοβαρή στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, ιδιαίτερα σε περίπτωση κεντρικής παχυσαρκίας, αλλά παρατηρείται και σε εκείνες που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος [14]. Παράλληλα, όπως ήδη αναφέρθηκε, αντίσταση στην ινσουλίνη δεν εκδηλώνουν όλες οι γυναίκες με ΣΠΩ, αλλά κυρίως όσες έχουν συγχρόνως ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία. Η τακτική έμμηνος ρύση ενώ συνυπάρχει ΣΠΩ, δεν συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιθανολογείται ότι η ίδια η υπερινσουλιναιμία είναι μια συνιστώσα της ανωοθυλακιορρηξίας και της έκφρασης του ΣΠΩ [9].

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association) έχει ανακοινώσει ότι το ΣΠΩ αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, θέση που υποστηρίζουν οι Moran et al. [52] με τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσής τους, τα οποία δείχνουν ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ διατρέχουν κατά προσέγγιση τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔ, όταν συγκρίνονται με υγιείς γυναίκες.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβαίνει μέσω συγκεκριμένων κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών. Οι μηχανισμοί αυτοί υπάρχουν και στα πλαίσια του ΣΠΩ, αλλά διαφέρουν από τους μηχανισμούς πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη στα πλαίσια άλλων νοσημάτων, για παράδειγμα στην παχυσαρκία και στον ΣΔ2. Στο ΣΠΩ, η διαταραχή ανιχνεύεται σε χρονικό σημείο που ακολουθεί την πρόσδεση του υποδοχέα της ινσουλίνης, που σημαίνει ότι αυξάνεται η φωσφορυλίωση της σερίνης του υποδοχέα, όσο και άλλων ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων. Η in vivo δράση της ινσουλίνης στους σκελετικούς μυς είναι ελαττωμένη, αλλά στο ήπαρ σημειώνεται αντίσταση που παρατηρείται όταν οι γυναίκες με ΣΠΩ είναι παχύσαρκες. Είναι πιθανόν ότι το ΣΠΩ και η παχυσαρκία συνδυάζονται και η αλληλεπίδραση επιδεινώνει τη δράση της ινσουλίνης [14].

Επιπλέον, σύμφωνα με δημοσίευση του 2007 από την Εταιρεία Περίσσειας Ανδρογόνου (Androgen Excess Society, AES), είναι αναγκαίο όλες οι γυναίκες με ΣΠΩ να υποβληθούν στη δίωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), χωρίς απαραίτητα να είναι υπέρβαρες. Ο έλεγχος συνεχίζεται ανά δύο χρόνια, εάν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά. Σε περίπτωση παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου για ΣΔ2, το διάστημα για τον επανέλεγχο είναι μικρότερο. Τέλος, αν οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance-IGT), που ανιχνεύεται με τιμή γλυκόζης πλάσματος 140-199 mg/dL, 2 ώρες μετά τη λήψη 75g γλυκόζης σύμφωνα με τον τρόπο διεξαγωγής του OGTT, ελέγχονται μία φορά το χρόνο για την εμφάνιση ΣΔ2 [11].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη καταλήγει σε μία αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισής της από τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, για τη διατήρηση της κανονικής ομοιόστασης της γλυκόζης. Στην πραγματικότητα, είναι η δευτερογενής υπερινσουλιναιμία που οδηγεί σε πολλά από τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της διαταραχής, συμπεριλαμβανομένου του σχετικού υπερανδρογονισμού των ωοθηκών και της μελανίζουσας ακάνθωσης. Η υπερινσουλιναιμία έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων των ωοθηκών και μειωμένη παραγωγή SHBG από το ήπαρ. Επειδή οι περισσότερες γυναίκες με ΣΠΩ είναι νεαρές με σχετικά υγιή παγκρεατική λειτουργία, τείνουν να αναπτύξουν σημαντική υπερινσουλιναιμία και αυτό το γεγονός βρίσκεται πίσω από τη σχετική έλλειψη ευαισθησίας των βασικών μετρήσεων γλυκόζης για την ανίχνευση δυσανεξίας στη γλυκόζη, καθώς η μειωμένη ανοχή γλυκόζης εμφανίζεται μόνο όταν αυτά τα άτομα καταπονούνται από λαμβανόμενο από του στόματος ή ενδοφλέβιο φορτίο γλυκόζης [28].

### 3.5 ΣΔ2 και διαβήτη κήσης στο ΣΠΩ

Οι περισσότερες γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζουν ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ενώ κατ' αναλογία συνυπάρχουν υπερινσουλιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης μετά από τη φόρτιση με γλυκόζη. Υπάρχει αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, όταν σημειώνεται αντίσταση στην ινσουλίνη [9]. Το 80% προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΣΔ2 που

συμμετείχαν σε μελέτη νοσοκομειακής διαβητολογικής κλινικής, είχε πολυκυστικές ωοθήκες όπως φάνηκε στο υπερηχογράφημα, ενώ μεταξύ αυτών των γυναικών το 32% είχε δασυτρυχισμό, το 6% είχε μέτρια έως σοβαρή ακμή και 26% είχε ολιγο/αμηνόρροια. Συνολικά, φαίνεται ότι οι γυναίκες με υπερινσουλιναμία, τουλάχιστον όπως παρατηρείται στον διαβήτη, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΠΩ. Αυτή η σχέση είναι λιγότερο βέβαιη για τις γυναίκες με Mets και απαιτούνται πρόσθετες μελέτες [28].

Έχει λοιπόν σημασία να λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όταν αξιολογείται η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος μετράται με την ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (intravenous glucose tolerance test, IVGTT). Από αυτή προκύπτει η τιμή του δείκτη διαθεσιμότητας (disposition index: ευαισθησία στην ινσουλίνη x άμεση έκκριση ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης), ο οποίος είναι το μέσο για την αξιολόγηση της λειτουργίας των β-κυττάρων, σε συνδυασμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Όταν πραγματοποιείται IVGTT, οι γυναίκες με ΣΠΩ, τόσο αυτές με φυσιολογικό σωματικό βάρος όσο και οι παχύσαρκες, εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και διαταραγμένη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η ίδια δοκιμασία, ανιχνεύει εντονότερες διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων στις γυναίκες με ΣΠΩ, όταν αυτές έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με ΣΔ2. Ακόμη, σε γυναίκες με ΣΠΩ που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ανιχνεύεται ελάττωση της μεταγευματικής έκκρισης της ινσουλίνης (σε σχέση με τη βασική τιμή έκκρισης ινσουλίνης). Αυτή η διαταραχή εμφανίζεται χαρακτηριστικά σε άτομα με ΣΔ2. Επομένως, στις γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να συμβαίνουν ήπιες διαταραχές στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, ακόμη και όταν τα επίπεδα γλυκόζης διαπιστώνονται ως φυσιολογικά. Οι διαταραχές αυτές ίσως σηματοδοτούν μια πρόωμη μεταβολική δυσλειτουργία που λειτουργεί ως υπόβαθρο για την ανάπτυξη του ΣΔ2 μακροπρόθεσμα. Πρόωμες μεταβολικές διαταραχές έχουν αναφερθεί και για άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου για ΣΔ2, όπως οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης και οι συγγενείς των ασθενών με ΣΔ2 [9].

Έτσι, καλό είναι να διαμορφώνεται καμπύλη γλυκόζης, όταν οι γυναίκες με ΣΠΩ: 1) είναι παχύσαρκες ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$ ) ή έχουν  $\Delta\text{ΜΣ} > 25\text{kg/m}^2$  και είναι ασιατικής καταγωγής, 2) πληρούν τα κριτήρια των NIHs ως προς την ανωθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία, 3) έχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με ΣΔ2 ή ιστορικό διαβήτη κύησης και 4) έχουν μελανίζουσα ακάνθωση [14].

Παθολογική καμπύλη γλυκόζης και ΣΔ2 εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες με ΣΠΩ, προφανώς σε υπέρβαρες και παχύσαρκες, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Δε γίνεται να αναφερθούν συγκεκριμένα ποσοστά αυτών των γυναικών, γιατί ποικίλλουν σε κάθε μελέτη τα κριτήρια για τον καθορισμό πληθυσμού αναφοράς, αλλά παίζει ρόλο και ο φαινότυπος του συνδρόμου. Το ποσοστό είναι ευρύ, στο 10-45% περίπου των γυναικών με ΣΠΩ καταγράφεται παθολογική καμπύλη γλυκόζης και ΣΔ2. Οι πιθανότητες εκδήλωσης ΣΔ2 είναι περίπου διπλάσιες ως προς τον γενικό πληθυσμό (odds ratio: 2,0) μετά από στατιστική προσαρμογή για τον ΔΜΣ. Αν δε γίνει στατιστική προσαρμογή, αυξάνονται περαιτέρω (odds ratio: 2.8-3,8) [14].

Με την πάροδο της ηλικίας, στο πλαίσιο της αύξησης του ποσοστού εμφάνισης παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και ΣΔ2, η παθολογική καμπύλη γλυκόζης εξελίσσεται σε ΣΔ2, σε ορισμένες περιπτώσεις [9].

Επίσης, οι γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζουν περισσότερες πιθανότητες να αντιμετωπίσουν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, μία από τις οποίες είναι και ο GDM. Όπως δείχνουν νεότερες μετα-αναλύσεις, αν και δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες σε μεγάλη έκταση, ο κίνδυνος ανάπτυξης GDM ανεβαίνει στο τριπλάσιο περίπου, σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό [53], [54].



## Κεφάλαιο 4. Διατροφή

### 4.1 Η παχυσαρκία, η σύνθεση του σώματος και η διατροφή

Η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις χώρες μεταξύ των οποίων παρατηρείται μια σημαντική αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας τα τελευταία χρόνια. Μια από τις συνέπειες είναι ότι πολλές γυναίκες έχουν υψηλό ΔΜΣ ενώ βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Ξεκινούν έτσι μια εγκυμοσύνη, είτε στο εύρος των υπέρβαρων (ΔΜΣ >25kg/m<sup>2</sup>), είτε στο εύρος των παχύσαρκων (ΔΜΣ >30kg/m<sup>2</sup>) γυναικών [55]. Έχει μεγάλη σημασία η έναρξη της εγκυμοσύνης με φυσιολογικό βάρος σώματος και αν αυτό δεν συμβαίνει, χρειάζεται έγκαιρη παρέμβαση για την απώλεια βάρους, αν βέβαια κρίνεται απαραίτητο για την επιθυμητή έκβαση της εγκυμοσύνης. Η καθοδήγηση από διαιτολόγο είναι ιδιαίτερα χρήσιμη προληπτικά στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες. Στα πλαίσια της παρέμβασης, δεν χρειάζεται να επιτευχθεί το ιδανικό βάρος, αλλά η μείωσή του με ταυτόχρονη βελτίωση της ποιότητας της διατροφής. Το έμβρυο έχει ανάγκες σε βιταμίνες και ενέργεια, ενώ το βάρος και ο ΔΜΣ της εγκύου πρέπει να διατηρηθούν σε κανονικά επίπεδα. Δεν χρειάζονται υπερβολές, ούτε επιτρέπεται η υποθερμιδική διαίτα. Είναι εύλογο ότι θα αποφεύγεται η κατανάλωση γλυκών και αναψυκτικών γιατί έχουν ευχάριστη γεύση αλλά δεν περιέχουν αναγκαία θρεπτικά συστατικά [56]. Ως προς την υποθερμιδική διαίτα, θα δούμε πιο κάτω ότι η Εταιρεία Περίσσειας Ανδρογόνων και ΣΠΩ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society) συμβουλεύει το αντίθετο. Αυτό από μόνο του, αποτελεί μια ακόμη απόδειξη ότι οι έρευνες για τον τρόπο διατροφής στο ΣΠΩ, πρέπει οπωσδήποτε να συνεχιστούν.

Η παχυσαρκία, ιδιαίτερα ο κοιλιακός φαινότυπος, είναι αναμφισβήτητα ένας χρήσιμος κλινικός προγνωστικός δείκτης των μεταβολικών ανωμαλιών που μπορεί να ανιχνευθεί στα πρώιμα στάδια του ΣΠΩ και, ορισμένες φορές, προηγείται της ανάπτυξής του. Είναι επίσης πολύ συχνή στο ΣΠΩ, παρ' όλο που ο ακριβής επιπολασμός της είναι άγνωστος, εξαιτίας της έλλειψης αντιπροσωπευτικών δεδομένων σε επίπεδο πληθυσμού. Στην πραγματικότητα, οι περισσότερες μελέτες που πραγματοποιούνται σ' αυτό τον τομέα είναι συγχρονικές και αναδρομικές ή, στην καλύτερη περίπτωση, μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Εκτός αυτού, οι περισσότερες από αυτές πραγματεύονται παραπομπές για περίθαλψη. Η παραπομπή στον κατάλληλο γιατρό μπορεί να επηρεαστεί από το βαθμό ανησυχίας των ασθενών για συμπτώματα, την ευαισθητοποίηση σχετικά με τη διαταραχή και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και όλες αυτές οι συνθήκες μπορεί να είναι υπεύθυνες για ένα σφάλμα προκατάληψης που συμβαίνει κατά την παραπομπή. Επομένως, μια ακριβέστερη εικόνα της συσχέτισης μεταξύ του ΣΠΩ και της παχυσαρκίας μπορεί να προκύψει από τις μελέτες στις οποίες το ΣΠΩ θα ανιχνεύεται μέσω της εξέτασης ενός μη επιλεγμένου πληθυσμού ή ελάχιστα υποκειμένου σε προκατάληψη. Επιπρόσθετα, οι μελέτες που έγιναν μέχρι τώρα δεν καθιστούν εφικτή την καθιέρωση μιας κατεύθυνσης για τη συσχέτιση μεταξύ ΣΠΩ και παχυσαρκίας και των αιτιών αυτής της συσχέτισης [57].

Είναι πιθανό ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η πρόσληψη ενέργειας, η κατανάλωση ενέργειας ή η ποιότητα της διατροφής, ιδιαίτερα η ποσότητα των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs), εμπλέκονται κατά κάποιον τρόπο στην παθογένεση του ΣΠΩ, αλλά η έλλειψη αυστηρής μεθοδολογίας και προσεκτικά ελεγχόμενης άμεσης παρατήρησης του τρόπου ζωής των ασθενών αφήνει το ζήτημα ανεπίλυτο [7]. Τα AGEs είναι ιδιαίτερα δραστικά μόρια που σχηματίζονται από μη ενζυματικές αντιδράσεις σακχάρων με πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα και λιπίδια. Τα AGEs είναι επίσης παρόντα σε μια ποικιλία διατροφής όπου μπορεί να προκύψει σημαντική αύξησή τους λόγω της θερμικής επεξεργασίας και τροποποιήσεων των τροφίμων. Η αύξηση των σωματικών AGEs, που παράγονται ενδογενώς ή απορροφώνται εξωγενώς από δίαιτες υψηλών AGEs, ενισχύεται περαιτέρω σε γυναίκες με ΣΠΩ και συνδέεται με την ωορρηκτική δυσλειτουργία. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των AGEs ως προ-φλεγμονωδών υποδοχέων στον ωοθηκικό ιστό σε γυναίκες με ΣΠΩ [58].

Αυτό που πραγματικά γνωρίζουμε από τις μελέτες που έγιναν μέχρι σήμερα είναι ότι το ΣΠΩ και η παχυσαρκία συνδέονται στενά και ότι η παχυσαρκία, ιδιαίτερα ο κοιλιακός/σπλαχνικός φαινότυπος, επιδεινώνει τα μεταβολικά και επίσης τα αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ. Αντιστρόφως, είναι επίσης πιθανό ότι η περίσσεια ανδρογόνου ευνοεί την κοιλιακή συσσώρευση λιπώδους ιστού, από πρώιμες ηλικίες, διευκολύνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία συνδέεται επίσης έντονα με την πιο επίφοβη μεταβολική συννοσηρότητα του ΣΠΩ που είναι ο ΣΔ2, πιθανώς μέσω της πολύ γνωστής πλέον σύνδεσης μεταξύ παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι διαχρονικές μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει εγγενής κίνδυνος στο σύνδρομο για την ανάπτυξη του ΣΔ2 και ότι αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σταθερά ανάλογα με τον ΔΜΣ και είναι ιδιαίτερα υψηλός για ΔΜΣ >30kg/m<sup>2</sup>. Υπάρχουν επίσης τεκμήρια για μια συγκεκριμένη μεταβολή της λειτουργίας των λιποκυττάρων σε γυναίκες με ΣΠΩ. Η αδιπονεκτίνη, μια αδιποκίνη η οποία εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, έχει εγγενή δραστηριότητα ευαισθητοποίησης προς την ινσουλίνη, που προκαλείται από την ενεργοποίηση της AMP κινάσης. Η αδιπονεκτίνη υψηλού μοριακού βάρους (high molecular weight, HMW) σχετίζεται στενά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τα χαμηλά επίπεδα στο αίμα συνδέονται με την παχυσαρκία και αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα του ΣΔ2. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα HMW-αδιπονεκτίνης μειώνονται επιλεκτικά στο ΣΠΩ, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ, την κατανομή του λίπους και την αντίσταση στην ινσουλίνη, και έχει προταθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα μπορεί επίσης να οφείλονται στον βαθμό υπερανδρογοναιμίας μέσω, ενδεχομένως, αυξημένης δράσης της τεστοστερόνης στις λειτουργίες του λιποκυττάρου [7].

Η κατανομή του λίπους στην κοιλιακή/σπλαχνική περιοχή παρουσιάζει λίγες πιθανότητες να συνιστά την πλήρη εξήγηση για τις μεταβολικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στις γυναίκες με ΣΠΩ. Ωστόσο, αυτή η κατανομή μαζί με την ποσότητα σωματικού λίπους συμβάλλει σημαντικά στην έκφραση και τη σοβαρότητα του φαινοτύπου του ΣΠΩ [59].

Έχει αποδειχθεί ότι ο λιπώδης ιστός στο ΣΠΩ έχει μια παρεκκλίνουσα μορφολογία και λειτουργία. Συγκεκριμένα, τα λιποκύτταρα από γυναίκες με ΣΠΩ είναι υπερτροφικά και υπάρχει

μειωμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος στο κοιλιακό λίπος. Η αλλοιωμένη μορφολογία και η λειτουργία του λιπώδους ιστού συσχετίζονται με μειωμένη αγγείωση του λιπώδους ιστού και επακόλουθη υποξία που διεγείρει τοπική φλεγμονή χαμηλής βαθμίδας με αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, χημειοκινών, αδιποκινών [ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), λεπτίνης, ρεζιστίνης (ή αντιστασίνης) και βισφατίνης] και μειωμένη παραγωγή αδιπονεκτίνης. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση χαμηλού βαθμού έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη τοπικής και συστημικής αντίστασης στην ινσουλίνη και, πιθανώς μέσω αυτού του μηχανισμού, με τον ΣΔ2 και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αιτία της μη φυσιολογικής δομής και λειτουργίας του λιπώδους ιστού στο ΣΠΩ είναι ασαφής και πρέπει να διεξαχθεί πολύ πιο εκτεταμένη έρευνα. Από τα διαθέσιμα τεκμήρια προκύπτει ότι τα ανδρογόνα μπορεί να εμπλέκονται έμμεσα. Στην πραγματικότητα, τα ανδρογόνα διεγείρουν την υπερτροφία των λιποκυττάρων, επηρεάζοντας την έκφραση των ενζύμων και των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων, στο οξειδωτικό στρες και στη διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. Επιπλέον, τα ανδρογόνα αυξάνουν τη λιπόλυση, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση των FFA [7].

Ωστόσο, εγγενή ελαττώματα στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων δεν μπορούν να αποκλειστούν και αυτό θα αποτελέσει σίγουρα έναν τομέα έρευνας στο εγγύς μέλλον. Πρόσφατα, έχει βρεθεί μια σύνδεση μεταξύ της κατάστασης ενεργοποίησης των μακροφάγων και της αντίστασης στην ινσουλίνη στις γυναίκες με ΣΠΩ. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι η υψηλή γονιδιακή έκφραση του CD11c (ITGAX) μαζί με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNFα) στον υποδόριο λιπώδη ιστό, ήταν σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες με ΣΠΩ [7]. Επιπλέον, η αφθονία του CD11c mRNA αποτέλεσε ισχυρότερη συμβολή στα υποδείγματα που πρόβλεψαν τον TNFα, ο οποίος έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη στις γυναίκες με ΣΠΩ [60].

Δε μπορεί να αμφισβητηθεί η σημασία της διατροφής κατά το χρονικό διάστημα της εγκυμοσύνης. Η έμφαση πρέπει να δίνεται σε τροφές μέσω των οποίων προσλαμβάνονται όλα τα θρεπτικά συστατικά που είναι απαραίτητα για την σωστή ανάπτυξη του εμβρύου. Αρκετές γυναίκες τηρούν ήδη πριν τη σύλληψη μια πολύ καλή διατροφή, τη συνεχίζουν κατά την εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό, οπότε η βελτίωση της υγείας τους και η μείωση των οί κινδύνων εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών και χρόνιων νοσημάτων αργότερα, κατά την ενηλικίωση των παιδιών, είναι δεδομένη. Η σωστή διατροφή πριν από τη σύλληψη, δείχνει να συμβάλλει στην αναπαραγωγική υγεία της γυναίκας, αλλά σχετίζεται και με τη γονιμότητα [61].

Η παχυσαρκία αντίθετα, η οποία δείχνει ότι έχει παραμεληθεί η διατροφή και η σωματική άσκηση, αποτελεί βασικό αρνητικό παράγοντα για την αναπαραγωγική υγεία και τη γονιμότητα. Υπάρχει αρνητική επίδραση και στην έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ σημειώνονται αρνητικές επιπτώσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [62], [39].

#### 4.2 Διαιτητικοί χειρισμοί για την αντιμετώπιση του διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης και ινσουλίνης

Η διατροφή κατά την περιγεννητική περίοδο έχει μεγαλύτερη σημασία όσο διαρκεί η εγκυμοσύνη, και όπως ειπώθηκε ήδη, κατά το δεύτερο ή/και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Είναι φυσιολογικά για τις έγκυες να αυξάνουν τις διατροφικές τους ανάγκες για να λάβουν πρόσθετη ενέργεια και θρεπτικά συστατικά. Οι ανάγκες αυτές αφορούν κυρίως σε πρωτεΐνες και η αύξηση κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης πρέπει να προσεχθεί γιατί οδηγεί εύκολα σε υπερβολική αύξηση βάρους και εμφάνιση παχυσαρκίας. Για το τρίτο τρίμηνο οι συστάσεις ενεργειακής πρόσληψης μιλούν για 450 έως 500 πρόσθετες θερμίδες την ημέρα, ως προς αυτές που απαιτούνταν πριν από την εγκυμοσύνη. Οι πρόσθετες ανάγκες σε πρωτεΐνες βρίσκονται στα 6 έως 31gr την ημέρα. Η ενέργεια, οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη ονομάζονται μακροθρεπτικά συστατικά και οι βιταμίνες, οι ηλεκτρολύτες και τα ιχνοστοιχεία ονομάζονται μικροθρεπτικά συστατικά. Η μη ισορροπημένη διατροφή με ελλείψεις στο σύνολό τους, εκτιμάται ότι συνιστά τον κύριο εξωγενή παράγοντα διαταραχής της ανάπτυξης του πλακούντα και του εμβρύου στο ενδομήτριο [39]. Κλινικές και επιδημιολογικές έρευνες συγκλίνουν, τόσο για την ίδια την έγκυο, όσο και για το έμβρυο και το νεογνό, ότι οι σοβαρές απειλές για την υγεία εξαιτίας της μητρικής, προ της εγκυμοσύνης παχυσαρκίας, είναι η υπερτασική νόσος της κύησης και η προεκλαμψία, ο GDM, η μακροσωμία του εμβρύου, οι συγγενείς ανωμαλίες με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας και η μειωμένη γνωσιακή ανάπτυξη του παιδιού κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του [63]. Φαίνεται μάλιστα ότι ο ρυθμός με τον οποίο αυξάνεται το υπέρμετρο βάρος στην εγκυμοσύνη, ακόμη και αν η γυναίκα ήταν ήδη υπέρβαρη ή παχύσαρκα πριν τη σύλληψη, πρέπει επίσης να αξιολογείται. Καλό είναι όμως να σημειωθεί ότι υπάρχει και η φυσιολογική και απαραίτητη αύξηση βάρους κατά την κύηση, όπως και η κανονική κατανομή του [39].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση του σωματικού βάρους μπορεί να αποκαταστήσει τον έμμηνο κύκλο και την ωορρηξία στις γυναίκες με ΣΠΩ, για τη βελτίωση της γονιμότητας σε αυτές τις ασθενείς [29]. Η μείωση της σωματικής μάζας ασκεί θετική επίδραση στη θεραπεία του ΣΠΩ. Η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του ΣΠΩ είναι ορατή, και μόνο με 5% μείωση της σωματικής μάζας. Η διατροφή που παρέχει μειωμένη ενέργεια σε σύγκριση με τη ζήτηση, βελτίωσε τη συγκέντρωση ινσουλίνης, SHGB και ανδρογόνων, ενώ μείωσε την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη [64].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, ως μη φαρμακολογική θεραπεία για το ΣΠΩ [29]. Η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και η μείωση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης πρέπει να αποτελούν βασικούς στόχους για τη διαχείριση του ΣΠΩ, καθώς είναι δεδομένο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου [11].

Η θέση της Εταιρείας Περίσσειας Ανδρογόνων και ΣΠΩ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society) είναι σύμφωνη, αλλά στο συνδυασμό που προτείνει περιλαμβάνεται η υποθερμιδική διαίτα, η σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης (30 λεπτά/ημέρα) και ασφαλώς η διακοπή του καπνίσματος και οι συμπεριφορικές αλλαγές. Το θερμιδικό έλλειμμα διαμορφώνεται στα 500-1000 kcal/ημέρα, ενώ στο σύνολο της πρόσληψης ενέργειας θα προέρχονται από το ολικό και κορεσμένο λίπος ποσοστά 30% και <10% αντίστοιχα. Η κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, φρούτων και λαχανικών αυξάνεται. Αυτή πρέπει να είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί ακόμη ένας ιδανικός διαιτητικός χειρισμός, ενώ δεν πρέπει να παραλείπονται διαιτητικές συστάσεις ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, γιατί πρέπει να ωφεληθούν και οι γυναίκες φυσιολογικού σωματικού βάρους με ΣΠΩ [11].

Συνοπτικά, φαίνεται να ισχύει ότι η απώλεια βάρους κατά 5-15%, επιφέρει μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας και βελτιώνει τα αποτελέσματα της OGTT για την ινσουλινοευσαιθησία και τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης. Η Εταιρεία Περίσσειας Ανδρογόνων και ΣΠΩ είναι υπέρ της τήρησης υποθερμιδικών διαιτών με σκοπό τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, ενώ αναφέρουν και βελτίωση της ινσουλινοευσαιθησίας και της ανοχής της γλυκόζης [11], αν και αμφιβολίες εξακολουθούν να υπάρχουν και η έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο θέμα συνεχίζεται.

#### 4.3 Συστάσεις ως προς τη διαίτα και γλυκαιμικός δείκτης

Ο τρόπος που επιδρούν τα μακροθρεπτικά συστατικά μιας διαίτα στην ορμονική και μεταβολική δραστηριότητα των γυναικών με ΣΠΩ, όπως και στην προσπάθεια προσέγγισης και διατήρησης ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους, κινεί το ενδιαφέρον των ερευνητών αρκετά χρόνια τώρα. Παρ' όλα αυτά, ο αριθμός των δημοσιευμένων μελετών δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Διαφορετικές υποθερμιδικές δίαιτες, κάποιες που προβλέπουν υψηλό ποσοστό υδατανθράκων (55% του συνόλου της πρόσληψης ενέργειας), με διάρκεια τήρησης τριών μηνών και άλλες, υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (30% του συνόλου της πρόσληψης ενέργειας), με διάρκεια τήρησης ενός μήνα μόνο, με ίδιο ποσοστό σε λιπαρά (30% του συνόλου της πρόσληψης), είχαν παρόμοια έκβαση ως προς την απώλεια βάρους, τη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και τη βελτίωση της ινσουλινοευσαιθησίας. Η σύσταση ως προς τα μακροθρεπτικά συστατικά και το περιεχόμενο σε θερμίδες τους δεν επηρέασε την έκβαση αυτή [11].

Για να φτάσει μια διαίτα στο απόλυτα σωστό περιεχόμενο για να ωφεληθούν οι γυναίκες με ΣΠΩ, θα διεξαχθούν πολλές ακόμη έρευνες. Δεν υπάρχουν σαφείς ποσότητες, διάρκεια και ρυθμός λήψης και ποσοστά μακροθρεπτικών συστατικών. Πιθανότατα, η κατάληξη θα είναι η εξατομίκευση για κάθε γυναίκα με ΣΠΩ, πράγμα που ήδη γίνεται, όπως προκύπτει από τις προτάσεις της Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 μέσω διαίτας [65].

Άλλο επιμέρους θέμα που χρειάζεται αποσαφήνιση, είναι η κατάταξη των τροφίμων με κριτήριο την επίδρασή τους στη γλυκαιμική απόκριση. Έχει βρεθεί ότι, διαφορετικά τρόφιμα που όμως έχουν την ίδια περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, ασκούν διαφορετικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μετά από γεύμα. Ο γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ) και το γλυκαιμικό φορτίο (ΓΦ), είναι δύο μέσα μέτρησης που προσπαθούν να ανταποκριθούν σ' αυτή την προσπάθεια κατάταξης. Αφού καταναλωθεί του υπό εξέταση τρόφιμο, ο ΓΔ γίνεται αντιληπτός ως ο λόγος της αύξησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μετά το γεύμα, προς την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, επίσης μετά το γεύμα. Προηγείται η κατανάλωση ενός τροφίμου αναφοράς, όπως χαρακτηρίζεται, το οποίο είναι ίσης περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με το τρόφιμο που ερευνάται. Πολλές φορές υπολογίζεται ως τρόφιμο αναφοράς το λευκό ψωμί. Το ΓΦ αποτελεί μέτρο του συνόλου της γλυκαιμικής επίδρασης που ασκεί το τρόφιμο που ερευνάται. Υπολογίζεται με τη χρήση του ΓΔ και το ποσό υδατανθράκων σε κάθε μερίδα τροφίμου [11].

Υπάρχουν κλινικές δοκιμές, όχι σε μεγάλο αριθμό ακόμη, οι οποίες ασχολούνται με το όφελος από μια δίαιτα με χαμηλή μέτρηση των ΓΔ και ΓΦ σε σχέση με τα χαρακτηριστικά προβλήματα των γυναικών με ΣΠΩ, δηλ. τα επίπεδα γλυκόζης μετά το γεύμα, την υπερινσουλιναιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα πρώτα συμπεράσματα δίνουν μια προτεραιότητα στη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής τιμής ΓΔ, σε σχέση με μια δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος και μέτριας προς υψηλής τιμής ΓΔ, πάντα με σκοπό τη βελτίωση του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη [12].

Μπορεί να αναφερθεί ότι, αν χρειάζεται βελτίωση ο ΓΔ μια δίαιτας σε γυναίκες με ΣΠΩ, πρέπει να προηγηθεί μεταβολή της ποσότητας των μακροθρεπτικών συστατικών και η έρευνα για μια τροποποίηση όπως αυτή ή άλλες παρόμοιες χρησιμότητας, βρίσκεται ακόμη σε πολύ αρχικό στάδιο[65]. Σε ένα πρώτο στάδιο έρευνας βρίσκεται και το σκεπτικό ότι μόνο μια υποθερμική δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και ΓΦ με χαμηλή τιμή, έχει τη δυνατότητα να μειώσει ικανοποιητικά την ινσουλinoαντίσταση [11]. Πράγματι, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία έχει δημοσιεύσει συστάσεις σχετικά με το ΓΦ, ότι έχει δυνατότητα να ασκήσει μέτρια ωφέλιμη επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο, πάντα σε γυναίκες με ΣΠΩ, αλλά την ίδια στιγμή τονίζεται ότι θα χρειαστεί η πραγματοποίηση επιπλέον μελετών για τη διερεύνηση του πιθανού οφέλους του ΓΦ [65].

#### 4.4 Βαριατρική επέμβαση

Η υιοθέτηση αλλαγών στον τρόπο ζωής για να μειωθεί το σωματικό βάρος, θα πρέπει να είναι μακράς διάρκειας και μπορεί να απογοητεύσει τόσο τους ασθενείς, όσο και τους γιατρούς. Επιπλέον, η μακροχρόνια διατήρηση μειωμένου βάρους είναι εξαιρετικά δύσκολη, όπως αντανακλάται από το γεγονός ότι μόνο το 15% των ατόμων που υποβάλλονται σε παρεμβάσεις απώλειας βάρους διατηρούν μειωμένο το βάρος τους. Σε παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση

μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό μέσο απώλειας βάρους και οι περισσότερες γυναίκες μπορούν να επιλύσουν σημεία και συμπτώματα του ΣΠΩ μ' αυτό τον τρόπο [7].

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες στην Αυστραλία, που βασίζονται σε τεκμήρια, προτείνουν χαμηλότερο όριο ΔΜΣ για την έναρξη βαριατρικής χειρουργικής σε γυναίκες με ΣΠΩ, λαμβάνοντας υπόψη την ισχυρή παθογενετική συσχέτιση του συνδρόμου με την παχυσαρκία. Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση είναι πιθανό ότι μπορεί να προλάβει ή να αναστρέψει το μεταβολικό σύνδρομο και μπορεί επίσης να έχει οφέλη ως προς την αναπαραγωγή, να αποκαταστήσει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και ακόμη και να βελτιώσει τις εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Γι' αυτό η βαριατρική χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος της θεραπείας σε παθολογικά παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, ειδικά σε εκείνες με μεταβολικό σύνδρομο [66].

Η βαριατρική επέμβαση θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη ως λύση, αλλά είναι αναγκαίο να μεσολαβήσουν 12 μήνες το λιγότερο, μεταξύ της επέμβασης και της έναρξης μιας εγκυμοσύνης. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί με το χρόνο, δείχνει ότι οι βαριατρικές επεμβάσεις σε γυναίκες με ΔΜΣ >30 Kg/m<sup>2</sup> οδηγούν σε ρύθμιση των ορμονικών ανωμαλιών που προξενεί η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή με τη σειρά της, όπως είναι πλέον γνωστό, επιδρά θετικά στην υπογονιμότητα και βελτιώνει την έκβαση της εγκυμοσύνης [39].

## Κεφάλαιο 5. Προτεινόμενες αλλαγές διατροφής και τρόπου ζωής

### 5.1 Τροποποιήσεις του τρόπου ζωής

Η παχυσαρκία στις γυναίκες με ΣΠΩ επηρεάζει αρνητικά όλα τα κλινικά χαρακτηριστικά και μια απώλεια βάρους 5 έως 10% έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε αναπαραγωγικό, μεταβολικό και ψυχολογικό επίπεδο. Η ενσωμάτωση μιας υγιεινής διατροφής, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και η αλλαγή των δυσλειτουργικών μοντέλων σκέψης σε γυναίκες με ΣΠΩ είναι βασικά σημεία για την απώλεια βάρους. Η μεγαλύτερη πρόκληση στα προγράμματα διαχείρισης βάρους είναι η επίτευξη λογικής και βιώσιμης απώλειας βάρους [16].

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και της άσκησης, θεωρείται ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης των γυναικών με ΣΠΩ που παρουσιάζουν παχυσαρκία, ιδιαίτερα του κοιλιακού φαινοτύπου. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο, το ΣΠΩ χαρακτηρίζεται από έναν φαύλο κύκλο, οπότε η περίσσεια ανδρογόνων ευνοεί την εναπόθεση κοιλιακού λίπους, η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον αντισταθμιστικό υπερινσουλινισμό, ενισχύοντας περαιτέρω την έκκριση ανδρογόνων στις ωοθήκες [26]. Επομένως, οι θεραπευτικές στρατηγικές που βελτιώνουν την κοιλιακή συσσώρευση λίπους και την περίσσεια βάρους ίσως αναστείλουν αυτό τον φαύλο κύκλο, βελτιώνοντας όχι μόνο τις μεταβολικές συννοσηρότητες του ΣΠΩ αλλά και την περίσσεια ανδρογόνου και τις αναπαραγωγικές εκτροπές [67]. Η παροχή διαιτητικών συμβουλών είναι το κύριο συστατικό της τροποποίησης του τρόπου ζωής, ειδικά σε παχύσαρκες ασθενείς. Τα τεκμήρια που υποδηλώνουν ότι η σύνθεση της δίαιτας μπορεί να επηρεάσει την τελική έκβαση είναι λίγα, καθώς η απώλεια βάρους βελτίωσε την εκδήλωση του ΣΠΩ, ανεξάρτητα από τη διαιτητική σύνθεση στις περισσότερες μελέτες. Από την άλλη πλευρά, λίγες μόνο μελέτες έχουν εξετάσει αν η άσκηση και τα προγράμματα με ειδικές ασκήσεις ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα στο ΣΠΩ. Η σωματική άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη φυσική κατάσταση, τις καρδιαγγειακές, ορμονικές, αναπαραγωγικές και ψυχολογικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΣΠΩ. Ο τύπος, η ένταση και η συχνότητα άσκησης που απαιτούνται για τη θεραπεία του ΣΠΩ απέχουν πολύ από το να διατυπωθούν με σαφήνεια. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν παρέχει ακόμη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για να διαπιστωθούν τα οφέλη από άλλα αποτελέσματα, όπως η πρόληψη του διαβήτη ή η παχυσαρκία, η γονιμότητα ή ο δασυτρυχισμός. Επιπλέον, η απόκριση στην απώλεια βάρους μπορεί να είναι ετερογενής. Για να διερευνηθεί αυτό το ζήτημα, μια μελέτη παρακολούθησης σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ που αντιμετωπίστηκαν με μακροπρόθεσμα προγράμματα τρόπου ζωής, αποτελούμενα από δίαιτα 1200-1400 kcal/ημέρα για 6 μήνες, ακολουθούμενη από ήπιο περιορισμό θερμίδων και σωματική δραστηριότητα, έδειξε ότι η απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη αποκατάσταση του ΣΠΩ σε περισσότερο από το ένα τρίτο των γυναικών. Οι προγνωστικοί παράγοντες παραμένουν ασαφείς, αν και τα υψηλότερα επίπεδα ανδροστενεδιόνης μπορεί να σχετίζονται με ικανοποιητική έκβαση [67], [7].



Η άσκηση σε συνδυασμό με διατροφικές συμβουλές που στοχεύουν στη συνεχή απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει πολλές πλευρές του συνδρόμου στους υπέρβαρους / παχύσαρκους ασθενείς με ΣΠΩ. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά στοιχεία για να διαμορφωθούν συγκεκριμένα προγράμματα για τον τρόπο ζωής των γυναικών με ΣΠΩ και για την πρόβλεψη της αντίδρασης κάθε ασθενούς στην απώλεια βάρους [7].

Η δυσμενής επίδραση του υπερβολικού βάρους και η πιθανή προδιάθεση για αύξηση βάρους οδήγησαν σε έντονο ενδιαφέρον για τη βέλτιστη διατροφική προσέγγιση. Ενώ οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί συστήνουν τη διαχείριση του τρόπου ζωής, οι γυναίκες με ΣΠΩ αναφέρουν ότι σπάνια λαμβάνουν τέτοιες συμβουλές. Ορισμένες γυναίκες με ΣΠΩ μπορούν να ζητήσουν συμβουλές από έναν διαιτολόγο, που κυμαίνονται από τυποποιημένες συστάσεις για απώλεια βάρους του πληθυσμού μέχρι εξατομικευμένες συμβουλές. Ωστόσο, μόνον οι μισοί από τους διαιτολόγους παρείχαν συγκεκριμένες πληροφορίες για τον τύπο διατροφής και οι ίδιες οι γυναίκες με ΣΠΩ αισθάνονται ότι οι διατροφικές συμβουλές δεν είναι συγκεκριμένες και είναι ανεπαρκείς. Σε αυτό το πλαίσιο, οι γυναίκες που πάσχουν από ΣΠΩ ενδέχεται να αναζητούν πληροφορίες τόσο από τεκμηριωμένες πηγές, όσο και από μη τεκμηριωμένες, όπως βιβλία, φιλικό περιβάλλον, ή το διαδίκτυο. Οι στρατηγικές διατροφής που δεν βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία (εναλλακτικές) προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία γιατί η βελτιστοποίηση της διατροφής και της σωματικής άσκησης είναι υψίστης σημασίας για τη βελτίωση της αναπαραγωγικής, μεταβολικής και ψυχολογικής υγείας, ανεξάρτητα από τη διαχείριση βάρους [1].

## 5.2 Πρακτικές διαχείρισης βάρους

Οι γυναίκες με ΣΠΩ ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν ότι ακολουθούν συγκεκριμένες προσεγγίσεις για τη διαχείριση του υγιούς βάρους, όπως η μείωση του μεγέθους του γεύματος ή του σνακ, ή της πρόσληψης λίπους ή της ζάχαρης, ή μια διατροφή με χαμηλό ΓΔ, σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν ΣΠΩ. Αυτές οι προσεγγίσεις συνάδουν με τις κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης βάρους και συνιστώνται από ειδικούς και στην περιορισμένη βιβλιογραφία για το ΣΠΩ. Μια δίαιτα χαμηλού ΓΔ είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, της κανονικότητας της εμμηνορροίας και του ινωδογόνου στο ΣΠΩ και της ανθρωπομετρίας, των λιπιδίων, της φλεγμονής και της ινσουλίνης σε μια μετα-ανάλυση στο γενικό πληθυσμό, αν και μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να συστήσει μια συγκεκριμένη διατροφική προσέγγιση ως ωφέλιμη για το ΣΠΩ. Ωστόσο, παρ' όλο που είναι πρόθυμες να ακολουθήσουν μια υγιή προσέγγιση γενικά σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του βάρους του πληθυσμού, οι γυναίκες με ΣΠΩ εξακολουθούν να παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης βάρους που συνδέεται με υψηλότερη θερμιδική πρόσληψη [1].

Στο γενικό πληθυσμό, η χρήση ανθυγιεινών πρακτικών ελέγχου βάρους είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για τη μελλοντική ανάπτυξη διατροφικών διαταραχών, κατάθλιψης ή κύκλων

μείωσης και επανάκτησης βάρους. Αυτό συμβαδίζει με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ θα παρουσιάσουν διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες όπως η νευρική βουλιμία, επιδεινωμένη ψυχολογική υγεία και μεγαλύτερη αύξηση βάρους από ό,τι οι γυναίκες χωρίς ΣΠΩ [25].

Είναι σημαντικό οι γυναίκες με ΣΠΩ να εκπαιδεύονται σχετικά με την κατάλληλη χρήση πρακτικών ελέγχου υγιούς βάρους και αξιολόγηση και διαχείριση της χρήσης εναλλακτικών πρακτικών ελέγχου βάρους. Οι υγιείς πρακτικές διαχείρισης βάρους, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλού ΓΔ δίαιτας, η μείωση της πρόσληψης λίπους ή ζάχαρης ή η μείωση του μεγέθους του γεύματος ή του δεκατιανού, συνδέθηκε με βελτιωμένη διατροφή. Ο μεγαλύτερος αριθμός διαιτητικών αλλαγών συνέβη σε μια δίαιτα χαμηλού ΓΔ, η οποία συνδέεται με υψηλότερη ποιότητα διατροφής και χαμηλότερο ΓΔ, και ποσοστό λίπους και κορεσμένου λίπους. Συνολικά, πρόκειται για θετικές διατροφικές τροποποιήσεις που συνάδουν με τις διαιτητικές συστάσεις ή τη διαχείριση του βάρους του πληθυσμού και υποδεικνύουν μια δυναμικά ευεργετική επίδραση της εφαρμογής αυτών των στρατηγικών. Αυτό συμβαδίζει με τη χρήση στρατηγικών όπως η επιλογή τροφίμων χαμηλότερων θερμίδων με βελτιωμένη ποιότητα διατροφής και χαμηλότερο ποσοστό λίπους και υψηλότερου ποσοστού πρωτεΐνης [1].

Ένα σύνολο αλλαγών και η τήρησή τους μακροπρόθεσμα, πολύ καιρό πριν την κύηση, είναι η μόνη λύση για να απαλλαγεί προληπτικά μια έγκυος γυναίκα από την παχυσαρκία. Αν μια γυναίκα αντιληφθεί ότι το βάρος και ο ΔΜΣ πριν από τη σύλληψη συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα υπογονιμότητας και πρόκληση περιγεννητικού κινδύνου, θα ασχοληθεί άμεσα με το βάρος της. Ως προς την τιμή του ΔΜΣ, υπάρχει η συμφωνία ότι, όταν ξεκινά μια εγκυμοσύνη, θα πρέπει να βρεθεί γενικά χαμηλότερη από  $30\text{kg/m}^2$  ή πολύ καλύτερα, κάτω και από τα  $25\text{kg/m}^2$  [39].

### 5.3 Θεραπευτική προσέγγιση του μεταβολικού φαινοτύπου

Η θεραπευτική διαχείριση του συνδρόμου πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ετερογένεια των φαινοτύπων του ΣΠΩ. Επομένως, απαιτείται προσεκτική εξατομικευμένη προσέγγιση για την παρακολούθηση αυτών των γυναικών σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους [7].

Οι πρόσφατες εξελίξεις μέσω της μεταβολομικής, έδειξαν ότι η παχυσαρκία είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μεταβολικής ετερογένειας των ασθενών με ΣΠΩ. Όταν θεωρούνται ως ομάδα, τόσο οι αδύνατες όσο και οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία, που σχετίζονται με εκείνα της γλυκόζης ορού, σε σύγκριση με τις υγιείς αδύνατες και παχύσαρκες γυναίκες [68]. Ένα τέτοιο εύρημα υποδηλώνει έντονα έναν ορισμένο βαθμό ηπατικής (κεντρικής) αντίστασης στην ινσουλίνη ανεξαρτήτως της παχυσαρκίας, δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης σε συνδυασμό με την κανονική ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη, θα οδηγούσαν κατ' ανάγκη σε υπογλυκαιμία. Ωστόσο, τα μεταβολομικά προφίλ των μη παχύσαρκων ασθενών με ΣΠΩ ήταν συνεπή με την καταστολή της λιπόλυσης και την αυξημένη χρήση της γλυκόζης σε περιφερικούς ιστούς, υποδεικνύοντας έτσι μια σαφώς διατηρημένη ευαισθησία στην

ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός. Τα προφίλ των παχύσαρκων ασθενών με ΣΠΩ, αντίθετα, υποδεικνύουν την ύπαρξη τόσο της κεντρικής, όσο και της περιφερειακής αντίστασης στην ινσουλίνη. Έτσι, σημαντική μεταβολική ετερογένεια, που επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την παχυσαρκία, κρύβεται πίσω από το ΣΠΩ και πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα ότι η υπερινσουλιναιμία μπορεί να συμβεί απουσία καθολικής αντίστασης στην ινσουλίνη σε μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, κατά το σχεδιασμό διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών για τη διαχείριση αυτής της διαδεδομένης διαταραχής. Επομένως, η παρουσία παχυσαρκίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας όχι μόνο για τη σύνδεση του ΣΠΩ με μεταβολικές διαταραχές, αλλά και για τη διαχείριση του συνδρόμου. Από την άποψη αυτή, πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για την πρόληψη της παχυσαρκίας και της συσσώρευσης κοιλιακού λίπους σε μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής, όπως η διατήρηση της κανονικής σωματικής δραστηριότητας, η παροχή διαιτητικών συμβουλών σε ομάδες γυναικών που βρίσκονται σε στάδιο πριν από την παχυσαρκία και η προληπτική προώθηση της διακοπής του καπνίσματος, θα πρέπει να ανανεώνονται συστηματικά για τις μη παχύσαρκες ασθενείς. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό επειδή το κάπνισμα συνδέεται με την κοιλιακή συσσώρευση λίπους και ενισχύει τις δυσμενείς επιδράσεις των τρεχουσών φαρμακευτικών θεραπειών για το ΣΠΩ σε δοκιμές πηκτικότητας του αίματος και την ενδοθηλιακή λειτουργία [68].

Οι ίδιες προσεγγίσεις θα πρέπει να εφαρμόζονται σε παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ, στις οποίες θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας. Δυστυχώς, μακροπρόθεσμα, τα διαθέσιμα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας σπάνια χρησιμεύουν. Για ασθενείς με ΣΠΩ που κατατάσσονται στους βαθμούς 2 και 3 της παχυσαρκίας, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, επειδή η σημαντική απώλεια βάρους που συνήθως επιτυγχάνεται μετά από τέτοιες διαδικασίες, συχνά επιλύει όχι μόνο τις μεταβολικές διαταραχές του ΣΠΩ αλλά και το ίδιο το ΣΠΩ, αποκαθιστώντας την ωορρηκτική λειτουργία και τη γονιμότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, όπως η IGT, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση ακόμη, εμφανίζονται σε προγενέστερες ηλικίες σε γυναίκες με ΣΠΩ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Εκτός από την ανάγκη για μια πιο επιθετική προσέγγιση προς τον επαρκή έλεγχο αυτών και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, η φαρμακευτική θεραπεία των μεταβολικών διαταραχών, δεν είναι ειδική για τους ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αν και η χρήση των ευαισθητοποιητών ινσουλίνης και των στατινών μπορεί δευτερευόντως να βελτιώσει ορισμένα από τα συμπτώματα του ΣΠΩ. Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η παρουσία μεταβολικών επιπλοκών θα πρέπει να επηρεάσει την επιλογή της θεραπείας του ΣΠΩ. Από τη μία πλευρά, τα φάρμακα ευαισθητοποιητών ινσουλίνης είναι κατώτερα από τα COCs για τον έλεγχο των σημείων και συμπτωμάτων του ΣΠΩ. Τα σύγχρονα COCs τρίτης γενιάς που περιέχουν μια αντιανδρογόνο ένωση δεν συσχετίζονται με σημαντικές δυσμενείς επιδράσεις στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών με ΣΠΩ και μπορεί ακόμη και να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στα λιπιδικά προφίλ τους και την έκκριση αδιποκίνης [7].

#### 5.4 Σωματική δραστηριότητα

Οι γυναίκες που φτάνουν σε αναπαραγωγική ηλικία χρειάζεται να ασχολούνται με δραστηριότητες που γυμνάζουν το σώμα. Πρέπει να τηρούν κάποιο πρόγραμμα εκγύμνασης που διατηρεί το σωματικό βάρος σε ικανοποιητικό επίπεδο. Άλλωστε, είναι πάντα επιθυμητή η καλή φυσική κατάσταση, η ψυχική ευεξία και η μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη χρόνιου νοσήματος. Η εξέλιξη της εγκυμοσύνης θα είναι ασφαλώς ομαλότερη, αν δεν έχουν εμφανιστεί προβλήματα όπως η υπερτασική νόσος της κύησης, η δυσανεξία στη γλυκόζη και το κυριότερο, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης. Υπάρχουν πολλά ακόμη προβλήματα που συνδέονται με την παχυσαρκία, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται οι κίρσοι των κάτω άκρων, η δύσπνοια, το άλγος στη ράχη και η δυσκολία ψυχολογικής προσαρμογής στις αλλαγές που επιφέρει γενικότερα η εγκυμοσύνη, προβλήματα που αντιμετωπίζονται με τακτική άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ανάλογο όφελος θα υπάρξει και ως προς την κόπωση, το οίδημα των κάτω άκρων, την αιμινία, το άγχος και την κατάθλιψη. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων αναφέρει κάποιες εξαιρέσεις, όπως την υπέρταση, την προεκλαμψία, την πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων, το ιστορικό πρόωρου τοκετού, την επίμονη αιμορραγία και λειτουργικές ανεπάρκειες του τραχήλου της μήτρας. Αν δεν έχουν διαπιστωθεί αυτά τα προβλήματα υγείας, τότε μια έγκυος μπορεί να ασκηθεί ακόμη και 3 έως 4 φορές την εβδομάδα [39].

Έχει αποδειχθεί ότι οι μεταβολικές ασθένειες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία, και η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν επιδείνωση του ΣΠΩ (αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της επίδρασής της στην παραγωγή ανδρογόνων). Αυτές οι δύο μεταβολικές ασθένειες στα πλαίσια του ΣΠΩ, μπορούν να επηρεαστούν από την καθιστική ζωή και την υπερβολική θερμιδική πρόσληψη [19].

Η σωματική δραστηριότητα είναι μια βασική, τροποποιήσιμη συνιστώσα του τρόπου ζωής στη διαχείριση του ΣΠΩ. Η συνεπής σωματική δραστηριότητα είναι αποτελεσματική για τη βελτίωση της γονιμότητας, επειδή η κίνηση μειώνει την ινσουλίνη, τα ανδρογόνα και τα επίπεδα λιπιδίων και, με τη σειρά της, υποστηρίζει την απώλεια βάρους και την ωορρηξία. Οι διαιτητικές αλλαγές θα μπορούσαν να επηρεάσουν προς μεγαλύτερη απώλεια βάρους και μείωση των ανδρογόνων στα επινεφρίδια. Ωστόσο, σε σύγκριση με τις διαιτητικές αλλαγές, η άσκηση και μόνο οδήγησε σε πολλές βελτιώσεις. Είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της σύστασης του σώματος και της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας. Βελτιώνει τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της SHBG, της ολικής τεστοστερόνης, της ανδροστενεδιόνης, και του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (Free Androgen Index, FAI). Έχει βρεθεί ότι η άσκηση ως θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την ωορρηξία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την απώλεια βάρους και ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ είναι πιθανότερο να χρησιμοποιούν πρακτικές διαχείρισης βάρους από ό,τι ο υγιής πληθυσμός. Ως μέρος ενός υγιούς τρόπου ζωής, η

άσκηση μπορεί να βελτιώσει τις συνολικές μεταβολικές παραμέτρους, την ψυχική υγεία, την εικόνα του εαυτού και τη διαχείριση βάρους στις γυναίκες με ΣΠΩ [6], [1], [19].

Οι νεότερες γυναίκες προτιμούν τις προσεγγίσεις για τη διαχείριση του βάρους με βάση τη διατροφή και λιγότερο τη σωματική δραστηριότητα, ενώ τα εμπόδια για την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας είναι ακόμη πιο έντονα στο ΣΠΩ. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη να ενθαρρυνθεί η συμμετοχή στην άσκηση [1].

Η «Αυστραλιανή Συμμαχία για το ΣΠΩ» (PCOS Australian Alliance) δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες, που περιλαμβάνουν άσκηση τουλάχιστον 150 λεπτών την εβδομάδα, από τα οποία τα 90 λεπτά πρέπει να είναι αερόβια δραστηριότητα μέτριας έως υψηλής έντασης (60-90% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού) για τη βελτιστοποίηση των κλινικών αποτελεσμάτων. Όμως, δεν γίνεται αναφορά στην προπόνηση με αντιστάσεις για τη διαχείριση του ΣΠΩ [19].

Η προπόνηση με αντιστάσεις είναι ο τύπος άσκησης που απαιτεί από τον οργανισμό (τους μύες) να πιέσει ενάντια σε δύναμη που ασκείται εναντίον του. Η προπόνηση με αντιστάσεις ωφελεί το μυοσκελετικό σύστημα, και αποτρέπει την οστεοπόρωση και ενοχλήσεις χαμηλά στην πλάτη. Επίσης, βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τον μεταβολικό ρυθμό ανάπαυσης και μειώνει το σωματικό λίπος. Επιπλέον, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στον ΣΔ2. Εντούτοις, η προπόνηση με αντιστάσεις δεν συνιστάται σήμερα σε ασθενείς με ΣΠΩ, παρά την επίδραση που μπορεί να έχει στα συμπτώματα. Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν προπόνηση με αντιστάσεις για 2-3 μη διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα, στο 60% έως 70-85% του μέγιστου μίας επαναλήψεως (one-repetition maximum, 1RM), με στόχο όλες τις μείζονες μυϊκές ομάδες και εξέλιξη της τακτικής αυτής ανάλογα με την ανοχή [19].

Είναι καλύτερο να συνδυαστεί η προπόνηση με αντιστάσεις με την κατάλληλη ρουτίνα / συνήθειες διατροφής για την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων. Παχύσαρκες γυναίκες σε δίαιτα περιορισμένων υδατανθράκων, που κάνουν προπόνηση με αντιστάσεις, είχαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους, απώλεια λίπους και ευνοϊκότερες αλλαγές στους δείκτες υγείας σε σύγκριση με εκείνες με δίαιτα υψηλότερης περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, και μεγαλύτερες μειώσεις στη γλυκόζη αίματος επιτεύχθηκαν με δίαιτα υψηλής πρωτεΐνης στις γυναίκες με υψηλότερη ανοχή στην ινσουλίνη. Η πρόσληψη μακροθρεπτικών ουσιών μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της ινσουλίνης στην κυκλοφορία σε παχύσαρκες γυναίκες, μετά από ένα κανονικό πρόγραμμα άσκησης που περιλαμβάνει προπόνηση με αντιστάσεις. Η κετογονική δίαιτα με προπόνηση με αντιστάσεις μπορεί να μειώσει το σωματικό λίπος χωρίς να μεταβάλλει σημαντικά την άπαχη σωματική μάζα. Όταν η κετογονική δίαιτα μετατρέπεται σε κανονική διατροφή, υπάρχει αύξηση της άλιπης σωματικής μάζας χωρίς να μεταβάλλεται σημαντικά ο λιπώδης ιστός. Επομένως, η εξέταση των επιπτώσεων της προπόνηση με αντιστάσεις στα συμπτώματα του ΣΠΩ πρέπει να συνοδεύεται και να ρυθμίζεται με θερμιδικές και ειδικές μακροθρεπτικές διατροφικές συνήθειες για να κατανοηθούν οι μηχανισμοί που μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση αυτών των συμπτωμάτων [19].

Οι προσδοκίες ενός προγράμματος άσκησης πρέπει να είναι ρεαλιστικές. Οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αλλάζουν τα επίπεδα δραστηριότητάς τους με σταδιακά, απλά βήματα, για τη μείωση των σωματικών τραυματισμών, της εξάντλησης και της απογοήτευσης που μπορεί να συνοδεύει την αργή απώλεια βάρους. Ένας συνδυασμός τουλάχιστον 30 λεπτών δραστηριότητας, πέντε φορές την εβδομάδα με πρόγραμμα δύναμης 20 λεπτών, τρεις φορές την εβδομάδα, είναι αρκετός για να επιφέρει την επιθυμητή αλλαγή πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [6]. Επίσης, η γυναίκες που για διάφορους λόγους δεν πρόλαβαν να ασκηθούν πριν την εγκυμοσύνη, δεν πρέπει να προχωρήσουν σε αυτοσχεδιασμό με οποιεσδήποτε ασκήσεις. Η σωστή κίνηση είναι να συζητηθεί το θέμα με τον θεράποντα ιατρό για να επιλεγθούν μία ή ένας συνδυασμός από δραστηριότητες που χαρακτηρίζονται ως χαμηλής ή μέτριας έντασης. Αυτές μπορεί να είναι το βάδισμα, η κολύμβηση, το τρέξιμο, η αεροβική γυμναστική και η ποδηλασία σε στατικό ποδήλατο, μια ήπια άσκηση που δεν αυξάνει επικίνδυνα την δραστηριότητα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης [39].

### 5.5 Σχεδιασμός γευμάτων

Η υποστήριξη προς τις υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ για να χάσουν βάρος είναι απαραίτητη μακροπρόθεσμα για την υγεία τους, ειδικά όταν έχει διαπιστωθεί στειρότητα, επειδή, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μείωση κατά 5 έως 10% μόλις του συνολικού σωματικού βάρους, αποκαθιστά την ωορρηξία και την εμμηνορροϊκή λειτουργία. Η καθημερινή σωματική δραστηριότητα και οι διατροφικές αλλαγές που επιφέρουν απώλεια βάρους, μπορούν να βοηθήσουν στην αποκατάσταση της ωορρηξίας και στην ενίσχυση της γονιμότητας τόσο υπέρβαρων όσο και αδύνατων γυναικών με ΣΠΩ. Αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνουν έτσι τα ανδρογόνα. Η απώλεια βάρους για τους περισσότερους ανθρώπους δεν είναι εύκολη, αλλά για μια γυναίκα με ΣΠΩ, η απώλεια βάρους είναι δυσκολότερη λόγω των αυξημένων ανδρογόνων και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα ανδρογόνα αυξάνουν την όρεξη και την ινσουλίνη, η οποία είναι αυξητική ορμόνη, και προάγουν την αύξηση βάρους, ιδίως περιμετρικά στην κοιλιά [6].

Λόγω των πολλών φαινοτύπων του ΣΠΩ και της πολύπλοκης εκδήλωσής τους, δεν υπάρχουν οριστικά αποδεικτικά στοιχεία για τη στήριξη συγκεκριμένου, καθημερινού προγράμματος διατροφής. Θεωρείται ότι η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω ισορροπημένων, χαμηλών γλυκαιμικά επιλογών τροφίμων, θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ωορρηξία. Η μεγάλη κατανάλωση πρωτεϊνών συγκεντρώνει περισσότερες πιθανότητες για ωορρηκτική αγωνιμότητα, αλλά και η μεγάλη πρόσληψη σπόρων δημητριακών που υπόκεινται σε βιομηχανική επεξεργασία, αυξάνουν τις πιθανότητες για αγωνιμότητα. Οι γυναίκες που καταναλώνουν σύνθετους υδατάνθρακες φυτικής προέλευσης έχουν την μικρότερη εμφάνιση αγωνιμότητας [6].

Η ικανοποιητική μείωση της σωματικής μάζας, που επιτυγχάνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, οδηγεί σε αυξημένο ενδιαφέρον για δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (50-60% της ενέργειας) και περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (20-30%) και με μειωμένο επίπεδο υδατανθράκων (3-10% της ενέργειας). Ωστόσο, θα πρέπει να εξεταστούν τα μέσα με τα οποία επιτυγχάνονται τα

αποτελέσματα αυτά. Η υψηλή κατανάλωση πρωτεϊνών και λιπών με χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, γεγονός που οδηγεί σε περιορισμένη χρήση γλυκόζης ως πηγής ενέργειας για τους μυς (αναστέλλεται η βιοσύνθεση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4). Τα αποθέματα μυϊκού γλυκογόνου μειώνονται και η περιεκτικότητα σε νερό στον οργανισμό μειώνεται. Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες είναι κετογόνες και χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα κετονικών σωμάτων στο αίμα, που παράγονται κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων ως πηγής ενέργειας. Τα κετονικά σώματα, που είναι η κύρια πηγή ενέργειας για το κεντρικό νευρικό σύστημα, μειώνουν την πείνα και τη συγκέντρωση ινσουλίνης. Όσοι ακολουθούν τη σύσταση για τέτοιες δίαιτες, χωρίς να συμπληρώνουν με την κατάλληλη ποσότητα λαχανικών και φρούτων, καταναλώνουν πολύ λίγες διαιτητικές ίνες, βιταμίνες και μέταλλα. Η υψηλή κατανάλωση λιπών και πρωτεϊνών οδηγεί σε μειωμένο pH, συμβάλλει στη θετική ισορροπία του αζώτου και στην αύξηση της παραγωγής αμμωνίας και ουρίας, η οποία επιβαρύνει το ήπαρ και τους νεφρούς. Επιπλέον, το υψηλό επίπεδο φωσφορικών αλάτων σε δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης. Οι κετογονικές δίαιτες είναι συνήθως άφθονες σε προϊόντα που είναι πηγές ζωικών λιπών, τα οποία είναι πιο ευαίσθητα στη δραστηριότητα δραστικών μορφών οξυγόνου. Επιπλέον, αυτές οι δίαιτες συχνά δεν παρέχουν επαρκείς ποσότητες αντιοξειδωτικών. Οι ανεπάρκειες σε αντιοξειδωτικά ένζυμα εντείνονται όταν η πρωτεΐνη, που χρησιμοποιείται και ως ενεργειακό υπόστρωμα, καταναλώνεται σε ανεπαρκείς ποσότητες. Με αυτά τα μέσα οι κετογονικές δίαιτες επηρεάζουν τις αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών, οι οποίες μπορούν να συμβάλουν στη βλάβη της εσωτερικής επιφάνειας των τοιχωμάτων των αρτηριών. Αργότερα σχηματίζεται αθηροσκληρωτική πλάκα λόγω της συσσωμάτωσης της χοληστερόλης, των αιμοπεταλίων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στη θέση που υπέστη βλάβη και μέσω της ενεργοποίησης φλεγμονωδών διεργασιών και του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων από τα μακροφάγα [64].

Ξεκινώντας από τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ο οργανισμός των γυναικών με ΣΠΩ είναι πιο επιρρεπής στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, γεγονός που οδηγεί σε ταχύτερη εμφάνιση διαταραχών που συνδέονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για το λόγο αυτό, αξίζει να εξεταστεί κατά πόσο είναι ενδεδειγμένο να συνιστώνται μη συμβατικές δίαιτες σε γυναίκες, οι οποίες εκτός από το ότι πάσχουν από ΣΠΩ, είναι επίσης επιρρεπείς στο μεταβολικό σύνδρομο και στις σχετικές επιπλοκές. Μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να αποτελέσει πρόσθετο βάρος για τον ήδη διαταραγμένο μεταβολισμό στις γυναίκες αυτές [64].

Μια δίαιτα μείωσης θερμίδων και βάρους (reduction diet), αν και με βάση το χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, δεν μείωσε σημαντικά τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων (γλυκόζη και ινσουλίνη που μετρήθηκαν σε κατάσταση νηστείας). Επιπλέον, δεν οδήγησε σε σημαντική αύξηση του επιπέδου της HDL, γεγονός που δείχνει ότι δεν εφαρμόζονται πάντα όλες οι διατροφικές συστάσεις. Επειδή η συγκέντρωση της LDL και της TG μειώνεται δραματικά, οι Szczuko, Malarczyk, et al. [64] πιστεύουν ότι οι ασθενείς μειώνουν την κατανάλωση ζωικών

προϊόντων και απλών σακχάρων, καταναλώνουν τα συνιστώμενα φυτικά έλαια, αλλά δεν αυξάνουν τη σωματική τους δραστηριότητα, παρά τις υποδείξεις που προηγούνται. Είναι γνωστό ότι η σωματική δραστηριότητα συμβάλλει στην αύξηση της HDL και στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η έλλειψη σημαντικών αλλαγών στο ορμονικό προφίλ ανδρογόνων οφείλεται στην υψηλή σταθερότητά του, σε σύγκριση με το λιπιδικό προφίλ. Επομένως, η διατροφή των γυναικών με ΣΠΩ πρέπει να διαρκεί περισσότερο από τρεις μήνες. Η σύσταση για δίαιτα μείωσης θερμίδων και βάρους, μεταξύ των γυναικών με ΣΠΩ και φυσιολογικό σωματικό λίπος (λιγότερο από 25%), φαίνεται άσκοπη [64].

### *5.5.1 Συστάσεις*

Σχεδιάζονται τρία γεύματα και δύο δεκατιανά την ημέρα. Αποφεύγεται η παράλειψη γεύματος και ιδίως του πρωινού. Κατανέμονται ομοιόμορφα οι θερμίδες σε όλη τη διάρκεια της ημέρας. Το υψηλότερο σε θερμίδες πρωινό σε συνδυασμό με μειωμένη πρόσληψη θερμίδων στο δείπνο, προτιμάται επίσης, καθώς αυξάνει τον ρυθμό ωορρηξίας, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει τα ανδρογόνα. Η χρόνια παράλειψη των γευμάτων αυξάνει την πείνα, τα επίπεδα γλυκόζης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αύξηση βάρους και το μεταβολικό στρες. Η ίση κατανομή θερμίδων διατηρεί σταθερά τα επίπεδα γλυκόζης, μειώνει την έντονη επιθυμία για φαγητό και υποστηρίζει την απώλεια και τη διατήρηση του βάρους [6].

Επιλέγεται η κατάλληλη θερμιδική πρόσληψη για τη διαχείριση του βάρους σε αδύνατες γυναίκες με ΣΠΩ ή απώλεια βάρους σε υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ. Ακολουθείται εξατομικευμένο τροποποιημένο σχέδιο διατροφής με οδηγίες διαιτολόγου που έχει επίσημα αυτή τη δυνατότητα. Συμπεριλαμβάνονται τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου.

Επιλέγονται πρωτεΐνες χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υγιή για την καρδιά λίπη σε κάθε γεύμα και δεκατιανό, με περισσότερες φυτικές πρωτεΐνες, φακές και όσπρια, κινόα και δημητριακά ολικής άλεσης, λαχανικά, καρποί με κέλυφος, σπόροι και αλείμματα καρπών. Επιλέγονται ψάρια χαμηλής περιεκτικότητας σε υδράργυρο, όσο αυτό είναι δυνατό, και χαμηλή πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης. Η απορρόφηση γλυκόζης καθυστερεί με σύνθετους υδατάνθρακες ολικής άλεσης, για αυξημένες ίνες. Αποφεύγονται ή περιορίζονται βιομηχανικά επεξεργασμένοι σπόροι, χυμοί και πρόχειρο φαγητό. Αποφεύγονται τα υδρογονωμένα (trans) λίπη. Περιορίζονται τα κορεσμένα λίπη. Αποφεύγονται τα έλαια φοίνικα και καρύδας [6].

### *5.5.2 Μεταβολική επίδραση*

Οι αδύνατες γυναίκες με ΣΠΩ θα πρέπει να προσλαμβάνουν θερμίδες που θα διατηρούν το βάρος, ανάλογα με την καθημερινή δραστηριότητα. Οι υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ θα πρέπει να μειώσουν τις θερμίδες από τροποποιημένους υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη.

Με οδηγίες διαιτολόγου, τροποποιείται η πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λίπους για να μειώνεται το βάρος κατά 0.5-1kg ανά εβδομάδα, με καθημερινή δραστηριότητα. Τα τρόφιμα χαμηλού ΓΔ υποστηρίζουν χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη, αιμοσφαιρίνη A1c και επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξάνουν τον κορεσμό και την ευαισθησία στην ινσουλίνη [6].



Ο συνδυασμός πρωτεϊνών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, με σύνθετους υδατάνθρακες και υγιή για την καρδιά λίπη, επιδρά για χαμηλότερη γλυκαιμική απόκριση στο γεύμα και μεγαλύτερο κορεσμό. Η φυτικής προέλευσης πρωτεΐνη και η πρόσληψη πρωτεϊνών χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά, υποστηρίζουν τη γονιμότητα [6].

Οι εξευγενισμένοι και κατεργασμένοι υδατάνθρακες χωνεύονται γρήγορα και προκαλούν αύξηση γλυκόζης και ινσουλίνης και, με τη σειρά τους, υπερανδρογονισμό, που έχει αρνητική επίδραση στην ωορρηξία. Τα υδρογονωμένα (trans) λίπη συμβάλλουν στην κυτταρική φλεγμονή, στην ολιγομηνόρροια και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα υδρογονωμένα και τα κορεσμένα λίπη αυξάνουν τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Η αυξημένη χοληστερόλη μειώνει τη γονιμότητα. Τα υγιή για την καρδιά λίπη προάγουν την ορμονική ισορροπία [6].

### *5.5.3 Διαιτητικά συμπληρώματα*

Τα τελευταία χρόνια, προτιμάται η διατροφική συμπλήρωση για την υποβοήθηση της γονιμότητας. Συμπληρώματα που χρησιμοποιούνται συχνά είναι η μυο-ινοσιτόλη, η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, η βιταμίνη D και το ιχθυέλαιο, τα οποία χορηγούνται για ορμονικά και μεταβολικά συμπτώματα του ΣΠΩ. Τα συμπληρώματα δεν υποκαθιστούν τις υγιεινές διατροφικές συστάσεις και τα φάρμακα και χρησιμοποιούνται μόνον ως συμπληρωματική θεραπεία για τη βελτίωση της υγείας και τη γονιμότητα [6].

Η μυο-ινοσιτόλη είναι μέλος της ομάδας βιταμινών του συμπλέγματος Β και συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών. Βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την κανονικότητα της έμμηνης ρύσης και την ωορρηκτική λειτουργία και μειώνει τα επίπεδα ανδρογόνων.

Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη είναι αντιοξειδωτικό και αμινοξύ. Βελτιώνει την ωορρηκτική λειτουργία, τον δαστυρυχισμό, το επίπεδο ινσουλίνης νηστείας και την εμμηνορρυσιακή ανωμαλία και μειώνει τα επίπεδα ανδρογόνου, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και χοληστερόλης.

Η βιταμίνη D3 είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη και ορμόνη. Η ανεπάρκειά της (<20ng/ml) σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και με υψηλότερο ΔΜΣ.

Το ωμέγα-3 είναι βασικό λιπαρό οξύ που βρίσκεται στα ψάρια και ένα ζωτικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών του ανθρώπου. Βελτιώνει τον δαστυρυχισμό και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μειώνει την ωχρινοτρόπο ορμόνη και την τεστοστερόνη. Αυξάνει τη φυλοδεσμευτική σφαιρίνη. Βελτιώνει τη δυσλιπιδαιμία και μειώνει το οξειδωτικό στρες [6].

## **Συμπεράσματα**

Το ΣΠΩ αναφέρεται ως η συχνότερα απαντώμενη ορμονική διαταραχή σε γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Την ίδια στιγμή, η αιτιολογία του συνδρόμου δεν έχει εντοπιστεί, ενώ η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη. Σημειώνονται μεγάλες διαφορές στον τρόπο που εκφράζεται κλινικά το σύνδρομο, με διαφορετικούς φαινότυπους. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα, διατυπώθηκαν τα κριτήρια για τον ορισμό του συνδρόμου, μετά από συναίνεση που επιτεύχθηκε στο Ρότερνταμ το 2003 [9].

Οι συνηθέστερες εκφράσεις του ΣΠΩ είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναιμία, ο ΣΔ2 και ο διαβήτητης κύησης, συνοδευόμενες από παχυσαρκία. Παράλληλα εντοπίζονται η ανωθυλακιορρηξία και η υπερανδρογοναιμία και ο συσχετισμός με μεταβολικές διαταραχές. Αναφέρεται και μακροπρόθεσμη ανάπτυξη καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως μετά την εμμηνόπαυση. Οι μεταβολικές διαταραχές και ο διαβήτης ίσως έχουν γενετικό υπόβαθρο, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί. Η έκταση του κινδύνου για καρδιαγγειακή πάθηση, όπως και ο βαθμός στον οποίο επιδρούν οι φαινότυποι του ΣΠΩ στην αύξηση των πιθανοτήτων για καρδιαγγειακό κίνδυνο και διαβήτη, επίσης δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά οι έρευνες συνεχίζονται γιατί ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου έχει πάντα και προγνωστική σημασία [9].

Ο σημερινός τρόπος ζωής με τη μεγάλη ένταση και τον επιταχυνόμενο ρυθμό, ευνοεί την παχυσαρκία μέσω γρήγορων γευμάτων χαμηλής διατροφικής ποιότητας. Μέσω του τρόπου ζωής, οι έγκυες γυναίκες οδηγούνται στην παχυσαρκία πολύ πριν από την έναρξη της εγκυμοσύνης τους, με αποτέλεσμα να δημιουργούν άθελά τους παράγοντες περιγεννητικού κινδύνου. Ακόμη και αν έχει ξεκινήσει η εγκυμοσύνη, η παχυσαρκία πρέπει να αντιμετωπιστεί, αλλά το καλύτερο αποτέλεσμα όπως ισχύει για τις ποερισσότερες ασθένειες, επιτυγχάνεται με την πρόληψη. Η μόνη σωστή αντιμετώπιση είναι η αποκατάσταση μιας υγιεινής διατροφής σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα ασκήσεων και δραστηριοτήτων για την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης, ενώ υπάρχει και η χειρουργική επιλογή της βαριατρικής επέμβασης [39].

Οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν δυσμενές λιπιδικό προφίλ, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, μειωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας και αυξήσεις της συνολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και είναι επιρρεπείς σε αρτηριοσκλήρυνση και αρτηριακή δυσκαμψία. Οι νεαρές υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ έχουν ήδη σημεία τροποποιημένης αγγειακής ενδοτικότητας και ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αναμένεται ότι η συχνότητα εισαγωγής σε νοσοκομεία με καρδιομεταβολικές διαγνώσεις θα αυξηθεί, καθώς οι γυναίκες με ΣΠΩ θα μεγαλώνουν. Και ο επιπολασμός του ΣΔ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ που εισάγονται σε νοσοκομείο αναμένεται ότι θα αυξηθεί κατά πολύ [2].

Οι διατροφικοί και διαιτητικοί χειρισμοί σε γυναίκες με ΣΠΩ έχουν υποβληθεί σε κλινικές δοκιμές που ασχολούνται με την επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης και στο γλυκαιμικό έλεγχο. Τα συμπεράσματα περιλαμβάνουν αλλαγές του μίγματος τροφίμων που περιλαμβάνει η δίαιτα για να προσληφθούν τα κατάλληλα μακροθρεπτικά συστατικά, τη μείωση του γλυκαιμικού δείκτη, καθώς και αλλαγές στον τρόπο ζωής και συμπεριφορικές αλλαγές. Αν τηρηθούν οι οδηγίες, μετά από

διάστημα τριών μηνών οι περισσότερες ασθενείς με ΣΠΩ αρχίζουν να επιστρέφουν στο κανονικό βάρος, ενώ άλλες γυναίκες μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα διαιτητικής αντιμετώπισης. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα που να οδηγούν στον καθορισμό μιας συγκεκριμένης σύστασης της δίαιτας [11], [18].

Ένα θέμα που χρειάζεται προσοχή είναι ότι δεν προβληματίζουν μόνον οι υπέρβαρες και οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ ως προς την εκδήλωση αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης και ΣΔ2 σε γυναίκες που έχουν ΣΠΩ, αλλά χωρίς υπερβολικό σωματικό βάρος. Υπάρχει έντονος προβληματισμός μεταξύ των ερευνητών για τη σύνθεση της δίαιτας που θα ωφελήσει τις γυναίκες αυτές, γιατί εδώ ο στόχος δεν είναι η απώλεια σωματικού βάρους [11]. Υπάρχει ασφαλώς η ανάγκη να εστιάσουμε τόσο στη βελτίωση της ποιότητας της διατροφής, όσο και στη μείωση της πρόσληψης της ενέργειας μέσω της διατροφής, όταν προσπαθούμε να βελτιστοποιήσουμε τη διατροφή για τη διαχείριση του βάρους [1].

Παρ' όλο που η παχυσαρκία επιδεινώνει και η απώλεια βάρους βελτιώνει τα χαρακτηριστικά του ΣΠΩ, το ιστορικό του ΔΜΣ σε νεαρές γυναίκες με ΣΠΩ παραμένει ασαφές. Οι μη κανονικοί κύκλοι, ένα διαγνωστικό χαρακτηριστικό του ΣΠΩ, αυξάνουν με την παχυσαρκία. Ωστόσο, μόνο περιορισμένες συγχρονικές μελέτες σε επιλεγμένους πληθυσμούς έχουν εξετάσει τις σχέσεις μεταξύ του επιπολασμού του ΔΜΣ και του ΣΠΩ, με αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Διαχρονικές μελέτες για το βάρος έχουν μέχρι σήμερα αξιολογήσει αυτοαναφερόμενα συμπτώματα του ΣΠΩ, όπως ανωμαλία της εμμήνου ρύσεως και μη διαγνωσμένο ΣΠΩ. Η σημαντική σχέση μεταξύ της διαχρονικής αύξησης βάρους, του ΔΜΣ και του ΣΠΩ όταν αυτό διαγνωστεί, παραμένει αβέβαιη [25].

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες προκειμένου να κατανοηθεί εάν η προπόνηση δύναμης μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του ΣΠΩ. Πρέπει να κατανοηθεί το πώς τα διαφορετικά μακροθρεπτικά συστατικά, σε συνδυασμό με άσκηση αντοχής μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, ποια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λιπαρά ή υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες είναι πιο επωφελής ή αν μια πιο ισορροπημένη διατροφή είναι καλύτερη. Πρέπει να καθοριστεί εάν η υψηλή γλυκαιμικά ή χαμηλή γλυκαιμικά πρόσληψη υδατανθράκων, με προπόνηση δύναμης, θα ήταν καλύτερη επιλογή για τις ασθενείς. Πρέπει να εξετάσουμε ένα θερμιδικό πλεόνασμα αντί για ένα έλλειμμα για τις ασθενείς που υποβάλλονται σε προπόνηση δύναμης, κατά πόσον κερδίζουν περισσότερους μυς/μυϊκή μάζα από τις υγιείς γυναίκες και επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα απώλειας λίπους μακροπρόθεσμα. Τέλος, άσκηση και διατροφή θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση. Υπάρχουν πολλά να μάθουμε και περισσότερες μελέτες να διεξαχθούν για να απαντηθούν αυτές οι ερωτήσεις [19].

## **Βιβλιογραφία**

1. Moran LJ, Brown WJ, McNaughton SA, Joham AE, Teede HJ. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Hum Reprod.* 2017 32(3):669-678. Available at: <https://academic.oup.com/humrep/article/32/3/669/2874180>

2. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 100(3):911-9. Epub 2014 Dec 22. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/3/911/2839432>

3. Δελλή ΦΣ, Μαντέκου-Λεφάκη Ι. Η ορμονική συμμετοχή και διερεύνηση στην ακμή. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ.* 2011, 22:3 117-128. Διαθέσιμο από: <http://www.syggros-hosp.gr/files/file/117-128.pdf>

4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89(6):2745-9. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/6/2745/2870315>

5. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010 303(3):235-41. Epub 2010 Jan 13. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185235>

6. Bergh CM, Moore M, Gundell C. Evidence-Based Management of Infertility in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2016 45(1):111-22. Epub 2015 Dec 1. Available at: [https://www.jognn.org/article/S0884-2175\(15\)00002-7/pdf](https://www.jognn.org/article/S0884-2175(15)00002-7/pdf)

7. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014 171(4):P1-29. Epub 2014 May 21. Available at: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/171/4/P1.xml>

8. Dastur AdiE, Tank PD. Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. *J Obstet Gynecol India* 2010 60(2):121-122. Available at: <http://medind.nic.in/jaq/t10/i2/jaqt10i2p121.pdf>

9. Κούστα Ε. Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2016, 29(4):220-227. Διαθέσιμο από: [http://www.hasd.gr/innet/UsersFiles/admin/documents/Diabitologika/2016\\_4/220-227-KOUST A.pdf](http://www.hasd.gr/innet/UsersFiles/admin/documents/Diabitologika/2016_4/220-227-KOUST A.pdf)

10. Δημητράκη ΑΜ, Γουλής ΓΔ. Σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών: Διάγνωση και θεραπεία. *24 Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος* 2010, Τόμος 6, Συμπληρωματικό τεύχος:24-29. Διαθέσιμο από: [http://www.ixek.gr/images/articles/287\\_συνδρομο\\_πολυκυστικων\\_ωοθηκων.pdf](http://www.ixek.gr/images/articles/287_συνδρομο_πολυκυστικων_ωοθηκων.pdf)
11. Κεχρμπάρη Ι, Τσιριγώτη Λ. Διαιτητικοί χειρισμοί για την αντιμετώπιση του διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης και ινσουλίνης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. *Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής*, 2013, 4(2):67-76. Διαθέσιμο από:  
<http://www.hjnutrdiet.gr/diaititikoι-xeirismoι-gia-tin-antime/>
12. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010 25(2):544-51. Epub 2009 Nov 12. Available at:  
<https://academic.oup.com/humrep/article/25/2/544/673002>
13. Kataoka J, Tassone EC, Misso M, et al.. Weight Management Interventions in Women with and without PCOS: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017 9(9):996. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622756/pdf/nutrients-09-00996.pdf>
14. Fauser BC, Bart C.J.M. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS consensus workshop group. *Fertil Steril.* 2012 97(1):28-38. e25. Available at:  
[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)02552-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)02552-0/fulltext)
15. Hosseini MS, Dizavi A, Rostami H, Parastouei K, Esfandiari S. Healthy eating index in women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *International Journal of Reproductive Biomedicine.* 2017 15(9):575-582. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894473/pdf/ijrb-15-575.pdf>
16. Jiskoot G, Benneheij SH, Beerthuisen A, et al. A three-component cognitive behavioural lifestyle program for preconceptional weight-loss in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a protocol for a randomized controlled trial. *Reproductive Health.* 2017 14:34. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339998/>
17. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Janati A, Ayubi E, Pakzad R, Sullman MJM, Safiri S. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2018 10(2):56-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6088762/pdf/jcvtr-10-56.pdf>

18. Szczuko M, Zapałowska-Chwyć M, Maciejewska D, Drozd A, Starczewski A, Stachowska E. Significant Improvement Selected Mediators of Inflammation in Phenotypes of Women with PCOS after Reduction and Low GI Diet. *Mediators of Inflammation*. 2017:5489523. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474536/>
19. Pericleous P, Stephanides S. Can resistance training improve the symptoms of polycystic ovary syndrome? *BMJ Open Sport — Exercise Medicine*. 2018 4(1):e000372. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109818/pdf/bmjsem-2018-000372.pdf>
20. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016 31(12):2841-2855. Epub 2016 Sep 22. Available at:  
<https://academic.oup.com/humrep/article/31/12/2841/2730240>
21. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 84(11):4006-11. Available at:  
<https://academic.oup.com/jcem/article/84/11/4006/2864422>
22. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2010 95(5):1544-8. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164771/>
23. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2006 29(3):270-80. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03345554>
24. Huang R, Xue X, Li S, Wang Y, Sun Y, Liu W, Yin H, Tao T. Alterations of polyunsaturated fatty acid metabolism in ovarian tissues of polycystic ovary syndrome rats. *J Cell Mol Med*. 2018 22(7):3388-3396. [Epub ahead of print] Available at:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcmm.13614>
25. Teede H.J., Joham A.E., Paul E., Moran L.J., Loxton D., Jolley D., Lombard C. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: Results of an observational study in young women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 21(8):1526-32. Epub 2013 Jul 2.  
Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.20213>

26. Carolo AL, Mendes MC, Rosa E Silva ACJS, Vieira CS, Silva de Sá MF, Ferriani RA, Reis RMD. Nutritional Counseling Promotes Changes in the Dietary Habits of Overweight and Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017 39(12):692-696. Epub 2017 Oct 30. Available at: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1607458>

27. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 81(1):19-25. Available at:  
[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(03\)02853-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(03)02853-X/fulltext)

28. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 91(2):456-88. Epub 2008 Oct 23. Available at:  
[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)01392-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)01392-7/fulltext)

29. Dos Santos IK, de Lima Nunes R, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, Dantas PMS. Exercise and reproductive function in polycystic ovary syndrome: protocol of a systematic review. *Systematic Reviews.* 2017 6:264. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741916/>

30. Franks S, Berga SL. Does PCOS have developmental origins? *Fertil Steril.* 2012 97(1):2-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263824/>

31. Welt CK, Carmina E. Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 98(12):4629-38. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849665/>

32. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005 83(6):1717-23. Available at:  
[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(05\)00405-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(05)00405-X/fulltext)

33. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 92(2):405-13. Epub 2006 Nov 7. Available at:



34. Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, D'Agostino R Sr, Coviello AD, Vasani RS, Travison TG. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the framingham heart study. *Diabetes Care*. 2011 34(11):2464-70. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/11/2464.long>

35. Hendriks ML, Brouwer J, Hompes PG, Homburg R, Lambalk CB. LH as a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome in patients with WHO II oligo/amenorrhoea. *Reprod Biomed Online*. 2008 16(6):765-71. Available at: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60140-X/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60140-X/pdf)

36. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-Morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014 20(3):334-52. Epub 2013 Dec 16. Available at: <https://academic.oup.com/humupd/article/20/3/334/730849>

37. 37. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 95(11):4965-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2968725/>

38. Rousset P, Gompel A, Christin-Maitre S, Pugeat M, Hugol D, Ghossain MA, Buy JN. Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 32(5):694-9. Available at: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.6131>

39. Αλεξοπούλου Ε, Γιαννούση Ν, Θανασάς Ι. Πρόληψη και Αντιμετώπιση της Μητρικής Παχυσαρκίας στην Κύηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017, 22(1):38-53. Διαθέσιμο από: [http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika\\_xronika/p17-1-4.pdf](http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika_xronika/p17-1-4.pdf)

40. Ding EL, Malik VS. Convergence of obesity and high glycemic diet on compounding diabetes and cardiovascular risks in modernizing China: an emerging public health dilemma. *Global Health*. 2008 4:4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292178/>

41. 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 8:200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441615/>

42. Volk KM, Pogrebna VV, Roberts JA, Zachry JE, Blythe SN, Toporikova N. High-Fat, High-Sugar Diet Disrupts the Preovulatory Hormone Surge and Induces Cystic Ovaries in Cycling Female Rats. *Journal of the Endocrine Society*. 2017 1(12):1488-1505. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740526/>

43. Fornes R, Maliqueo M, Hu M, et al. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams. *Scientific Reports*. 2017 7:8066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556034/>

44. Al-Ruthia YS, Al-Mandeel H, AlSanawi H, Mansy W, AlGasem R, AlMutairi L. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ*. 2017 25(5):795-800. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506743/>

45. Louwers YV, Rayner NW, Herrera BM, et al. BMI-associated alleles do not constitute risk alleles for polycystic ovary syndrome independently of BMI: a case-control study. *PLoS One*. 2014 9(1):e87335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909077/>

46. Huijgen NA, Laven JS, Labee CT, Louwers YV, Willemsen SP, Steegers-Theunissen RP. Are Dieting and Dietary Inadequacy a Second Hit in the Association with Polycystic Ovary Syndrome Severity?. *PLoS One*. 2015 10(11):e0142772. Published 2015 Nov 16. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4646482/>

47. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med*. 2016 374(20):1942-53. Available at:

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505297?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505297?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)

48. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, et al. Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health-Related Quality of Life in Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 101(8):2966-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971336/>

49. Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Mol BW, Land JA, Hoek A. Dropout is a problem in lifestyle intervention programs for overweight and obese infertile women: a systematic review. *Hum Reprod*. 2013 28(4):979-86. Epub 2013 Feb 20. Available at:

<https://academic.oup.com/humrep/article/28/4/979/653504>

50. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2011 96(5):1271-4. Epub 2011 Aug 26. Available at:

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)02340-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)02340-5/fulltext)

51. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 95(3):1073-9.e1-11. Available at:

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(10\)02969-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(10)02969-9/fulltext)

52. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2010 16(4):347-63. Available at:

<https://academic.oup.com/humupd/article/16/4/347/802669>

53. Reyes-Muñoz E, Castellanos-Barroso G, Ramírez-Eugenio BY, Ortega-González C, Parra A, Castillo-Mora A, De la Jara-Díaz JF. The risk of gestational diabetes mellitus among Mexican women with a history of infertility and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012 97(6):1467-71. Epub 2012 Apr 13. Available at: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)00359-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)00359-7/fulltext)

54. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 11:56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737012/>

55. World Health Organization. “*Nutrition of women in the preconception period, during pregnancy and the breastfeeding period*”. Report by the Secretariat. In: 65th World Health Assembly, WHO, 2012b. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78900/A65\\_12-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78900/A65_12-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

56. Zhang S, Rattanaray L, Morrison JL, Nicholas LM, Lie S, McMillen IC. Maternal obesity and the early origins of childhood obesity: weighing up the benefits and costs of maternal weight loss in the periconceptional period for the offspring. *Exp Diabetes Res*. 2011 585749.

Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2011/585749/>

57. Dicken CL, Israel DD, Davis JB, et al. Peripubertal vitamin D(3) deficiency delays puberty and disrupts the estrous cycle in adult female mice. *Biol Reprod*. 2012 87(2):51. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431429/>

58. Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? *Nutrients*. 2015 7(12):10129-10144. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690076/pdf/nutrients-07-05524.pdf>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474536/pdf/MI2017-5489523.pdf>
59. Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? *Womens Health (Lond)*. 2013 9(6):505-7. Available at:  
[https://journals.sagepub.com/doi/full/10.2217/whe.13.53?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.2217/whe.13.53?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)
60. Tao T, Li S, Zhao A, Zhang Y, Liu W. Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012 167(5):705-13. Epub 2012 Sep 3. Available at:  
<https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/167/5/705.xml>
61. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 11:66. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3717046/>
62. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev*. 71 Suppl 2013 1(0 1):S3-8. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813308/>
63. Casas M, Chatzi L, Carsin AE, Amiano P, Guxens M, Kogevinas M, et al. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: two Southern European birth cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2013 42(2):506-17. Available at:  
<https://academic.oup.com/ije/article/42/2/506/734895>
64. Szczuko M, Malarczyk I, Zapałowska-Chwyć M. Improvement in anthropometric parameters after rational dietary intervention in women with Polycystic Ovary Syndrome as the best method to support treatment. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2017 68(4):409-417. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29280371>
65. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 37 Suppl 2014 1:S120-43. Available at: [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S120](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S120)

66. Gomez-Meade CA, Lopez-Mitnik G, Messiah SE, Arheart KL, Carrillo A, de la Cruz-Muñoz N. Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes*. 2013 4(3):64-9. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680625/>

67. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, Ibarra Gasparini D, Ciampaglia W, Cognigni GE, Pagotto U. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011 164(1):53-60. Epub 2010 Oct 18. Available at: <https://ej.ebioscientifica.com/view/journals/eje/164/1/53.xml>

68. Duleba AJ. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids*. 2012 77(4):306-11. Epub 2011 Dec 13. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409585/>