



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Ο ρόλος της διατροφής στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
(PCOS)»

Τοπαλίδου Μαρία , Σωτηριάδης Ιωάννης

Επιβλέπουσα: Σφακιανάκη Ειρήνη

ΣΗΤΕΙΑ, Ιανουάριος, 2022



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIET SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

The role of diet in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

EDITORS:

Topalidou Maria

Sotiriadis Ioannis

SUPERVISOR: Sfakianaki Irimi

SITIA, January, 2022



«Ευχαριστίες ή Αφιέρωση»

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συσχέτιση ανάμεσα στην διατροφή και στην γονιμότητα των γυναικών έχει αποτελέσει το αντικείμενο ολοένα και περισσότερων επιστημονικών μελετών, τις τελευταίες δεκαετίες. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome, PCOS) συνιστά ένα συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα που εμφανίζεται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, επηρεάζοντας το αναπαραγωγικό σύστημα και την γονιμότητα τους, το ορμονικό προφίλ και την μεταβολική τους κατάσταση. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με PCOS, είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Για αυτό το λόγο, η αλλαγή του τρόπου ζωής των ασθενών με PCOS, και ειδικά η διατροφική παρέμβαση είναι καίριας σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση του συγκεκριμένου συνδρόμου.

Σκοπός μελέτης: Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της διατροφής στην βελτίωση των κλινικών παραμέτρων του PCOS και στην αντιμετώπιση των προβλημάτων υπογονιμότητας των γυναικών με PCOS.

Υλικά- Μέθοδοι: Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αναζήτηση λέξεων-κλειδιών (fertility, PCOS, symptoms, therapy, nutritional guidelines, nutritional needs and dietary management of women with PCOS) σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επιλεγμένους ιστότοπους (PubMed, Medline, Scopus και Google scholar), με σκοπό την εύρεση επιστημονικών άρθρων που σχετίζονται με το PCOS και τη διατροφή. Συμπεριλήφθησαν μελέτες που είναι γραμμένες στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα, με ημερομηνία δημοσίευσης από το 2000 και μετά.

Αποτελέσματα: Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση, φαίνεται ότι η απώλεια βάρους για τις παχύσαρκες ή τις υπέρβαρες γυναίκες με PCOS, η αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών, η μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων και λίπους, η πρόσληψη τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, η αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών και η αύξηση των επιπέδων σωματικής άσκησης βοηθούν σε σημαντικό βαθμό στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του PCOS καθώς και στην καλύτερη των πιθανοτήτων σύλληψης και τεκνοποίησης. Επιπρόσθετα, στις γυναίκες με PCOS με προβλήματα υπογονιμότητας συστήνεται η χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ και η αποφυγή της υψηλής κατανάλωσης καφεΐνης. Η επιτυχία της στρατηγικής της απώλειας βάρους σε γυναίκες με PCOS στηρίζεται στην μείωση της πρόσληψης των θερμίδων (500 έως 1000 kcal ημερησίως) σε συνδυασμό με την τακτική σωματική δραστηριότητα και την χορήγηση κατάλληλης ψυχοκοινωνικής στήριξης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής βοηθά στην μείωση της έντασης των κλινικών συμπτωμάτων των γυναικών με PCOS.

Συμπεράσματα: Οι περισσότερες γυναίκες με PCOS, ανεξάρτητα από το σωματικό τους βάρος, παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη δράση της ινσουλίνης. Για αυτό το λόγο, η υιοθέτηση αλλαγών στον τρόπο ζωής και ειδικότερα στην διατροφή, θεωρούνται σημαντικά εργαλεία στην αποτελεσματική διαχείριση του συγκεκριμένου συνδρόμου. Επιπρόσθετα, η βελτίωση των κλινικών παραμέτρων του PCOS μέσω της διατροφικής παρέμβασης μπορεί να εξασφαλίζει καλύτερη αντιμετώπιση της υπογονιμότητας και αυξημένες πιθανότητες σύλληψης.

Λέξεις – Κλειδιά: δίαιτα, PCOS, υπογονιμότητά, γονιμότητα, συμπτώματα PCOS, θεραπεία, διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές, διατροφικές ανάγκες και διατροφική διαχείριση γυναικών με PCOS.

Abstract

Introduction: The correlation between diet and female fertility has been the subject of many scientific studies in recent decades. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease that occurs in women of reproductive age, affecting their reproductive system and fertility, their hormonal profile and metabolic status. A large percentage of women with PCOS are overweight or obese. For this reason, changing the lifestyle of patients with PCOS, and especially through dietary intervention, is crucial for the effective management of this syndrome.

Aim of the study: The aim of this study was to investigate the effect of diet on improving the clinical parameters of PCOS and addressing the infertility problems of women with PCOS.

Materials - Methods: For the literature review, keywords (fertility, PCOS, symptoms, therapy, nutritional guidelines, nutritional needs and dietary management of women with PCOS) were searched in electronic databases and selected websites (PubMed, Medline, Scopus and Google scholar), with the aim of finding scientific articles related to PCOS and nutrition. Studies written in Greek and English, with a publication date of 2000 and onwards, were included.

Results: From the literature review, it appears that weight loss for obese or overweight women with PCOS, increased protein intake, decreased carbohydrate and fat intake, low glycemic index intake, increased fiber intake and increased levels of exercise help significantly in treating the symptoms of PCOS as well as improving the chances of conceiving and having children. In addition, women with PCOS with infertility problems are advised to consume low alcohol and avoid high caffeine consumption. The success of the weight loss strategy in women with PCOS is based on the reduction of calorie intake (500 to 1000 kcal per day) in combination with regular physical activity and the provision of appropriate psychosocial support. Recent studies show that adherence to the Mediterranean diet helps reduce the severity of clinical symptoms in women with PCOS.

Conclusions: Most women with PCOS, regardless of body weight, are more resistant to insulin. For this reason, the adoption of changes in lifestyle and especially in diet, are considered important tools in the effective management of this syndrome. In addition, improving the clinical parameters of PCOS through dietary intervention can ensure better treatment of infertility and increased chances of conception.

Keywords: diet, PCOS, infertility, fertility, PCOS symptoms, therapy, nutritional guidelines, nutritional needs and dietary management of women with PCOS

Συντομογραφίες

AE-PCOS Society	Androgen Excess and PCOS Society
AMH	Anti-Mullerian Hormone
CFTR	Cystic fibrosis transmembrain conductance regulator
FSH	Follicle-stimulating hormone
GIP	Glucose-dependent insulintropic peptide
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
hCG	Human Chorionic Gonadotropin-
HDL-C	High-density lipoprotein C
IVF	in vitro fertilization
LH	Luteinizing hormone
LHCGR	Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor
PAF	Platelet Activating Factor
POF	Premature Ovarian Failure
POI	Premature Ovarian Insufficiency
SHBG	Sex hormone-binding globulin
VLDL	Very-low-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization
COC	Combined oral contraceptives

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	10
1 ^ο Κεφάλαιο: Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα	12
1.1 Εξωτερικά γεννητικά όργανα	12
1.2 Έσω γεννητικά όργανα.....	13
1.3 Η λειτουργία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος	18
2 ^ο Κεφάλαιο: Η γονιμότητα της γυναίκας	22
2.1 Υπογονιμότητα- Ορισμός.....	22
2.2 Αιτίες υπογονιμότητας	23
2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία υπογονιμότητας	25
2.4 Αξιολόγηση υπογονιμότητας.....	26
2.5 Παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την γονιμότητα και των δύο φύλων.....	28
2.5.1 Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός.....	28
2.5.2 Υπερπρολακτιναιμία.....	28
2.5.3 Διαταραχές των κροσσών	29
2.5.4 Κυστική Ίνωση	29
2.5.5 Λοιμώξεις	30
2.5.6 Χρόνια Νοσήματα	31
2.5.7 Τρόπος ζωής	32
2.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την γονιμότητα των γυναικών.....	33
2.6.1 Πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια	33
2.6.2 Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών.....	34

2.6.3 Ενδομητρίωση	35
2.6.4 Ινομώματα μήτρας.....	35
2.6.5 Πολύποδες ενδομητρίου	35
2.7 Διατροφή και υπογονιμότητα	36
3 ^ο Κεφάλαιο: Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών	37
3.1 Αιτιοπαθογένεια	37
3.1.1 Ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία.....	38
3.1.2 Υπερπαραγωγή ανδρογόνων	41
3.1.3 Αύξηση οιστρογόνων	43
3.1.4 Διαταραχές γοναδοτροφινών	43
3.1.5 Παχυσαρκία	44
3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία	45
3.3 Παράγοντες κινδύνου	46
3.4 Συμπτώματα-Κλινική εικόνα.....	47
3.4.1 Υπερτρίχωση	48
3.4.2 Ακμή.....	48
3.4.3 Αλωπεκία ανδρικού τύπου	49
3.4.4 Μελανίζουσα ακάνθωση	49
3.4.5 Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως	49
3.4.6 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά.....	49
3.5 Διάγνωση	50
3.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση	52
3.6.1 Φαρμακευτική αγωγή	53
3.6.1.1. Από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία.....	53
3.6.1.2 Αντι-ανδρογόνα	54
3.6.1.3 Ευαίσθητοποιητές ινσουλίνης	55

3.6.1.4 Ωοθυλακιορρηκτικά	56
3.6.2 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση	58
4 ^ο Κεφάλαιο: Επίδραση της Διατροφής στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών	58
4.1 Απώλεια βάρους και PCOS	58
4.2 Πρόσληψη πρωτεΐνης και PCOS	59
4.3 Πρόσληψη λίπους και PCOS	60
4.4 Πρόσληψη υδατανθράκων και PCOS	61
4.5 Πρόσληψη φυτικών ινών και PCOS	62
4.6 Πρόσληψη αλκοόλ και PCOS	62
4.7 Πρόσληψη καφεΐνης και PCOS	64
4.8 Διατροφικές συστάσεις σε γυναίκες με PCOS	65
4.9 Μεσογειακή διατροφή και PCOS	66
5 ^ο Κεφάλαιο: Συμπεράσματα- Συζήτηση	73
Βιβλιογραφία	75

Εισαγωγή

Η συσχέτιση ανάμεσα στην διατροφή και στην γονιμότητα των γυναικών έχει αποτελέσει το αντικείμενο ολοένα και περισσότερων επιστημονικών μελετών, τις τελευταίες δεκαετίες (Gaskins & Chavarro, 2018). Η πρόσληψη φολικού οξέος έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας στις γυναίκες, χαμηλότερο κίνδυνο αποβολών και εμφάνισης δυσπλασιών του κεντρικού νευρικού σωλήνα και νευρολογικών διαταραχών του εμβρύου (Schaefer & Nock, 2019). Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας φαίνεται να βελτιώνουν τη γυναικεία γονιμότητα (Hammiche et al, 2011; Chiu et al, 2018a) ενώ η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών που χαρακτηρίζονται από την υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και θαλασσινών και πουλερικών σχετίζεται με καλύτερη γονιμότητα στις γυναίκες (Chiu et al, 2018b).

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome, PCOS) συνιστά ένα συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα που εμφανίζεται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, επηρεάζοντας το αναπαραγωγικό σύστημα και την γονιμότητα τους, το ορμονικό προφίλ και την μεταβολική τους κατάσταση (Escobar-Morreale, 2018). Το PCOS χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στην έμμηνο ρύση, παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών, υπερπαραγωγή ανδρογόνων, αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία. Τα συμπτώματα του PCOS μπορεί να περιλαμβάνουν αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια, υπερτρίχωση, ακμή και αλωπεκία. Το PCOS αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης, ποικίλων λιπιδιακών και καρδιαγγειακών διαταραχών, υπογονιμότητας καθώς και κακοηθειών όπως είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου και του μαστού (ElHayek et al, 2016).

Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί εμφάνισης του PCOS είναι ακόμη άγνωστοι ενώ είναι περισσότερο πιθανό να προέρχεται λόγω της δράσης ποικίλων παραγόντων όπως είναι οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η προγεννητική έκθεση σε υψηλή συγκέντρωση ανδρογόνων. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την διατροφή, την σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα και το στρες (Bulsara et al, 2021).

Οι περισσότερες γυναίκες με PCOS, ανεξάρτητα από το σωματικό τους βάρος, παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη δράση της ινσουλίνης. Για αυτό το λόγο, η υιοθέτηση

αλλαγών στον τρόπο ζωής και ειδικότερα στην διατροφή, θεωρούνται σημαντικά εργαλεία στην αποτελεσματική διαχείριση του συγκεκριμένου συνδρόμου (Li et al, 2019).

Παρά την σημασία της διατροφής στην αντιμετώπιση του PCOS, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα αναφορικά με τις διαιτητικές συστάσεις που πρέπει να υιοθετούν οι γυναίκες με PCOS. Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση, φαίνεται ότι η απώλεια βάρους για τις παχύσαρκες ή τις υπέρβαρες γυναίκες, η μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων και λίπους, η αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών και η αύξηση των επιπέδων σωματικής άσκησης βοηθούν σε σημαντικό βαθμό στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του PCOS καθώς και στην καλύτερευση της ποιότητας ζωής των γυναικών με PCOS (Moran et al, 2013; Faghfoori et al, 2017).

Η διατροφή παίζει καίριο ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση του PCOS, το οποίο συνοδεύεται από μια μεγάλη ποικιλία μεταβολικών διαταραχών. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής βοηθά στην μείωση της έντασης των κλινικών συμπτωμάτων των γυναικών με PCOS (Barrea et al, 2019). Η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και μη κατεργασμένων δημητριακών, μειωμένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων. Ακόμα μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού και μέτρια κατανάλωση λιπών κυρίως μονοακόρεστα λιπαρά οξέα στα οποία συμπεριλαμβάνεται και το ελαιόλαδο και τα ωμέγα-3, ωμέγα-6 λιπαρά οξέα που εντοπίζονται στα ψάρια (Davis et al, 2015). Λαμβάνοντας υπόψη τη στενή σχέση μεταξύ του PCOS και της αντίστασης στην ινσουλίνη, η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια νέα και καινοτόμα προσέγγιση για τη διαχείριση του PCOS ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας (Orio et al, 2015).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναλύσει τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα που σχετίζονται με τα προβλήματα γονιμότητας των γυναικών και το PCOS καθώς και να αξιολογήσει τους πιθανούς τρόπους με τους οποίους η διατροφή παίζει καίριο ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του PCOS και στη σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των γυναικών, με το συγκεκριμένο σύνδρομο. Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αναζήτηση λέξεων-κλειδιών (fertility, PCOS, symptoms, therapy, nutritional guidelines, nutritional needs and dietary management of women with PCOS) σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επιλεγμένους ιστότοπους (PubMed, Medline, Scopus και Google Scholar), με σκοπό την εύρεση επιστημονικών άρθρων που σχετίζονται με το PCOS και τη διατροφή. Συμπεριλήφθησαν μελέτες που είναι γραμμένες

στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα, με ημερομηνία δημοσίευσης από το 2000 και μετά.

1^οΚεφάλαιο: Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα

Τα γεννητικά όργανα των γυναικών μπορούν να διακριθούν στα έσω και στα έξω. Ειδικότερα, τα έξω γεννητικά όργανα εντοπίζονται εξωτερικά της πυέλου, και περιλαμβάνουν το αιδοίο, τα μεγάλα και τα μικρά χείλη, τον πρόδομο του κολεού, την ουρήθρα, τους παραουρηθραίους αδένες, την κλειτορίδα, τον παρθενικό υμένα, τους βαρθολίνειους αδένες και τους βολβούς του προδόμου. Τα έσω γεννητικά όργανα εντοπίζονται εντός της πυέλου και περιλαμβάνουν τον κόλπο, τη μήτρα, τους ωαγωγούς (ή σάλπιγγες) και τις ωοθήκες (Χατζημπούγιας, 2009).

1.1 Εξωτερικά γεννητικά όργανα

Το αιδοίο περιλαμβάνει το εφηβαίο, την κλειτορίδα, τον παρθενικό υμένα, τους βολβούς του προδόμου, τα μικρά και τα μεγάλα χείλη, την ουρήθρα και τους παραουρηθρικούς αδένες, τον πρόδομο του κόλπου και τους βαρθολίνειους αδένες (Χατζημπούγιας, 2009).

Το εφηβαίο με τριγωνικό σχήμα, συνιστά το τριχωτό έπαρμα της ηβικής σύμφυσης και περιλαμβάνει την ηβική πτυχή, τις αιδοιομητρικές πτυχές και το περίνεο. Η βάση του τριγώνου στρέφεται προς την κοιλία και η κορυφή προσανατολίζεται προς τα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Το δέρμα του εφηβαίου περιέχει ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες ενώ υποδόρια χαρακτηρίζεται από τη συγκέντρωση του σε λίπος (Μεσσήνης, 2005).

Τα μεγάλα χείλη αποτελούνται από δύο δερματικές πτυχώσεις οι οποίες ξεκινούν από το εφήβαιο και τελειώνουν στο περίνεο. Τα μικρά χείλη περιβάλλονται από τα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Η αιδοιομητρική αύλακα χωρίζει τη εξωτερική επιφάνεια τους από τα μικρά χείλη. Ο στρογγυλός σύνδεσμος της μήτρας μέσω του βουβωνικού πόρου καταλήγει στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Τα μικρά χείλη αποτελούνται από λεπτές άτριχες δερματικές πτυχές. Στο επάνω μέρος των μικρών χειλών σχηματίζονται δύο πτυχές οι οποίες εντοπίζονται στην κλειτορίδα. Η μία εκ αυτών σχηματίζει την πόσθη της κλειτορίδας ενώ

η άλλη σχηματίζει το χαλινό της. Ο σκαφοειδής βόθρος εντοπίζεται στο πίσω μέρος των μικρών χειλών. Τα μικρά χείλη χαρακτηρίζονται από τον μεγάλο αριθμό νευρικών απολήξεων που καταλήγουν εκεί (Χατζημούγιας, 2009).

Η κλειτορίδα εντοπίζεται πάνω τον κόλπο και από την ουρήθρα και συνιστά ένα στυτικό όργανο, ανάλογο με το ανδρικό πέος, το οποίο διεγείρεται κατά την σεξουαλική πράξη. Αποτελείται από το σώμα και τη βάλανο. Η βάλανος εντοπίζεται στο εξωτερικό στόμιο της ουρήθρας, και διαθέτει εξειδικευμένες νευρικές απολήξεις για τη σεξουαλική διέγερση. Η βάλανος της κλειτορίδας καλύπτεται από την πόσθη και δεν είναι ορατή στην περίπτωση που δεν βρίσκεται σε σύση (Μεσσήνης, 2005). Ο πρόδομος του κόλπου περικλείεται από τα μικρά χείλη. Οι βολβοί του προδρόμου εντοπίζονται δεξιά και αριστερά του προδρόμου και έχουν αμυγδαλοειδές σχήμα. Αποτελούνται από πυκνά φλεβικά πλέγματα τα οποία κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης διογκώνονται από τη αύξηση της συγκέντρωσης του αίματος (Μεσσήνης, 2005).

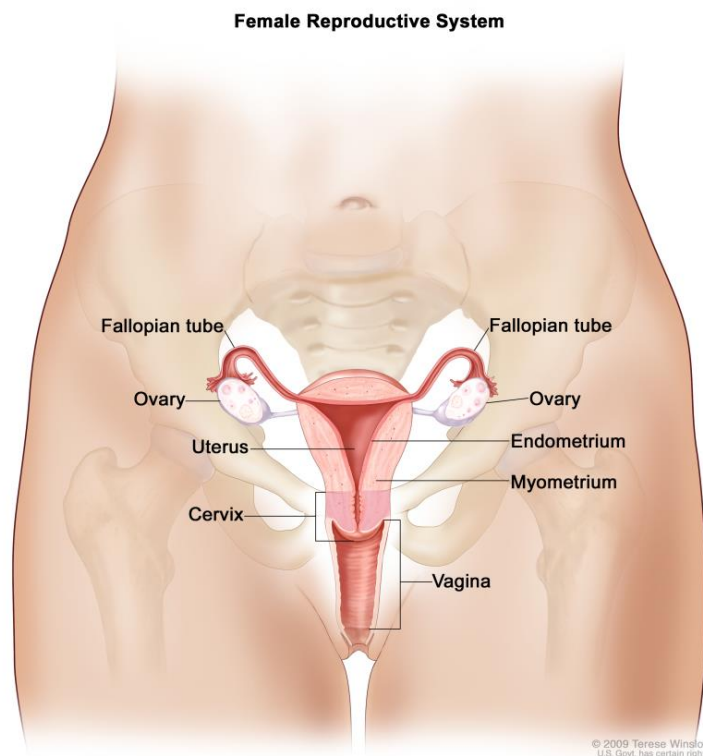
Οι βαρθολίνειοι αδένες εντοπίζονται δεξιά και αριστερά από τον σκαφοειδή βόθρο. Ο λειτουργικός τους ρόλος είναι η παραγωγή βλέννης κατά την διέγερση με σκοπό της διευκόλυνση της σεξουαλικής επαφής. Ο παρθενικός υμένας εντοπίζεται στην είσοδο του κόλπου και συνιστά μια πτυχή του κοιλιακού βλεννογόνου. Περιέχει νεύρα και πολλά αιμοφόρα αγγεία ενώ η μορφολογία του ποικίλει στις γυναίκες (Χατζημούγιας, 2009).

1.2 Έσω γεννητικά όργανα

Τα έσω γεννητικά όργανα περιλαμβάνουν τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες (ωαγωγούς), τη μήτρα και τον κόλπο. Οι σάλπιγγες με τις αντίστοιχες ωοθήκες συνιστούν το αριστερό και δεξιό εξάρτημα. Βασική λειτουργία των ωοθηκών είναι η παραγωγή των ωαρίων. Ταυτόχρονα, οι ωοθήκες παράγουν σημαντικές ορμόνες όπως είναι η θυλακίνη και η ωχρίνη. Το ένα άκρο των ωαγωγών εντοπίζεται στην σύστοιχη ωοθήκη ενώ το άλλο εντοπίζεται στη μήτρα.

Οι ωαγωγοί ως μυώδεις σωλήνες μεταφέρουν τα ωάρια στη μήτρα ενώ στο εσωτερικό τους μπορεί να πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση των ωαρίων. Ο κόλπος στο κάτω άκρο του εκβάλλει στο αιδοίο ενώ στο πάνω μέρος του επικοινωνεί με τον τράχηλο της μήτρας,

Τέλος, η μήτρα συνιστά ένα μυώδες κοίλο όργανο το οποίο παίζει ουσιαστικό ρόλο στην έμμηνου ρύση, στην κύηση και στον τοκετό (Μεσσήνης, 2005).



Εικόνα 1: Τα εσωτερικά όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας (PDQ Screening and Prevention Editorial Board, 2019).

Οι ωοθήκες έχουν αμυγδαλωτό σχήμα και εντοπίζονται στα πλάγια της πυελικής κοιλότητας, στο πίσω πέταλο του πλατέως συνδέσμου της μήτρας. Το κάθε ωοθυλάκιο έχει μέσα το ωοκύτταρο και περιτοιχίζεται από στιβάδες επιθηλιακών κυττάρων. Χωρίζεται στη μυελώδη και στη φλοιώδη μοίρα. Στη φλοιώδη μοίρα, εντοπίζονται ωοθυλάκια σε ποικίλα εξελικτικά στάδια, ωχρά σώματα και λευκά σώματα με διαφορετική ωρίμανση. Η μυελώδης μοίρα αποτελείται από λείες ελαστικές μυϊκές ίνες, συνδετικό ιστό, νευρικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία. Ο αριθμός των ωοθυλάκιων σε ένα νεογνό κυμαίνεται στα 400.000 περίπου. Με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας, τα περισσότερα ωοθυλάκια καταστρέφονται και έτσι στην ηλικία των 50 περίπου ετών παραμένουν ελάχιστα ή κανένα (Χατζημπούγιας, 2009).

Οι ωοθήκες συμβάλλουν στην ωογένεση και στην παραγωγή και έκκριση των στεροειδών ορμονών, (οιστρογόνα και προγεστερόνη) και της πεπτιδικής ορμόνης ανασταλτίνης. Πριν

την πραγματοποίηση της ωορρηξίας, η γαμετογένεση και οι ορμονικές λειτουργίες των ωοθηκών λαμβάνουν χώρα στο ωοθυλάκιο. Μετά την ωορρηξία, το ωοθυλάκιο διαφοροποιείται σε ωχρο σωματίο με ενδοκρινή λειτουργία (Vander et al, 2011).

Οι σάλπιγγες (ωαγωγοί) έχουν μήκος 10-12 εκατοστά. Εκτείνονται από τα κέρατα της μήτρας μέχρι τις ωοθήκες και εντοπίζονται στο πάνω χείλος του πλατέως συνδέσμου αριστερά και δεξιά του πυθμένα της μήτρας. Τα στόμια των σαλπίγγων περιλαμβάνουν το μητρικό και το κωδωνικό. Σε κάθε σάλπιγγα, μπορεί να παρατηρηθεί η λήκυθος, ο κώδωνας το ενδομητρικό τμήμα και ο οισθμός. Ειδικότερα, ο κώδωνας έχει 10-15 κροσσούς, οι οποίοι έρχονται σε άμεση επαφή με την ωοθήκη. Το τοίχωμα των σαλπίγγων περιλαμβάνει τον μυϊκό χιτώνα, τον ορογόνο χιτώνα και τον βλεννογόνο (Μεσσήνης, 2005).

Οι σάλπιγγες είναι τα όργανα, εντός των οποίων λαμβάνει χώρα η γονιμοποίηση. Η σάλπιγγα, χάρη στους κροσσούς, παραλαμβάνει το ωάριο μετά την ωοθυλακιορρηξία. Το οποίο μπορεί να γονιμοποιηθεί από ένα από τα σπερματοζωάρια, που έχουν φθάσει μέσω του τραχήλου και της μήτρας. Μετά τη γονιμοποίηση, χάρη στις κινήσεις των κροσσών και στις περισταλτικές κινήσεις του μυϊκού τοιχώματος, το ζυγωτό (γονιμοποιημένο ωάριο) προωθείται προς την κοιλότητα της μήτρας. Τα εκκριτικά κύτταρα παράγουν ένα εξειδικευμένο υγρό, το οποίο περιέχει όξινη και αλκαλική φωσφατάση, λιποπρωτεΐνες, ασβέστιο, πρωτεΐνες, μαγνήσιο, και άλλα θρεπτικά στοιχεία που χρησιμεύουν στη θρέψη του γονιμοποιημένου ωαρίου, τις τέσσερις πρώτες ημέρες της ζωής του, καθώς προωθείται προς την κοιλότητα της μήτρας για την διαδικασία της εμφύτευσης (Μεσσήνης, 2005).

Ο κόλπος, ο οποίος συνδέει τα έσω με τα έξω γεννητικά όργανα της γυναίκας, έχει διπλή λειτουργία: σχηματίζει τον σωλήνα για τη συνουσία, επιτρέποντας στα σπερματοζωάρια να φθάνουν στον τράχηλο, ενώ μαζί με τον τράχηλο σχηματίζει τους μαλακούς ιστούς του γεννητικού σωλήνα. Ο κόλπος εντοπίζεται από τον παρθενικό υμένα μέχρι το θόλο γύρω από την ενδοκολπική μοίρα του τραχήλου. Έτσι διακρίνονται ο οπίσθιος θόλος, ο πρόσθιος θόλος και οι δύο πλάγιοι θόλοι (Χατζημπούγιας, 2009).

Το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου επενδύεται ισχυρά από τους επιπολείς και εν τω βάθει μύες του περιτοναίου. Τα δύο άνω τριτημόρια του κόλπου, πάνω από το επίπεδο του ανελκτήρα δεν επενδύονται από μύες, γειτνιάζουν με τη βάση της ουροδόχου κύστεως μπροστά και με το ορθό πίσω, ενώ υποστηρίζονται στα πλάγια και στους θόλους από το παραμήτριο. Τα τοιχώματα του κόλπου σχηματίζουν έναν ινομυώδη ελαστικό σωλήνα. Ο

βλεννογόνος του κόλπου αποτελείται από πολύστιβα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα, με πολλές εγκάρσιες πτυχές που ευνοούν τη διάταση κατά τον τοκετό. Το επιθήλιο του κόλπου δε περιέχει αδένες, αλλά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, τα επιφανειακά κύτταρα περιέχουν γλυκογόνο το οποίο διασπάται από γαλακτοβάκκιλους, της φυσιολογικής χλωρίδας σε γαλακτικό οξύ. Ανάμεσα στον επιθηλιακό και μυϊκό ιστό, εντοπίζεται ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού με εκτεταμένο φλεβικό δίκτυο. Η αιμάτωση του κόλπου πραγματοποιείται μέσω της μητροκολεϊκή αρτηρίας και της μέσης και κάτω κολεϊκής αρτηρίας. Το φλεβικό πλέγμα περιβάλλει τον κόλπο, και αναστομώνεται με τις φλέβες των έξω γεννητικών οργάνων και της πυέλου (Χατζημούγιας, 2009).

Η μήτρα συνιστά ένα μυώδες με παχιά τοιχώματα κοίλο όργανο το οποίο εντοπίζεται ανάμεσα στο ορθό και στην ουροδόχο κύστη. Έχει σχήμα αποπλατυσμένου κώνου (αχλαοειδές). Η μήτρα μπορεί να διαχωριστεί στον πυθμένα, στο σώμα και στον τράχηλο. Ο πυθμένας εντοπίζεται προς τα επάνω ενώ στα πλάγια χείλη του καταλήγει και εκβάλλει ο ωαγωγός. Το σώμα αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα της μήτρας και εντοπίζεται ανάμεσα στον τράχηλο και στον πυθμένα. Το σώμα της μήτρας έχει την πρόσθια και την οπίσθια επιφάνεια

Η πρόσθια επιφάνεια της μήτρας παρουσιάζει ελαφριά κύρτωση και φυσιολογικά έρχεται σε επαφή με την ανώτερη μοίρα της ουροδόχου κύστεως (κυστεομητρική πτυχή), ενώ στο οπίσθιο μέρος εντοπίζεται ο δουγλάσιος χώρος (Κατρίτση και συν., 2007). Ο τράχηλος αποτελεί το κατώτερο τμήμα της μήτρας και έχει κυλινδρικό σχήμα. Το κατώτερο τμήμα του τραχήλου περιβάλλεται από το άνω τμήμα του κολεού. Το σημείο στο οποίο ενώνονται ο τράχηλος με την μήτρα καλείται ισθμός και αποτελεί το στενότερο τμήμα της μήτρας. Ο ισθμός και το σώμα της μήτρας χαρακτηρίζονται από την παρουσία κυλινδρικού κροσσωτού επιθήλιου. Η πρόσφυση του κόλπου χωρίζει τον τράχηλο στο ενδοκολπικό και στο υπερκολπικό μέρος. Ο τράχηλος παρουσιάζει δύο στόμια, το ένα είναι εξωτερικό και προς τα κάτω και το άλλο είναι εσωτερικό προς τα πάνω (Χατζημούγιας, 2009). Οι ιστοί που προσφύονται στη μήτρα είναι (Μεσσήνης, 2005):

- Στρογγύλος σύνδεσμος
- Ίδιος σύνδεσμος της ωοθήκης
- Ιερομητρικός σύνδεσμος ή πτυχή
- Καρδινάλιος σύνδεσμος-εγκάρσιος τραχηλικός σύνδεσμος (του Mackenrodt)

Το ενδομήτριο αποτελεί την επιθηλιακή επένδυση της κοιλότητας η οποία περιλαμβάνει μία στιβάδα κροσσωτών κυλινδρικών κυττάρων, με εγκολπώσεις οι οποίες οδηγούν στον σχηματισμό των βλεννοεκκριτικών αδένων. Το ενδομήτριο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο στιβάδες, τη λειτουργική και τη βασική. Η λειτουργική στιβάδα αναπτύσσεται με κυκλικό τρόπο, διαφοροποιείται, αποπίπτει και αναγεννάται περίπου κάθε 28 ημέρες. Τα επιθηλιακά κύτταρα της λειτουργικής στιβάδας παρουσιάζει ενεργές παραγωγικές μεταβολές μετά από την έμμηνο ρύση και μέχρι την ωοθυλακιορρηξία, οπότε οι ενδομήτριοι αδένες υπόκεινται σε εκκριτικές μεταβολές. Η βασική στιβάδα περιέχει ένα πυκνό στρώμα φαινομενικά ανενεργών αδένων. Οι μεταβολές στην ιστολογία του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του κύκλου των γυναικών εξαρτώνται από την έκκριση των στεροειδών ορμονών από τις ωοθήκες. Σε περίπτωση που το ενδομήτριο εκτίθεται συνεχώς σε οιστρογόνα, είτε ενδογενή είτε εξωγενή, παρατηρείται υπερπλασία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μια κακοήθη εξαλλαγή (Μεσσήνης, 2005).

Το μυομήτριο με πάχος περίπου 1,25 cm περιλαμβάνει δεσμίδες λείου μυός, ανάμεσα στις οποίες εντοπίζονται αγγεία και νεύρα. Κάθε μυϊκό κύτταρο περιέχει νημάτια ακτίνης και μυοσίνης, τα οποία αλληλεπιδρούν για να προκαλέσουν συστολή. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, η μετάδοση της σύσπασης σε όλο το τοίχωμα της μήτρας διευκολύνεται από τον σχηματισμό «χασματικών συνάψεων» μεταξύ παρακείμενων μυϊκών κυττάρων (Vander et al, 2011).

1.3 Η λειτουργία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα επιτελεί πολλαπλές λειτουργίες όπως είναι η παραγωγή των απλοειδών θηλυκών γαμετών (ωάρια), η παροχή ενός κατάλληλου περιβάλλοντος για την γονιμοποίηση των ωαρίων από τα σπερματοζωάρια, για την εμφύτευση, τη στήριξη και τη θρέψη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης και η παραγωγή και έκκριση εξειδικευμένων ορμονών που ελέγχουν τον αναπαραγωγικό κύκλο. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας υπόκεινται σε κύκλους με έντονη ορμονική δραστηριότητα που επαναλαμβάνονται κάθε μήνα. Ο εμμηνορυσιακός κύκλος έχει διάρκεια περίπου 28 ημέρες και μπορεί να χωριστεί σε τρεις διαφορετικές φάσεις: την ωοθυλακική, την ωορρηκτική και την ωχρινική φάση. Οι σημαντικότερες ορμόνες που ενεργοποιούν ή ελέγχουν τη δραστηριότητα των κυττάρων, των ιστών ή των οργάνων που συμμετέχουν στον εμμηνορυσιακό κύκλο είναι: η θυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle-stimulating hormone, FSH), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (Luteinizing hormone, LH), η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα (οιστραδιόλη) (Rudmann & Foley, 2018).

Η φυσιολογική δραστηριότητα του άξονα ο οποίος περιλαμβάνει τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες αποτελεί βασικό στοιχείο για την επίτευξη ενός φυσιολογικού έμμηνου κύκλου μιας γυναίκας. Ειδικότερα, από την περιοχή της πρόσθιας υποθαλαμικής περιοχής εκκρίνεται κατά ώσεις η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH). Η παραγωγή και η έκκριση της GnRH προκαλεί την έκκριση των FSH και LH. Η αύξηση της FSH, η οποία παίζει καίριο ρόλο στην ενεργοποίηση των ωοθυλακίων και την επιλογή του ενός (επικρατούν ωοθυλάκιο), αρχίζει 2 με 3 ημέρες πριν την έμμηνο ρύση και διαρκεί έως 5 με 6 ημέρες μετά. Στη φάση αυτή, το επικρατούν ωοθυλάκιο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αύξηση του πλήθους των υποδοχέων της FSH στα κοκκώδη κύτταρα, μετατρέπει πρώτο τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα (αρωματοποίηση). Η αύξηση των οιστρογόνων, συνδυαστικά με τη δράση άλλων ορμονών, οδηγεί στη διακοπή της αύξησης της FSH και την αδυναμία επιλογής άλλου ωοθυλακίου (Holesh et al, 2021).

Μια σημαντική ορμόνη που συμμετέχει σε αυτή την διαδικασία είναι η ινχιμπίνη Α, αύξηση της οποίας προωθεί την δράση της ορμόνης LH στα κύτταρα των ωοθηκών, με

συνέπεια την έκκριση των ανδρογόνων, την αύξηση της ακτιβίνης A και την μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα μέσω της αρωματοποίησης τους. Η αύξηση της οιστραδιόλης έχει σαν αποτέλεσμα την μεσοκύκλια αύξηση της LH, αυξάνοντας ταυτόχρονα τους υποδοχείς της GnRH. Αυτό συνεπάγεται ευαισθητοποίηση της υπόφυσης στην δράση της GnRH.

Η μεσοκύκλια αύξηση της LH ή αλλιώς κύμα LH διαρκεί από 48 έως 72 ώρες και λαμβάνει χώρα μια ημέρα μετά από την αύξηση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων. Η αιχμή της LH συνδυαστικά με την αύξηση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης οδηγεί στην ωοθυλακιορρηξία. Η ωοθυλακιορρηξία λαμβάνει χώρα 36 ώρες περίπου, μετά την εμφάνιση της αιχμής της LH (κύμα LH). Αναλυτικότερα, η LH επιδρώντας στο ωάριο οδηγεί στην ολοκλήρωση της μειωτικής του διαίρεσης. Η μείωση ξεκινά κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, όταν τα αρχέγονα ωοθυλάκια, με διπλοειδή αριθμό χρωματοσωμάτων, μπαίνουν στην φάση της πρόφασης της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Η συνέχεια της μειωτικής διαίρεσης σταματά στο στάδιο αυτό, μέχρι την φάση της ωοθυλακιορρηξίας. Η διακοπή της μειωτικής διαίρεσης οφείλεται στον ειδικό αναστολέα της ωρίμανσης των ωαρίων, που παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα των ωθηκών καθώς και από τα κύτταρα του ακτινωτού στεφάνου και του ωοφόρου δίσκου. Ο αναστολέας της ωρίμανσης των ωαρίων, μέσω των σχισμοειδών συνάψεων, μπορεί και εισέρχεται στο ωάριο. Εξαιτίας της δράσης της LH, οι σχισμοειδείς συνάψεις καταστέλλονται και αρχίζει ξανά η φάση της μειωτικής διαίρεσης, με συνέπεια ο αριθμός των χρωμοσωμάτων του ωαρίου να μειώνονται από 46 σε 23. Τα υπόλοιπα απομακρύνονται και αποτελούν το πρώτο πολικό σωματίο (Mihm et al, 2011).

Επίσης, η LH ταυτόχρονα ενεργοποιεί το σύστημα της κυκλοοξυγενάσης των κοκκωδών κυττάρων των ωθηκών, με αποτέλεσμα την παραγωγή προσταγλανδινών και ιντερλευκινών, οι οποίες με την σειρά τους προκαλούν την παραγωγή ειδικών πρωτεολυτικών ενζύμων, (κολλαγονάση, ενεργοποιητής πλασμινογόνου και πλασμίνης). Οι παραγόμενες ουσίες σε συνδυασμό με την LH οδηγούν στην έκκριση ουσιών που προκαλούν την έντονη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών που περιβάλλουν το ωοθυλάκιο. Οι συσπάσεις στο τοίχωμα του ωοθυλακίου και η δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων έχουν σαν αποτέλεσμα την ρήξη των ωοθυλακίου και την απελευθέρωση του ωαρίου (Russell & Robker, 2007).

Κατά την φάση της ωοθυλακιορρηξίας, το ωάριο που απελευθερώνεται από το ωοθυλάκιο παραλαμβάνεται από τον κώδωνα της σάλπιγγας και εισέρχεται στον αυλό της. Σε

περίπτωση που το ωάριο συναντήσει κάποιο σπερματοζώαριο, θα επέλθει η γονιμοποίηση. Η ωοθυλακιόρρηξία είναι καθοριστικό γεγονός για τη γονιμότητα των γυναικών (Μεσσήνης, 2005):

Η εγκυμοσύνη ή αλλιώς κύηση ή κυοφορία με μέση διάρκεια τις 38 εβδομάδες αποτελεί την χρονική περίοδο από την γονιμοποίηση του ωαρίου και την εμφύτευση του στη μήτρα μέχρι και τον τοκετό.

Κατά το πρώτο στάδιο της γονιμοποίησης, το σπερματοζώαριο εισέρχεται στο ωάριο μέσου του ακτινωτού στεφάνου. Στο δεύτερο στάδιο της γονιμοποίησης, το σπερματοζώαριο περνάει μέσα από την διαφανή ζώνη του ωαρίου ενώ κατά την τρίτη φάση της γονιμοποίησης, ενώνονται οι κυτταρικές μεμβράνες των δύο γαμετών. Κατά την τέταρτη φάση της γονιμοποίησης, λαμβάνει χώρα η είσοδος του σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου, η αντίδραση φλοιού του ωαρίου, η ολοκλήρωση της δεύτερης μείωσης του ωαρίου, ο σχηματισμός δύο θυγατρικών κυττάρων, ο σχηματισμός και η σύντηξη των προπυρήνων, με τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία ενός πυρήνα με 46 χρωμοσώματα και την δημιουργία του ζυγωτού (Ιατράκης, 2015).

Το ζυγωτό παρουσιάζει υψηλή μιτωτική δραστηριότητα. Η πορεία του στη σάλπιγγα υποβοηθείται τις περισταλτικές κινήσεις της σάλπιγγας και από τα κροσσωτά κύτταρα της. Το ζυγωτό, μετά το πέρας των τριών ημερών από την γονιμοποίηση, εισέρχεται στο στάδιο του μοριδίου (morula) και μπορεί να εισέλθει στο ενδομήτριο. Το μορίδιο κινείται από τη σάλπιγγα προς το ενδομήτριο την τέταρτη ημέρα από τη γονιμοποίηση και τα κύτταρά του, τα οποία καλούνται βλαστομερίδια σχηματίζουν μια συμπαγή κυτταρική μάζα. Τα βλαστομερίδια σχηματίζουν μια εξωτερική κυτταρική μάζα, (τροφοβλάστης), η οποία θα σχηματίσει στην πορεία τον πλακούντα και τους διαφορετικούς υμένες του εμβρύου και μια εσωτερική κυτταρική μάζα, (εμβρυοβλάστης) από την οποία θα σχηματιστεί το έμβρυο. Οι αλλαγές αυτές σηματοδοτούν την μετατροπή του μοριδίου στην βλαστοκύστη. Η εμφύτευση της βλαστοκύστης πραγματοποιείται την 6η-7η ημέρα από τη γονιμοποίηση. Σε αυτό το στάσιο, το ενδομήτριο (που τώρα καλείται φθαρτός) αναπτύσσει έντονη εκκριτική δραστηριότητα (Carlson, 2016).

Ο βλεννογόνος της μήτρας υπόκειται σε έντονες ορμονικές επιδράσεις και στις τρεις φάσεις του κύκλου, έτσι ώστε να είναι σε θέση να υποδεχθεί το κύημα με επιτυχία. Κατά την ωοθυλακική φάση, υπό την επίδραση της FSH, τα ωοθυλάκια, εκκρίνουν οιστρογόνα τα οποία οδηγούν σε έντονο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου.

Δεκατέσσερις ημέρες πριν την επόμενη εμμηνορρυσία, η υψηλή έκκριση της LH (κύμα LH) έχει σαν αποτέλεσμα την ρήξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου και την ωχρινοποίηση των κοκκωδών κυττάρων των ωοθηκών. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, μετά την ρήξη του, λέγεται ωχρό σωματίο. Στην ωχρινική φάση, το ωχρό σωματίο υπό την επίδραση της LH εκκρίνει κυρίως προγεστερόνη ενώ συνθέτει και πρωτεϊνικές ορμόνες, όπως είναι η ανασταλτίνη (ινχιμπίνη), που παρεμποδίζει την έκκριση της FSH. Στην συγκεκριμένα φάση, η προγεστερόνη και λιγότερο τα οιστρογόνα, καθιστούν το ενδομήτριο εκκριτικό, γεγονός που είναι απαραίτητο για την πετυχημένη εμφύτευση του κήματος. Ειδικότερα, οι αδένες του ενδομητρίου παράγουν γλυκογόνο και ποικίλες βλενώδεις ουσίες που, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση εξειδικευμένων ενζύμων, διευκολύνουν την προσκόλληση της βλαστοκύστης. Η προγεστερόνη παίζει καίριο ρόλο στα επίπεδα υποδεκτικότητας του ενδομητρίου για την εμφύτευση της βλαστοκύστης. Κατά την εμφύτευση της βλαστοκύστης, το ενδομήτριο υπόκειται σε ιστική μετατροπή, (φθαρτοποίηση), που περιλαμβάνει τη διαφοροποίηση των στρωματικών και επιθηλιακών κυττάρων. Το ενδομήτριο (φθαρτός) κατά την διάρκεια της κύησης υφίσταται έντονες αλλαγές σε βιοχημικό και μορφολογικό επίπεδο, έτσι ώστε να υποστηρίζει την ανάπτυξη του εμβρύου (Ιατράκης, 2015).

Το έμβryo παράγει και εκκρίνει, σε πρώιμο στάδιο ουσίες, που προωθούν την εμφύτευση και την διατήρησή του. Η χοριακή γοναδοτροπίνη (human Chorionic Gonadotropin-hCG), έχει ως κύρια δράση της την συνέχιση της στεροειδογένεσης από το ωχρό σωματίο έτσι ώστε να υποστηριχτεί ορμονικά το ενδομήτριο. Επιπρόσθετα, η hCG εμποδίζει την έκκριση της LH. Ο ενεργοποιός παράγοντας των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor-PAF) έχει τοπική αγγειοδιασταλτική δράση, και ευνοεί την διαδικασία της εμφύτευσης της βλαστοκύστης (Ιατράκης, 2015).

Ο πλακούντας συνιστά ένα βασικό «όργανο» για την επιτυχία της κύησης, καθώς εξασφαλίζει ζωτικές διαδικασίες για το έμβryo, όπως είναι η αναπνοή και η διατροφή του καθώς και η ενδοκρινική του ισορροπία, με την παραγωγή ορμονών. Ο ομφάλιος λώρος με μήκος 50-100 cm και διάμετρο 1 έως 2 cm ενώνει τον πλακούντα με το έμβryo (Carlson, 2016).

2^οΚεφάλαιο: Η γονιμότητα της γυναίκας

2.1 Υπογονιμότητα- Ορισμός

Οποιαδήποτε διαταραχή που αφορά σε κάποιο στάδιο της περίπλοκης διαδικασίας της γονιμοποίησης και της σύλληψης μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα. Η υπογονιμότητα ορίζεται από την αδυναμία να προκληθεί εγκυμοσύνη μετά από τακτικές σεξουαλικές επαφές χωρίς αντισυλληπτική προστασία για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών. Ο όρος «Στειρότητα» αναφέρεται στην απόλυτη αδυναμία σύλληψης (Vander Borgh & Wyns, 2018). Τα ζευγάρια ηλικίας από 29 έως 33 ετών με φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος έχουν από 20% έως 25% πιθανότητες να συλλάβουν με φυσιολογικό τρόπο ενώ σε διάστημα έξι μηνών τακτικών σεξουαλικών επαφών, χωρίς αντισύλληψη, το 60% αυτών συλλαμβάνει χωρίς ιατρική βοήθεια (NSFG, 2018).

Η υπογονιμότητα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε πρωτογενή ή δευτερογενή. Η πρώτη περίπτωση αφορά τα ζευγάρια που δεν έχουν συλλάβει ποτέ ενώ η δευτερογενής γονιμότητα αναφέρεται στην αδυναμία σύλληψης ζευγαριών τα οποία είχαν στο παρελθόν τουλάχιστον μία προηγούμενη εγκυμοσύνη (Benksim et al, 2018).

Υπολογίζεται ότι η υπογονιμότητα επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό (8%-12%) των ζευγαριών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, σε παγκόσμιο επίπεδο. Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι πάνω από 186 εκατομμύρια άτομα αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας παγκοσμίως (Inhorn & Patrizio, 2015).

Η τεκνοποίηση θεωρείται βασικό ανθρώπινο δικαίωμα. Η διαχείριση της υπογονιμότητας περιλαμβάνει τη διάγνωση, τη θεραπεία αλλά και την πρόληψη της υπογονιμότητας. Η ισότιμη πρόσβαση στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας παραμένει πρόκληση στις περισσότερες χώρες, ειδικά σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισοδήμα. Η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σπάνια καταλαμβάνει θέσεις προτεραιότητας στις παροχές των εθνικών συστημάτων υγείας (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Η υπογονιμότητα σχετίζεται με αρνητικές συνέπειες σε σωματικό και ψυχοσυναισθηματικό επίπεδο, με έντονο κοινωνικό στίγμα, με οικονομική δυσχέρεια καθώς και με σοβαρή ρήξη του συζυγικού δεσμού και αυξημένο κίνδυνο κακοποίησης για τις γυναίκες. Σημειώνεται ότι παρά το γεγονός ότι τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες

εμφανίζουν διαταραχές γονιμότητας με παρόμοιο επιπολασμό, οι γυναίκες είναι εκείνες που συχνά φέρουν το κοινωνικό στίγμα της υπογονιμότητας, ιδιαίτερα σε κοινωνίες όπου η ταυτότητα και η κοινωνική αξία των γυναικών συνδέονται στενά με την ικανότητά τους να τεκνοποιήσουν (Thoma et al, 2021).

2.2 Αιτίες υπογονιμότητας

Οι παράγοντες που μειώνουν τη γονιμότητα αντρών και γυναικών είναι ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός λόγω της διαταραχής της έκκρισης των γοναδοτροπινών, εξαιτίας ανατομικών ή λειτουργικών βλαβών στον άξονα υποθάλαμου- υπόφυσης, οι λοιμώξεις, η κυστική ίνωση, η υπερπρολακτιναιμία, οι συστηματικές ασθένειες και οι παράγοντες που έχουν άμεση σχέση με τον τρόπο ζωής ενός ατόμου (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Στους άνδρες, η υπογονιμότητα προκαλείται συχνότερα από προβλήματα στην παραγωγή και έκκριση σπέρματος, στην απουσία ή στα χαμηλά επίπεδα σπερματοζωαρίων, στην χαμηλή κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και στην ύπαρξη μη φυσιολογικών μορφολογικά σπερματοζωαρίων (WHO, 2020).

Η διάγνωση της υπογονιμότητας στους άνδρες βασίζεται κυρίως στην ανάλυση σπέρματος. Οι κύριες παράμετροι του σπέρματος περιλαμβάνουν τη συγκέντρωση, την εμφάνιση και την κινητικότητα του σπέρματος. Κατά τον έλεγχο του σπερμοδιαγράμματος πρέπει να πληρούνται τα κριτήρια που έχει θέσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ). Η αξιολόγηση του σπερμοδιαγράμματος μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής αποτελέσματα (Baskaran et al, 2021):

- **Νορμοζωοσπερμία:** Το σπέρμα είναι κατάλληλο για γονιμοποίηση
- **Ολιγοζωοσπερμία :** Η συγκέντρωση και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων έχουν μικρότερη τιμή σε σχέση με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ.
- **Ασθενοζωοσπερμία:** Τα επίπεδα κινητικότητας των σπερματοζωαρίων είναι χαμηλότερα συγκριτικά με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ..
- **Τερατοσπερμία :** Τα υπάρχοντα σπερματοζωάρια σε μεγάλο ποσοστό παρουσιάζουν ανώμαλη μορφολογία συγκριτικά με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ.

- **Ολιγο-ασθενο-τερατοζωοσπερμία:** Εντοπίζονται διαταραχές στον αριθμό, στα επίπεδα κινητικότητας και στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των σπερματοζωαρίων, συγκριτικά με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ.

- **Αζωοσπερμία :** Απουσία σπερματοζωαρίων κατά την εκσπερμάτιση

- **Ασπερμία :** Απουσία εκσπερμάτισης

Οι αιτίες της υπογονιμότητας στους άνδρες περιλαμβάνουν μια ποικιλία παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών διαταραχών, σωματικών προβλημάτων, του ανθυγιεινού τρόπου ζωής, των σεξουαλικών διαταραχών (στυτική δυσλειτουργία, πρόωμη εκσπερμάτωση και αδυναμία εκσπερμάτωσης), των γενετικών παραγόντων όπως είναι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τα μονογονιδιακά νοσήματα. Παρά τις πολυάριθμες προσπάθειες των ερευνητών να εντοπίσουν τις υποκείμενες αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας, περίπου το 70% των περιπτώσεων παραμένουν άγνωστες (Babakhanzadeh et al, 2020).

Στις γυναίκες, η υπογονιμότητα μπορεί να προκληθεί από μια σειρά διαταραχών που σχετίζονται με την λειτουργία της μήτρας, των σαλπίγγων, των ωοθηκών καθώς και της ενδοκρινικής λειτουργίας (WHO, 2020). Ειδικότερα, στις γυναίκες, τα προβλήματα υπογονιμότητας μπορεί να οφείλονται σε μια ποικιλία παραγόντων όπως είναι το PCOS, οι ορμονικές διαταραχές, η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, η ενδομητρίωση, οι πολύποδες του ενδομητρίου, οι λοιμώξεις, οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος, η απόφραξη σαλπίγγων, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, η ύπαρξη συμφύσεων της μήτρας και η παρουσία επιπλοκών που οφείλονται σε νοσήματα όπως οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου και ο σακχαρώδης διαβήτης (Walker & Tobler, 2021). Ο κύριος αρνητικός δείκτης για την παρουσίαση υπογονιμότητας στις γυναίκες είναι η αυξανόμενη ηλικία των γυναικών κατά την σύλληψη. Επιπρόσθετα, περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες που έχουν άμεση σχέση με τον τρόπο ζωής παίζουν καίριο ρόλο στην εμφάνιση της γυναικείας υπογονιμότητας (Hart, 2016).

2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα υπολογίζεται ότι επηρεάζει 48,5 εκατομμύρια ζευγάρια περίπου παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της υπογονιμότητας εκτιμάται ότι είναι 1 στα 7 ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας στον δυτικό κόσμο και 1 στα 4 ζευγάρια στις αναπτυσσόμενες χώρες (Mascarenhas et al, 2012). Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της γυναικείας υπογονιμότητας αυξήθηκε κατά 14.962% από το 1990 έως το 2017 (1366.85 ανά 100,000 σε 1571.35 ανά 100,000) το 2017. Για το ίδιο χρονικό διάστημα, ο επιπολασμός της ανδρικής υπογονιμότητας αυξήθηκε κατά 8.224% από έως (710.19 ανά 100,000 το 1990 σε 768.59 ανά 100,000 το 2017). Η ηλικιακή ομάδα των 35 με 39 παρουσίαζε τα υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας. Οι τρεις πρώτες χώρες με αυξημένη τάση εμφάνισης υπογονιμότητας στις γυναίκες και στους άνδρες ήταν η Τουρκία, το Περού και το Μαρόκο (Sun et al, 2019).

Σε ορισμένες χώρες της Νότιας Ασίας, της υποσαχάριας Αφρικής, της Μέσης Ανατολής και την Βόρεια Αφρικής, της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, ο επιπολασμός της υπογονιμότητας μπορεί να φτάσει το 30% (Elhoussein et al, 2019). Ορισμένες περιοχές έχουν υψηλό επιπολασμό πρωτογενούς υπογονιμότητας, αλλά χαμηλό επιπολασμό δευτερογενούς υπογονιμότητας, όπως η Βόρεια Αφρική και η Μέση Ανατολή, κυρίως το Μαρόκο και η Υεμένη. Ωστόσο, ορισμένες περιοχές έχουν υψηλό επιπολασμό δευτερογενούς υπογονιμότητας αλλά χαμηλό επιπολασμό πρωτογενούς υπογονιμότητας, όπως η Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη και η Κεντρική Ασία (Mascarenhas et al, 2012).

Στην Κίνα, ο επιπολασμός της υπογονιμότητας στα ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας φθάνει το 25%. Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου περιελάμβαναν ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους, χαμηλή ποσότητα αίματος κατά την διάρκεια της έμμηνου ρύσεως, ιστορικό τραχηλίτιδας, ενδομητρίωση καθώς και ιστορικό αποβολής ή γέννησης θνησιγενούς εμβρύου (Zhou et al, 2018).

Οι άνδρες αφορούν το 20-30% των περιστατικών υπογονιμότητας, αλλά συνεισφέρουν συνολικά στις μισές περιπτώσεις (50%). Στη μελέτη του Agarwal et al. (2015), τα υψηλότερα ποσοστά ανδρικής υπογονιμότητας εντοπίστηκαν στην Αφρική και στην Κεντρική/Ανατολική Ευρώπη, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τη Βόρεια Αμερική, την

Αυστραλία και την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη ήταν 4,5-6%, 9% και 8-12%, αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τα στοιχεία της αμερικανικής μελέτης NSFG (National Survey of Family Growth), το 15,5% των γυναικών που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες παρουσιάζουν προβλήματα υπογονιμότητας (αδυνατούν να συλλάβουν μετά από 1 χρόνο προσπάθειας). Επιπρόσθετα, στην ίδια μελέτη, στην ομάδα των γυναικών ηλικίας από 15 έως 44 ετών, το ποσοστό που δεν είχε παιδιά ήταν 45.1%, ενώ το 2.1% αυτών παρουσίαζαν προβλήματα στειρότητας (NSFG, 2018).

Στην συγχρονική μελέτη των Elhussein et al, (2019), στην οποία συμμετείχαν 800 ζευγάρια με προβλήματα υπογονιμότητας, οι αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονταν με την γυναικεία υπογονιμότητα περιλάμβαναν διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας (178, 52,05%), διαταραχές στην διαπερατότητα των σαλπίνγων (142, 41,52%), προβλήματα που εντοπίζονταν στην μήτρα (7, 2,05%) και συνδυασμός αυτών (7, 2,05%). Η αζωοσπερμία (75, 26,41%), η ολιγοζωοσπερμία (45, 15,85%), ασθενοζωοσπερμία (51, 17,96%), η τερατοσπερμία (15, 5,28%) και η μικτή παθολογία του σπέρματος (101, 35,56%) αποτελούσαν τις αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας. Οι παράγοντες υπογονιμότητας στις γυναίκες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ζευγάρια με δευτερογενή υπογονιμότητα σε σύγκριση με την πρωτογενή υπογονιμότητα.

Στην συγχρονική μελέτη των Datta et al, (2016), στην οποία συμμετείχαν 15.162 Βρετανοί γυναίκες και άνδρες ηλικίας από 16 έως 74 ετών, ο επιπολασμός της εμφάνισης προβλημάτων υπογονιμότητας ήταν 12,5% στις γυναίκες και 10,1% στους άνδρες. Το ποσοστό των ατόμων που προχώρησαν σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας ήταν 57.3% στις γυναίκες και 53.2% στους άνδρες. Τα άτομα που ζήτησαν ιατρική βοήθεια είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν υψηλό μορφωτικό επίπεδο, και να γίνουν γονείς σε μεγαλύτερες ηλικίες.

2.4 Αξιολόγηση υπογονιμότητας

Η αξιολόγηση των υπογόνιμων ζευγαριών πραγματοποιείται μέσω της λήψης του ιατρικού τους ιστορικού, της κλινικής τους εξέτασης και την κλινική διερεύνηση των αιτιών της υπογονιμότητας. Το ιατρικό ιστορικό της γυναίκας θα πρέπει να περιλαμβάνει

πληροφορίες για την ηλικία, το επάγγελμα, τις πιθανές σωματικές αλλαγές (εμφάνιση τριχοφυΐας, ακμής), την λήψη φαρμάκων, την πιθανή κατάχρηση αλκοόλ, ναρκωτικών ουσιών, την κατανάλωση καφεΐνης, τις καπνιστικές συνήθειες, τα αποτελέσματα των τραχηλικών επιχρισμάτων, τις πιθανές διατροφικές διαταραχές, την παρουσία διαβήτη ή/και υπέρτασης, τις προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις (σκωληκοειδεκτομή, κύστες στις ωοθήκες, πυελική λοίμωξη, λαπαροτομή, καισαρική τομή) και το ιστορικό ερυθράς. Επιπρόσθετα, λαμβάνονται υπόψη πληροφορίες για τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της έμμηνου ρύσεως (έναρξη, χαρακτηριστικά του κύκλου, παρουσία δυσμηνόρροιας, παρουσία πρωτοπαθούς ή δευτερογενούς αμηνόρροιας) (Walker & Tobler, 2021).

Το μαιευτικό ιστορικό της γυναίκας μπορεί να περιλαμβάνει το αποτέλεσμα προηγούμενων κυήσεων (άμβλωση, επιλόχεια σηψαιμία, παλίνδρομη κύηση). Επιπλέον, λαμβάνεται το ιστορικό αντισύλληψης (μέθοδοι και διάρκεια αντισύλληψης) και το σεξουαλικό ιστορικό (συχνότητα σεξουαλικών επαφών, χρονοδιάγραμμα σχετιζόμενο με τον εμμηνορυσιακό κύκλο, είδος σεξουαλικών επαφών, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, δυσπαρευνία). Το οικογενειακό ιστορικό περιλαμβάνει πληροφορίες για πιθανά παρόμοια προβλήματα στις γυναίκες της οικογένειας της ασθενούς, για την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακών νοσημάτων, καρκίνου του μαστού και κύησης διδύμων (Lindsay & Vitrikas, 2015).

Το ιατρικό ιστορικό του άνδρα περιλαμβάνει την ηλικία, το επάγγελμα, το τρέχον πρόβλημα, τα προηγούμενα αποτελέσματα των αναλύσεων του σπέρματος, σχετιζόμενα νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση), λήψη φαρμάκων, κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ, το κάπνισμα και την κατανάλωση καφεΐνης. Επιπρόσθετα, λαμβάνονται υπόψη πληροφορίες για το σεξουαλικό ιστορικό του άνδρα (συχνότητα σεξουαλικής επαφής, συγχρονισμός με την ωορρηξία, πιθανά σεξουαλικά προβλήματα (στυτική δυσλειτουργία, προβλήματα εκσπερμάτωσης, μειωμένη σεξουαλική διάθεση) και για την χρήση και το είδος αντισύλληψης. Το παρελθοντικό ιατρικό ιστορικό σχετίζεται με προηγούμενες παθήσεις (σχιστοσωμίαση, σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, παρωτίτιδα, φυματίωση), ή χειρουργικές επεμβάσεις, (βουβωνοκήλη, υδροκήλη, κίρσοκήλη, κρυπορχία, σκωληκοειδεκτομή), ενώ το οικογενειακό ιστορικό αφορά στην παρουσία προβλημάτων υπογονιμότητας ανάμεσα στους άνδρες της οικογένειας (πρώτου βαθμού συγγένειας) (Ferlin, & Foresta, 2020).

2.5 Παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την γονιμότητα και των δύο φύλων

2.5.1 Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός οδηγεί σε ανεπαρκή ερεθισμό των γονάδων μέσω των ορμονών LH και FSH, είτε εξαιτίας της απουσίας ή της ανεπαρκούς έκκρισης της (GnRH) είτε σε πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς βλάβες της υπόφυσης. Μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη ανοσμίας όπως στην περίπτωση του συνδρόμου Kallmann λόγω υποπλασίας των οσφρητικών λοβών. Ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός με γενετικό υπόβαθρο εντοπίζεται πιο συχνά στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Ο επιπολασμός του συνδρόμου Kallmann είναι 1/5000 και αποτελεί την συχνότερη μορφή βλάβης στον υποθάλαμο, με απουσία έκκρισης GnRH, και άμεσο αποτέλεσμα να παρατηρείται χαμηλή παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις, αμηνόρροια ή ανωοθυλακιορρηξία λόγω υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού (Fraietta et al, 2013).

2.5.2 Υπερπρολακτιναιμία

Η ορμόνη προλακτίνη παράγεται από την υπόφυση. Ο ρόλος της αφορά στην παραγωγή του μητρικού γάλακτος, μετά τον τοκετό. Η συγκέντρωση της προλακτίνης αυξάνεται φυσιολογικά κατά την κύηση και τον τοκετό. Η υπερπρολακτιναιμία ανιχνεύεται όταν η συγκέντρωση της προλακτίνης στον αίμα είναι πάνω από 20 ng/ml. Η υψηλή προλακτίνη παρεμποδίζει την παραγωγή της GnRH με συνεπεία τη μείωση των ορμονών LH και FSH. Στις γυναίκες, η υπερπρολακτιναιμία ενδέχεται να είναι ιδιοπαθής, ενώ τα κυριότερα αίτια της περιλαμβάνουν το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το άγχος, τα μικροπρολακτινώματα και προλακτινώματα, τον υποθυρεοειδισμό, την λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων, τον ερεθισμό της θηλής, τα προηγούμενα χειρουργεία μαστού και την λοίμωξη με έρπητα ζωστήρα. Η κλινική εικόνα της υπερπρολακτιναιμίας μπορεί να περιλαμβάνει γαλακτόρροια, διαταραχές εμμήνου ρύσεως (αμηνόρροια,

ολιγομηνόρροια), ανωορρηξία, ελάττωση οιστρογόνων, ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης και υπογονιμότητα (Carozzi et al, 2015).

Στους άνδρες, η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί μείωση της τεστοστερόνης ενώ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της αναπαραγωγής, σεξουαλική δυσλειτουργία και υπογονιμότητα. Ο επιπολασμός της υπερπρολακτιναιμίας υπολογίζεται ότι είναι 10/100,000 άνδρες και 30/100,000 γυναίκες. Οι γυναίκες ηλικίας 25-34 ετών αποτελούν την ηλικιακή ομάδα στην οποία εντοπίζεται συχνότερη η υπερπρολακτιναιμία. Στην μελέτη των Souter et al (2010) αναφέρεται ότι η υπερπρολακτιναιμία είναι σπάνιο εύρημα στις ασυμπτωματικές γυναίκες, με υπογονιμότητα (περίπου 5%).

2.5.3 Διαταραχές των κροσσών

Στις γυναίκες, οι σάλπιγγες λειτουργούν ως αγωγοί για το σπέρμα και την μεταφορά του γονιμοποιημένου ωαρίου χάρη στην αποτελεσματική δραστηριότητα των κροσσών τους. Το κροσσωτό επιθήλιο των σαλπίγγων μπορεί να υποστεί βλάβες εξαιτίας της παρουσίας παθογόνων και φλεγμονής και της εμφάνισης δυσκινησίας των κροσσών, η οποία προδιαθέτει για έκτοπη κύηση και υπογονιμότητα. Στους άνδρες, η δυσκολία κίνησης των κροσσών οδηγεί σε σημαντική δυσκινησία των μαστιγίων των σπερματοζωαρίων, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται αρνητικά τα επίπεδα κινητικότητάς τους και έτσι τα επίπεδα γονιμότητά τους. Η δυσκινησία των κροσσών συνιστά μια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική ασθένεια ενώ ο επιπολασμός της υπολογίζεται να είναι 1/10,000-40,000 του γενικού πληθυσμού (Bhatt & Hogg, 2020).

2.5.4 Κυστική Ίνωση

Η κυστική ίνωση αποτελεί ένα γενετικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική έκκριση παχύρευστης και κολλώδους βλέννης σε διάφορα όργανα και αδένες του σώματος. Οι μεταλλάξεις που προκαλούν την κυστική ίνωση εντοπίζονται στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη (1480 αμινοξέα) CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ο CFTR είναι ρυθμιστής της διαμεμβρανικής κίνησης ιόντων, και

συμμετέχει στην μετακίνηση ιόντων χλωρίου διαμέσω των κυτταρικών μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων. Η ασθένεια επηρεάζει πληθυσμούς σε όλο τον κόσμο, αλλά είναι συχνότερη στους λευκούς της βόρειας Ευρώπης (περίπου 1 στα 2500 άτομα) και στους Εβραίους Ashkenazi (περίπου 1 στα 2270 άτομα) (Naehrig et al, 2017).

Η κυστική ίνωση σχετίζεται με τη γυναικεία υπογονιμότητα λόγω της άμεσης επίδρασης της βλέννης στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπαραγωγικής οδού, καθώς η τραχηλική βλέννα εμποδίζει τη διείσδυση του σπέρματος. Οι άνδρες που πάσχουν από κυστική ίνωση εμφανίζουν υποπλασία ή απλασία των σπερματικών πόρων και παρουσιάζουν αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία. Η ανάπτυξη των όρχεων και η σπερματογένεση γενικά δεν επηρεάζονται (Ahmad et al, 2013).

2.5.5 Λοιμώξεις

Ο πιο συχνός μολυσματικός παράγοντας που προκαλεί υπογονιμότητα στους άνδρες και στις γυναίκες είναι τα χλαμύδια. Τα χλαμύδια οφείλονται στα βακτήρια *Chlamydia trachomatis* τα οποία ανήκουν στο γένος *chlamydophila*. Είναι Gram αρνητικά, αναερόβια βακτήρια τα οποία είναι ενδοκυτταρικά παθογόνα ευκαρυωτικών κυττάρων. Μεταδίδονται με την σεξουαλική επαφή. Στις γυναίκες, η συχνότερη ανατομική θέση που μολύνεται είναι ο τράχηλος. Έτσι, τα *Chlamydia trachomatis* μολύνουν αρχικά τον τράχηλο της μήτρας, όπου η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα τραχηλίτιδας(π.χ βλεννοπυώδη ενδοτραχηλική έκκριση, ενδοτραχηλική αιμορραγία). Επίσης, μπορεί να προσβάλλει και την ουρήθρα με αποτέλεσμα την ουρηθρίτιδα (συχνουρία, δυσουρία, πυουρία). Αν η μόλυνση προχωρήσει προς τα πάνω δηλαδή στο υπόλοιπο αναπαραγωγικό σύστημα (μήτρα, σάλπιγγες) μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (π.χ σαλπινγίτιδα) η οποία μπορεί να είναι ασυμπτωματική (υποκλινική) ή οξεία με κοιλιακό / πυελικό πόνο και ευαισθησία κατά την εξέταση της περιοχής. Τα χλαμύδια στην περίπτωση που δεν αντιμετωπιστούν εγκαίρως, αυξάνουν τον κίνδυνο υπογονιμότητας, στειρότητας και έκτοπης κύησης. Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν την συσχέτιση παλαιότερης μόλυνσης με τα *Chlamydia trachomatis* και υπογονιμότητας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (Mohseni et al, 2020).

Η *Neisseria gonorrhoea*, η οποία προκαλεί την γονόρροια (ή βλεννόρροια) συνιστά ένα ακόμη παθογόνο το οποίο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την λειτουργία των σαλπίγγων.

Η *Neisseria gonorrhoeae* το οποίο είναι ένας μη κινητός Gram-αρνητικός διπλόκοκκος, ο οποίος στις γυναίκες, μολύνει συνήθως τον τράχηλο και εμφανίζεται τραχηλίτιδα. Στην περίπτωση γονοκοκκικών ουρογεννητικών μολύνσεων, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσουρία, συχνουρία, πόνο στην πύελο, μη φυσιολογικό ουρηθρικό ή κολπικό έκκριμα και υπογαστρικό άλγος. Η μόλυνση των βαρθολίνειων αδένων μπορεί να εμφανιστεί με οίδημα, δυσπαρευνία, σχηματισμός αποστήματος και πόνο. Στην περίπτωση που δεν αντιμετωπιστεί η τραχηλίτιδα, η ανιούσα γονοκοκκική μόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε σαλπινγίτιδα και φλεγμονώδη νόσο της πυέλου, η οποία εμφανίζεται με πόνο στην πύελο ενώ σχετίζεται με την εμφάνιση υπογονιμότητας, στειρότητας και έκτοπης κύησης. Στους άνδρες, τα πιο συχνά συμπτώματα της γονόρροιας περιλαμβάνουν δυσουρία συνδυαστικά με βλεννοπυώδη, κίτρινου χρώματος έκκριση από την βάλανο του πέους. Επώδυνη σκλήρυνση του πέους ενδέχεται να εντοπιστεί σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ουρογεννητικές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν είναι η ορχίτιδα, η επιδιδυμίτιδα, η λεμφαγγειίτιδα και το οίδημα του πέους (Springer & Salen, 2020).

2.5.6 Χρόνια Νοσήματα

Μια σειρά ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η κοιλιοκάκη είναι κατά 5 φορές πιο συχνά σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν ανεξήγητη υπογονιμότητα ή επαναλαμβανόμενες αποβολές, σε σχέση με τα δεδομένα που ισχύουν για τον γενικό πληθυσμό. Η ανεπάρκεια σε βιταμίνη D, τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο υποθυρεοειδισμός επίσης φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένη γονιμότητα. Η παρουσία θυρεοειδικών αντισωμάτων σε γυναίκα με φυσιολογικό θυρεοειδή αδέν, σχετίζεται με δυσκολία στη σύλληψη, επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης εμβρύων και πρόωρη απώλεια του κυήματος. Τα αυτοάνοσα νοσήματα και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσουν την γονιμότητα και των δύο φύλων (Khizroeva et al, 2019).

Ο αναποτελεσματικός διαβητικός έλεγχος ($HbA1c \geq 7\%$) συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα κινητικότητας σπερματοζωαρίων με ανώμαλη μορφολογία (στρογγυλά και επιμήκη σπερματοζωάρια, διπλή κεφαλή και κυτταροπλασματικά θραύσματα μέσης και ουράς). Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μια περίπλοκη διαταραχή που περιλαμβάνει ποικίλες διαταραχές όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, κεντρικού τύπου παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αθηρωματική νόσο και φλεγμονή χαμηλού

βαθμού. Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, μειωμένα επίπεδα κινητικότητας και ανωμαλίες στην μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Ding et al, 2015). Επιπρόσθετα, οι άνδρες με υπέρταση μπορεί να εμφανίσουν στυτική δυσλειτουργία, είτε άμεσα είτε ως παρενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν για την αντιμετώπιση του νοσήματος (Guo et al, 2017).

2.5.7 Τρόπος ζωής

Η μείωση των θερμίδων και τα υπερβολικά επίπεδα άσκησης προκαλούν αμηνόρροια, μείωση της συχνότητας της ωορρηξίας και φτωχή ανάπτυξη του ενδομητρίου και (Mena et al, 2019). Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι η έντονη άσκηση επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος σε αριθμητικό και μορφολογικό επίπεδο. Επιπλέον, πολλοί αθλητές μπορεί να προσλαμβάνουν αναβολικά στεροειδή τα οποία αναστέλλουν τον άξονα υποθαλάμου -υπόφυσης -γονάδων και οδηγούν σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, με συνέπεια τη πλήρη ή μερική παρεμπόδιση της σπερματογένεσης (Yan et al, 2019).

Επιπρόσθετα, μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες που εργάζονται πολλές ώρες (>40 ώρες/εβδομάδα), με βάρδιες παρουσιάζουν αυξημένο χρόνο σύλληψης. Το ψυχικό στρες στους άνδρες επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος (Fernandez et al, 2016). Η κατάθλιψη σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, επηρεάζοντας άμεσα τις παρακρινικές αλληλεπιδράσεις της ορμόνης στους όρχεις και στην σπερματογένεση (Wdowiak et al, 2017).

Οι γυναίκες που είναι υπέρβαρες έχουν λιγότερες πιθανότητες να έχουν ωορρηξία και να συλλάβουν ακόμη και μετά από ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της γονιμότητας. Κατά τη σύλληψη, παρουσιάζουν ταυτόχρονα αυξημένο κίνδυνο αποβολής. Στους άνδρες, η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ενδοκρινική και σεξουαλική λειτουργία τους (Silvestris et al, 2019). Το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την γονιμότητα και στα δύο φύλα. Στις γυναίκες, οι τοξικές ουσίες του καπνού του τσιγάρου (βαρέα μέταλλα, πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, νιτροζαμίνας και αρωματικές αμίνας) μπορούν να

βλάβουν κάθε στάδιο αναπαραγωγικής λειτουργίας, (θυλακογένεση, στεροειδογένεση, ωορρηξία, εμβρυομεταφορά, ενδομητρική δεκτικότητα, ενδομητριακή αγγειογένεση, ροή αίματος στην μήτρα, ανάπτυξη μυομητρίου). Στους άνδρες, το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά τα σπερματοζωάρια σε επίπεδο αριθμού, κινητικότητας και μορφολογίας ενώ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βλάβης στο γενετικό υλικό (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2018). Αν και η κατανάλωση αλκοόλ έχει τερατογόνο δράση και πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης, η συσχέτιση του με την υπογονιμότητα δεν είναι σαφής. Φαίνεται ότι η κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε διαταραχή της ωορρηξίας και αύξηση των οιστρογόνων. Οι περισσότερες μελέτες για την συσχέτιση του αλκοόλ με την ανδρική υπογονιμότητα, δείχνουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές επιπτώσεις στον πλήθος των σπερματοζωαρίων, στους άνδρες με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Αντίθετα, στις περιπτώσεις χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ, υπάρχουν δεδομένα για διαταραχή της σπερματογένεσης, ελάττωση του αριθμού σπερματοζωαρίων και των επιπέδων τεστοστερόνης (VanHeertum & Rossi, 2017).

2.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την γονιμότητα των γυναικών

2.6.1 Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια

Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (Premature Ovarian Failure, POF ή Premature Ovarian Insufficiency, POI) εμφανίζεται στο 1% περίπου των γυναικών. Ορίζεται ως η διακοπή των εμμηνορροϊκών κύκλων σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, παρουσία αυξημένης FSH ορού η οποία μετρήθηκε σε δύο διαφορετικές εργαστηριακές αναλύσεις. Το POI χαρακτηρίζεται από μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων (αυξημένος ρυθμός ατρησίας ή αρχικός χαμηλός αριθμός) (Piedade et al, 2021).

Οι αιτίες του POI μπορεί να είναι γενετικές, περιβαλλοντικές, μολυσματικές (π.χ. μετά από παρωτίτιδα) ενώ μπορεί να σχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα καταστάσεις, μεταβολικές καταστάσεις (βιοχημικές διαταραχές παρουσία γαλακτοζαιμίας) καθώς και με αντικαρκινικά θεραπευτικά σχήματα και χειρουργικές επεμβάσεις. Οι συχνότερες γενετικές αιτίες περιλαμβάνουν το σύνδρομο Turner και το σύνδρομο Εύθραυστου Χ. Ωστόσο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ακριβής αιτιολογία του POI παραμένει απροσδιόριστη (Ishizuka et al, 2021).

Η αντιμυλλέριος ορμόνη (Anti-Mullerian Hormone, AMH) φαίνεται να αντικατοπτρίζει τον αριθμό των εφεδρικών ωοθυλακίων που υπάρχουν στις ωοθήκες ενώ η συγκέντρωσή της στον ορό είναι ανάλογη με τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Η AMH θεωρείται ένας σημαντικός δείκτης για την αξιολόγηση της γήρανσης των ωοθηκών. Ωστόσο, μεταξύ ατόμων μεταβλητότητα της AMH. Σημειώνεται ότι εντοπίζεται υψηλή μεταβλητότητα στις τιμές της AMH, σε γυναίκες παρόμοιας ηλικίας και σε γυναίκες που ανήκουν σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες (Hawkins Bressler & Steiner, 2018).

2.6.2 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome, PCOS), συνιστά μια ετερογενή διαταραχή σε ενδοκρινολογικό επίπεδο, η οποία επηρεάζει περίπου το 5–10% του γυναικείου πληθυσμού. Το PCOS σχετίζεται με διαταραχές στην ωορρηξία και με μείωση των πετυχημένων ποσοστών εμβρυικής εμφύτευσης, μετά από θεραπείες invitro γονιμοποίησης (in vitro fertilization – IVF) (Joham et al, 2015).

Το PCOS περιγράφεται σύμφωνα με τα κριτήρια Rotterdam ως ένα σύνδρομο το οποίο περιλαμβάνει την ύπαρξη μη συχνής ή απουσίας ωορρηξίας, τον υπερανδρογονισμό και την διαπίστωση της ύπαρξης ωοθηκών πολυκυστικής μορφολογίας, μέσω υπερηχογραφήματος. Ταυτόχρονα, οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της AMH (Wang & Mol, 2017).

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με τις μεταβολικές και ορμονικές διαταραχές και τις διαταραχές στην ωορρηξία που χαρακτηρίζουν το PCOS. Η απώλεια βάρους έχει βρεθεί να βοηθά στην επαναφορά της ωορρηξίας και στην μείωση του υπερανδρογονισμού. Σημειώνεται ότι εντοπίζεται ποικιλότητα στους φαινοτύπους του PCOS, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο τρόπος ζωής και οι κοινωνικοπολιτισμικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στις μεταβολικές επιπτώσεις του PCOS. Επιπλέον, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζεται με το PCOS, ιδιαίτερα στις παχύσαρκές γυναίκες (Kotlyar & Seifer, 2021).

2.6.3 Ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση συνιστά μια παθολογική φλεγμονώδης διαδικασία που εντοπίζεται στην πύελο και σχετίζεται με την υπογονιμότητα των γυναικών. Χαρακτηρίζεται από την έκτοπη ανάπτυξη ιστού του ενδομητρίου, εκτός μήτρας. Οι μηχανισμοί που συσχετίζουν την ενδομητρίωση με την υπογονιμότητα περιλαμβάνουν τις ανατομικές παραμορφώσεις της πύελου, τις ενδομητρικές και ενδοπυελικές συμφύσεις, τον σχηματισμό συνδετικού ιστού καθώς και τις ενδοκρινολογικές και ανοσολογικές διαταραχές. Όπως φαίνεται από τα ποσοστά επιτυχίας των IVF θεραπειών, η ικανότητα εμβρυικής εμφύτευσης μειώνεται παρουσία της ενδομητρίωσης (Tanbo & Fedorcsak, 2017).

Ο ακριβής επιπολασμός της ενδομητρίωσης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παραμένει απροσδιόριστος. Εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 0.8% έως 6% ενώ για τις γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας υπολογίζεται να είναι υψηλότερος (20% έως 50%) (Shen et al, 2011). Μελέτες δείχνουν υψηλότερα ποσοστά ενδομητρίωσης σε γυναίκες ασιατικής καταγωγής (Yen et al, 2019).

2.6.4 Ινομώματα μήτρας

Τα ινομώματα της μήτρας είναι οι συχνότεροι καλοήθεις όγκοι του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Αν και ο ρόλος τους στην υπογονιμότητα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η ανατομική τους θέση επηρεάζει την γονιμότητα των γυναικών με ινομώματα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ινομώματα σχετίζονται με την υπογονιμότητα περιλαμβάνουν τις ανατομικές διαταραχές της ενδομητρικής κοιλότητας, την ανώμαλη συσταλτικότητα της μήτρας, την μειωμένη παροχή οξυγόνου στο ενδομήτριο και την μειωμένη ενδομητρική δεκτικότητα (Zepiridis et al, 2016).

2.6.5 Πολύποδες ενδομητρίου

Η παρουσία των πολύποδων του ενδομητρίου, οι οποίοι είναι καλοήθεις μάζες που εντοπίζονται στο εσωτερικό τοίχωμα της μήτρας, σχετίζεται με την μειωμένη ικανότητα του για πετυχημένη εμβρυική εμφύτευση και την μεγαλύτερη πιθανότητα για αποβολές. Σε βιοχημικό επίπεδο, οι πολύποδες του ενδομητρίου σχετίζονται με μειωμένη έκκριση

των δεικτών της εμφύτευσης IGFBP-1, TNF alpha και osteopontin (AlChami & Saridogan, 2017).

2.7 Διατροφή και υπογονιμότητα

Η διατροφή που ακολουθεί μια γυναίκα κατά την περίοδο πριν και κατά την διάρκεια της κύησης, επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα υγείας τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου και του νεογνού. Ειδικότερα, οι διατροφικές απαιτήσεις αυξάνονται κατά την κύηση λόγω της αύξηση του μητρικού μεταβολισμού και της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι ανεπάρκειες σε βασικά θρεπτικά συστατικά (μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά) μπορούν να έχουν αρνητική επίδραση στην έκβαση μιας κύησης και στα επίπεδα υγείας του νεογνού (Marangoni et al, 2016).

Αναφορικά με την επίδραση της διατροφής στα επίπεδα γονιμότητας των γυναικών, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η υιοθέτηση μιας κατάλληλης διατροφής σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ωορρηξιακής δυσλειτουργίας και εμφάνισης υπογονιμότητας (Rossi et al, 2014). Μια διατροφή «γονιμότητας» που φαίνεται να ενισχύει την γονιμότητα των γυναικών περιλαμβάνει την χαμηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και ζωικής πρωτεΐνης και την υψηλή κατανάλωση λαχανικών, διαιτητικών ινών και χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη υδατάνθρακων. Επιπρόσθετα, χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλότερη πρόσληψη σιδήρου φυτικής προέλευσης και υψηλότερη συχνότητα χρήση πολυβιταμινών. Στην μελέτη των Rossi et al, (2014), η ομάδα των γυναικών η οποία ακολουθούσε την διατροφή «γονιμότητας», παρουσίαζαν 66% χαμηλότερο κίνδυνο ωορρηξιακής δυσλειτουργίας και 27% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων υπογονιμότητας. Σημειώνεται ότι οι ερευνητές έλαβαν υπόψη την επίδραση του δείκτη μάζας σώματος και των επιπέδων άσκησης.

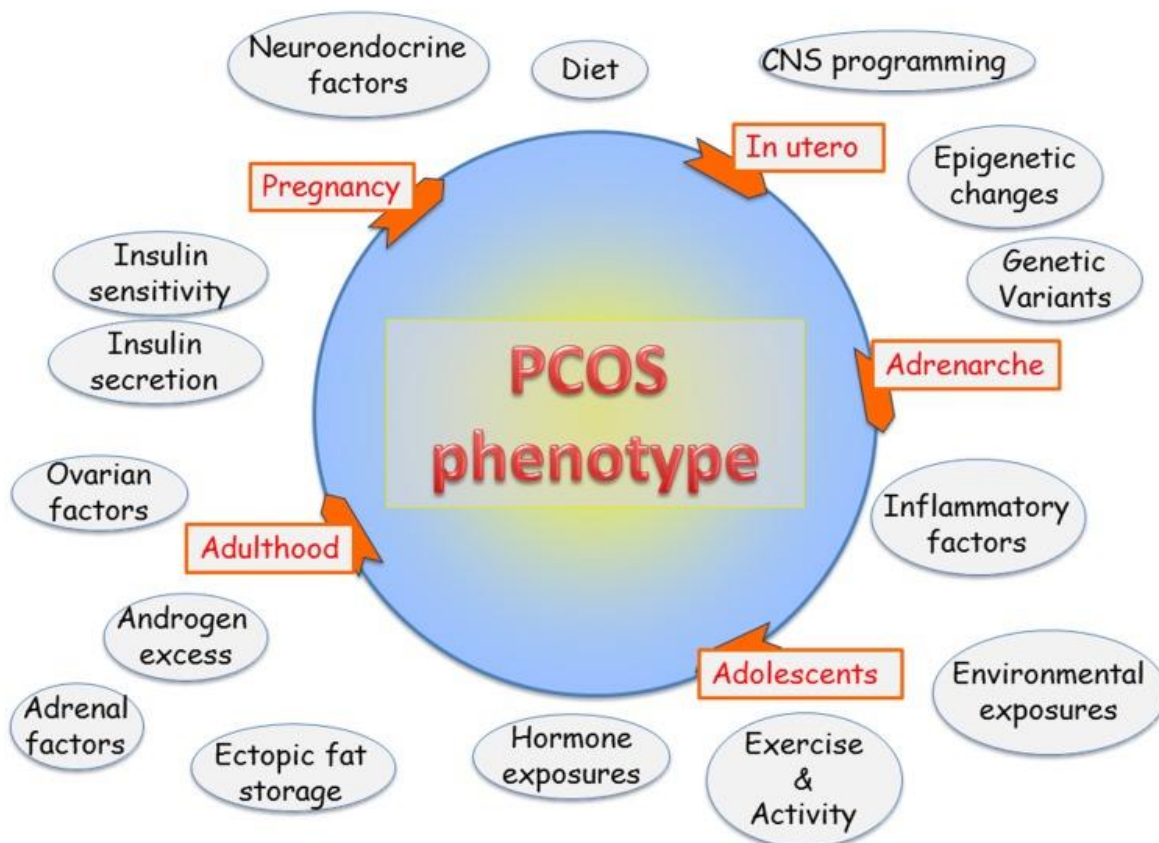
Επιπρόσθετα, στην μετα-ανάλυση των Showell et al, (2013), αξιολογήθηκε η επίδραση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών βιταμινών (pentoxifylline, N-ακετυλ-κυστεΐνη, μελατονίνη, Ι-αργινίνη, βιταμίνη Ε, μυοϊνσιτόλη, βιταμίνη C, βιταμίνη D + ασβέστιο, και ωμέγα-3- πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) στην αύξηση της γονιμότητας. Τα αντιοξειδωτικά δεν συσχετίστηκαν με αύξηση του ποσοστού των ζώντων γεννήσεων σε σύγκριση με την λήψη εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για το θέμα της ανδρικής υπογονιμότητας και της συσχέτισης της με την διατροφή. Μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση ισοφλαβονοειδών μπορεί να επηρεάζει την ανδρική γονιμότητα εξαιτίας της οιστρογονικής τους δράσης. (Messina, 2016). Στη συγχρονική μελέτη των Chavarro et al, (2008), η υψηλή κατανάλωση ισοφλαβονοειδών και προϊόντων σόγιας συσχετίστηκε μόνο με την χαμηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (λιγότερα κατά 35 εκατομμύρια σπερματοζωαρίων/mL σε σχέση με την ομάδα των αντρών που δεν κατανάλωναν προϊόντα σόγιας). Επιπλέον, έχει διερευνηθεί η επίδραση των αντιοξειδωτικών ουσιών στην ανδρική γονιμότητα. Θεωρείται ότι οι αντιδραστικές οξειδωτικές ρίζες που παράγονται λόγω του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ μπορούν να επηρεάσουν τα σπερματοζωάρια, σε επίπεδο μεμβράνης και DNA. Στην μετα-ανάλυση των Alahmar et al, (2019), η υψηλή διατροφική κατανάλωση αντιοξειδωτικών ουσιών από άνδρες με προβλήματα υπογονιμότητας συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό γεννήσεων και κήσεων.

3^ο Κεφάλαιο: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

3.1 Αιτιοπαθογένεια

Μέχρι να πραγματοποιηθεί η διάγνωση, το PCOS εμφανίζεται ως ένας σύνθετος φαινότυπος που περιλαμβάνει νευροενδοκρινική, μεταβολική και ωοθηκική δυσλειτουργία. Έχουν προταθεί ποικίλοι μηχανισμοί, σχετικά με την αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου καθώς το PCOS αντανακλά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών πρωτεϊνών και γονιδίων που επηρεάζονται τόσο από επιγενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες ενώ ο κλινικός και βιοχημικός υπερανδρογονισμός είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του PCOS (Εικ. 1)



Εικόνα 2: Παράγοντες που συνεισφέρουν στον φαινότυπο του PCOS. Το PCOS σχετίζεται με αλληλεπιδρώντες νευροενδοκρινικούς, ορμονικούς, μεταβολικούς, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (Witchel et al, 2019).

3.1.1 Ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη και υπερινσουλιαιμία

Η ινσουλίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη, η οποία παράγεται από τα β-κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, τα νησίδια του Langerhans. Το γονίδιο της ινσουλίνης το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11, κωδικοποιεί αρχικά το πρόδρομο μόριο, την προ-προινσουλίνη των 110 αμινοξέων. Η προινσουλίνη περνά στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων. Τα εκκριτικά κοκκία εκτός από την αδρανή προορμόνη περιέχουν και ένζυμα (trypsin-like) που θα διασπάσουν την προορμόνη σε δραστική ινσουλίνη και C πεπτίδιο (Wilcox, 2005). Η ινσουλίνη προκαλεί την μείωση της γλυκόζης στο αίμα, προκαλώντας την μεταφορά και την αξιοποίηση της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα για ποικίλες αναβολικές διαδικασίες και την παραγωγή ενέργειας. Ταυτόχρονα, η ινσουλίνη βοηθά στην αύξηση του γλυκογόνου στο ήπαρ ενώ συντελεί στην αποθήκευση ενέργειας σε περίπτωση ανάγκης (λιπογένεση, νεογλυκογένεση) (Petersen & Shulman,

2018). Οι κύριοι παράγοντες που οδηγούν στην έκλυση της ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα περιλαμβάνουν την γλυκόζη, την αργινίνη, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, τα λιπαρά οξέα, ειδικές γαστρεντερικές ορμόνες (γαστρίνη, σεκρετίνη, χολοκυστοκινίνη, γλυκοζο εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπεπίδιο- glucose-dependent insulintropic peptide, GIP), ορμόνες όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες και η αυξητική ορμόνη (Τσατσούλης, 2015).

Η υπερινσουλιναιμία χαρακτηρίζεται από την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, την κατάσταση κατά την οποία είναι αναγκαία υψηλότερα επίπεδα της ινσουλίνης, έτσι ώστε να επιτευχθεί η φυσιολογική συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, λόγω των αναδραστικών μηχανισμών που πραγματοποιούνται, να παράγονται υψηλότερες ποσότητες ινσουλίνης και να ανιχνεύονται υψηλότερα τα επίπεδα της ορμόνης στο αίμα (Thomas et al, 2019).

Ο φαινότυπος των γυναικών με μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης περιλαμβάνει την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, την υπερινσουλιναιμία και τον υπερανδρογονισμό. Αν και η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία ανιχνεύονται συχνά στις γυναίκες με PCOS, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης είναι σπάνιες (Dahan et al, 2019).

Οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τα επίπεδα παχυσαρκίας και των συγκεντρώσεων των ανδρογόνων. Ακόμα και γυναίκες με φυσιολογικό δείκτη μάζας μπορούν να εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη. Όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης μάζας σώματος, τόσο πιο έντονη είναι η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη (Stepto et al, 2013). Τα έφηβα κορίτσια με φυσιολογικό βάρος και PCOS, παρουσιάζουν περιφερική ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, αυξημένη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ και μιτοχονδριακές διαταραχές, σε σχέση με τα υγιή κορίτσια της ίδιας ηλικίας (Cree-Green et al, 2017).

Η ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για την ομοίωση της γλυκόζης και της λιπογένεσης. Εκτός από την επίδραση που έχει στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών, η συγκεκριμένη ορμόνη έχει μιτογόνο δράση. Η δράση της ινσουλίνης πραγματοποιείται μέσω των υποδοχέων της, οι οποίοι εντοπίζονται σε ποικίλους ιστούς του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Σε στεροειδογενείς ιστούς όπως η ωοθήκη και

ο φλοιός των επινεφριδίων, η ινσουλίνη ενισχύει πολλές ορμόνες για την προώθηση της στεροειδογένεσης (Kinyua et al, 2019).

Η αναδραστική υπερινσουλιναιμία που σχετίζεται με την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη προκαλεί υπερβολική έκκριση των ανδρογόνων από τις ωοθήκες και τον φλοιό των επινεφριδίων και μείωση της δεσμευτικής σφαιρίνης των φυλετικών ορμονών (sex hormone-binding globulin, SHBG) που παράγεται στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης (Wallace et al, 2013).

Στις γυναίκες με PCOS, παρατηρείται ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό ενώ οι στεροειδογενείς ιστούς και ο υποθάλαμος διατηρούν την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να παρατηρούνται διαταραχές στην πρόσληψη της γλυκόζης ενώ η παραγωγή της προγεστερόνης λόγω της δράσης της ινσουλίνης να μην εμφανίζει προβλήματα (Dahan et al, 2019).

Η βελτίωση της κλινικής εικόνας της υπερινσουλιναιμίας πραγματοποιείται μέσω της λήψης ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης και της απώλειας βάρους. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία παχυσαρκίας, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και υπεργλυκαιμίας, είναι τρεις φορές υψηλότερος στις γυναίκες με PCOS (Pasquali, 2018).

Η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί βασικό διαγνωστικό κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου και σχετίζεται με αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων, αντίσταση στην ινσουλίνη, τροποποίηση στην ενεργειακή ομοιόσταση, αυξημένη εναπόθεση λίπους στην περιφέρεια η οποία οδηγεί σε προφλεγμονώδη κατάσταση που ευνοεί την ανάπτυξη καρδιαγγειακών προβλημάτων (Zafar et al, 2018).

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου. Περίπου το 1/3 των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν μεταβολικό σύνδρομο. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα κάτω από 130/85 mmHg σε διαβητικούς ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα έχει θετικά αποτελέσματα, οδήγησε στο να συμπεριληφθεί η υπέρταση ως διαγνωστικό κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που προκαλούν υπέρταση στο μεταβολικό σύνδρομο είναι η κεντρική

παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό stress και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και η έκκριση μεσολαβητών φλεγμονής (Δημόπουλος και συν., 2012).

Στο μεταβολικό σύνδρομο, η δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τις αυξημένες ροές ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (High-density lipoproteinC, HDL-C), την αύξηση των υπολειμμάτων λιποπρωτεΐνων (κυρίως χυλομικρών και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνων- Very-low-density lipoprotein, VLDL), την αύξηση της apo-B, τα μικρά πυκνά σωματίδια LDL (low-density lipoprotein) και τα μικρά σωματίδια HDL. Τα προηγούμενα αποτελούν συνήθη ευρήματα σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια σε συνδυασμό με τη χαμηλή HDL αποτελούν δείκτες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε παχύσαρκους ενήλικες με μεταβολικό σύνδρομο. Μια αναλογία τριγλυκεριδίων/ HDL χοληστερόλης πάνω από 3 σχετίζεται με υψηλά επίπεδα LDLs (Zafar et al 2018).

Στην μετα-ανάλυση των Lim et al, (2019), σημειώνεται ότι αν και η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη αποτελεί έναν κοινό παράγοντα, σε μεταβολικό και αναπαραγωγικό επίπεδο, ο φαινότυπος των PCOS αναπτύσσεται μέσω ανεξάρτητων μηχανισμών. Ένα σχετικά σταθερό εύρημα των διαφόρων μελετών είναι ότι η παχυσαρκία επιδεινώνει τα συμπτώματα του PCOS, ειδικά όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης του σακχαρώδη διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου (Lim et al, 2019).

3.1.2 Υπερπαραγωγή ανδρογόνων

Το PCOS χαρακτηρίζεται από υπερβολική έκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες και/ή τα επινεφρίδια. Οι ενδοωοθηκικοί παράγοντες όπως η αλλοιωμένη στεροειδογένεση των κυττάρων της έσω θήκης, η δυσλειτουργία των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας και των ωοκυττάρων και οι εξωωοθηκικοί παράγοντες όπως η υπερινσουλιναιμία, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και οι διαταραχές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση συμβάλλουν στην υπερβολική παραγωγή ανδρογόνων στις ωοθήκες. Η ενδοωοθηκική υπερανδρογοναιμία, θεωρείται ως η κύρια αιτία για την περίσσεια των ωοθυλακίων που παρατηρείται στις γυναίκες με PCOS (Nisenblat & Norman, 2009).

Η τεστοστερόνη αποτελεί το σημαντικότερο ανδρογόνο στην κυκλοφορία του αίματος. Πάνω από το 50% της τεστοστερόνης στις γυναίκες προέρχεται από την περιφερική μετατροπή της εκκρινόμενης ανδροστενεδιόνης, ενώ το υπόλοιπο προέρχεται από την άμεση αδενική έκκριση. Σημειώνεται ότι τα επινεφρίδια και οι ωοθήκες και οι αδένες των επινεφριδίων συνεισφέρουν το ίδιο στην παραγωγή της τεστοστερόνης στις γυναίκες. Στις γυναίκες με PCOS, η βασική πηγή των ανδρογόνων προέρχεται από τις ωοθήκες, αν και έχει παρατηρηθεί σε ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με PCOS και υπερέκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια (Lerchbaum et al, 2014).

Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του PCOS τα οποία περιλαμβάνουν τις πολυκυστικές ωοθήκες και την υπερπλασία του διάμεσου ιστού, αντανακλά την έκθεση σε ανδρογόνα. Αυτή η μορφολογία των ωοθηκών έχει επίσης παρατηρηθεί σε γυναίκες με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων και σε διεμφυλικά άτομα τα οποία λαμβάνουν ορμονική θεραπεία. Οι μη αποτελεσματικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοκρινών, παρακρινών και αυτοκρινών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την ωρίμανση των ωοθυλακίων μπορεί να συμβάλλουν στην απορρύθμιση των ωοθηκών στο PCOS (Witchel et al, 2019).

Τα ανδρογόνα ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της έσω θήκης, αλλά και των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθηκών και αναστέλλουν την απόπτωση τους. Οι δράσεις των ανδρογόνων στηρίζονται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων των ανδρογόνων που εκφράζονται στα κύτταρα της έσω θήκης, των κοκκιώδων κυττάρων, των ωοκυττάρων και των κυττάρων του στρώματος των ωοθηκών. Η μέγιστη γονιδιακή έκφραση των υποδοχέων των ανδρογόνων λαμβάνει χώρα στα μικρά ωοθυλάκια μεγέθους 2-10 χιλιοστών, τα οποία ονομάζονται ωοθυλάκια με άντρο (antral follicles), δηλαδή στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων στο στάδιο πριν από το σχηματισμό του άντρου, καθώς και στα αρχικά στάδια του σχηματισμού του (Franks & Hardy, 2018).

Φυσιολογικά, ένα ωοθυλάκιο επιλέγεται ως το κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Με την αύξηση των οιστρογόνων, η έκκριση της FSH από τον υποθάλαμο μειώνεται εξαιτίας της αρνητικής ανατροφοδότησης. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο αναπληρώνει για την απώλεια της FSH διέγερσης μέσω της αυξημένης δεκτικότητας στη LH και την αυξημένης έκφρασης του υποδοχέα LHCGR (Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor). Τα υπόλοιπα ωοθυλάκια υπόκεινται σε ατρησία. Με την επίτευξη επαρκούς ποσότητας οιστραδιόλης, ειδικοί νευροενδοκρινικοί παράγοντες προκαλούν το κύμα LH, το οποίο σηματοδοτεί την έναρξη της ωορρηξίας. Στις γυναίκες με PCOS, παρατηρείται διακοπή της εξέλιξης των

ωοθυλακίων και διαταραχή στην επιλογή ενός κυρίαρχου ωοθυλακίου, παρά τον αυξημένο αριθμό των διαθέσιμων προς επιλογή ωοθυλακίων (Almawi et al, 2015).

Η υπερπαραγωγή των ανδρογόνων, συμπεριλαμβανομένης της τεστοστερόνης, οδηγεί σε ατρησία των ωοθυλακίων και διατάραξη της επιλογής ενός ωοθυλακίου για την ωορρηξία, με αποτέλεσμα να παρατηρείται ανωορρηξία. Το γεγονός αυτό έχει σαν συνέπεια την μειωμένη γονιμότητα. Οι γυναίκες με PCOS που δεν εμφανίζουν αμηνόρροια, έχουν συνήθως καταμήνιο κύκλο πάνω από 35 ημέρες. Έτσι, ακόμα και αν έχουν ωορρηξία, μειώνονται οι πιθανότητα σύλληψης, καθώς έχουν μικρότερες ωορρηξίες σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο σε σχέση με τις φυσιολογικές γυναίκες (Zehravi et al, 2021).

3.1.3 Αύξηση οιστρογόνων

Η υπερβολική συγκέντρωση των ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αρωματοποίηση και αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων όπως είναι η οιστρόνη (E1) λόγω της αρωματοποίησης της ανδροστενεδιόνης. Σημειώνεται ότι τα επίπεδα της οιστραδιόλης, (E2) παραμένουν φυσιολογικά στο PCOS επειδή εξαρτώνται από την θυλακοειδή φάση, η οποία είναι φυσιολογική στις γυναίκες με PCOS (Xu et al, 2021). Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων που παρατηρούνται, οφείλονται και στη ελαττωμένη συγκέντρωση των SHBG (Zhu et al, 2019).

3.1.4 Διαταραχές γοναδοτροφινών

Η υπερέκκριση της LH από την υπόφυση, χωρίς την εμφάνιση της χαρακτηριστικής της αιχμής (κύμα LH) και η αυξημένη αναλογία LH/FSH έχουν καταγραφεί στις γυναίκες με PCOS. Τα αρχικά χαρακτηριστικά του PCOS εμφανίζονται κατά την πρώιμη εφηβεία, και συνυπάρχουν με αύξηση της έκκρισης των γοναδοτροφινών και την αύξηση της παραγωγής των οιστρογόνων από τις ωοθήκες (Kanamarlapudi et al, 2016).

Οι διαταραχές της έκκρισης των γοναδοτροφινών στο PCOS αποτελούν το αποτέλεσμα της αυξημένης υποθαλαμικής δράσης της GnRH. Η κύρια διαταραχή των γοναδοτροφινών σχετίζεται με την έκκριση της LH. Η αυξημένη έκκριση της LH εντοπίζεται στο 70% των

γυναικών με PCOS οι οποίες παρουσιάζουν αύξηση της συχνότητας και του πλάτους του παλμού LH, κατά 2 ως 3 φορές σε σχέση με τα επίπεδα της FSH. Φαίνεται ότι η αύξηση της LH στις γυναίκες με PCOS σχετίζεται με τον θετικό ανατροφοδοτικό μηχανισμό της χρόνιας έκκρισης των οιστρογόνων που επηρεάζει την ευαισθησία των γοναδοτροφινών στη GnRH και αυξάνει την συχνότητα παλμού της GnRH (Malini & RoyGeorge, 2018).

Οι υποθαλαμικοί νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα εκκρίνουν τους νευροενδοκρινικούς παράγοντες kisspeptin, neurokininB και dynorphin. Αυτοί οι νευρώνες αποτελούν την υποθαλαμική γεννήτρια παλμών της GnRH., η οποία οδηγεί σε αύξηση της GnRH και των γοναδοτροφινών. Οι υποθαλαμικοί νευρώνες εκκρίνουν GnRH σε διακριτά κύματα τα οποία ταξιδεύουν στα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης, οδηγώντας στην έκκριση των LH και FSH. Οι συχνότητες των κυμάτων παραγωγής των LH and FSH ρυθμίζονται από την συχνότητα παραγωγής της GnRH (Witchel et al, 2019).

Η τροποποίηση του υποθαλαμικού μονοπατιού kisspeptin–neurokininB–GnRH με έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα NK3, AZD4901, μείωσε την συχνότητα παλμού LH και επομένως, τα επίπεδα της LH και της τεστοστερόνης στον ορό του αίματος γυναικών με PCOS. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν την πιθανότητα στόχευσης της νευροενδοκρινικής παθοφυσιολογίας με στόχο την διαχείριση της δυσλειτουργίας του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- ωοθηκών στο PCOS (George et al, 2016).

3.1.5 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα και συνδέεται με χρόνια νοσήματα, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η καρδιαγγειακή νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το σύνδρομο άπνοιας ύπνου και οι ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι, όπως ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του προστάτη. Εκτός από την αύξηση του σωματικού βάρους, η περίσσεια της ποσότητας του σωματικούς λίπους, συνεπάγεται και πλήθος ψυχοσωματικών και κοινωνικών επιπτώσεων στα πάσχοντα άτομα. Όλες αυτές οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας (Hruby & Hu, 2015).

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία είναι κοινά μεταξύ των έφηβων κοριτσιών και των ενήλικων γυναικών με PCOS. Σε απόκριση στην περίσσεια των θρεπτικών συστατικών, που λαμβάνονται με την τροφή, τα λιποκύτταρα μπορούν παρουσιάσουν υπερτροφία ή να σχηματίσουν νέα λιποκύτταρα (υπερπλασία). Σύμφωνα με την υπόθεση της επεκτασιμότητας του λιπώδους ιστού, η υπερτροφία των λιποκυττάρων δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που χαρακτηρίζεται από υποξία, προφλεγμονώδη έκκριση κυτοκινών, «διαρροή» ελεύθερων λιπαρών οξέων, εισβολή μακροφάγων και ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη (deZegher et al, 2009).

Η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη μειώνει την καταστολή της λιπόλυσης των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων στον ορό, οδηγώντας τελικά σε αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση και υπερλιπιδαιμία. Μια άλλη συνέπεια είναι η αυξημένη αποθήκευση λίπους στους σκελετικούς μύες, το ήπαρ και το πάγκρεας, επειδή η ικανότητα του λιπώδους ιστού να αποθηκεύει λιπίδια έχει κορεστεί. Στο ήπαρ, η έκτοπη αποθήκευση λίπους ονομάζεται ηπατική στεάτωση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Grundy, 2016).

3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι εκτιμήσεις επιπολασμού για PCOS, όπως ορίζονται από τα κριτήρια NIH/NICHD, δείχνουν ότι το PCOS είναι μια κοινή ενδοκρινοπάθεια που επηρεάζει το 4%–8% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Πρόσφατα, αρκετές ομάδες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός του PCOS ποικίλλει ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται (Witchel et al, 2019).

Στην μελέτη των Miazgowski et al, (2019), ο μέσος επιπολασμός του PCOS στην Ευρώπη ήταν 276,4 περιπτώσεις ανά 100.000 (95% διάστημα αβεβαιότητας (UI): 207,8–363,2). Οι εκτιμήσεις διέφεραν σημαντικά μεταξύ χωρών και περιφερειών, με τα υψηλότερα ποσοστά ανά 100.000 να εντοπίζονται στην Τσεχική Δημοκρατία (460,6) και τα χαμηλότερα στη Σουηδία (34,10). Οι υπόλοιπες σκανδιναβικές χώρες, η Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο είχαν επίσης σχετικά χαμηλά ποσοστά. Τα ποσοστά στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη ήταν πάνω από τρεις φορές υψηλότερα από εκείνα στις δυτικές χώρες. Ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ανατολικών χωρών, κυμαινόμενα από 406,4 στη Λιθουανία έως 443,1 στη Ρωσία. Στην Κεντρική Ευρώπη, ο επιπολασμός PCOS ήταν χαμηλότερος

στην Τουρκία και στην Αλβανία, ενώ στην πλειονότητα των υπόλοιπων χωρών, ο επιπολασμός κυμαινόταν μεταξύ 420 και 440 ανά 100.000. Μεταξύ 1990 και 2016, τα ποσοστά στις ευρωπαϊκές περιφέρειες ήταν σχετικά σταθερά.

Στην μετα-ανάλυση των Bozdog et al, (2016) η οποία συμπεριελάμβανε δεδομένα από 24 διαφορετικές μελέτες, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του PCOS (95% CI) σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια «NIH», «Rotterdam» και «AE-PCOS Society» ήταν 6% (5-8%, n = 18 μελέτες), 10% (8-13%, n = 15 μελέτες) and 10% (7-13%, n = 10 μελέτες), αντίστοιχα. Τα ποσοστά συχνότητας της εμφάνισης υπερτρίχωσης, υπερανδρογοναιμίας, πολυκυστικών ωοθηκών και ολιγοανωορρηξίας ήταν 13% (8-20%, n = 14 μελέτες), 11% (8-15%, n = 9 μελέτες), 28% (22-35%, n = 12 μελέτες) και 15% (12-18%, n = 19 μελέτες), αντίστοιχα.

Αναφορικά με τον επιπολασμό του PCOS στην Ελλάδα, η συγχρονική μελέτη των Diamanti-Kandarakis et al, (1999) που αξιολόγησε 192 γυναίκες μεταξύ 17 και 45 ετών που ζούσαν στο νησί της Λέσβου προσδιόρισε τον επιπολασμό του PCOS, σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH σε 6,77%. Στη μελέτη των Kyrkou et al, (2016), το μεταβολικό σύνδρομο έχει αρκετά υψηλό επιπολασμό στις Ελληνίδες με PCOS (12,6%), επτά φορές υψηλότερο από τους πληθυσμούς ελέγχου.

3.3 Παράγοντες κινδύνου

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για PCOS. Με βάση τη ομαδοποίηση των περιπτώσεων PCOS στις οικογένειες, η συγκεκριμένη διαταραχή θεωρείται κληρονομική. Ο υψηλός επιπολασμός του PCOS μεταξύ συγγενών πρώτου βαθμού και ειδικά σε μονοζυγωτικά δίδυμα έναντι διζυγωτικών διδύμων, υποδηλώνει τις γενετικές επιρροές του συνδρόμου. Ωστόσο, ο τρόπος κληρονομικότητας παραμένει άγνωστος, εξαιτίας της ετερογένειας των φαινοτύπων PCOS (Ajmal et al, 2019). Μια μελέτη συσχέτισης γονιδιώματος που διεξήχθη μεταξύ των Κινέζων Χαν εντόπισε γονιδιακούς τόπους 2p16.3, 2p21 και 9q33.3. Παρόμοια αποτελέσματα αντιγράφηκαν σε ευρωπαϊκές κοόρτες, συγκεκριμένα το χρωμόσωμα 2p21 και το χρωμόσωμα 9p33.3. Ο εντοπισμός των ίδιων γονιδίων που σχετίζονται με το PCOS, υποδηλώνει ότι το σύνδρομο συνιστά μια αρχαία διαταραχή που προέρχεται πριν από τη μετανάστευση των ανθρώπων από την Αφρική (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

Ο αυξημένος επιπολασμός του PCOS σχετίζεται με μια σειρά από καταστάσεις. Ένα ιστορικό αύξησης βάρους συχνά προηγείται της ανάπτυξης των κλινικών χαρακτηριστικών του PCOS και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το σωματικό βάρος, το κοιλιακό λίπος και την τεστοστερόνη, ενώ βελτιώνει τη την αντίστασης στην ινσουλίνη και τη μείωση της υπερτρίχωσης. Οι παχύσαρκες γυναίκες που παραπέμπονται για απώλεια βάρους έχουν επιπολασμό PCOS σε ποσοστό 28,3%. Ειδικότερα, ο επιπολασμός του PCOS στις υπέρβαρες, στις παχύσαρκες, στις μέτρια παχύσαρκες και στις σοβαρά παχύσαρκες γυναίκες ήταν 9,9%, 5,2%, 12,4% και 11,5% αντίστοιχα (Moran et al, 2011).

Ο διαβήτης τύπου 1, τύπου 2 και ο διαβήτης κύησης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο επιπολασμό PCOS. Στη μελέτη των Escobar-Morreale et al, (2000) εξετάστηκαν 85 Καυκάσιες γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 για PCOS χρησιμοποιώντας τα κριτήρια NIH/NICHD. Το PCOS διαγνώστηκε σε 16 από αυτές τις γυναίκες (18,8%). Στη μελέτη των Codner et al, (2006), εξετάστηκαν 42 γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 38 μάρτυρες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος για PCOS χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ESHRE/ASRM. Ο επιπολασμός του PCOS ήταν 40,5% στην ομάδα διαβήτη τύπου 1 και 2,6% στην ομάδα ελέγχου, ($P < 0,0001$).

Στον διαβήτη τύπου 2, το PCOS είναι εξαιρετικά συχνό και εμφανίζεται στο 82% των γυναικών. Ο επιπολασμός του PCOS σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με βάση τα κριτήρια NIH/NICHD έχει υπολογιστεί ότι είναι 26,7% (Gambineri et al, 2012).

3.4 Συμπτώματα-Κλινική εικόνα

Το PCOS αποτελεί ένα ετερογενές σύνδρομο το οποίο περιλαμβάνει μια ευρεία ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων και φαινοτύπων. Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του PCOS είναι η υπερπαραγωγή ανδρογόνων, η οποία σχετίζεται με μεταβολικές και ορμονικές διαταραχές. Το PCOS μπορεί να εμφανιστεί με διαφορετικές κλινικές εικόνες. Οι γυναίκες με PCOS, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, παρουσιάζουν υπερανδρογοναιμία και ανωοθυλακιορρηξία. Η κλασική μορφή του PCOS χαρακτηρίζεται από πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, διαταραχές της έμμηνου ρύσεως, παχυσαρκία κεντρικού τύπου, υπερτρίχωση και ακμή. Επιπρόσθετα, η κλινική εικόνα του PCOS περιλαμβάνει και μεταβολικές διαταραχές όπως είναι η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, η

υπερινσουλιναίμια, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο (ElHayek et al, 2016).

3.4.1 Υπερτρίχωση

Οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν έντονη υπερτρίχωση εξαιτίας της υπερανδρογοναιμίας. Αν και δεν έχει εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός της υπερτρίχωσης, καίριο ρόλο παίζουν τα αυξημένα επίπεδα της διύδροτεστοστερόνης και ειδικά της 5α – αναγωγάσης και της 3α –ανδροστενεδιόνης. Η εμφάνιση της υπερτρίχωσης στις γυναίκες με PCOS μπορεί να συνδυάζεται με την παρουσία χρόνιας ανοσοθλακιορρηξίας, ακμής και γυρεοειδούς αλωπεκίας και να επιδεινώνεται εξαιτίας της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη προκαλεί την αύξηση της παραγωγής των ανδρογόνων από τις ωοθήκες μέσω της LH, γεγονός που ευνοεί την ανάπτυξη του τριχικού θύλακα του δέρματος. Οι ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό υπερτρίχωση η οποία εντοπίζεται σε διάφορα σημεία του σώματος όπως το άνω χείλος, το πηγούνι, οι παρειές, το εσωτερικό των μηρών, το στήθος και τον βραχίονα. Ο βαθμός υπερτρίχωσης εκτιμάται από το Ferriman-Gallwey σκορ . Κάθε περιοχή βαθμολογείται με σκορ από 1 έως 4 (πυκνή τριχοφυΐα) και συνολικό σκορ πάνω από 8 υποδεικνύει δασυτριχισμό (Khomami et al, 2015).

3.4.2 Ακμή

Η εμφάνιση της ακμής αποτελεί συχνό εύρημα στις γυναίκες με PCOS εξαιτίας της υπερανδρογοναιμίας. Εκτιμάται ότι το 20-40% των γυναικών με PCOS εμφανίζουν ακμή ενώ το 20% δεν εμφανίζουν άλλα συμπτώματα όπως είναι οι διαταραχές της έμμηνου ρύσης και η υπερτρίχωση. Οι δερματικές αλλοιώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν κύστεις, φλύκταινες, βλατίδες και οζίδια. Στη μελέτη των Franik et al, (2018), η σοβαρότητα της ακμής στην ομάδα των γυναικών με PCOS με υψηλότερη συγκέντρωση ανδροστενεδιόνης συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής τεστοστερόνης, ελεύθερης τεστοστερόνης, θεικής δεϋδροεπιανδροστερόνης και κορτιζόλης. Η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης ήταν επίσης ανάλογη με τη σοβαρότητα της ακμής.

3.4.3 Αλωπεκία ανδρικού τύπου

Η αλωπεκία ανδρικού τύπου εντοπίζεται στην πρόσθια βρεγματική χώρα και στο οπίσθιο και πλάγιο μέρος της στεφάνης. Η αλωπεκία συνυπάρχει με την υπερανδρογοναιμία, ενώ συχνά λόγω του αυξημένου χρόνου για την πλήρη εκδήλωση της υποδιαγιγνώσκεται. Η τεστοστερόνη ή διυδροτεστοστερόνη προσδένεται και ενεργοποιεί ειδικούς κυτταροπλασματικούς υποδοχείς των κυττάρων του τριχικού θύλακα, μεταβάλλοντας την δομή των υποδοχέων, η οποία επάγει την έκφραση ειδικών γονιδίων που οδηγούν σε διακοπή του αναπτυξιακού σταδίου ανάπτυξης των τριχών και σε αύξηση της απόπτωσης τους, με αποτέλεσμα την αλωπεκία (Quinn et al, 2014).

3.4.4 Μελανίζουσα ακάνθωση

Η μελανίζουσα ακάνθωση συνιστά μια δερματική αλλοίωση που περιλαμβάνει έντονη υπερκεράτωση και καφεοειδή/ μελανίζουσα υπέρχρωση του δέρματος, το οποίο μπορεί να παρουσιάζει θηλωματώδεις προσεκβολές. Εντοπίζεται στις πτυχές του αυχένα και της μασχάλης, στους αγκώνες γόνατα και στην εσωτερική επιφάνεια των μηρών . Η μελανίζουσα ακάνθωση εντοπίζεται συχνότερα σε γυναίκες με PCOS που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και είναι παχύσαρκες (Kamath et al, 2013).

3.4.5 Διαταραχές της εμμήνου ρύσεως

Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως περιλαμβάνουν την αμηνόρροια, την oligομηνόρροια, και τις δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας. Η oligοανωοθυλακιορρηξία, σχετίζεται με την υπογονιμότητα και μπορεί να εντοπίζεται όχι μόνο στις γυναίκες με διαταραχές της εμμήνου ρύσεως αλλά και σε γυναίκες με φυσιολογικούς κύκλους. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ωορρηξία είναι η συγκέντρωση της προγεστερόνης να είναι πάνω από 10 ng/mL, κατά την ωχρινική φάση. (West et al, 2014).

3.4.6 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam στον υπερηχογραφικό έλεγχο η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών περιλαμβάνει πάνω από 12 ωοθυλάκια με αυξημένο ωοθηκικό

στρώμα, διαμέτρου 2-9 mm. Σημειώνεται ότι τα μορφολογικά ευρήματα ποικίλουν και οι ωοθήκες είναι πιθανό να φαίνονται διογκωμένες χωρίς κύστεις ή και φυσιολογικές χωρίς κυστικά ωοθυλάκια (Meurer et al, 2006).

3.5 Διάγνωση

Εξαιτίας της μεγάλης ποικιλίας των συμπτωμάτων και των κλινικών φαινοτύπων που συσχετίζονται με το PCOS, είναι αναγκαία η διεξοδική αξιολόγηση και η έγκαιρη διάγνωση των γυναικών. Το PCOS σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα, και αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του στήθους και του ενδομητρίου. Επιπλέον, το PCOS σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Witchel et al, 2019).

Τα κλασικά χαρακτηριστικά του PCOS περιλαμβάνουν κλινικό ή βιοχημικό υπερανδρογονισμό, oligομηνόρροια ή αμηνόρροια που σχετίζεται με την χρόνια ανωορρηξία και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών. Για την διάγνωση γίνεται χρήση των κριτηρίων του Ρότερνταμ, τα οποία είναι κατάλληλα για τις ενήλικες γυναίκες. Για τη διάγνωση του PCOS, οι γυναίκες πρέπει να πληρούν δύο από τα τρία χαρακτηριστικά: oligο-ωορρηξία ή ανωορρηξία, κλινικός ή/και βιοχημικός υπερανδρογονισμός ή μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών στον υπέρηχο με αποκλεισμό άλλων διαταραχών. (Lizneva et al, 2016).

Τα κριτήρια του Ρότερνταμ του 2003 αναπτύχθηκαν ως απάντηση στην ανάγκη για ευρύτερα διαγνωστικά κριτήρια. Προκειμένου να διαγνωστεί μια γυναίκα με PCOS σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ το άτομο πρέπει να εμφανίσει δύο από τα τρία συμπτώματα, που περιλαμβάνουν oligο/ανωορρηξία, υπερανδρογονισμό και παρουσία πολυκυστικών ωοθηκών. Το 2006 το AE-PCOS Society (Androgen Excess and PCOS Society) δημοσίευσε κριτήρια που έδωσαν έμφαση στον υπερανδρογονισμό, με κλινικές ή βιοχημικές ενδείξεις υπερανδρογονισμού να απαιτούνται για τη διάγνωση (Azziz et al, 2009).

Η πιο πρόσφατη εισήγηση σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια του PCOS προήλθε από το «NIH Evidence-based Methodology Workshop Panel on Polycystic Ovary Syndrome» το 2012. Οι ειδικοί πρότειναν δύο κύριες διαγνωστικές προσεγγίσεις του PCOS. Η πρώτη πρόταση ήταν να μετονομαστεί πλήρως η διαταραχή. Αυτό θα επέτρεπε την ανάδειξη της πολυπλοκότητας των παραγόντων που εμπλέκονται σε αυτό το σύνδρομο, όπως οι

μεταβολικές διαταραχές, οι διαταραχές του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-ωοθηκών, οι διαταραχές στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια που συμβάλλουν στις αναπαραγωγικές επιπτώσεις του PCOS. Η δεύτερη σημαντική αλλαγή που υιοθετήθηκε ήταν η διατήρηση των ευρέων διαγνωστικών κριτηρίων του Ρότερνταμ (2003) και των AE-PCOS Society (2006), και ο προσδιορισμός συγκεκριμένων φαινοτύπων (Meurer et al, 2006).

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας του 2012, κατηγοριοποίησε το PCOS σε τέσσερις φαινοτύπους ως εξής (Lizneva et al, 2016):

- φαινότυπος A, υπερανδρογονισμός, δυσλειτουργία ωορρηξίας και μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών.
- φαινότυπος B, υπερανδρογονισμός και δυσλειτουργία ωορρηξίας.
- φαινότυπος C, υπερανδρογονισμός και μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών.
- φαινότυπος D, δυσλειτουργία ωορρηξίας και μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών

Η οριοθέτηση κατάλληλων διαγνωστικών κριτηρίων για το PCOS στα έφηβα κορίτσια είναι προβληματική, επειδή η ακανόνιστη έμμηνος ρύση, η ακμή, ο ήπιος υπερανδρογονισμός και η πολυθυλακική μορφολογία των ωοθηκών εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Αυτές οι ομοιότητες μεταξύ της φυσιολογικής εφηβικής ανάπτυξης και των κλινικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με το PCOS δυσκολεύουν τη διάγνωση σε έφηβα κορίτσια (Witchel et al, 2019).

Για την αποτελεσματική διάγνωση του PCOS, είναι αναγκαίο να αποκλειστούν άλλες διαταραχές που σχετίζονται με ακανόνιστη έμμηνο ρύση και/ή υπερανδρογονισμό όπως είναι η ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης, οι διάφοροι όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, η υπερπρολακτιναιμία, το σύνδρομο Cushing, η εξωγενής χρήση στεροειδών ορμονών/ανδρογόνων ή η σοβαρής μορφή αντίσταση στην ινσουλίνη (Lane et al, 2006).

3.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ο κύριος στόχος της θεραπείας του PCOS είναι η επίτευξη μεταβολικής και ορμονικής ισορροπίας στις γυναίκες ασθενείς. Οι κεντρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις του PCOS βασίζονται στην αλλαγή του τρόπου ζωής και στην υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής και στην λήψη ειδικής φαρμακευτικής αγωγής. Η μικρή ελάττωση βάρους στις γυναίκες με PCOS φαίνεται ότι βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό το μεταβολικό και ορμονικό προφίλ καθώς και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της υπογονιμότητας (Faghfoori et al, 2017). Αναφορικά με την φαρμακευτική αγωγή, υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται με καλά αποτελέσματα στις γυναίκες με PCOS. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις θα πρέπει να γίνονται συνδυαστικά με την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, στα πλαίσια μιας εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης των γυναικών με PCOS (Stankiewicz & Norman, 2006). Η βέλτιστη θεραπεία με PCOS θα πρέπει να αντιμετωπίζει επιτυχώς τις αναπαραγωγικές διαταραχές σε ολόκληρο το φάσμα των ενδοκρινικών και μεταβολικών επιπλοκών του συνδρόμου. Η ανακάλυψη νέων παθογενετικών μηχανισμών του PCOS θα προσφέρει τη δυνατότητα δοκιμής νέων κατηγοριών φαρμάκων (Della Corte et al, 2020).

Στόχος όλων αυτών των παρεμβάσεων είναι η βελτίωση της κανονικότητας της ωορρηξίας και η προστασία από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η κλινική θεραπεία του PCOS είναι συχνά μια μακροχρόνια θεραπεία και τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία (Combined oral contraceptives, COC), οι αντιανδρογόνες προγεστίνες και τα φάρμακα που ευαισθητοποιούν στην ινσουλίνη (Saha et al, 2012).

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη ρυθμίζουν την έμμηνο ρύση, τα αντιανδρογόνα φάρμακα όπως είναι η σπιρονολακτόνη και η δροσπερινόνη είναι αποτελεσματικά απέναντι στην υπερτρίχωση και την ακμή ενώ η κλομιφαίνη χρησιμοποιείται για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Οι αναστολείς της αρωματάσης όπως είναι η λετροζόλη και οι γοναδοτροπίνες σε χαμηλές δόσεις χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις γυναικών που εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της κλομιφαίνης. Οι ευαισθητοποιητές ινσουλίνης όπως είναι μεθορμίνη, οι θειαζολιδινεδιόνες και η D-chiro-ινοσιτόλη αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνουν τον ρυθμό ωορρηξίας (Saha et al, 2012). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η μελατονίνη, η N-ακετυλο-κυστεΐνη, η ακαρβόζη και οι στατίνες έχουν θετικά

αποτελέσματα σε διαφορετικά συμπτώματα του PCOS. Αν και υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση των ποικίλων συμπτωμάτων του PCOS, δεν έχει ακόμα βρεθεί μια φαρμακευτική αγωγή που να θεραπεύει το συγκεκριμένο σύνδρομο στις γυναίκες (Alizadeh et al, 2021).

Λόγω της διάρκειας της θεραπείας που μπορεί να διαρκέσει για όλη τη γόνιμη περίοδο μιας γυναίκας και, ως εκ τούτου, θα μπορούσε να επηρεάσει μια υποθετική εγκυμοσύνη, έχει αξιολογηθεί και η χρήση ειδικών βοτάνων για την διαχείριση του PCOS. Για παράδειγμα, για την αντιμετώπιση του PCOS, έχει αξιολογηθεί σε μελέτες η βερβερίνη (BBR), με καλά αποτελέσματα, η οποία είναι ένα αλκαλοειδές φυτικό εκχύλισμα που χρησιμοποιείται ευρέως στην κινεζική βοτανοθεραπεία κατά των λοιμώξεων, της υπερχοληστερολαιμίας, του διαβήτη τύπου 2 και του καρκίνου (Rondanelli et al, 2020).

3.6.1 Φαρμακευτική αγωγή

3.6.1.1. Από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία αποτελούν μια θεραπεία πρώτης γραμμής για τη μακροχρόνια διαχείριση του PCOS. Τα δισκία περιέχουν κυρίως οιστρογόνα και προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα αναστέλλουν το σχηματισμό και την ωρίμανση των ωοθυλακίων, αναστέλλοντας την FSH, ενώ η προγεστερόνη, όχι μόνο καταστέλλει την ωορρηξία, αναστέλλοντας την έκκριση της LH αλλά αυξάνει ταυτόχρονα το ιξώδες της τραχηλικής βλέννας και αποτρέπει με αυτόν τον τρόπο την διείσδυση των σπερματοζωαρίων και τη γονιμοποίηση του ωαρίου. Ταυτόχρονα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση της SHBG, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης και τον περιφερειακό ρόλο των ανδρογόνων. Η θεραπεία τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία μπορεί να αποκαταστήσει τον εμμηνορροϊκό κύκλο, να βελτιώσει τον υπερανδρογονισμό, να εξασφαλίσει την αποτελεσματική αντισύλληψη και να συμβάλλει στην προστασία του ενδομητρίου (Jin & Xie, 2017).

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία που χρησιμοποιούνται συνήθως περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: δεσογεστρέλη/αιθινυλοιστραδιόλη (Marvelon), οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (Diane-35) και δροσπιρενόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (Yasmin). Μερικές μελέτες έχουν βρει ότι η αιθινυλοιστραδιόλη έχει ισχυρότερες επιδράσεις στον μεταβολισμό του ήπατος από τη φυσική οιστραδιόλη,

συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης της SHBG, της αγγειοτενσίνης και των παραγόντων πήξης. Προκειμένου να ξεπεραστούν αυτές οι μεταβολικές επιδράσεις από τη θεραπεία OC, μελετώνται νέοι τύποι οιστρογόνων που είναι παρόμοια σε μορφή με τα ενδογενή οιστρογόνα, συμπεριλαμβανομένης της 17-οιστραδιόλης, της βαλεριανικής οιστραδιόλης και της οιστριόλης. Για ασθενείς με PCOS, η μακροχρόνια χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης. Σημειώνεται ότι οι γυναίκες με PCOS που δεν είναι παχύσαρκες και δεν έχουν ιστορικό καπνίσματος έχουν μικρό κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης (Yildiz, 2015).

3.6.1.2 Αντι-ανδρογόνα

Η λήψη αντι-ανδρογόνων ελαττώνει την συγκέντρωση των ανδρογόνων, της LDL καθώς και των τριγλυκεριδίων. Αν και έχουν την ικανότητα να μειώνουν την τριχοφυΐα, δεν έχουν την ίδια θετική επίδραση στην ρύθμιση της έμμηνου ρύσης και της υπερινσουλιαιμίας. Η θεραπεία με αντι-ανδρογόνα βασίζεται στην λήψη φαρμακευτικών ουσιών που αναστέλλουν α) την παραγωγή ανδρογόνων, β) την δράση της 5-α-αναγωγάσης γ) την ενεργοποίηση των ειδικών υποδοχέων των ανδρογόνων σε διάφορους ιστούς (Ryan et al, 2018). Η θεραπεία που βασίζεται στα αντιανδρογόνα μπορεί να προκαλέσει αρκετές παρενέργειες, ειδικά στις γυναίκες με PCOS που είναι παχύσαρκές και εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με την παρουσίαση δυσγλυκαιμίας, υπότασης και υποκλινικής αρτηριοσκλήρωσης (Jin & Xie, 2017).

Η σπιρονολακτόνη αποτελεί ένα από τα συχνότερα αντι-ανδρογόνα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση του PCOS. Είναι αποτελεσματικό στην διαχείριση των δερματολογικών συμπτωμάτων όπως είναι η υπερτρίχωση και η ακμή. Η σπιρονολακτόνη συνιστά έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης ενώ ανταγωνίζεται την 5-διυδροτεστοστερόνη για την πρόσδεση της στους υποδοχείς των ανδρογόνων στο στομάχι των τριχών. Η σπιρονολακτόνη, επίσης, αναστέλλει την δράση της 5-διυδροτεστοστερόνης, ενώ παρουσιάζει ανταγωνιστική δράση για την πρόσδεση του SHBG με τα ανδρογόνα και ανασταλτική δράση στην 5-α-αναγωγάση, ειδικά στο δέρμα. Η δοσολογία της σπιρονολακτόνης είναι στα 100 με 200 mg, ημερησίως. Μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία και για αυτό το λόγο πρέπει να ελέγχεται η συγκέντρωση του καλίου στον ορό του αίματος. Στις ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλαμβάνονται η ζάλη, οι πονοκέφαλοι, η αδυναμία και η κόπωση ενώ μπορεί να εμφανιστεί και ακανόνιστη

μητρική αιμορραγία. Για αυτούς τους λόγους, η λήψη της σπιρονολακτόνης συνδυάζεται με την λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων (Goodman et al, 2015).

Η φιναστερίδη είναι αναστολέας της 5-α-αναγωγής και μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση των επιπέδων της διυδροτεστοστερόνης κατά 50 έως 60%. Χορηγείται σε δοσολογία των 5 mg ημερησίως. Η αντιμετώπιση της υπερτρίχωσης μέσω της φιναστερίδης βασίζεται στην μείωση της παραγωγής και της βιοδιαθεσιμότητας της τεστοστερόνης. Μελέτες δείχνουν ότι η χρησιμοποίηση των αναστολέων της 5-α-αναγωγής, πρέπει να εφαρμόζεται στις περιπτώσεις γυναικών που έλαβαν θεραπεία με αντισυλληπτικά δισκία και σπιρονολακτόνη και δεν παρουσίασαν βελτίωση αναφορικά με την υπερτρίχωση. Άλλες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι η φιναστερίδη μπορεί να βελτιώσει την τριχόπτωση σε γυναίκες με αλωπεκία (Hu et al, 2019).

3.6.1.3 Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

Καθώς η υπερινσουλιναμία συνιστά έναν από τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς του PCOS, η λήψη ειδικών ευαισθητοποιητών ινσουλίνης παίζει κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση των μεταβολικών και αναπαραγωγικών διαταραχών. Οι ευαισθητοποιητές ινσουλίνης αποτελούν ιδανική λύση και στην περίπτωση των γυναικών με PCOS οι οποίες αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας. Οι ευαισθητοποιητές ινσουλίνης περιλαμβάνουν φάρμακα όπως είναι η μετφορμίνη, η διαζοξίδη, η D-κυρο-ινοσιτόλη, η σωματοστατίνη και η τρογλιταζόνη τα οποία ελαττώνουν την συγκέντρωση της ινσουλίνης ή την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη ενώ έχουν θετική επίδραση και στην μείωση της υπερτρίχωσης (Xing et al, 2020).

Ειδικότερα, η μετφορμίνη αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία για την υπερτρίχωση σε γυναίκες με PCOS. Αν και η μετφορμίνη είναι χρήσιμη για την διαχείριση των μεταβολικών και γλυκαιμικών διαταραχών καθώς και για τη σταθεροποίηση της εμμήνου ρύσεως, είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα αντι-ανδρογόνα στη θεραπεία της υπερτρίχωσης ή της ακμής (Johnson, 2014).

Η μετφορμίνη αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και τα μυϊκά κύτταρα μετά από το ερέθισμα της ινσουλίνης. Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η λήψη της μετφορμίνης έχει σαν αποτέλεσμα

την ελάττωση της παραγωγής των ανδρογόνων και μπορεί να βοηθήσει και στην πρόκληση ωορρηξίας στις γυναίκες με PCOS. Η μετορμίνη είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας πρόκλησης ωορρηξίας για μη παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και προσφέρει ορισμένα πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής για την ανωορρηξία, όπως η κλομιφαίνη. Για τις γυναίκες οι οποίες παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην κλομιφαίνη, η μετορμίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με κλομιφαίνη είναι ένα αποτελεσματικό επόμενο βήμα. Οι γυναίκες με PCOS που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να λαμβάνουν μετορμίνη για να μειωθεί ο κίνδυνος συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Lashen et al, 2010).

3.6.1.4 Ωοθυλακιορρηκτικά

Η κλομιφαίνη δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων των οιστρογόνων που εντοπίζονται στην υπόφυση, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής και της έκκρισης της FSH, η οποία, με την σειρά της, έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός ή περισσότερων ώριμων ωαρίων. Η κλομιφαίνη μπορεί να χορηγηθεί μόνο στις περιπτώσεις των γυναικών με φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Η πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας με κλομιφαίνη παρακολουθείται υπερηχογραφικά, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Υπολογίζεται ότι περίπου το 70% των γυναικών με PCOS ανταποκρίνεται στην χορήγηση της κλομιφαίνης ενώ η συχνότητα εγκυμοσύνης υπολογίζεται σε 40-60% σε ένα εξάμηνο από την έναρξη της χορήγησης (Mbi & Wadhwa, 2021).

Η μετορμίνη είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας πρόκλησης ωορρηξίας για μη παχύσαρκες γυναίκες με PCOS και προσφέρει ορισμένα πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής για την ανωορρηξία, όπως η κλομιφαίνη. Για τις γυναίκες οι οποίες παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην κλομιφαίνη, η μετορμίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με κλομιφαίνη είναι ένα αποτελεσματικό επόμενο βήμα. Οι γυναίκες με PCOS που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση θα πρέπει να λαμβάνουν μετορμίνη για να μειωθεί ο κίνδυνος συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Johnson, 2014).

Η λετροζόλη είναι ένας αναστολέας της αρωματάσης, ο οποίος προκαλεί μείωση της σύνθεσης των οιστρογόνων. Η λήψη της λετροζόλης έχει συσχετιστεί με λιγότερες παρενέργειες ενώ δεν προκαλεί την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων. Στην

τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Waanbah et al, (2021) βρέθηκε μεγαλύτερο ποσοστό υγιών κυήσεων και γεννήσεων στις γυναίκες με PCOS που έλαβαν λετροζόλη, σε σύγκριση με εκείνες που έλαβαν κλομιφαίνη. Το ίδιο συμπέρασμα αναφέρεται και στην μετα-ανάλυση των Franik et al, (2018) η οποία συμπεριέλαβε 25 τυχαιοποιημένες μελέτες, κυρίως από χώρες της Ασίας.

Η χορήγηση γοναδοτροπινών αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση για τις ασθενείς με PCOS οι οποίες παρουσιάζουν διαταραχές στην έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο και για αυτό το λόγο εμφανίζουν αμηνόρροια (Tehranejad et al, 2010).

Τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά σχήματα παρουσιάζουν ποικίλα μειονεκτήματα, όπως ανεπιθύμητες παρενέργειες, χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών με μακροχρόνιες φαρμακευτικές θεραπείες, χαμηλή αποτελεσματικότητα και αντενδείξεις σε ορισμένες περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, έχουν δοκιμαστεί και εναλλακτικέςθεραπείες με συγκεκριμένα φυτικά σκευάσματα (Moini Jazani et al, 2019).

3.6.2 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η παρέμβαση στον τρόπο ζωής, μέσω της βελτίωσης της διατροφής και της άσκησης που οδηγεί στην απώλεια βάρους, παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αποτελεσματικής μακροπρόθεσμης βελτίωσης της υγείας για γυναίκες με PCOS που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες

4^ο Κεφάλαιο: Επίδραση της Διατροφής στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

4.1 Απώλεια βάρους και PCOS

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του PCOS και της παχυσαρκίας καθώς ο δείκτης μάζας σώματος των γυναικών με PCOS είναι υψηλότερος σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες. Μελέτες δείχνουν ότι το 40-60% των περιπτώσεων με PCOS είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες (Faghfoori et al, 2017).

Η παχυσαρκία και ειδικότερα η κοιλιακή παχυσαρκία στην εφηβεία και στην ενήλικη ζωή, καθώς και η σημαντική πρόσληψη βάρους κατά την εφηβεία αποτελούν δείκτες εμφάνισης υπερτρίχωσης και διαταραχών της έμμηνου ρύσης. Μερικές μελέτες αναφέρουν αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού και κοιλιακή παχυσαρκία, σε γυναίκες με PCOS και φυσιολογικό βάρος. Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων χαρακτηριστικών του συνδρόμου όπως είναι η αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων, η υπερτρίχωση, η υπογονιμότητα και οι επιπλοκές κατά την κύηση όπως είναι η προεκλαμψία και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (Mu et al, 2018).

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες με PCOS. Πολλές είναι οι μελέτες που αναφέρουν την θετική επίδραση της απώλειας βάρους κατά 5-10% στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και

σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και ενδοκρινολογικών και αναπαραγωγικών διαταραχών του PCOS (Kataoka et al, 2017; Barber et al, 2019).

Οι γυναίκες με PCOS συνήθως παραπονιούνται για τον αργό ρυθμό απώλειας βάρους, οι παρά την υιοθέτηση μιας δίαιτας χαμηλής σε θερμίδες. Σύμφωνα με τους Romualdi et al, (2019), οι γυναίκες με PCOS, με ή χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη, παρουσιάζουν χαμηλότερο μεταβολικό ρυθμό σε σχέση με υγιείς γυναίκες. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν διαταραχές στη ρύθμιση της όρεξης που μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στον έλεγχο του βάρους τους. Τα επίπεδα της γρελίνης και της χολοκυστοκινίνης, οι οποίες ρυθμίζουν την όρεξη, παρουσιάζουν σημαντικές αυξομειώσεις στις γυναίκες με PCOS (Moran et al, 2004). Στη μελέτη των Japur et al, (2019), παρατηρήθηκε ότι υπέρβαρες γυναίκες με PCOS, βιώνουν αυξημένη πείνα, μετά την κατανάλωση ενός ισορροπημένου γεύματος. Η επιτυχία της στρατηγικής της απώλειας βάρους σε γυναίκες με PCOS στηρίζεται στην μείωση της πρόσληψης των θερμίδων (500 έως 1000 kcal ημερησίως) σε συνδυασμό με την τακτική σωματική δραστηριότητα και την χορήγηση κατάλληλης ψυχοκοινωνικής στήριξης (Kataoka et al, 2017).

4.2 Πρόσληψη πρωτεΐνης και PCOS

Πρόσφατες μελέτες επικεντρώθηκαν στην αξιολόγηση διατροφικών παρεμβάσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται από την πρόσληψη υψηλών επιπέδων πρωτεΐνης, σε γυναίκες με PCOS. Στην μελέτη των Moran et al, (2003), η υιοθέτηση μιας διατροφής χαμηλής σε θερμίδες από υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, οδήγησε σε σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση των μεταβολικών και αναπαραγωγικών παραμέτρων ενώ η διατροφικές παρεμβάσεις που στηρίζονταν στην πρόσληψη υψηλών επιπέδων πρωτεΐνης ήταν πιο αποτελεσματικές σε σχέση με εκείνες που βασίζονταν στην υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων. Στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Sorensen et al, (2012), η οποία είχε διάρκεια 6 μήνες, συμμετείχαν 57 γυναίκες με PCOS. Οι συμμετέχουσες τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, οι γυναίκες με PCOS ακολούθησαν μια δίαιτα, πλούσια σε πρωτεΐνη, (>40% της ενέργειας λήφθηκε από πρωτεΐνη και 30%

της ενέργειας από λίπος) ενώ στην δεύτερη ομάδα, οι γυναίκες υιοθέτησαν μια φυσιολογική διατροφή (<15% της ενέργειας λήφθηκε από πρωτεΐνη και 30% της ενέργειας από λίπος). Στους τρεις και στους έξι μήνες, πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις και συλλέχτηκαν δείγματα αίματος. Η ομάδα που ακολούθησε την διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη, οδήγησε με μεγαλύτερη απώλεια βάρους, σωματικού λίπους και περιφέρειας μέσης, μετά από έξι μήνες. Επιπρόσθετα, η διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της τεστοστερόνης, των λιπιδίων και της SHBG. Έτσι, στη συγκεκριμένη μελέτη, η διατροφική παρέμβαση της αντικατάστασης των υδατανθράκων με πρωτεΐνη, σε γυναίκες με PCOS, οδήγησε σε απώλεια βάρους και σε βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν τα οφέλη μιας διατροφής πλούσιας σε πρωτεΐνη, αναφορικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Επιπρόσθετα, σημειώνεται η αρνητική επίδραση που μπορεί να έχει η διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών στην λειτουργία των νεφρών και στην οστική πυκνότητα (Faghfoori et al, 2017).

4.3 Πρόσληψη λίπους και PCOS

Η υιοθέτηση μιας διατροφής πλούσιας σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα οδήγησε σε σημαντική αύξηση της πρεγναδιόλης σε γυναίκες με PCOS, αν και τα επίπεδα των LH, FSH, SHBG και της τεστοστερόνης δεν σημείωσαν μεταβολή. Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους είχε θετική επίδραση στις αναπαραγωγικές παραμέτρους γυναικών με PCOS (Kasim-Karakas et al, 2004). Μια διατροφή πλούσια σε λίπος, ειδικά σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά οξέα μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε αντίθεση, η κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών οξέων μειώνει το κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις δίαιτες που περιέχουν ωμέγα-3 ακόρεστα λιπαρά οξέα που μειώνουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται σε γυναίκες με PCOS, όπως είναι τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων ορού, η αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία (Faghfoori et al, 2017).

Στη μελέτη των Kasim-Karakas et al (2004), εξετάστηκε η επίδραση του εμπλουτισμού της διατροφής των γυναικών με PCOS, με καρύδια τα οποία αποτελούν σημαντικές πηγές ωμέγα-3 λιπαρών οξέων όπως είναι το α-λινολενικό οξύ και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων όπως είναι το λινολεϊκό οξύ. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι αυξημένες ποσότητες διαιτητικών ωμέγα-3 και ωμέγα-6 θα ωφελούσαν το μεταβολικό και ορμονικό προφίλ των γυναικών με PCOS. Μετά την περίοδο παρέμβασης των 3 μηνών, παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων της γλυκόζης και των HDL και της ολικής χοληστερόλης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα ανδρογόνα.

4.4 Πρόσληψη υδατανθράκων και PCOS

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν τα οφέλη της δίαιτας με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Αυτή η δίαιτα μπορεί να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ τα τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη ασκούν τα αντίθετα αποτελέσματα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι μια δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη τύπου 2, αντίστασης στην ινσουλίνη και του μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου, του μαστού και των ωοθηκών. Επομένως, φαίνεται ότι ο τύπος πρόσληψης υδατανθράκων έχει πιο σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής υγείας παρά η συνολική ποσότητα που λαμβάνεται (Sacks et al, 2014).

Δύο μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (40% έναντι 55%) σε γυναίκες με PCOS, δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στην απώλεια βάρους καθώς και στα μεταβολικά/ενδοκρινικά προφίλ των συμμετεχόντων (Moran et al, 2003; Stamets et al, 2004). Στη μελέτη των Douglas et al, (2006), συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (43% ενέργεια) και πλούσιας σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (17% ενέργεια) με μια τυπική δίαιτα (χαμηλά λιπαρά και υψηλή σε υδατάνθρακες). Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης μετά από την υιοθέτηση της χαμηλής σε υδατάνθρακες δίαιτας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ή στα επίπεδα των φυλετικών ορμονών.

4.5 Πρόσληψη φυτικών ινών και PCOS

Η πρόσληψη των φυτικών ινών παρουσιάζει ποικίλα οφέλη για την υγεία όπως είναι η καλύτερη λειτουργία του εντέρου καθώς και η αύξηση του κορεσμού και η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης. Οι φυτικές ίνες, επίσης, παίζουν καίριο ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της ινσουλίνης στο αίμα. Ειδικότερα, οι φυτικές ίνες ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης, μετά το γεύμα. Μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες σχετίζεται με αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και με ελάττωση του σωματικού βάρους (Weickert et al, 2018). Στη μελέτη των Cutler et al, (2019), η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών και μαγνησίου συσχετίστηκε με αντίσταση στην ινσουλίνη και έντονο υπερανδρογονισμό σε γυναίκες με PCOS. Ειδικότερα, η πρόσληψη φυτικών ινών σε γυναίκες με PCOS συσχετίστηκε αρνητικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ινσουλίνη νηστείας, την ανοχή στη γλυκόζη, την τεστοστερόνη και τη θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη.

4.6 Πρόσληψη αλκοόλ και PCOS

Η αιθυλική αλκοόλη καταναλώνεται κυρίως μέσω των διαφόρων αλκοολούχων ποτών. Η πρόσληψη αλκοόλ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ποικίλων ασθενειών. Οι αρνητικές επιδράσεις του αλκοόλ, έχουν άμεση σχέση με την συχνή κατανάλωση (> 40 gr για τους άνδρες και >20 gr αλκοόλης για τις γυναίκες, ημερησίως). Σε περιπτώσεις χρόνιας και βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ, αναπτύσσεται η αλκοολική ηπατίτιδα, η οποία αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας και ίκτερου ίκτερο και ηπατική ανεπάρκεια. Η αιθυλική αλκοόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ από ειδικά οξειδωτικά ένζυμα τα οποία την μετατρέπουν σε ακεταλδεϋδη και οξεικό οξύ. Η κατάχρηση του αλκοόλ, σχετίζεται με την εμφάνιση ηπατοπαθειών, παγκρεατίτιδας, καρδιαγγειακών νοσημάτων, νεοπλασιών, σακχαρώδη διαβήτη και νευροψυχιατρικών νοσημάτων (Rehm, 2011).

Σε αντίθεση, η χαμηλή και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με ποικίλα οφέλη. Στη μελέτη των Xi et al, 2017, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με τη μείωση της θνησιμότητας και ειδικά των ποσοστών θνησιμότητας από καρδιαγγειακά

νοσήματα. Η βαριά κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με υψηλή θνησιμότητα λόγω διαφόρων νεοπλασιών. Επίσης, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και με μειωμένα συνολικά ποσοστά θνησιμότητας. Ειδικότερα, η μέτρια κατανάλωση κρασιού, το οποίο περιέχει χαμηλά επίπεδα αλκοόλης και μια τεράστια ποικιλία αντιοξειδωτικών ουσιών όπως είναι οι πολυφαινόλες, έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Chiva-Blanch & Badimon, 2019).

Τα ποσοστά χρήσης αλκοόλ σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία γονιμότητας ποικίλλουν σε διάφορες μελέτες, αλλά φαίνεται να είναι κάπου μεταξύ 26 και 41%. Ωστόσο, η μελέτη της κατανάλωσης αλκοόλ σε ομάδες γυναικών που επιχειρούν να συλλάβουν ή είναι ήδη έγκυες παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις, καθώς οι γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να αναφέρουν με ακρίβεια το επίπεδο κατανάλωσης αλκοόλ, καθώς μπορεί να ντρέπονται ή να αισθάνονται ένοχες για τη χρήση αλκοόλ (Van Heertum & Rossi, 2017).

Αναφορικά με την επίδραση του αλκοόλ στα επίπεδα γονιμότητας και στον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας, μελέτες σε μοντέλα ανθρώπων και ζώων έχουν βρει αλλαγές στην ωορρηξία και στην κανονικότητα του εμμηνορροϊκού κύκλου, παρουσία χρόνιας και παρατεταμένης κατανάλωσης αλκοόλ. Η κατάχρηση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης, τεστοστερόνης και LH, με ή και χωρίς σχετική δυσλειτουργία του εμμηνορροϊκού κύκλου (Schliep et al, 2015). Μια μελέτη αφροαμερικανών γυναικών στο Μίσιγκαν διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που πίνουν τακτικά ποτά δύο ή περισσότερες φορές την εβδομάδα είχαν 26% χαμηλότερα επίπεδα AMH από ό,τι οι γυναίκες που δεν καταναλώνουν υπερβολική ποσότητα αλκοόλ. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι οι γυναίκες που υποφέρουν από αλκοολισμό μπορεί να εμφανίσουν εμμηνόπαυση σε μικρότερη ηλικία (Hawkins Bressler et al, 2016).

Στη μελέτη κοορτής των Eggert et al, (2004), με δείγμα 7,393 Σουηδών γυναικών βρέθηκε εξάρτηση δόσης-αποτελέσματος στη σχέση ανάμεσα στην ποσότητα αλκοόλ που καταναλώνεται και στην πιθανότητα εμφάνισης προβλημάτων υπογονιμότητας. Ειδικότερα, οι γυναίκες με υψηλή κατανάλωση αλκοόλ αναζητούσαν συχνότερα ιατρικές συμβουλές για να αντιμετωπίσουν την υπογονιμότητα, σε σχέση με τις γυναίκες με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Στη μελέτη των Tolstrup et al, (2003), η οποία πραγματοποιήθηκε

στη Δανία, βρέθηκε ότι η κατανάλωση 1–6 ποτών ανά εβδομάδα σε γυναίκες ηλικίας άνω των 30 ετών, σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα υπογονιμότητας.

Στις γυναίκες με PCOS συστήνεται η χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ. Στη μελέτη των Chavarro et al, (2009), η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών δεν συσχετίστηκε με σημαντικές διαταραχές στην ωορρηξία στις γυναίκες με PCOS. Στη μετα-ανάλυση των Schrieks et al, (2015), εντοπίζεται θετική επίδραση της χαμηλής έως μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ στην αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που μπορεί να ωφελήσει τις γυναίκες με PCOS.

4.7 Πρόσληψη καφεΐνης και PCOS

Η καφεΐνη στις γυναίκες με PCOS επηρεάζει την ωορρηξία και την λειτουργία του ωχρού σωματίου, μέσω των αλλαγών που προκαλεί στο ορμονικό τους προφίλ. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση προβλημάτων υπογονιμότητας (Faghfoori et al, 2017).

Στη μελέτη των Cao et al, (2016), στην οποία συμμετείχαν 104 γυναίκες που προσπαθούσαν να μείνουν έγκυες αναφέρεται ότι οι πιθανότητες σύλληψης ήταν χαμηλότερες στις γυναίκες που κατανάλωναν πάνω από μία κούπα καφέ ημερησίως. Στη συστηματική ανασκόπηση των Lyngsø et al, (2017), οι γυναίκες που έπιναν περισσότερο από ένα φλιτζάνι καφέ την ημέρα είχαν τις μισές πιθανότητες να συλλάβουν ανά κύκλο, ενώ η πιθανότητα κύησης μειώθηκε σημαντικά όσο αυξάνονταν η την κατανάλωση καφεΐνης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η πρόσληψη 500 mg καφεΐνης ημερησίως αυξάνει τον κίνδυνο υπογονιμότητας. Επιπλέον, μερικές μελέτες δείχνουν συσχέτιση της πρόσληψης καφεΐνης και του αυξημένου κινδύνου παλίνδρομης κύησης. Ειδικότερα, έχει βρεθεί μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην μέτρια και υψηλή κατανάλωση καφεΐνης και την συχνότητα αυθόρμητων αποβολών και γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος κατά τον τοκετό (Li et al, 2015). Στις γυναίκες με PCOS, συστήνεται η αποφυγή της υψηλής κατανάλωσης καφεΐνης (Faghfoori et al, 2017).

4.8 Διατροφικές συστάσεις σε γυναίκες με PCOS

Αν και περισσότερο από το 50% των γυναικών με PCOS είναι παχύσαρκες, υπάρχουν λίγες μελέτες που διερευνούν τη σύνθεση της διατροφής των γυναικών με PCOS. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και ενέργειας σε γυναίκες με και χωρίς PCOS (Douglas et al., 2006; Wright, et al, 2004). Στην μελέτη των Moran et al, (2013), η διατροφή των γυναικών με PCOS χαρακτηριζόταν από υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών και μικροθρεπτικών συστατικών και χαμηλότερη πρόσληψη τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και κορεσμένα λιπαρά οξέα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Moran et al, 2013). Άλλες μελέτες που συνέκριναν τη διατροφική πρόσληψη σε γυναίκες με PCOS με υγιείς γυναίκες, έχουν αναφέρει υψηλότερες προσλήψεις κορεσμένων λιπαρών οξέων και χαμηλότερες προσλήψεις φυτικών ινών (Douglas et al, 2006; Colombo et al, 2009). Ορισμένες μελέτες κούρτης τεκμηρίωσαν ότι ο αυξημένος κίνδυνος υπογονιμότητας στις γυναίκες με PCOS σχετίζεται με την αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών από ζωικές πηγές, και υδατανθράκων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (Chavarro et al, 2009). Στη μελέτη των Shishehgar et al, (2016), η πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών ήταν παρόμοια στις γυναίκες με PCOS και σε υγιείς γυναίκες (ομάδα ελέγχου). Η ομάδα με τις γυναίκες με PCOS κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και μικρότερες ποσότητες οσπρίων και λαχανικών. Οι γυναίκες με PCOS που κατανάλωναν τις μεγαλύτερες ποσότητες τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και περιφέρεια μέσης.

Στη συγχρονική μελέτη των Badri-Fariman et al, (2021), στην οποία συμμετείχαν 240 υπέρβαρες και παχύσαρκές γυναίκες με και χωρίς PCOS (αναλογία 1:1), από μια κλινική υπογονιμότητας στο Ιράν. Ο επιπολασμός των ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών ήταν 60% στις γυναίκες με PCOS και 30% στις υγιείς γυναίκες. Ο κίνδυνος εμφάνισης PCOS συσχετίστηκε θετικά με διατροφικές συνήθειες δυτικού τύπου, με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό προφίλ και με αυξημένη περιφέρεια μέσης. Σε αντίθεση, ο κίνδυνος εμφάνισης PCOS συσχετίστηκε αρνητικά με μέτρια και υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών ($P < 0.05$). Οι γυναίκες με PCOS είχαν υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, σουκρόζης

και καφεΐνης και χαμηλότερη πρόσληψη των βιταμινών A, B5, B6, B12, C, και D, καλίου, πρωτεϊνών, δοκοσαεξανοϊκού οξέος, καροτενίων, λουτεΐνης, λυκοπενίου, ασβεστίου, σιδήρου, θειαμίνης, ριβοφλαβίνης, νιαστίνης, βιοτίνης, φωσφόρου, μαγνησίου, ψευδαργύρου, χαλκού και φυτικών ινών, συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες ($P < 0.05$).

Σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής θα πρέπει να συνιστώνται σε όλες τις γυναίκες με PCOS για τη μείωση του βάρους, της κεντρικής παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ειδικότερα, οι διατροφικές παρεμβάσεις πρέπει να επιτυγχάνουν συγκεκριμένους στόχους, όπως η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και των μεταβολικών και αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων. Αυτοί οι στόχοι θα μπορούσαν να επιτευχθούν με δίαιτες χαμηλών θερμίδων, με τον περιορισμό της πρόσληψης γλυκόζης και επεξεργασμένων υδατανθράκων και τη μείωση των κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων. Για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι, απαιτείται η τροποποίηση του τρόπου ζωής (Wang et al, 2021). Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες με PCOS δεν λαμβάνουν επαρκείς συμβουλές για τον τρόπο ζωής από τους κλινικούς γιατρούς. Σύμφωνα με μια έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο, λιγότερο από το 50% των διαιτολόγων παρείχαν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη βέλτιστη διατροφική πρόσληψη σε γυναίκες με PCOS (Sharma et al, 2010).

4.9 Μεσογειακή διατροφή και PCOS

Ο όρος “μεσογειακή διατροφή” χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τον Ancel Keys, στη μελέτη των Επτά χωρών. Η συγκεκριμένη μελέτη, η οποία περιελάμβανε δεδομένα από τις χώρες της Ελλάδας, της Ιταλίας, της Ιαπωνίας, των Η.Π.Α, της Ολλανδίας, της Ιαπωνίας, της Φιλανδίας και της Γιουγκοσλαβίας αποτελεί σταθμό στο χώρο της διατροφής καθώς ανέδειξε την αξία του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Keys, 1997). Σύμφωνα με τον Keys, στις χώρες της Μεσογείου καταγράφονται χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα εξαιτίας της υψηλής κατανάλωση του ελαιόλαδου, των φρούτων και των λαχανικών, των δημητριακών και του ψωμιού. Η κλασική απεικόνιση της μεσογειακής διατροφής περιλαμβάνει την μορφή πυραμίδας. Εισήχθηκε πρώτη φορά από τον Walter Willet και τους συνεργάτες του του πανεπιστημίου του Harvard. Η μεσογειακή διατροφή

χαρακτηρίζεται από την αφθονία φυτικών τροφών όπως φρούτα μετά το φαγητό, και λαχανικά ως κύριο ή ως συνοδευτικό πιάτο, καθώς και από την αυξημένη ποσότητα δημητριακών, οσπρίων και ξηρών καρπών. Η βασική πηγή λιπών είναι το ελαιόλαδο. Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων, μέτριες έως χαμηλές ποσότητες πουλερικών και ψαριών, χαμηλές ποσότητες κόκκινου κρέατος και μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού (Willet, 2021).



Εικόνα 1: Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής με τις συνιστώμενες ημερήσιες καταναλώσεις ανά διατροφική ομάδα (Ghisoni et al, 2019).

Η μεσογειακή διατροφική πυραμίδα χωρίζεται σε τρία επίπεδα ανάλογα με την συχνότητα κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων σε εβδομαδιαία και καθημερινή βάση. Στη βάση της μεσογειακής πυραμίδας, τοποθετούνται τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, που καταναλώνονται με μεγάλη συχνότητα και σε υψηλές ποσότητες. Αποτελούν βασικό στοιχείο της μεσογειακής διατροφής, καθώς περιέχουν σημαντικά μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά, ενώ ενισχύουν το αίσθημα κορεσμού. Στα ανώτερα επίπεδα της μεσογειακής διατροφής εντοπίζονται τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες, (ζυμαρικά, ψωμί, ρύζι, καλαμπόκι, προϊόντα ολικής αλέσεως και πατάτες) (Davis et al, 2015). Οι συγκεκριμένες τροφές είναι πλούσιες σε ενέργεια, πρωτεΐνες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και φυτικές ίνες. Ταυτόχρονα, παρέχουν μεγάλη ποικιλία στα γεύματα και βοηθούν στην πρόληψη ποικίλων ασθενειών. Οι φυτικές

ίνες, ενισχύουν την βέλτιστη εντερική λειτουργία, ελαττώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν βιταμίνες και χημικές ενώσεις με υψηλή αντιοξειδωτική δράση όπως η βιταμίνη C, K, E και A, το φυλλικό οξύ, το λυκοπένιο, τις φαινόλες, το σελήνιο, τα φλαβονοειδή και τις στερόλες, και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει συσχετιστεί με καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του εντέρου, καρδιακών προβλημάτων, και σακχαρώδη διαβήτη (D'Alessandro et al, 2019).

Η βασική πηγή λίπους στη μεσογειακή διατροφή προέρχεται από την κατανάλωση ελαιόλαδου. Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο θεωρείται βιοδραστικό τρόφιμο λόγω της υψηλής διατροφικής του αξίας. Το 30-40% των συνολικών ημερησίων θερμίδων αφορά την πρόσληψη λίπους μέσω της κατανάλωσης του ελαιόλαδου. Το ελαιόλαδο πέπτεται εύκολα ενώ περιέχει μια μεγάλη ποικιλία αντιοξειδωτικών ουσιών. Επιπλέον, το ελαιόλαδο προστατεύει τον οργανισμό από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενισχύοντας ταυτόχρονα την δράση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ειδικότερα, στο ελαιόλαδο περιέχονται μονοακόρεστα λιπαρά οξέα όπως είναι το ελαϊκό οξύ που προσφέρει αντιθρομβωτική προστασία αλλά και άλλες θρεπτικές ουσίες όπως είναι η βιταμίνη A και E, οι φυτοστερόλες, τα καροτένια και οι φαινόλες (Mazzocchi et al, 2019).

Στη μεσογειακό πρότυπο διατροφής, συστήνεται η μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν πηγή πρωτεϊνών υψηλής διατροφικής αξίας, βιταμινών και ανόργανων στοιχείων όπως είναι το ασβέστιο και οι βιταμίνες του συμπλέγματος B.. Τα όσπρια πρέπει να καταναλώνονται έως και 2 φορές την εβδομάδα διότι είναι πλούσια σε πληθώρα βιταμινών όπως νιασίνη, φυλλικό οξύ, B6 και βιοτίνη. Τα ψάρια και τα πουλερικά συνιστώνται να καταναλώνονται και 2-4 φορές την εβδομάδα διότι είναι η κύρια πηγή πρωτεϊνών και είναι πλούσια σε σίδηρο. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που προέρχονται από τα λιπαρά ψάρια (σαρδέλες, σκουμπρί, τσιπούρα, ρέγκα, σολομός) μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς έχουν αντιφλεγμονώδεις, αντιαρρυθμικές και αντιαιμοπεταλιακές δράσεις (D'Alessandro et al, 2019).

Στην κορυφή της μεσογειακής διατροφικής πυραμίδας, τοποθετούνται τρόφιμα πλούσια σε ενέργεια, σε υδατάνθρακες και λίπη. Τα τρόφιμα αυτά καταναλώνονται σε χαμηλή συχνότητα και σε μικρές ποσότητες διότι οδηγούν σε αύξηση του σωματικού βάρους. Το κόκκινο κρέας, αν και είναι σημαντική πηγή σιδήρου και πρωτεΐνης υψηλής βιολογικής αξίας βρίσκεται στην κορυφή της μεσογειακής διατροφικής πυραμίδας, καθώς η

κατανάλωση του έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρκίνο του παχέος εντέρου. Τέλος, στη μεσογειακή διατροφή προτείνεται η μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού σε ένα γεύμα καθώς περιέχει ποικίλες αντιοξειδωτικές ουσίες, ταννίνες και φαινόλες (Davis et al, 2015).

Πίνακας 1 : Συχνότητα κατανάλωσης των ομάδων τροφίμων της Μεσογειακής Διατροφής (Davis et al, 2015).

Ομάδες τροφίμων	Συχνότητα κατανάλωσης
Ελαιόλαδο	Σε κάθε γεύμα
Λαχανικά	≥2 μερίδες ανά γεύμα
Φρούτα	1–2 μερίδες ανά γεύμα
Ψωμί και δημητριακά	1–2 μερίδες ανά γεύμα
Όσπρια	≥2 μερίδες εβδομαδιαίως
Ξηροί καρποί	1–2 μερίδες ημερησίως
Θαλασσινά	≥2 μερίδες εβδομαδιαίως
Αυγά	2–4 μερίδες εβδομαδιαίως

Πουλερικά	2 μερίδες εβδομαδιαίως
Γαλακτοκομικά προϊόντα	2 μερίδες ημερησίως
Κόκκινο κρέας	<2 μερίδες εβδομαδιαίως
Γλυκά	<2 μερίδες εβδομαδιαίως
Κόκκινο κρασί	Με μέτρο

Στην μελέτη των Panagiotakos et al, (2005), φαίνεται ότι η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος συσχετίζεται θετικά με υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναίμια και υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος ενώ η αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως έχει προστατευτική επίδραση κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και του καρκίνου. Ειδικά για τις γυναίκες με PCOS, συστήνεται μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (55% θερμίδες), χαμηλά λιπαρά (30% των θερμίδων) με μέση κατανάλωση πρωτεΐνης (15%) συνδυαστικά με τακτική σωματική δραστηριότητα (Faghfoori et al, 2017).

Οι διατροφικές παρεμβάσεις για την διαχείριση του PCOS, οι οποίες βασίζονται στον ενεργειακό περιορισμό και στη μεσογειακή διατροφή, θεωρούνται ότι έχουν ευεργετική επίδραση σε ορισμένες αναπαραγωγικές και μεταβολικές παραμέτρους του νοσήματος, όπως η κανονικότητα της εμμήνου ρύσεως, η αρτηριακή πίεση, η ομοιόσταση της γλυκόζης, το προφίλ λιπιδίων και η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Σε αυτό το πλαίσιο, αρκετά βιομόρια, που βρίσκονται ευρέως σε μεσογειακά τρόφιμα, θεωρούνται ότι είναι υπεύθυνα για τη βελτίωση των συμπτωμάτων του PCOS. Για παράδειγμα, η ρεσβερατρόλη, ένα πολυφαινικό παράγωγο, που βρίσκεται στα σταφύλια, στο κόκκινο κρασί και στα μούρα, μπορεί να κατευνάσει τα υπερανδρογόνα χαρακτηριστικά του PCOS (Mirabelli et al, 2020). Στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Banaszewska et al,

(2016), η καθημερινή χορήγηση ρεσβερατρόλης (1500 mg) είχε σαν αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της τεστοστερόνης και της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης έως και ~23% σε γυναίκες με PCOS σε χρονικό διάστημα τριών μηνών. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης και αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μετά την χορήγηση της ρεσβερατρόλης. Δεδομένου ότι η χρόνια υπερινσουλιναιμία μπορεί να διεγείρει μια υπερβολική παραγωγή ανδρογόνων σε γυναίκες με PCOS, οι αντιανδρογόνες επιδράσεις της ρεσβερατρόλης είναι πιθανώς έμμεσες και οφείλονται στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε αυτούς τους ασθενείς.

Σκοπός της μελέτης των Barrea et al, (2019), ήταν να αξιολογήσει την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, τις διατροφικές συνήθειες και τη σύσταση σώματος σε γυναίκες με PCOS. Στην συγχρονική μελέτη συμμετείχαν 112 γυναίκες με PCOS και 112 υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με PCOS είχαν υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης, ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες ελαιόλαδου, οσπρίων, ψαριών και θαλασσινών και ξηρών καρπών, σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες. Αν και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ενεργειακή πρόσληψη, οι γυναίκες με PCOS κατανάλωσαν μικρότερες ποσότητες σύνθετων υδατανθράκων, φυτικών ινών, μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και μεγαλύτερες ποσότητες απλών υδατανθράκων, ολικού λίπους και κορεσμένων λιπαρών οξέων, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, τα επίπεδα τεστοστερόνης συσχετίστηκαν αρνητικά με το σκορ προσκόλλησης στην μεσογειακή διατροφή ($p < 0.001$), με την κατανάλωση πρωτεΐνης ($p = 0.005$), σύνθετων υδατανθράκων ($p < 0.001$), φυτικών ινών ($p < 0.001$), μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ($p < 0.001$), n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ($p = 0.001$). Στη συγκεκριμένη μελέτη, αναδείχτηκε μια άμεση συσχέτιση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή με την κλινική σοβαρότητα του PCOS.

Στη μελέτη των Molendijk et al, (2019) βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην υιοθέτηση μια διατροφής δυτικού τύπου η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, σακχάρων και κόκκινου κρέατος και χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και σε διαταραχές στο εντερικό επιθηλιακό φραγμό και το εντερικό μικροβίωμα, γεγονός που οδηγεί σε μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Η μεσογειακή διατροφή, μπορεί να βελτιώσει του δείκτες φλεγμονής, την ωοθηκική λειτουργία, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον υπερανδρογονισμό, σε ασθενείς με PCOS (Kazemi et al, 2020).



5^ο Κεφάλαιο: Συμπεράσματα- Συζήτηση

Το PCOS συνιστά μια συχνή ενδοκρινοπάθεια των εφήβων κοριτσιών και των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η συμπτωματολογία του ποικίλει και σχετίζεται με διαταραχές σε μεταβολικό, ενδοκρινολογικό και αναπαραγωγικό επίπεδο. Περιλαμβάνει εκδηλώσεις όπως είναι η υπερτρίχωση, η ακμή, η αλωπεκία, η αμμηνόρροια, η αδυναμία ωορρηξίας και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Το PCOS, εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιων προβλημάτων όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπογονιμότητα και η αδυναμία τεκνοποίησης (Witchel et al, 2019).

Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με PCOS, είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Για αυτό το λόγο, η αλλαγή του τρόπου ζωής των ασθενών με PCOS, και ειδικά η διατροφική παρέμβαση είναι καίριας σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση του συγκεκριμένου συνδρόμου. (Moran et al, 2013; Faghfoori et al, 2017).

Η απώλεια βάρους μπορεί να βοηθήσει σε σημαντικό βαθμό στην βελτίωση των κλινικών, μεταβολικών και ενδοκρινολογικών συμπτωμάτων του PCOS. Η διατήρηση της απώλειας βάρους εξασφαλίζει και την διάρκεια της βελτιωμένης εικόνας της ασθενούς με PCOS. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναδεικνύεται η ανάγκη διενέργειας επιπρόσθετων μελετών για τη αξιολόγηση των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών στην βελτίωση του μεταβολικού και ενδοκρινολογικού προφίλ των ασθενών με PCOS. Οι καπνιστικές συνήθειες, η κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης επηρεάζουν αρνητικά τις διαφορετικές παραμέτρους του PCOS (Faghfoori et al, 2017). Η προσκόλληση στην χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής ο οποίος θα χαρακτηρίζεται από καλές διατροφικές συνήθειες και μέτρια σωματική άσκηση αποτελούν τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του PCOS, στις γυναίκες που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας (Barrea et al, 2021)

Η μεσογειακή διατροφή βασίζεται στην τακτική κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών, υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, φυτικών ινών, βιταμινών, αντιοξειδωτικών και μέτριας πρόσληψης ζωικής πρωτεΐνης. Η υιοθέτηση του μεσογειακού διατροφικού προτύπου μπορεί να μειώσει τα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη και τα επίπεδα

ανδρογόνων στο αίμα ενώ βοηθά στην απώλεια βάρους των γυναικών με PCOS και στην βελτίωση αναπαραγωγικών και μεταβολικών συμπτωμάτων του συνδρόμου (Orio et al, 2015; Barrea et al, 2019). Μεγάλο ποσοστό των γυναικών με PCOS μπορεί να τεκνοποιήσει χάρη στην κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή που είναι διαθέσιμη. Ωστόσο, η βελτίωση των κλινικών παραμέτρων του PCOS μέσω της διατροφικής παρέμβασης μπορεί να εξασφαλίζει αυξημένες πιθανότητες σύλληψης (Piedade et al, 2021).

Βιβλιογραφία

- Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive biology and endocrinology : RB & E*, 13, 37. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>
- Ahmad, A., Ahmed, A., & Patrizio, P. (2013). Cystic fibrosis and fertility. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 25(3), 167–172. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835f1745>
- Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*: X, 3, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>
- Al Chami, A., & Saridogan, E. (2017). Endometrial Polyps and Subfertility. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 67(1), 9–14. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0929-4>
- Alahmar A. T. (2019). Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. *Journal of human reproductive sciences*, 12(1), 4–18. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_150_18
- Alizadeh, M., Karandish, M., Asghari Jafarabadi, M., Heidari, L., Nikbakht, R., Babaahmadi Rezaei, H., & Mousavi, R. (2021). Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In *Nutrition & Metabolism* (Vol. 18, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00586-9>
- Almawi, W. Y., Hubail, B., Arekat, D. Z., Al-Farsi, S. M., Al-Kindi, S. K., Arekat, M. R., Mahmood, N., & Madan, S. (2015). Leutinizing hormone/choriogonadotropin receptor and follicle stimulating hormone receptor gene variants in polycystic ovary syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(4), 607–614. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0427-0>

- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., Witchel, S. F., & Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*, 91(2), 456–488. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
- Babakhanzadeh, E., Nazari, M., Ghasemifar, S., & Khodadadian, A. (2020). Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *International journal of general medicine*, 13, 29–41. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S241099>
- Badri-Fariman, M., Naeini, A. A., Mirzaei, K., Moeini, A., Hosseini, M., Bagheri, S. E., & Daneshi-Maskooni, M. (2021). Association between the food security status and dietary patterns with polycystic ovary syndrome (PCOS) in overweight and obese Iranian women: a case-control study. *Journal of ovarian research*, 14(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00890-1>
- Banaszewska, B., Wrotyńska-Barczyńska, J., Spaczynski, R. Z., Pawelczyk, L., & Duleba, A. J. (2016). Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(11), 4322–4328. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1858>
- Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O., & Franks, S. (2019). Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clinical medicine insights. Reproductive health*, 13, 1179558119874042. <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>
- Barrea, L., Arnone, A., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Laudisio, D., Salzano, C., Pugliese, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*, 11(10), 2278. <https://doi.org/10.3390/nu11102278>
- Barrea, L., Arnone, A., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Laudisio, D., Salzano, C., Pugliese, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*, 11(10), 2278. <https://doi.org/10.3390/nu11102278>

- Barrea, L., Frias-Toral, E., Verde, L., Ceriani, F., Cucalón, G., Garcia-Velasquez, E., Moretti, D., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2021). PCOS and nutritional approaches: Differences between lean and obese phenotype. *Metabolism open*, 12, 100123. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100123>
- Baskaran, S., Finelli, R., Agarwal, A., & Henkel, R. (2021). Diagnostic value of routine semen analysis in clinical andrology. *Andrologia*, 53(2), e13614. <https://doi.org/10.1111/and.13614>
- Benksim, A., Elkhoudri, N., Addi, R. A., Baali, A., & Cherkaoui, M. (2018). Difference between Primary and Secondary Infertility in Morocco: Frequencies and Associated Factors. *International journal of fertility & sterility*, 12(2), 142–146. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5188>
- Bhatt, R., & Hogg, C. (2020). Primary ciliary dyskinesia: a major player in a bigger game. *Breathe (Sheffield, England)*, 16(2), 200047. <https://doi.org/10.1183/20734735.0047-2020>
- Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E., & Yildiz, B. O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 31(12), 2841–2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
- Bulsara, J., Patel, P., Soni, A., & Acharya, S. (2021). A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*, 3, 100085.
- Cao, H., Ren, J., Feng, X., Yang, G., & Liu, J. (2016). Is caffeine intake a risk factor leading to infertility? A protocol of an epidemiological systematic review of controlled clinical studies. *Systematic reviews*, 5, 45. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0221-9>
- Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., & Lello, S. (2015). Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(7), 506–510. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>
- Carlson, BM. (2016). Ανθρώπινη Εμβρυολογία και Αναπτυξιακή Βιολογία (5η έκδοση) Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. Επιμέλεια: Ε. Πέτρου-Παπαδάκη, Γ. Τζανακάκης.

- Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2009). A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European journal of clinical nutrition*, 63(1), 78–86. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602904>
- Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2009). Caffeinated and alcoholic beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 20(3), 374–381. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819d68cc>
- Chavarro, J. E., Toth, T. L., Sadio, S. M., & Hauser, R. (2008). Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(11), 2584–2590. <https://doi.org/10.1093/humrep/den243>
- Chiu, Y. H., Chavarro, J. E., & Souter, I. (2018b). Diet and female fertility: doctor, what should I eat?. *Fertility and sterility*, 110(4), 560–569. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.027>
- Chiu, Y. H., Karmon, A. E., Gaskins, A. J., Arvizu, M., Williams, P. L., Souter, I., Rueda, B. R., Hauser, R., Chavarro, J. E., & EARTH Study Team (2018a). Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(1), 156–165. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex335>
- Chiva-Blanch, G., & Badimon, L. (2019). Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*, 12(1), 108. <https://doi.org/10.3390/nu12010108>
- Codner, E., Soto, N., Lopez, P., Trejo, L., Avila, A., Eyzaguirre, F. C., Iniguez, G., & Cassorla, F. (2006). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(6), 2250–2256. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0108>
- Colombo, O., Pinelli, G., Comelli, M., Marchetti, P., Sieri, S., Brighenti, F., Nappi, R. E., & Tagliabue, A. (2009). Dietary intakes in infertile women a pilot study. *Nutrition journal*, 8, 53. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-8-53>

- Cree-Green, M., Rahat, H., Newcomer, B. R., Bergman, B. C., Brown, M. S., Coe, G. V., Newnes, L., Garcia-Reyes, Y., Bacon, S., Thurston, J. E., Pyle, L., Scherzinger, A., & Nadeau, K. J. (2017). Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Mitochondria Dysfunction in Nonobese Girls With Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*, 1(7), 931–944. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00192>
- Cutler, D. A., Pride, S. M., & Cheung, A. P. (2019). Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study. *Food science & nutrition*, 7(4), 1426–1437. <https://doi.org/10.1002/fsn3.977>
- Dahan, M. H., & Reaven, G. (2019). Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 64(3), 685–689. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01899-9>
- D'Alessandro, A., Lampignano, L., & De Pergola, G. (2019). Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. A Systematic Review of Prospective Studies to Derive Serving Sizes. *Nutrients*, 11(6), 1296. <https://doi.org/10.3390/nu11061296>
- Datta, J., Palmer, M. J., Tanton, C., Gibson, L. J., Jones, K. G., Macdowall, W., Glasier, A., Sonnenberg, P., Field, N., Mercer, C. H., Johnson, A. M., & Wellings, K. (2016). Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Human reproduction (Oxford, England)*, 31(9), 2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*, 7(11), 9139–9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*, 7(11), 9139–9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
- de Zegher, F., Lopez-Bermejo, A., & Ibáñez, L. (2009). Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 20(9), 418–423. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.06.003>

- Della Corte, L., Foreste, V., Barra, F., Gustavino, C., Alessandri, F., Centurioni, M. G., Ferrero, S., Bifulco, G., & Giampaolino, P. (2020). Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Expert opinion on investigational drugs*, 29(8), 819–830. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1781815>
- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*, 33(6), 981–1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., Zapanti, E. D., & Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(11), 4006–4011. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6148>
- Ding, G. L., Liu, Y., Liu, M. E., Pan, J. X., Guo, M. X., Sheng, J. Z., & Huang, H. F. (2015). The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian journal of andrology*, 17(6), 948–953. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150844>
- Douglas, C. C., Gower, B. A., Darnell, B. E., Ovalle, F., Oster, R. A., & Azziz, R. (2006). Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 85(3), 679–688. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.045>
- Douglas, C. C., Norris, L. E., Oster, R. A., Darnell, B. E., Azziz, R., & Gower, B. A. (2006). Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertility and sterility*, 86(2), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.054>
- Eggert, J., Theobald, H., & Engfeldt, P. (2004). Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertility and sterility*, 81(2), 379–383. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.018>
- El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L. H., Mirza, F. G., & Daoud, G. (2016). Polycystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Frontiers in physiology*, 7, 124. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00124>

- Elhussein, O. G., Ahmed, M. A., Suliman, S. O., Yahya, L. I., & Adam, I. (2019). Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertility research and practice*, 5, 7. <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0060-1>
- Escobar-Morreale H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Escobar-Morreale, H. F., Roldán, B., Barrio, R., Alonso, M., Sancho, J., de la Calle, H., & García-Robles, R. (2000). High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(11), 4182–4187. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6931>
- Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnoush, M., & Goodarzi, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S429–S432. doi:10.1016/j.dsx.2017.03.030
- Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnoush, M., & Goodarzi, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & metabolic syndrome*, 11 Suppl 1, S429–S432. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>
- Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnoush, M., & Goodarzi, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S429–S432. doi:10.1016/j.dsx.2017.03.030
- Ferlin, A., & Foresta, C. (2020). Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1644. <https://doi.org/10.3390/jcm9061644>
- Fernandez, R. C., Marino, J. L., Varcoe, T. J., Davis, S., Moran, L. J., Rumbold, A. R., Brown, H. M., Whitrow, M. J., Davies, M. J., & Moore, V. M. (2016). Fixed or Rotating Night Shift Work Undertaken by Women: Implications for Fertility and Miscarriage. *Seminars in reproductive medicine*, 34(2), 74–82. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571354>

- Fraietta, R., Zylberstejn, D. S., & Esteves, S. C. (2013). Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 68 Suppl 1(Suppl 1), 81–88. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(sup01\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(sup01)09)
- Franik, G., Bizoń, A., Włoch, S., Kowalczyk, K., Biernacka-Bartnik, A., & Madej, P. (2018). Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*, 22(14), 4411–4418. https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15491
- Franik, S., Eltrop, S. M., Kremer, J. A., Kiesel, L., & Farquhar, C. (2018). Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD010287. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010287.pub3>
- Franks, S., & Hardy, K. (2018). Androgen Action in the Ovary. *Frontiers in endocrinology*, 9, 452. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00452>
- Gambineri, A., Patton, L., Altieri, P., Pagotto, U., Pizzi, C., Manzoli, L., & Pasquali, R. (2012). Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes*, 61(9), 2369–2374. <https://doi.org/10.2337/db11-1360>
- Gaskins, A. J., & Chavarro, J. E. (2018). Diet and fertility: a review. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(4), 379–389. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>
- George, J. T., Kakkar, R., Marshall, J., Scott, M. L., Finkelman, R. D., Ho, T. W., Veldhuis, J., Skorupskaite, K., Anderson, R. A., McIntosh, S., & Webber, L. (2016). Neurokinin B Receptor Antagonism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(11), 4313–4321. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1202>
- Ghisoni, E., Casalone, V., Giannone, G., Mittica, G., Tuninetti, V., & Valabrega, G. (2019). Role of Mediterranean diet in preventing platinum based gastrointestinal toxicity in gynecological malignancies: A single Institution experience. *World journal of clinical oncology*, 10(12), 391–401. <https://doi.org/10.5306/wjco.v10.i12.391>

- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., Carmina, E., American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), & Androgen Excess and PCOS Society (AES) (2015). American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--PART 1. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(11), 1291–1300. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
- Grundy S. M. (2016). Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 64(6), 1082–1086. <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000155>
- Guo, D., Li, S., Behr, B., & Eisenberg, M. L. (2017). Hypertension and Male Fertility. *The world journal of men's health*, 35(2), 59–64. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2017.35.2.59>
- Hammiche, F., Vujkovic, M., Wijburg, W., de Vries, J. H., Macklon, N. S., Laven, J. S., & Steegers-Theunissen, R. P. (2011). Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertility and sterility*, 95(5), 1820–1823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.021>
- Hart R. J. (2016). Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiological reviews*, 96(3), 873–909. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2015>
- Hawkins Bressler, L., & Steiner, A. (2018). Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 25(6), 385–390. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000440>
- Hawkins Bressler, L., Bernardi, L. A., De Chavez, P. J., Baird, D. D., Carnethon, M. R., & Marsh, E. E. (2016). Alcohol, cigarette smoking, and ovarian reserve in reproductive-age African-American women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 758.e1–758.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.012>

- Holesh, J. E., Bass, A. N., & Lord, M. (2021). *Physiology, Ovulation*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673–689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Hu, A. C., Chapman, L. W., & Mesinkovska, N. A. (2019). The efficacy and use of finasteride in women: a systematic review. *International journal of dermatology*, 58(7), 759–776. <https://doi.org/10.1111/ijd.14370>
- Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*, 21(4), 411–426. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>
- Ishizuka B. (2021). Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Frontiers in endocrinology*, 12, 626924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>
- Japur, C. C., Diez-Garcia, R. W., de Oliveira Penaforte, F. R., das Graças Pena, G., de Araújo, L. B., & de Sá, M. F. S. (2019). Insulin, ghrelin and early return of hunger in women with obesity and polycystic ovary syndrome. In *Physiology & Behavior* (Vol. 206, pp. 252–258). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.03.013>
- Jin, P., & Xie, Y. (2017). Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(4), 272–277. doi:10.1080/09513590.2017.139584
- Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., & Boyle, J. (2015). Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *Journal of women's health* (2002), 24(4), 299–307. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5000>
- Johnson N. P. (2014). Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Annals of translational medicine*, 2(6), 56. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15>
- Kamath, A., Shivaprakash, P., Adhikari, P., Up, R., Hn, G., & Padubidri, J. R. (2013). Acanthosis Nigricansin PCOS Patients and Its Relation with Type 2

Diabetes Mellitus and Body Mass at a Tertiary Care Hospital in Southern India. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 7(2), 317–319. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4930.2756>

- Kanamarlapudi, V., Gordon, U. D., & López Bernal, A. (2016). Luteinizing hormone/chorionic gonadotrophin receptor overexpressed in granulosa cells from polycystic ovary syndrome ovaries is functionally active. *Reproductive biomedicine online*, 32(6), 635–641. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.03.003>
- Kasim-Karakas, S. E., Almario, R. U., Gregory, L., Wong, R., Todd, H., & Lasley, B. L. (2004). Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(2), 615–620. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030666>
- Kataoka, J., Tassone, E. C., Misso, M., Joham, A. E., Stener-Victorin, E., Teede, H., & Moran, L. J. (2017). Weight Management Interventions in Women with and without PCOS: A Systematic Review. *Nutrients*, 9(9), 996. <https://doi.org/10.3390/nu9090996>
- Kazemi, M., Jarrett, B. Y., Vanden Brink, H., Lin, A. W., Hoeger, K. M., Spandorfer, S. D., & Lujan, M. E. (2020). Obesity, Insulin Resistance, and Hyperandrogenism Mediate the Link between Poor Diet Quality and Ovarian Dysmorphology in Reproductive-Aged Women. *Nutrients*, 12(7), 1953. <https://doi.org/10.3390/nu12071953>
- Keys, A. (1997). Coronary heart disease in seven countries. *Nutrition*, 13(3), 249–253. doi:10.1016/s0899-9007(96)00410-8
- Khizroeva, J., Nalli, C., Bitsadze, V., Lojacono, A., Zatti, S., Andreoli, L., Tincani, A., Shoenfeld, Y., & Makatsariya, A. (2019). Infertility in women with systemic autoimmune diseases. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 33(6), 101369. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101369>
- Khomami, M. B., Tehrani, F. R., Hashemi, S., Farahmand, M., & Azizi, F. (2015). Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PloS one*, 10(4), e0123608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123608>

- Kinyua, A.W., Doan, K.V., Yang, D.J (2018). Insulin Regulates Adrenal Steroidogenesis by Stabilizing SF-1 Activity. *Sci Rep* 8, 5025 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23298-2>
- Kotlyar, A. M., & Seifer, D. B. (2021). Ethnicity/Race and Age-Specific Variations of Serum AMH in Women-A Review. *Frontiers in endocrinology*, 11, 593216. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.593216>
- Kyrkou, G., Trakakis, E., Attilakos, A., Panagopoulos, P., Chrelias, C., Papadimitriou, A., Vaggopoulos, V., Alexiou, E., Mastorakos, G., Lykeridou, A., Kassanos, D., Papaevangelou, V., & Papantoniou, N. (2016). Metabolic syndrome in Greek women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and associations with body mass index. A prospective controlled study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 293(4), 915–923. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3964-y>
- Lane D. E. (2006). Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical & gynecological survey*, 61(2), 125–135. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000197817.93201.04>
- Lashen H. (2010). Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 1(3), 117–128. <https://doi.org/10.1177/2042018810380215>
- Lerchbaum, E., Schwetz, V., Rabe, T., Giuliani, A., & Obermayer-Pietsch, B. (2014). Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PloS one*, 9(10), e108263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108263>
- Li, J., Zhao, H., Song, J. M., Zhang, J., Tang, Y. L., & Xin, C. M. (2015). A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 130(2), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.033>
- Lim, S. S., Hutchison, S. K., Van Ryswyk, E., Norman, R. J., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2019). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome.

The Cochrane database of systematic reviews, 3(3), CD007506.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4>

- Lim, S. S., Kakoly, N. S., Tan, J., Fitzgerald, G., Bahri Khomami, M., Joham, A. E., Cooray, S. D., Misso, M. L., Norman, R. J., Harrison, C. L., Ranasinha, S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2019). Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(2), 339–352. <https://doi.org/10.1111/obr.12762>
- Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*, 91(5), 308–314.
- Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 106(1), 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
- Lyngsø, J., Ramlau-Hansen, C. H., Bay, B., Ingerslev, H. J., Hulman, A., & Kesmodel, U. S. (2017). Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clinical epidemiology*, 9, 699–719. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S146496>
- Malini, N. A., & Roy George, K. (2018). Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) - Clinical based case control study. *General and comparative endocrinology*, 260, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.12.007>
- Marangoni, F., Cetin, I., Verduci, E., Canzone, G., Giovannini, M., Scollo, P., ... Poli, A. (2016). Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*, 8(10), 629. doi:10.3390/nu8100629
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>

- Mazzocchi, A., Leone, L., Agostoni, C., & Pali-Schöll, I. (2019). The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter?. *Nutrients*, 11(12), 2941. <https://doi.org/10.3390/nu11122941>
- Mbi, MK, Wadhwa, R. (2021). Clomiphene. [Updated 2021 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559292/>
- Mena, G. P., Mielke, G. I., & Brown, W. J. (2019). The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 25(5), 541–563. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz013>
- Messina M. (2016). Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*, 8(12), 754. <https://doi.org/10.3390/nu8120754>
- Meurer, L. N., Kroll, A. P., Jamieson, B., & Yousefi, P. (2006). Clinical inquiries. What is the best way to diagnose polycystic ovarian syndrome?. *The Journal of family practice*, 55(4), 351–354.
- Miazgowski, T., Martopullo, I., Widecka, J., Miazgowski, B., & Brodowska, A. (2019). National and regional trends in the prevalence of polycystic ovary syndrome since 1990 within Europe: the modeled estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Archives of medical science : AMS*, 17(2), 343–351. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.87112>
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal reproduction science*, 124(3-4), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>
- Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., Russo, D., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2020). Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>
- Mohseni, M., Sung, S., Takov, V. (2020). Chlamydia. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537286/>

- Moini Jazani, A., Nasimi Doost Azgomi, H., Nasimi Doost Azgomi, A., & Nasimi Doost Azgomi, R. (2019). A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 27(2), 863–877. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00312-0>
- Molendijk, I., van der Marel, S., & Maljaars, P. (2019). Towards a Food Pharmacy: Immunologic Modulation through Diet. *Nutrients*, 11(6), 1239. <https://doi.org/10.3390/nu11061239>
- Moran, L. J., Hutchison, S. K., Norman, R. J., & Teede, H. J. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD007506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub3>
- Moran, L. J., Ko, H., Misso, M., Marsh, K., Noakes, M., Talbot, M., Frearson, M., Thondan, M., Stepto, N., & Teede, H. J. (2013). Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(4), 520–545. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.11.018>
- Moran, L. J., Ko, H., Misso, M., Marsh, K., Noakes, M., Talbot, M., Frearson, M., Thondan, M., Stepto, N., & Teede, H. J. (2013). Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(4), 520–545. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.11.018>
- Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Tomlinson, L., Galletly, C., & Norman, R. J. (2003). Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(2), 812–819. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020815>
- Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Tomlinson, L., Galletly, C., & Norman, R. J. (2003). Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(2), 812–819. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020815>

- Moran, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Wittert, G. A., Tomlinson, L., Galletly, C., Luscombe, N. D., & Norman, R. J. (2004). Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(7), 3337–3344. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031583>
- Moran, L. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., McNaughton, S. A., Brown, W. J., & Teede, H. J. (2013). The contribution of diet, physical activity and sedentary behaviour to body mass index in women with and without polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 28(8), 2276–2283. <https://doi.org/10.1093/humrep/det256>
- Mu, L., Zhao, Y., Li, R., Lai, Y., & Qiao, J. (2018). Metabolic characteristics of normal weight central obesity phenotype polycystic ovary syndrome women: a large-scale national epidemiological survey. *Reproductive biomedicine online*, 37(4), 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.007>
- Naehrig, S., Chao, C. M., & Naehrlich, L. (2017). Cystic Fibrosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(33-34), 564–574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0564>
- National Survey of Family Growth (NSFG) (2018). Prevalence of Infertility and Its Treatment Among Women US Pharm 43(9):14.
- Nisenblat, V., & Norman, R. J. (2009). Androgens and polycystic ovary syndrome. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 16(3), 224–231. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832afd4d>
- Orio, F., Muscogiuri, G., & Palomba, S. (2015). Could the Mediterranean diet be effective in women with polycystic ovary syndrome? A proof of concept. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(8), 974–974. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.53>
- Panagiotakos, D. B., Tzima, N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Papakonstantinou, E., Zampelas, A., & Stefanadis, C. (2005). The relationship between dietary habits, blood glucose and insulin levels among people without cardiovascular disease and type 2 diabetes; the ATTICA study. *The review of diabetic studies : RDS*, 2(4), 208–215. <https://doi.org/10.1900/RDS.2005.2.208>

- Pasquali R. (2018). Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers of hormone research*, 49, 114–130. <https://doi.org/10.1159/000485995>
- PDQ Screening and Prevention Editorial Board. (2019). Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Screening (PDQ®): Patient Version. 2019 Mar 29. In: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Ανακτήθηκε στις 10/6/2021 από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66055/>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Piedade, K. C., Spencer, H., Persani, L., & Nelson, L. M. (2021). Optimizing Fertility in Primary Ovarian Insufficiency: Case Report and Literature Review. *Frontiers in genetics*, 12, 676262. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.676262>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2018). Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 110(4), 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.016>
- Quinn, M., Shinkai, K., Pasch, L., Kuzmich, L., Cedars, M., & Huddleston, H. (2014). Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertility and sterility*, 101(4), 1129–1134. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.003>
- Rehm J. (2011). The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(2), 135–143.
- Romualdi, D., Versace, V., Tagliaferri, V., De Cicco, S., Immediata, V., Apa, R., Guido, M., & Lanzone, A. (2019). The resting metabolic rate in women with polycystic ovary syndrome and its relation to the hormonal milieu, insulin metabolism, and body fat distribution: a cohort study. In *Journal of*

Endocrinological Investigation (Vol. 42, Issue 9, pp. 1089–1097). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01029-2>

- Rondanelli, M., Infantino, V., Riva, A., Petrangolini, G., Faliva, M. A., Peroni, G., Naso, M., Nichetti, M., Spadaccini, D., Gasparri, C., & Perna, S. (2020). Polycystic ovary syndrome management: a review of the possible amazing role of berberine. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301(1), 53–60. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05450-4>
- Rossi, B. V., Abusief, M., & Missmer, S. A. (2014). Modifiable Risk Factors and Infertility: What are the Connections?. *American journal of lifestyle medicine*, 10(4), 220–231. <https://doi.org/10.1177/1559827614558020>
- Rudmann, D. G., & Foley, G. L. (2018). Female Reproductive System. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*, 517–545. doi:10.1016/b978-0-12-809841-7.00018-6
- Russell, D. L., & Robker, R. L. (2007). Molecular mechanisms of ovulation: coordination through the cumulus complex. *Human Reproduction Update*, 13(3), 289–312. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml062>
- Ryan, G. E., Malik, S., & Mellon, P. L. (2018). Antiandrogen Treatment Ameliorates Reproductive and Metabolic Phenotypes in the Letrozole-Induced Mouse Model of PCOS. *Endocrinology*, 159(4), 1734–1747. <https://doi.org/10.1210/en.2017-03218>
- Sacks, F. M., Carey, V. J., Anderson, C. A., Miller, E. R., 3rd, Copeland, T., Charleston, J., Harshfield, B. J., Laranjo, N., McCarron, P., Swain, J., White, K., Yee, K., & Appel, L. J. (2014). Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA*, 312(23), 2531–2541. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16658>
- Saha, L., Kaur, S., & Saha, P. K. (2012). Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome--an update. *Fundamental & clinical pharmacology*, 26(1), 54–62. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00916.x>
- Schaefer, E., & Nock, D. (2019). The Impact of Preconceptional Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clinical medicine insights*.

Women's health, 12, 1179562X19843868.
<https://doi.org/10.1177/1179562X19843868>

- Schliep, K. C., Zarek, S. M., Schisterman, E. F., Wactawski-Wende, J., Trevisan, M., Sjaarda, L. A., Perkins, N. J., & Mumford, S. L. (2015). Alcohol intake, reproductive hormones, and menstrual cycle function: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 102(4), 933–942. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.102160>
- Schrieks, I. C., Heil, A. L., Hendriks, H. F., Mukamal, K. J., & Beulens, J. W. (2015). The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes care*, 38(4), 723–732. <https://doi.org/10.2337/dc14-1556>
- Sharma, A., Walker, D. M., & Atiomo, W. (2010). National survey on management of weight reduction in PCOS women in the United Kingdom. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 152(2), 181–185. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.07.015>
- Shen, L., Wang, Q., Huang, W., Wang, Q., Yuan, Q., Huang, Y., & Lei, H. (2011). High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility*, 95(8), 2722–4.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.067>
- Shishehgar, F., Ramezani Tehrani, F., Mirmiran, P., Hajian, S., Baghestani, A. R., & Moslehi, N. (2016). Comparison of Dietary Intake between Polycystic Ovary Syndrome Women and Controls. *Global journal of health science*, 8(9), 54801. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n9p302>
- Showell, M. G., Brown, J., Clarke, J., & Hart, R. J. (2013). Antioxidants for female subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8), CD007807. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.pub2>
- Silvestris, E., Lovero, D., & Palmirotta, R. (2019). Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Frontiers in endocrinology*, 10, 346. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00346>
- Sørensen, L. B., Søe, M., Halkier, K. H., Stigsby, B., & Astrup, A. (2012). Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary

- syndrome. In *The American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 95, Issue 1, pp. 39–48). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.020693>
- Souter, I., Baltagi, L. M., Toth, T. L., & Petrozza, J. C. (2010). Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertility and sterility*, 94(3), 1159–1162. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.017>
 - Springer, C, Salen, P. Gonorrhoea. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558903/>
 - Stamets, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., & Legro, R. S. (2004). A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(3), 630–637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.023>
 - Stankiewicz, M., & Norman, R. (2006). Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*, 66(7), 903–912. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666070-00002>
 - Stepto, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F., & Teede, H. J. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Human reproduction* (Oxford, England), 28(3), 777–784. <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>
 - Sun, H., Gong, T. T., Jiang, Y. T., Zhang, S., Zhao, Y. H., & Wu, Q. J. (2019). Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*, 11(23), 10952–10991. <https://doi.org/10.18632/aging.102497>
 - Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 96, Issue 6, pp. 659–667). Wiley. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>

- Tehraninejad, E. S., Nasiri, R., Rashidi, B., Haghollahi, F., & Ataie, M. (2010). Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOs patients. *Archives of gynecology and obstetrics*, 282(3), 319–325. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1429-x>
- Thoma, M., Fledderjohann, J., Cox, C., & Kantum Adageba, R. (2021). Biological and Social Aspects of Human Infertility: A Global Perspective. In *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190632366.013.184>
- Thomas, D. D., Corkey, B. E., Istfan, N. W., & Apovian, C. M. (2019). Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *Journal of the Endocrine Society*, 3(9), 1727–1747. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00065>
- Tolstrup, J. S., Kjaer, S. K., Holst, C., Sharif, H., Munk, C., Osler, M., Schmidt, L., Andersen, A. M., & Grønbaek, M. (2003). Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 82(8), 744–749. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2003.00164.x>
- Van Heertum, K., & Rossi, B. (2017). Alcohol and fertility: how much is too much?. *Fertility research and practice*, 3, 10. <https://doi.org/10.1186/s40738-017-0037-x>
- Van Heertum, K., & Rossi, B. (2017). Alcohol and fertility: how much is too much?. *Fertility research and practice*, 3, 10. <https://doi.org/10.1186/s40738-017-0037-x>
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, 62, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Vander, A. et al, (2011). *Φυσιολογία του Ανθρώπου*. Τόμος II. 8η έκδοση. Αθήνα. Εκδόσεις: Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Waanbah, B. D., Joseph, T., Rebekah, G., Kunjummen, A. T., & Kamath, M. S. (2021). Letrozole as first-line drug for ovulation induction in treatment-naïve infertile polycystic ovarian syndrome women. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 47(10), 3583–3589. <https://doi.org/10.1111/jog.14926>

- Walker, M.H, Tobler, K.J. (2021). Female Infertility. [Updated 2021 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>
- Wallace, I. R., McKinley, M. C., Bell, P. M., & Hunter, S. J. (2013). Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical endocrinology*, 78(3), 321–329. <https://doi.org/10.1111/cen.12086>
- Wang, R., & Mol, B. W. (2017). The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria?. *Human reproduction (Oxford, England)*, 32(2), 261–264. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew287>
- Wang, Z., Groen, H., Cantineau, A., van Elten, T. M., Karsten, M., van Oers, A. M., Mol, B., Roseboom, T. J., & Hoek, A. (2021). Dietary Intake, Eating Behavior, Physical Activity, and Quality of Life in Infertile Women with PCOS and Obesity Compared with Non-PCOS Obese Controls. *Nutrients*, 13(10), 3526. <https://doi.org/10.3390/nu13103526>
- Wdowiak, A., Bień, A., Iwanowicz-Palus, G., Makara-Studzińska, M., & Bojar, I. (2017). Impact of emotional disorders on semen quality in men treated for infertility. *Neuro endocrinology letters*, 38(1), 50–58.
- Weickert, M. O., & Pfeiffer, A. (2018). Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *The Journal of nutrition*, 148(1), 7–12. <https://doi.org/10.1093/jn/nxx008>
- West, S., Lashen, H., Bloigu, A., Franks, S., Puukka, K., Ruukonen, A., Järvelin, M. R., Tapanainen, J. S., & Morin-Papunen, L. (2014). Irregular menstruation and hyperandrogenaemia in adolescence are associated with polycystic ovary syndrome and infertility in later life: Northern Finland Birth Cohort 1986 study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(10), 2339–2351. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu200>
- WHO (World Health Organization). Infertility. Ανακτήθηκε στις 10/6/2021 από: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- Wilcox G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39.

- Willett W. (2021). Mediterranean Dietary Pyramid. *International journal of environmental research and public health*, 18(9), 4568. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094568>
- Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of the Endocrine Society*, 3(8), 1545–1573. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
- Wolf, W. M., Wattick, R. A., Kinkade, O. N., & Olfert, M. D. (2018). Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International journal of environmental research and public health*, 15(11), 2589. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>
- Wright, C. E., Zborowski, J. V., Talbott, E. O., McHugh-Pemu, K., & Youk, A. (2004). Dietary intake, physical activity, and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 28(8), 1026–1032. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802661>
- Xing, C., Li, C., & He, B. (2020). Insulin Sensitizers for Improving the Endocrine and Metabolic Profile in Overweight Women With PCOS. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(9), 2950–2963. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa337>
- Xu, X. L., Deng, S. L., Lian, Z. X., & Yu, K. (2021). Estrogen Receptors in Polycystic Ovary Syndrome. *Cells*, 10(2), 459. <https://doi.org/10.3390/cells10020459>
- Yan, X., Dong, L., Liu, Y., Yang, F., Tan, K., Li, J., Chang, D., & Yu, X. (2019). Effects of physical exercises on semen quality and reproductive outcomes in male infertility: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 98(41), e17494. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017494>
- Yen, C. F., Kim, M. R., & Lee, C. L. (2019). Epidemiologic Factors Associated with Endometriosis in East Asia. *Gynecology and minimally invasive therapy*, 8(1), 4–11. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_83_18

- Yildiz B. O. (2015). Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(3), 794–802. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3196>
- Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H. U., Manzoor, S., & Lone, K. P. (2018). Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens, Greece)*, 17(3), 299–313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>
- Zehravi, M., Maqbool, M., & Ara, I. (2021). Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. *International journal of adolescent medicine and health*, 10.1515/ijamh-2021-0073. Advance online publication. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2021-0073>
- Zepiridis, L. I., Grimbizis, G. F., & Tarlatzis, B. C. (2016). Infertility and uterine fibroids. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 34, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001>
- Zhou, Z., Zheng, D., Wu, H., Li, R., Xu, S., Kang, Y., Cao, Y., Chen, X., Zhu, Y., Xu, S., Chen, Z. J., Mol, B. W., & Qiao, J. (2018). Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 125(4), 432–441. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14966>
- Zhu, J. L., Chen, Z., Feng, W. J., Long, S. L., & Mo, Z. C. (2019). Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 499, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.09.010>

Ελληνική Βιβλιογραφία

- Δημόπουλος, Χ., Τραϊνού, Α., Κώτσης, Β. (2012). Μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο Αρτηριακή Υπέρταση, 21, 1-3: 29 - 36, 2012
- Ιατράκης, Γ. (2015). Μαιευτικά Προβλήματα και Λύσεις. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών βιβλιοθηκών Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο.
- Μεσσήνης, Ι. (2005) Επίτομη Μαιευτική και Γυναικολογία Εκδόσεις MD communications
- Τσατσούλης, Α. 2015. Το ενδοκρινές πάγκρεας και ο ενεργειακός μεταβολισμός. [Κεφάλαιο Συγγράμματος]. Στο Τσατσούλης, Α., Λάσπα, Ε., Φούντας, Α. 2015. Σύγχρονο εγχειρίδιο ενδοκρινολογίας. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 6. Ανακτήθηκε στις 20/11/2021 από: <http://hdl.handle.net/11419/4461>
- Χατζημπούγιας, Ι. (2009). Στοιχεία Ανατομικής του ανθρώπου. 5η έκδοση. Αθήνα. Εκδόσεις: GM Design.