

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Γεώργιος Συμεωνίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί μια από τις συχνότερες ενδοκρινολογικές παθήσεις των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με συχνότητα 5-10%. Πρόσφατα, πολλές έρευνες συνέδεσαν το σύνδρομο με εν δυνάμει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος οφείλεται στα πολλά κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τα οποία σχετίζονται με την παθογένειά του και αποτελούν δυναμικούς παράγοντες κινδύνου για το καρδιαγγειακό σύστημα. Μερικά από αυτά τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και τις διαταραχές των λιπιδίων. Ως εκ τούτου λοιπόν, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί τη θηλυκή εκδήλωση του Μεταβολικού Συνδρόμου, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη μεταβολική και καρδιαγγειακή νοσηρότητα των γυναικών που πάσχουν από αυτό.

Όροι ευρετηρίου: Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αντίσταση στην ινσουλίνη, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών αποτελεί μια από τις συχνότερες ενδοκρινολογικές παθήσεις των γυναικών με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 5% και 10%. Τα συμπτώματα που ταλαιπωρούν συχνά τις ασθενείς και τις οδηγούν στην αναζήτηση βοήθειας από κάποιον ειδικό περιλαμβάνουν τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, τον δαυστριχισμό και την υπογονιμότητα. Οι συνέπειες όμως του συνδρόμου εκτείνονται και πέρα από τον αναπαραγωγικό άξονα. Έτσι οι γυναίκες με την διαταραχή διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο μεταβολικών και καρδιαγγειακών ανωμαλιών, όμοιων με αυτών που συναντά κανείς στο Μεταβολικό Σύνδρομο. Αυτό το εύρημα δεν αποτελεί βέβαια έκπληξη, αφού τόσο το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, όσο και το Μεταβολικό Σύνδρομο μοιράζονται ως κοινό αιτιοπαθολογικό παράγοντα την αντίσταση στη ινσουλίνη. Ως εκ τούτου, το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί την θηλυκή εκδήλωση του Μεταβολικού Συνδρόμου, γεγονός που συνεπάγεται αυξημένη μεταβολική και καρδιαγγειακή νοσηρότητα και που οδήγησε τους Sam και Dupail να το ονομάσουν σύνδρομο XX¹.

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στην εικόνα 1, η οποία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Atherosclerosis το 2006², απεικονίζεται η παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Η εικόνα 1 συνοψίζει τις εν δυνάμει οδούς, μέσω των οποίων οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να οδηγήσουν σε κλινική καρδιαγγειακή νόσο. Βλέπουμε λοιπόν ότι το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών σχετίζεται με μερικούς μείζονες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι π.χ. η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι οδηγούν σε διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος (φλεγμονή, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου), με αποτέλεσμα την εμφάνιση αθηροσκληρώσεως και κλινικής καρδιαγγειακής νόσου. Ας δούμε λοιπόν αναλυτικότερα ποιό είναι αυτοί οι μείζονες παράγοντες κινδύνου.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα και ορίζεται ως η ελαττωμένη βιολογική απάντηση της γλυκόζης σε δεδομένη ποσότητα της ορμόνης, με αποτέλεσμα αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία. Διάφορες μελέτες δείχνουν

Πίνακας 1. Σύγκριση των ασθενών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, με και χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη, χρησιμοποιώντας τον HOMA-IR

Μεταβλητή	Με αντίσταση στην ινσουλίνη	Χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη	Τιμή P
Ηλικία	27,4 ± 7,3	27,3 ± 7,9	Μη σημαντική
BMI	41,8 ± 7,2	26,6 ± 4,3	< .0001
Waist / Hip Ratio	0,87 ± 0,08	0,79 ± 0,06	< .0001
Ολική T (ng/dl)	87,4 ± 52,9	7,22 ± 26,4	< .04
Ελεύθερη T (ng/dl)	0,97 ± 0,48	0,81 ± 0,31	< .002
DHEAS (ng/ml)	1802 ± 937	2293 ± 1246	< .002
Ινσουλίνη (μU/ml)	28,0 ± 20,0	13,4 ± 14,6	< .0001
Γλυκόζη (mg/dl)	87,8 ± 13,4	85,7 ± 14,4	Μη σημαντική
HOMA-IR	6,1 ± 4,6	2,6 ± 2,2	< .0001
HOMA-β-cell (%)	405 ± 423	183 ± 280	< .0001
Δασυτριχισμός (%)	77,0	62,5	< .02
Ακμή (%)	29,2	16,1	< .02
Διάρκεια κύκλου >3 μήνες (%)	55,2	40,6	< .03

Azziz, De Ugarte, *Fertility & Sterility* 2005

ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό του συνδρόμου και ότι τόσο οι παχύσαρκες όσο και οι μη παχύσαρκες γυναίκες με το σύνδρομο εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη και είναι πιο υπερινσουλιναιμικές από ό,τι οι φυσιολογικές γυναίκες του ίδιου βάρους και ηλικίας. Παρόλα αυτά, οι παχύσαρκες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών - PCOS (Polycystic Ovary Syndrome) εμφανίζουν σημαντικά ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τις μη παχύσαρκες ασθενείς³. Για παράδειγμα ο Morales και οι συνεργάτες του επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε αδύνατες γυναίκες με PCOS, σε σχέση με τις αδύνατες γυναίκες της ομάδας ελέγχου, μια περαιτέρω ελάττωση στις παχύσαρκες γυναίκες της ομάδας ελέγχου και διπλάσια επιπλέον ελάττωση σε παχύσαρκες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, υποδηλώνοντας ότι η παχυσαρκία δρα αθροιστικά στην αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με το PCOS⁴. Πέρα όμως από τη διαταραχή στην δράση της ινσουλίνης υπάρχει και διαταραχή στην έκκρισή της. Αυτή συνίσταται στην εκκριτική δυσλειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων, η οποία προκαλεί αυξημένη έκκριση της ινσουλίνης υπό βασικές συνθήκες και μειωμένη έκκρισή της μετά από γεύματα⁵. Οι ελαττωμένες εκκριτικές απαντήσεις σε αυτές τις ασθενείς μοιάζουν με την δυσλειτουργία των β-κυττάρων στον Σακχαρώδη Διαβήτη 2 και είναι περισσότερο έκδηλες στις γυναίκες με το σύνδρομο που έχουν συγγενή 1^{ου} βαθμού με διαβήτη, υποδηλώνοντας αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη. Αξιοσημείωτη είναι επίσης η παρατήρηση ότι η απώλεια βάρους βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ η δυσλειτουργία των β-κυττάρων παραμένει, γεγονός που υποδεικνύει ότι η βλάβη αυτή ενδέχεται να αποτελεί την πρωταρχική ανωμαλία στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Από παθοφυσιολογικής πλευράς, υπάρχει μετα-υποδοχιακή διαταραχή της μεταβίβασης του σήματος της ινσουλίνης, σύμφωνα με την οποία λαμβάνει χώρα υπερβολική φωσφορυλίωση σερίνης του ινσουλινικού υποδοχέα, με αποτέλεσμα αναστολή της μεταβίβασης του σήματος⁶. Επίσης η φωσφορυλίωση της σερίνης φαίνεται ότι τροποποιεί και τη δραστηριότητα του ρυθμιστικού ενζύμου της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων, του P450c17, το οποίο ανευρίσκεται και στον επινεφριδιακό και στον ωοθηκικό ιστό. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό μια και μόνο διαταραχή -η φωσφορυλίωση σερίνης- να προκαλεί και την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερανδρογοναιμία σε μια υποκατηγορία γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Σε μια εργασία που δημοσιεύτηκε το 2005 στο περιοδικό *Fertility & Sterility* από τον Ricardo Azziz και τους συνεργάτες του⁷, βρέθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη, σύμφωνα με τον δείκτη HOMA-IR, ανέρχεται περίπου σε 64%. Σε αυτή την εργασία αποδείχτηκε επίσης ότι οι ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, σε σχέση με αυτές χωρίς αντίσταση, ήταν πιο παχύσαρκες, εμφάνισαν μεγαλύτερη ανδροειδή κατανομή του λίπους, είχαν μεγαλύτερα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα και ήταν κλινικά πιο προσβεβλημένες (μεγαλύτερο ποσοστό δασυτριχισμού, ακμής και διαταραχών περιόδου), όπως φαίνεται και από τον πίνακα 1. Η αντίσταση στην ινσουλίνη λοιπόν θέτει τις ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αφού μεταξύ άλλων σχετίζεται με ανοχή διαταραχής της γλυκόζης και Σακχαρώδη Διαβήτη 2, η συχνότητα των οποίων

Πίνακας 2. Πάχος Μέσου Χιτώνα (IMT) της αριστερής και της δεξιάς κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα (PSV) των κοινών καρωτιδικών αρτηριών, των σπονδυλικών αρτηριών και των έσω καρωτιδικών αρτηριών άμφω, σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και στην ομάδα ελέγχου

		IMT RCCA	IMT LCCA	PSV RCCA	PSV LCCA	PSV RVA	PSV LVA	PSV RICA	PSV LICA
Ασθενείς με PCOS, n=53	Mean	0,06735	0,06773	111,321	112,339	41,509	40,519	85,075	87,867
	SD	0,01482	0,0125	24,198	23,828	11,268	10,692	18,455	21,427
	Max-Min	0,1-0,03	0,09-0,05	119-56	194-56	66-17	68-20	135-47	154-52
Ομάδα ελέγχου n=53	Mean	0,04622	0,041509	83,32075	83,905	31,245	31,078	68,603	66,962
	SD	0,01643	0,01633	13,667	12,213	7,024	8,044	11,899	10,04
	Max-Min	0,09-0,02	0,09-0,02	111-53	111-58	44-18	55-18	100-50	107-51
Στατιστική ανάλυση	Τιμή P	<0,000001	<0,000001	<0,000001	<0,00001	<0,00001	<0,00001	<0,001	<0,00001

IMT: Intima media thickness (πάχος μέσου χιτώνα), RCCA: Right common carotid artery (δεξιά κοινή καρωτιδική αρτηρία), LCCA: Left common carotid artery (αριστερή κοινή καρωτιδική αρτηρία), PSV: Peak systolic velocity (μέγιστη συστολική ταχύτητα), RVA: Right vertebral artery (δεξιά σπονδυλική αρτηρία), LVA: Left vertebral artery (αριστερή σπονδυλική αρτηρία), RICA: Right internal carotid artery (δεξιά έσω καρωτιδική αρτηρία), LICA: Left internal carotid artery (αριστερή έσω καρωτιδική αρτηρία)

Πίνακας 3. Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα της δεξιάς και της αριστερής έξω καρωτιδικής αρτηρίας, της κοιλιακής αορτής, καθώς και της αριστερής και της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας, σε ασθενείς με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και στην ομάδα ελέγχου

		PSV RECA	PSV LECA	PSV κοιλιακή αορτή	PSV RRA	PSV LRA
Ασθενείς με PCOS, n=53 (για RRA και LRA, n=33)	Mean	92,358	90,075	123,245	129,468	134,468
	SD	21,387	22,412	35,267	22,91	20,221
	Max-min	150-50	150-44	243-66	168-78	182-87
Ομάδα ελέγχου, n=53 (για RRA και LRA, n=33)	Mean	74,738	75,188	101,339	105,031	105,7813
	SD	10,654	7,203	8,403	7,416	8,7647
	Max- min	103-60	99-64	115-76	118-93	120-91
Στατιστική ανάλυση	Τιμή P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,00001	<0,000001

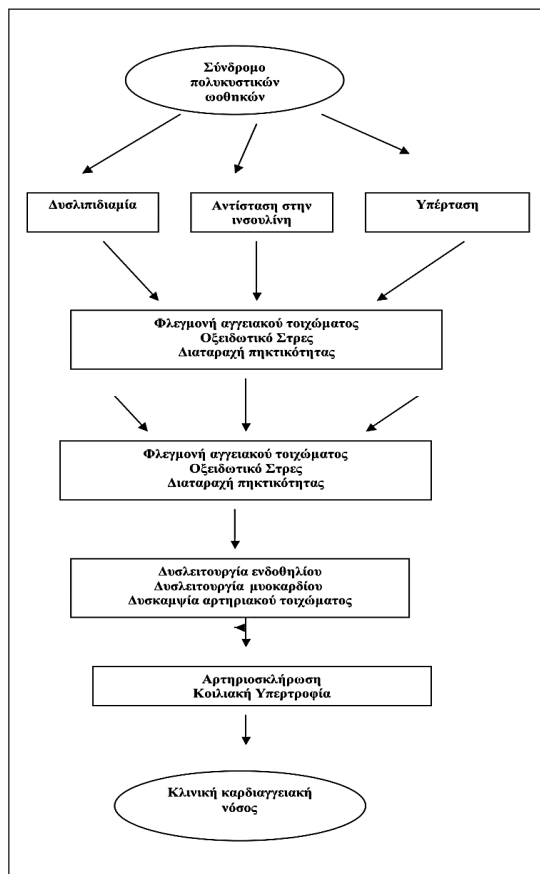
στο σύνδρομο ανέρχεται σε 40% και 10%, αντίστοιχα^{8,9}. Παρόλα αυτά όμως, δεν δείχνουν όλες οι έρευνες την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη σε λεπτόσωμες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί λόγοι για αυτές τις διαφορές, όπως το ότι η σύσταση των ομάδων μελέτης ποικίλει ανάλογα με τα τοπικά διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, το ότι δεν υπάρχει σταθερός ορισμός και τρόπος αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, το ότι υπάρχουν εθνικές διαφορές στην εμφάνιση κεντρικής παχυσαρκίας και, τέλος, η ύπαρξη μικρού αριθμού ατόμων που λαμβάνουν μέρος στις μελέτες¹⁰.

Διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ

Οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ εμφανίζονται συχνότητα >70%, σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program Criteria των ΗΠΑ. Οφείλονται στην υπερινσουλιναίμια, στην υπερανδρογοναιμία, καθώς και στην κατανομή του λίπους και συνίστανται τόσο στην μείωση της HDL, όσο και στην αύξηση της LDL και των τριγλυκεριδίων^{11,12}. Ιδιαίτερα καθοριστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο αποτελούν συγκεκριμένες υποκατηγορίες της LDL. Τα σωματίδια LDL είναι ανομοιογενή στο μέγεθος, την πυκνότητα και τη σύσταση. Πολλές έρευνες έχουν δείξει λοιπόν αυξημένη επίπτωση μικρών και πυκνών LDL-σωματιδίων με έντονο αθηρογόνο δράση σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, τα οποία σχετίζονται με τριπλάσια ως και επταπλάσια αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο¹³.

Υπέρταση

Οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών έπρεπε να εμφανίζουν υψηλού βαθμού προδιάθεση για ανά-



Εικόνα 1. Παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (A. Cussons et al. *Atherosclerosis* 2006; 185:227-239).

πτύξη αρτηριακής υπέρτασης, λόγω της χαρακτηριστικής παχυσσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Εντούτοις, η παρουσία αυξημένης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν είναι συχνό εύρημα στις γυναίκες με το σύνδρομο κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ηλικίας. Αυτό που έχει παρατηρηθεί είναι η αποτυχία της φυσιολογικής πτώσης της πίεσης τη νύχτα σε έφηβες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, γεγονός που είναι πιθανό να τις προδιαθέτει για ανάπτυξη μόνιμης υπέρτασης στην ζωή τους αργότερα. Με την πάροδο της ηλικίας όμως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δευτερογενής υπερινσοulinaemia ενδέχεται να διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη υπέρτασης και αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου, αφού υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών η υπέρταση είναι τρεις φορές συχνότερη από ό,τι σε φυσιολογικές γυναίκες¹⁴.

Παχυσσαρκία

Είναι γνωστό ότι μακροπρόθεσμα σχετίζεται με ανάπτυξη Σακχαρώδους Διαβήτη 2, υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου. Περίπου το 50% των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών εμφανίζει κεντρική ή ανδροειδή παχυσσαρκία, αυξημένη δηλαδή εναπόθεση σπλαχνικού λίπους, η οποία εξάγεται όταν ο λόγος της περιμέτρου της κοιλιάς προς την περίμετρο του μηρού είναι πάνω από 0,85 (Waist/Hip Ratio >0,85). Αυτή η σπλαχνική κατανομή λίπους αποτελεί σημαντικό δείκτη της μεταβολικής διαταραχής, αφού το σπλαχνικό λίπος είναι πιο ευαίσθητο στις κατεχολαμίνες και λιγότερο στην ινσουλίνη και ως εκ τούτου σχετίζεται στενότερα με την υπερινσοulinaemia και την δυσλιπιδαιμία από ό,τι το υποδόριο λίπος. Επίσης έχει βρεθεί ότι όταν το πηλίκο Waist/Hip είναι μεγαλύτερο από 0,93, υπάρχει τριπλάσιος κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου¹⁵.

Άλλες μεταβολικές διαταραχές και νεότερα ερευνητικά δεδομένα

Πέρα όμως από τους παραπάνω μείζονες παράγοντες κινδύνου, υπάρχουν και άλλες μεταβολικές διαταραχές, καθώς και νεότερα ερευνητικά δεδομένα, όσον αφορά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Έχει βρεθεί λοιπόν διαταραχή της ινσουλινικής δραστηριότητας, η οποία εκφράζεται

από τα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη εμφράγματος του μυοκαρδίου¹⁶.

Νεότερα επίσης ερευνητικά δεδομένα μιλούν τόσο για λειτουργική όσο και για δομική βλάβη του αγγειακού τοιχώματος. Η λειτουργική βλάβη του αγγειακού τοιχώματος συνίσταται στη λειτουργική βλάβη του ενδοθηλίου στις γυναίκες με το σύνδρομο, η οποία προκαλεί μειωμένη διασταλτική ικανότητα των αγγείων σε φυσικά και χημικά ερεθίσματα (αντίσταση στην αγγειοδιασταλτική δράση τις ινσουλίνης), επιδεικνύοντας ταυτόχρονα τις παρακάτω βιοχημικές αλλαγές: α) μειωμένα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προστακυκλίνης, β) αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης (ET-1), και γ) φλεγμονώδη αντίδραση, με αύξηση της CRP και των λευκών αιμοσφαιρίων^{17,18,19,20}. Τα παραπάνω ευρήματα είναι πολύ σημαντικά, αφού ένα από πρώιμα σημάδια των καρδιοαγγειακών βλαβών είναι ο τραυματισμός του ενδοθηλίου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να παίξει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής βλάβης. Το ενδοθήλιο είναι μεταβολικά πολύ ενεργό και παίζει κεντρικό ρόλο στην ομοίωση των αγγείων, διαμέσου της απελευθέρωσης διαφόρων ουσιών. Έτσι, από το υγιές ενδοθήλιο παράγεται το μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο δεν ρυθμίζει μόνο τον τόνο των υποκείμενων λείων μυϊκών μυών, αλλά αναστέλλει επίσης διάφορες προαθηρωματικές διαδικασίες, όπως τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, τη σύνθεση κυτοκινών φλεγμονής κ.λπ. Ως εκ τούτου, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί το αρχικό γεγονός στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, η ενδοθηλίνη, η οποία ασκεί αγγειοσυσταλτική δράση, αποτελεί επίσης μια από τις πολλές ουσίες που διέρχονται στην κυκλοφορία κατά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου και φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην πρόωμη φάση της δυσλειτουργίας του. Αυξημένα επίπεδα έχουν αναφερθεί σε μερικές καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και η υπέρταση. Αποτελεί πρώιμο δείκτη της ανώμαλης αντιδραστικότητας των αγγείων και η αύξησή της στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι ανεξάρτητη του δείκτη μάζας σώματος.

Όσον αφορά στη δομική βλάβη του αγγειακού τοιχώματος έχει βρεθεί ότι αυτή συνίσταται στην αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα των κοινών καρωτιδικών αρτηριών (Intima Media Thickness), γεγονός που θεωρείται πρόωμη ένδειξη αρτηριοσκλήρωσης, πριν τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και τη διαταραχή της αιματικής ροής και οδηγεί σε πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος και σε ελάττωση της ελαστικότητάς του²¹.

Τέλος, έχει βρεθεί διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας, αφού διάφορες μελέτες μιλούν για πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, καθώς και για διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Ο Dahlgren λοιπόν και οι συνεργάτες του, βασιζόμενοι στους παραπάνω καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, υπολόγισαν ότι οι γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών διατρέχουν επταπλάσιο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου²². Παρόλο όμως το ότι παρατηρείται ισχυρή σχέση, όπως περιγράφηκε παραπάνω, του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η μακρόχρονη έρευνα παρακολούθησης 786 γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, από τον Pierpoint και τους συνεργάτες του²³, δεν έδειξε αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Ο λόγος για αυτό το εύρημα δεν έχει διευκρινιστεί. Ίσως διάφοροι προστατευτικοί μηχανισμοί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο εδώ, όπως είναι η παρατεταμένη έκθεση των γυναικών με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών σε υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων ή τα αυξημένα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) στις γυναίκες με PCOS, όπως έχει αναφερθεί από τον Agrawal και τους συνεργάτες του²⁴.

Ερευνητικά δεδομένα για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών από το Ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών

Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα εργασίας που εκπονήθηκε από το Τμήμα Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Κατά την εργασία αυτή εξετάστηκαν 53 γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και 53 υγιείς εθελόντριες, ίδιου βάρους και ηλικίας, και μετρήθηκε τόσο το πάχος του μέσου χιτώνα στις κοινές καρωτιδικές αρτηρίες (IMT, Intima Media Thickness), όσο και η αιματική ροή (PSV, Peak Systolic Velocity) στις κοινές, έσω και έξω καρωτιδικές αρτηρίες, στις σπονδυλικές αρτηρίες, στις νεφρικές αρτηρίες, καθώς και στην κοιλιακή αορτή. Βρέθηκε λοιπόν (πίνακας 2, πίνακας 3) ότι τόσο το πάχος του μέσου χιτώνα, όσο και η αιματική ροή -και ειδικότερα η μέγιστη συστολική ταχύτητα (PSV - Peak Systolic Velocity)- στις προαναφερθείσες αρτηρίες είναι σημαντικά αυξημένα στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, σε σχέση με τις υγιείς εθελόντριες (P <0,001 και 0,0001 αντίστοιχα), παρέχοντας έτσι επιπρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την αρτηριακή δυσλειτουργία στις γυναίκες με το σύνδρομο και ως εκ τούτου για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες αυτές. Το καινούργιο στοιχείο σε αυτή την εργασία είναι ότι η μέγιστη συστολική ταχύτητα μετρήθηκε για πρώτη φορά, από όσο είναι γνωστό, σε όλες μαζί τις προαναφερθείσες αρτηρίες, ενώ για πρώτη φορά επίσης η μέτρηση του

πάχους του μέσου χιτώνα στις κοινές καρωτιδικές αρτηρίες έλαβε χώρα εξωκρανιακά. Σημαντικό επίσης στοιχείο αποτέλεσε η εύρεση της σημαντικά αυξημένης μέγιστης συστολικής ταχύτητας στις νεφρικές αρτηρίες, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αφού η νεφρική αρτηρία είναι ένα πολύ ευαίσθητο αγγείο -το πρώτο που προσβάλλεται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, φαίνεται ότι στις γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών υπάρχει διαταραχή της ενδοτικότητας του αγγειακού τοιχώματος, η οποία πιθανώς αρχίζει σε σχετικά νεαρή ηλικία, προδιαθέτοντας έτσι τις γυναίκες αυτές σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

SUMMARY

The Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age, with prevalence ranging between 5% and 10%. Nowadays most studies link PCOS with a potentially increased risk of cardiovascular disease. This increased risk is attributed to many clinical and biochemical characteristics that are related to PCOS pathogenesis and constitute potential risk factors for the cardiovascular system. Some of these characteristics include insulin resistance, obesity and lipid abnormalities. Therefore, it could be assumed that polycystic ovary syndrome constitutes the female manifestation of metabolic syndrome, a fact that leads to increased metabolic and cardiovascular morbidity of the affected women.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome, insulin resistance, cardiovascular risk factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14(8):365-370.
2. Cussons A, Stuckey B, Watts G. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome; new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006; 185:227-239.
3. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 1995; 98:335-39S.
4. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81(8):2854-2864.
5. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karisson T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 96(1):520-527.
6. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997; 18:774-800.
7. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility & Sterility* 2005; 83(5):1454-60.
8. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-6.
9. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-312.
10. Tsichorozidou T, Overton C, Conway G. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2004; 60:1-17.
11. Talbott EO, Guzik D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1995; 15:821-826.
12. Legro RS, Kunselaman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8):607-613.
13. DeJager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beuchler I, Turpin G. Smaller LDL partikel size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clinical Endocrinology* 2001; 54(4):455-462.
14. Dahlgren E, Janson PO, Johanson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta obstet Gynecol Scand* 1992; 71:599-604.
15. Fleur R, Cattrall Dr, David L, Heally DR. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome, *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 18(5):803-812.
16. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GM, Conell JM, Rumley A, Lowe GD, Sattor N. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3287-3290.
17. Diamanti-Kandaraki E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:466-4673.
18. Orio F, Palomba S, Cascelia T, Simone B, Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4588-4593.

19. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Durman C. Endothelial dysfunction in young women with PCOS: relationship with insulin resistance and chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5592-5596.
20. Orio F, Palomba S, Cascelia T, DeSimone B, DiBiase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao AM. The increase of leucocytes as a new putative marker of low-grade inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4588-4593.
21. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian A. Intima media thickness of elastical and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004; 174:358-359.
22. Dahlgren E, Janson PO, Johanson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obste Gynecol Scand* 1992; 71:599-604.
23. Pierpoint T, Mckeigne PM, Isaac AS, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-586.
24. Agrawal R, Sladkevicious P, Engmann L, Conway GS, Payne NN, Bekis J, Tan SL, Campell S, Jacobs HS. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Human Reproduction* 1998; 13:651-655.