20(1):58-64, 2008

Κλινική μελέτη

Παθοφυσιολογία της ωοθηκικής υπερανδρογοναιμίας στο PCOS: Μοριακή προσέγγιση

Δ. Ρούσσος[1]
Δ. Πανίδης[2]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Βιοχημική υπερανδρογοναιμία είναι η ανεύρεση υψηλών επιπέδων ενός τουλάχιστον ανδρογόνου στον ορό του αίματος. Η βιοχημική υπερανδρογοναιμία παρατηρείται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 60% έως 80% των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Εξάλλου, ως κλινική υπερανδρογοναιμία χαρακτηρίζεται η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων υπερανδρογοναιμίας, με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων στον ορό του αίματος. Η κύρια εκδήλωση του υπερανδρογονισμού είναι η υπερτρίχωση. Η βιοσύνθεση των ανδρογόνων στην ανθρώπινη ωοθήκη γίνεται κυρίως στα κύτταρα της έσω θήκης, η λειτουργία των οποίων είναι εντονότερη στο PCOS. Η περίσσεια παραγωγής ανδρογόνων στο σύνδρομο μπορεί να ερμηνευθεί από τη δράση ενδοωοθηκικών και εξωωοθηκικών παραγόντων. Στους ενδοωοθηκικούς παράγοντες υπάγονται η ενδογενής διαταραχή της στεροειδογένεσης των κυττάρων της έσω θήκης, η δυσλειτουργία των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας και παράγοντες από το ωοκύτταρο. Εξάλλου, οι εξωωθηκικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την υπερινσουλιναιμία, τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση.

Όροι ευρετηρίου: *υπερανδρογοναιμία, PCOS, ενδοωοθηκικοί παράγοντες, εξωωοθηκικοί παράγοντες, μοριακή προσέγγιση.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως υπερανδρογοναιμία ορίζεται η ανεύρεση υψηλών επιπέδων ενός τουλάχιστον ανδρογόνου στον ορό του αίματος. Η υπερανδρογοναιμία παρατηρείται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 60% έως 80% των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Εξάλλου, ως υπερανδρογονισμός ή κλινική υπερανδρογοναιμία χαρακτηρίζεται η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων υπερανδρογοναιμίας, με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων στον ορό του αίματος. Η κύρια κλινική εκδήλωση του υπερανδρογονισμού είναι η υπερτρίχωση. Η υπερτρίχωση παρατηρείται στο 60% των γυναικών με PCOS.

Η βιοσύνθεση των ανδρογόνων στην ανθρώπινη ωοθήκη γίνεται κυρίως στα κύτταρα της έσω θήκης, η λειτουργία των οποίων είναι εντονότερη στο PCOS. Η περίσσεια παραγωγής ανδρογόνων στο σύνδρομο μπορεί να ερμηνευθεί από τη δράση ενδοωοθηκικών και εξωωοθηκικών παραγόντων[1].

Στους ενδοωοθηκικούς παράγοντες υπάγονται η ενδογενής διαταραχή

[1]Γ΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του ΑΠΘ
[2]Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του ΑΠΘ

Αλληλογραφία:
Δ. Ρούσσος
Μαιευτήρας-Γυναικολόγος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Μητροπόλεως 46-48
54623 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 285040
Κατατέθηκε: 02/08/07
Εγκρίθηκε: 19/12/07

της στεροειδογένεσης των κυττάρων της έσω θήκης, η δυσλειτουργία των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας και παράγοντες από το ωοκύτταρο. Εξάλλου, οι εξωωοθηκικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την υπερινσουλιναιμία, τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση[1].

ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Ενδοωοθηκικοί παράγοντες

Ενδογενής διαταραχή της στεροειδογένεσης των κυττάρων της έσω θήκης

Σε πρωτογενείς καλλιέργειες από κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS που απομονώθηκαν πρόσφατα, βρέθηκε ότι τα κύτταρα αυτά παράγουν περισσότερη δεϋδροεπιανδροστερόνη, 17-υδροξυπρογεστερόνη και ανδροστενδιόνη απ' ότι τα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων που απομονώθηκαν από γυναίκες χωρίς το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών[2]. Με τη βοήθεια μιας μεθόδου διατήρησης ανθρώπινων κυττάρων της έσω θήκης σε μακροχρόνια καλλιέργεια, ο Nelson και οι συνεργάτες του το 1999[3] έδειξαν ότι η αυξημένη παραγωγή των στεροειδών αυτών αποτελεί μόνιμο βιοχημικό φαινότυπο των κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με PCOS. Δεδομένου ότι οι παραπάνω καλλιέργειες των κυττάρων της έσω θήκης μπορούν να διατηρηθούν μέσω επαναλαμβανόμενων πολλαπλασιασμών του κυτταρικού πληθυσμού, η αυξημένη στεροειδογόνος δραστηριότητα των κυττάρων της θήκης από γυναίκες με PCOS, σε σύγκριση με τα κύτταρα της θήκης εκείνων χωρίς το σύνδρομο, είναι απίθανο να αντανακλά την επίδραση της ορμονικής διέγερσης in vivo, όπως για παράδειγμα της αυξημένης LH ή των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης που παρατηρούνται στο PCOS. Κατά συνέπεια, οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων αποτελούν ενδογενή ιδιότητα των κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με PCOS[1].

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων 3β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση και κυτόχρωμα P450c17α[4]. Το κυτόχρωμα P450c17α έχει διττή δράση: μετατρέπει την προγεστερόνη σε 17- υδροξυπρογεστερόνη με τη δράση του ενζύμου 17α-υδροξυλάση και στη συνέχεια μετατρέπει τη 17- υδροξυπρογεστερόνη σε ανδροστενδιόνη με τη δράση του ενζύμου 17, 20 λυάση. Το κυτόχρωμα P450c17α κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP17.

Έχει βρεθεί ότι το mRNA των γονιδίων CYP17 και CYP11A (ένζυμο διαχωρισμού της πλάγιας αλύσου) βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS, σε σύγκριση με τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών χωρίς το σύνδρομο. Έχει ακόμη βρεθεί ότι τα επίπεδα της στεροειδογόνου οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης StAR είναι παρόμοια στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS και μαρτύρων[3]. Έχει τέλος αναφερθεί ότι ο promoter του CYP17 στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS είναι πιο ενεργός απ' ότι σε εκείνα γυναικών χωρίς το σύνδρομο, ενώ ο promoter του StAR δεν έχει διαφορετική ρύθμιση[5-7]. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν ειδικά ένζυμα της στεροειδογένεσης είναι ρυθμισμένη προς τα πάνω στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με το σύνδρομο, αλλά αυτό δεν συμβαίνει σε όλα τα στοιχεία του μηχανισμού της στεροειδογένεσης. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή προγεσταγόνων και ανδρογόνων και υποδηλώνει ότι η υπερανδρογοναιμία είναι γενετικά καθορισμένη, άποψη που συμφωνεί με τα αποτελέσματα μελετών σε οικογένειες που έδειξαν ότι η υπερανδρογοναιμία εμφανίζεται σε πολλά άτομα ως επικρατούν γενετικό στίγμα[8]. Είναι, όμως, απίθανο το ενδεχόμενο η υπερανδρογοναιμία του PCOS να καθορίζεται κυρίως από πολυμορφισμούς ή μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν κάποια συγκεκριμένη στεροειδογόνο ενζυμική δραστηριότητα, όπως του CYP17[9] ή του CYP11A[10-12].

Μελέτες με νέες μοριακές τεχνικές και γενετική ανάλυση οικογενειών με PCOS έδειξαν ότι στα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με PCOS βρέθηκε αφθονία Mrva, που αντιστοιχεί στα γονίδια της δεϋδρογενάσης-6 της αλδεΰδης και της δεϋδρογενάσης-2 της ρετινόλης. Το mRNA των δύο αυτών γονιδίων αυξάνει την έκφραση της 17α-υδροξυλάσης[13,14].

Επιπλέον, η στερεοειδική δραστικότητα των ενζύμων φαίνεται να μεταβάλλεται στα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων γυναικών με PCOS. Ένας μηχανισμός είναι η αύξηση της φωσφορυλίωσης της σερίνης του ενζύμου κυτόχρωμα P450c17α, το οποίο προάγει τη δραστικότητα της λυάσης[15,16]. Παράλληλα, η ελάττωση της έκφρασης της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 2A, που παρατηρείται στο PCOS, διατηρεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τη φωσφορυλίωση της σερίνης, συντελώντας έτσι στη μοριακή εικόνα της διαταραχής[17-19].

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη ότι στα κληρονομικώς διαταραγμένα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS επιδρούν ορμονικοί παράγοντες ενδοωοθηκικής και εξωωοθηκικής προέλευσης, οι οποίοι επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο την ωοθηκική υπερπαραγωγή ανδρογόνων.

Δυσλειτουργία των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας

Μολονότι η διαταραχή της στεροειδογένεσης των κυττάρων της έσω θήκης φαίνεται ότι αποτελεί τον

κύριο υπεύθυνο για την ενδοωοθηκική υπερανδρογοναιμία στο PCOS, διαταραχές των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας θα μπορούσαν ενδεχομένως να παίξουν κάποιο ρόλο μέσω των εκκρίσεων των κυττάρων αυτών.

Τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων παράγουν ινχιμπίνες, οι οποίες πιστεύεται ότι τροποποιούν άμεσα την ωοθυλακική στεροειδογένεση. Βρέθηκε λοιπόν ότι η ινχιμπίνη Α ενισχύει τόσο τη βασική, όσο και την προκαλούμενη από την LH παραγωγή ανδρογόνων σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων της έσω θήκης ωοθυλακίων[20]. Έτσι, οι ινχιμπίνες θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην περίσσεια ωοθηκικών ανδρογόνων στο PCOS, μέσω παρακρινικής επίδρασης από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας[21-23].

Η χρήση ανοσολογικών μεθόδων που ανιχνεύουν διμερείς ινχιμπίνες στον ορό έδωσε τη δυνατότητα της αποκάλυψης μιας ιδιαίτερης δυσλειτουργίας του συστήματος των ινχιμπινών στο PCOS. Η δυσλειτουργία αυτή περιλαμβάνει την καθαρή αύξηση των επιπέδων των πρόδρομων πρωτεϊνών της α-ινχιμπίνης (pro-a C) στον ορό, που παρουσίαζε θετική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική με τα επίπεδα των ανδρογόνων[24]. Πρέπει πάντως να σημειωθεί, ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά στη συμβολή των ινχιμπινών στην υπερανδρογοναιμία του PCOS είναι ανεπαρκή και αντικρουόμενα και επομένως δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων[25,26].

Η AMH (Anti-Müllerian Hormone), η οποία παράγεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας, θα μπορούσε να υπεισέρχεται στην υπερανδρογοναιμία του PCOS. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα AMH στο PCOS[27,28]. Επιπλέον, βρέθηκε θετική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική, μεταξύ των επιπέδων της AMH και των τιμών της τεστοστερόνης και της ανδροστενδιόνης ορού στις ασθενείς με PCOS, όχι όμως στις μάρτυρες[28]. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει θετική παρακρινική επίδραση της AMH στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS. Η ανεύρεση υποδοχέων AMH τύπου II (AMHR II) στα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων στο στάδιο της ωρίμανσης[29] θα μπορούσε να στηρίζει την ύπαρξη της παρακρινικής επίδρασης της AMH στα κύτταρα της έσω θήκης, όπως αναφέρεται για τα κύτταρα Leydig. Εντούτοις, απαιτούνται και άλλες πειραματικές μελέτες πριν να υποστηριχθεί η θέση για τις επιπτώσεις της AMH στη δυσλειτουργία των κυττάρων της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS. Πρέπει για παράδειγμα να ερευνηθεί αν η ωοθηκική επίδραση της AMH είναι αντίθετη από εκείνη που ασκεί στον όρχι. Έτσι, έχει βρεθεί ότι σε καλλιέργειες κυττάρων Leydig ποντικού η AMH προκαλούσε αναστολή της έκφρασης του CYP17, που προκαλείται από την LH και το κυκλικό AMP[30].

Παράγοντες από το ωοκύτταρο

Έχει προταθεί η άποψη ότι το ωοκύτταρο μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας των κυττάρων της έσω θήκης, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ακόμη αντιφατικά. Ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-9 (GDF-9) διεγείρει τη βασική και την προκαλούμενη από την LH βιοσύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα της έσω θήκης ωοθυλακίων αρουραίων[31]. Αντίθετα, η προσθήκη GDF-9 in vitro σε ανθρώπινα κύτταρα της έσω θήκης αύξησε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αλλά παρεμπόδισε τη σύνθεση προγεστερόνης και ανδρογόνων[32]. Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα έκφρασης του GDF-9 είναι μειωμένα στις πολυκυστικές ωοθήκες[33]. Θα μπορούσε λοιπόν να υποτεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα GDF-9 αποτελούν μία από τις αιτίες της αυξημένης σύνθεσης ανδρογόνων στα ωοθυλάκια γυναικών με PCOS. Τα στοιχεία, όμως, είναι ανεπαρκή για να τεκμηριώσουν κάποιο ρόλο στο ωοκύτταρο σχετικά με την παθοφυσιολογία της υπερανδρογοναιμίας στο PCOS.

Εξωωοθηκικοί παράγοντες

Ινσουλίνη

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που ενισχύουν την άποψη ότι η ινσουλίνη υπεισέρχεται στη μοριακή παθογένεια της υπερανδρογοναιμίας από τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων γυναικών με PCOS. Είναι γνωστό ότι υψηλό ποσοστό ασθενών με PCOS παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Εντούτοις, η επίδραση της ινσουλίνης στην υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων μπορεί να παρατηρηθεί και όταν δεν υπάρχει κλινικά εμφανής υπερινσουλιναιμία[34]. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση διαζοξίδης σε γυναίκες με PCOS και κλινικά φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη μείωσε τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης, ενώ η καταστολή της LH με GnRH-ανάλογα δεν προκάλεσε παρόμοια μεταβολή[35]. Φαίνεται ότι η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστικότητα του ενζύμου κυτόχρωμα P450c17α, μέσω των υποδοχέων της στα κύτταρα της έσω θήκης. Η επίδραση αυτή την ινσουλίνης ασκείται είτε με διέγερση της δραστικότητας της 17α-υδροξυλάσης, είτε με διέγερση της έκφρασης του mRNA του CYP17[36].

Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες

Μολονότι έχει αναγνωρισθεί η ύπαρξη ήπιας χρόνιας φλεγμονής στο PCOS, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν στηρίζουν τη θέση της εμπλοκής της στην υπερπαραγωγή ανδρογόνων. Εντούτοις, έχει αναφερθεί ότι το stress της φλεγμονής αυξάνει την πολλαπλα-

σιαστική δράση της ινσουλίνης στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου[37,38]. Επιπλέον, η αύξηση της έκφρασης του PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) συνδυάζεται με υψηλά επίπεδα ανδρογόνων, εύρημα συμβατό με την άποψη ότι ο PAI-1 αποτελεί έναν από τους ρυθμιστές της ωοθηκικής υπερανδρογοναιμίας στο PCOS. Τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 στις γυναίκες με PCOS υποδηλώνουν ήπια χρόνια φλεγμονή και ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα των ορμονικών, μεταβολικών και γενετικών διαταραχών του συνδρόμου[34,39]. Η αυξημένη έκφραση του PAI-1 μέσα στα κύτταρα της θήκης και της κοκκιώδους στιβάδας του ωοθυλακίου σε δείγματα ωοθηκών από γυναίκες με PCOS καθιστούν σημαντική την άποψη ότι ο παράγοντας αυτός μπορεί να υπεισέρχεται στη λειτουργία των κυττάρων της έσω θήκης και της κοκκιώδους στιβάδας στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Άξονας υποθάλαμος- υπόφυση

Είναι γνωστό ότι η GnRH εκκρίνεται κατά εκκριτικά επεισόδια. Τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH στην πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών είναι 10-12 το εικοσιτετράωρο (ένα εκκριτικό επεισόδιο κάθε δύο ώρες). Στις γυναίκες με PCOS τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH είναι 24 περίπου το εικοσιτετράωρο (ένα εκκριτικό επεισόδιο κάθε μία ώρα). Έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι η αύξηση της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH οφείλεται σε αρρενοποίηση του υποθαλάμου, που γίνεται κατά την ενδομήτρια ζωή. Η έκθεση του υποθαλάμου σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά την ενδομήτρια ζωή οδηγεί σε αρρενοποιητική ρύθμιση του υποθαλάμου, ενώ η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά την ενδομήτρια ζωή προκαλεί θηλεοποιητική ρύθμισή του[40]. Οι όρχεις του άρρενος εμβρύου κατά τον τρίτο μήνα της ενδομήτριας ζωής παράγουν τεστοστερόνη σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα του ενήλικα. Η τεστοστερόνη αυτή μετατρέπεται, με τη βοήθεια της αρωματάσης, στον υποθάλαμο σε οιστραδιόλη, με αποτέλεσμα την αρρενοποίηση του υποθαλάμου. Στο θήλυ έμβρυο, εφόσον υπάρχει κάποια ενδογενής παραγωγή ανδρογόνων (συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων της μητέρας) ή η ενζυμική υποδομή του υποθαλάμου (αρωματάση) ή του λιπώδη ιστού (μακροσωμικά έμβρυα) είναι έντονη, ο υποθάλαμος αρρενοποιείται. Οι περισσότεροι, όμως, ερευνητές δέχονται ότι ο γοναδοστάτης (το κέντρο του υποθαλάμου που ρυθμίζει τα εκκριτικά επεισόδια της GnRH) των γυναικών με PCOS εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στην ανασταλτική δράση της συνδυασμένης επίδρασης οιστρογόνων και προγεστερόνης. Στις ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες, η συνδυασμένη δράση οιστρογόνων και προγεστερόνης ύστερα από την ωοθυλακιορρηξία οδηγεί σε αραίωση των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH. Στο PCOS είτε δεν γίνεται ωοθυλακιορρηξία, τα επίπεδα δηλαδή της προγεστερόνης είναι πολύ χαμηλά, ή και όταν γίνεται ωοθυλακιορρηξία ο ουδός του γοναδοστάτη στην ανασταλτική δράση της προγεστερόνης είναι αυξημένος[41-43].

Έχει αναφερθεί ότι τα συχνά εκκριτικά επεισόδια της GnRH διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β- υπομονάδας της LH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της LH. Αντίθετα, τα αραιά εκκριτικά επεισόδια της GnRH, που παρατηρούνται στην όψιμη εκκριτική φάση των ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών, διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β- υπομονάδας της FSH, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της FSH και την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Η αύξηση των επιπέδων της LH έχει ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα κύτταρα της έσω θήκης των αδρογόνων[44].

Έχει βρεθεί ότι ένας άλλος παράγοντας ωοθηκικής προέλευσης, ο παράγοντας που εξασθενεί το κύμα των γοναδοτροπινών (Gonadotrophin Surge-Attenuating Factor: GnSAF), ρυθμίζει και καταστέλλει την έκκριση της LH, μειώνοντας την ευαισθησία της υπόφυσης. Τα επίπεδα του παράγοντα αυτού είναι χαμηλά στις ασθενείς με PCOS[46,47]. Τα χαμηλά επίπεδα του GnSAF εμπλέκονται ενδεχομένως στην ανεύρεση υψηλών τιμών LH, προάγοντας έτσι την υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες με PCOS.

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Η υποτιθέμενη διαταραχή της ρύθμισης της δραστηριότητας του ενζύμου κυτόχρωμα P450c17α, που κωδικοποιείται από το CYPI7, ευθύνεται για την υπερανδρογοναιμία όχι μόνο από τις ωοθήκες, αλλά και από τα επινεφρίδια[47]. Υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η επινεφριδική υπερανδρογοναιμία αποτελεί γενετικά καθορισμένη διαταραχή στην έκφραση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών[48,49].

Η αλλαγή του μεταβολισμού της κορτιζόλης έχει προταθεί ως ένας άλλος υποκείμενος μηχανισμός της λειτουργικής επινεφριδικής υπερανδρογοναιμίας στο PCOS[50]. Ο αυξημένος περιφερικός μεταβολισμός της κορτιζόλης, που μπορεί να οφείλεται είτε στην αυξημένη αδρανοποίηση της κορτιζόλης από την 5α- αναγωγάση ή στην παρεμπόδιση της επανεργοποίησης της κορτιζόλης από την κορτιζόνη από την 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση 1, οδηγεί σε μείωση της καταστολής της έκκρισης της ACTH. Σημειώνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για την αύξηση της δραστικότητας της 5α- αναγωγάσης της κορτιζόλης, χωρίς να επηρεάζει το ρυθμό παραγωγής της κορτιζόλης. Έτσι, ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια ενδέχεται να διεγείρεται και ο ρυθμός παραγωγής τόσο

της κορτιζόλης, όσο και των επινεφριδικών ανδρογόνων μπορεί να είναι αυξημένος. Μολονότι τα επίπεδα της κορτιζόλης διατηρούνται στα φυσιολογικά όρια, λόγω αυξημένου μεταβολισμού της κορτιζόλης, οι τιμές των επινεφριδικών ανδρογόνων αυξάνονται.

Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι οι εκτροπές της επινεφριδικής λειτουργίας θεωρούνται ότι έχουν περιορισμένη κλινική σημασία στην εκδήλωση της υπερανδρογοναιμίας που παρατηρείται στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών[47].

Summary
Roussos D, Panidis D
Pathophysiology of ovarian hyperadrogenism in PCOS-molecular aspects
Helen Obstet Gynecol 20(1):58-64, 2008

Biochemical hyperandrogenemia is the laboratory herald of PCOS which is evident Pathophysiology of ovarian hyperandrogenism in PCOS- molecular aspects in the vast majority of 60%-80% of the entire PCOS cohort. Clinical hyperandrogenism manifests predominantly as hirsutism which represents the chief clinical presentation in 60% of PCOS women. Ovarian hyperandrogonemia is mainly attributed to a steroidogenic defect inherently present in PCOS theca cells. Other factors of intra- or extraovarian origin are also pathogenetically involved, although they appear not to be the main culprits. Intraovarian factors include abnormalities of the steroidogenic activity of the PCOS theca cell, granulose dysregulation and oocyte factors. Extraovarian factors comprise insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, proinflammatory cytokines and increase in plasma LH concentrations, consisting of both increased LH pulse frequency and LH pulse amplitude.

Key words: *hyperandrogenemia, PCOS, intraovarian factors, extraovarian factors, molecular aspects.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. Hum Reprod 2004; 10:107-17.
2. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1158-65.
3. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. Mol Endocrinol 1999; 13:946-57.
4. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5925-33.
5. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2304-11.
6. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Quinn PG, McAllister JM. Increased cytochrome P450 17alpha-hydroxylase promoter function in theca cells isolated from patients with polycystic ovary syndrome involves nuclear factor-1. Mol Endocrinol 2004; 18:588-605.
7. Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF 3rd. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. J Reprod Immunol 2004; 63:51-60.
8. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF III and Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. Recent Prog Horm Res 1998; 53:217-56.
9. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 5'polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:4174-80.
10. Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway G, McCarthy, M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet 1997; 3:397-402.
11. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:8573-8.
12. SanMillan JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF. Role of the pentanucleotide (tttta)n polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. Fertil Steril 2001; 75:797-802.
13. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, Hendricks KL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Retinoids and retinol differentially regulate

steroid biosynthesis in ovarian theca cells isolated from normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4858-65.
14. Oksjoki S, Soderstrom M, Inki P, Vuorio E, Anttila L. Molecular profiling of polycystic ovaries for markers of cell invasion and matrix turnover. Fertil Steril 2005; 83:937-44.
15. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92:10619-23.
16. Pandey AV, Miller WL. Regulation of 17,20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17. J Biol Chem 2005; 280:13265-71.
17. Pandey AV, Mellon SH, Miller WL. Protein Phosphatase 2A and phosphoprotein SET regulate androgen production by P450c17. J Biol Chem 2003; 278:2837-44.
18. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF 3rd. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. J Biol Chem 2003; 278:26380-90.
19. Akhtar MK, Kelly SL, Kaderbhai MA. Cytochrome b (5) modulation of 17{alpha} hydroxylase and 17-20 lyase (CYP17) activities in steroidogenesis. J Endocrinol 2005; 187:267-74.
20. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. Mol Cell Endocrinol 1991; 75:R1-R6.
21. Udoff LC and Adashi EY. Intraovarian regulation of ovarian androgen secretion in PCOS. In Azziz R, Nestler JE and Dewailly D (eds) Androgen Excess Disorders in Women Lippincott±Raven, Philadelphia, USA 1997; p. 295-301.
22. Lewis KA, Gray PC, Blount AL, MacConell LA, Wiater E, Bilezikjian LM, Vale W. Betaglycan binds inhibin and can mediate functional antagonism of activin signalling. Nature 2000; 404:411-4.
23. McConell LA, Leal MA, Vale WW. The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions. Endocrinol 2002; 143:1066-75.
24. Pigny P, Desailloud R, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Racadot A, Dewailly D. Serum a-inhibin levels in PCOS: relationship to the serum androstenedione level. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1939-43.
25. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, Dewailly D. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with PCOS: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. Fertil Steril 2000; 73:972-7.
26. Knight PG, Glister C. TGF-b superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction 2001; 121:503-12.
27. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. Fertil Steril 2002; 77:141-6.
28. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone (AMH) in polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5957-62.
29. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW, Visser JA. Autocrine and paracrine Muèllerian inhibiting substance hormone signalling in reproduction. Recent Prog Horm Res 2000; 55:53-67.
30. Laurich VM, Trbovich AM, O'Neill FH, Houk CP, Sluss PM, Payne AH, Donahoe PK, Teixeira J. Mullerian inhibiting substance blocks the protein kinase A-induced expression of cytochrome P450 7alphahydroxylase/C (17±20) lyase mRNA in a mouse Leydig cell line independent of cAMP responsive element binding protein phosphorylation. Endocrinology 2002; 143:3351-60.
31. Solovyeva EV, Hayashi M, Margi K, Barkats C, Klein C, Amsterdam A, Hsueh AJ, Tsafriri A. Growth differentiation factor-9 stimulates rat theca-interstitial cell androgen biosynthesis. Biol Reprod 2002; 63:1214-8.
32. Yamamoto N, Christenson LK, McAllister JM, Strauss JF III. Growth differentiation factor-9 inhibits 3 5-adenosine monophosphatestimulated steroidogenesis in human granulosa and theca cells. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2849-56.
33. Teixeira Filho FL, Baracat EC, Lee TH, Suh CS, Matsui M, Chang RJ, Shimasaki S, Erickson GF. Aberrant expression of growth differentiation factor-9 in oocytes of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1337-44.
34. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1273-6.
35. Baillargeon JP, Carpentier A. Respective role of

insulin and LH in the ovarian steroidogenic production of non-obese women with PCOS and normal insulin levels-Final results Abstract [P1-565] presented in the 88th Annual Meeting of the Endocrine Society 2006, Boston, MA.
36. Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, Agarwal SK, Magoffin DA. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. Endocrinology 2004; 145:175-83.
37. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates roliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. Biol Reprod 1999; 61:993-8.
38. Kwintkiewicz J, Foyouzi N, Piotrowski P, Rzepczynska I, Duleba AJ. Mevastatin inhibits proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells by blocking the mitogen-activated protein kinase pathway. Fertil Steril 2006; 86 Suppl 4:1053-8.
39. Sills ES, Drews CD, Perloe M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Absence of profound hyperinsulinism in polycystic ovary syndrome is associated with subtle elevations in the plasminogen activator inhibitor system. Gynecol Endocrinol 2003; 17:231-7.
40. Πανίδης Δ, Ρούσσος Δ. Νεότερες απόψεις για την παθογένεια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Materia Medica Greca 1991; 19:493-502.
41. Robinson JE, Birch RA, Foster DL, Padmanabhan V. Prenatal exposure of the ovine fetus to androgens sexually differentiates the steroid feedback mechanisms that control gonadotropin releasing hormone secretion and disrupts ovarian cycles. Arch Sex Behav 2002; 31:35-41.
42. Sarma HN, Manikkam M, Herkimer C, Dell'Orco J, Welch KB, Foster DL, Padmanabhan V. Fetal programming: excess prenatal testosterone reduces postnatal luteinizing hormone, but not follicle-stimulating hormone responsiveness, to estradiol negative feedback in the female. Endocrinology 2005; 146:4281-91.
43. Unsworth WP, Taylor JA, Robinson JE. Prenatal programming of reproductive neuroendocrine function: the effect of prenatal androgens on the development of estrogen positive feedback and ovarian cycles in the ewe. Biol Reprod 2005; 72:619-27.
44. Pielecka J, Moenter SM. Effect of steroid milieu on gonadotropin-releasing hormone-1 neuron firing pattern and luteinizing hormone levels in male mice. Biol Reprod 2006; 74:931-7.
45. de Koning J, Lambalk CB, Helmerhorst FM, Helder MN. Is GnRH self-priming an obligatory feature of the reproductive cycle? Hum Reprod 2001; 16:209-14.
46. Fowler PA, Sorsa-Leslie T, Harris W, Mason HD. Ovarian gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF): where are we after 20 years of research? Reproduction 2003; 126:689-99.
47. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28:265-93.
48. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5558-62.
49. Azziz R. Heritability of adrenal androgen secretion in sisters of women with PCOS. Abstract [P1-555] presented in the 88th Annual Meeting of the Endocrine Society 2006, Boston, MA.
50. Tsilchorozidou T, Honour J, Conway G. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5a-reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5907-13.