



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ- ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**« ΘΕΙΚΗ ΔΕΥΔΡΟΕΠΙΑΝΔΡΟΣΤΕΡΟΝΗ, ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ  
ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΜΕ  
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ (PCOS)»**

**ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΑΚΗ ΧΡΥΣΗ**  
**ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(Νόμος 5343/ /32, άρθρο 202, Παράγραφος 2)

**Ημερομηνία αίτησης της κ. Χριστοδουλάκη Χρυσής : 06/02/2012**

**Ημερομηνία ορισμού Αρχικής Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 15/02/2012**

**Μέλη Αρχικής Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Χρέλιας Χαράλαμπος, Αναπληρωτής καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη

Κασσάνος Δημήτριος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παναγόπουλος Περικλής, Λέκτορας Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ημερομηνία αλλαγής Μέλους Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 18/04/2018**

Επιβλέπων

Χρέλιας Χαράλαμπος, Αναπληρωτής καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη

Κασσάνος Δημήτριος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Πέππα Μελομένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ημερομηνία αλλαγής Μέλους Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 19/06/2018**

Επιβλέπων

Χρέλιας Χαράλαμπος, Αναπληρωτής καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη

Πέππα Μελομένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Σαλάκος Νικόλαος, Αναπληρωτής καθηγητής, Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 23/05/2012**

**«ΘΕΠΙΚΗ ΔΕΥΔΡΟΕΠΙΑΝΔΡΟΣΤΕΡΟΝΗ, ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ »**

<b>Κατάθεση Α' προόδου:</b>	21/02/2013
<b>Κατάθεση Β' προόδου:</b>	18/03/2015
<b>Αίτηση χρονικής παράτασης:</b>	23/01/2018
<b>Κατάθεση Γ' προόδου:</b>	21/06/2018
<b>Ημερομηνία Ανάπτυξης :</b>	06/07/2018

#### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>Χρέλιας Χαράλαμπος</b>	Αναπληρωτής καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Παπαντωνίου Νικόλαος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Πέππα Μελπομένη</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Σαλάκος Νικόλαος</b>	Αναπληρωτής καθηγητής, Μαιευτικής Γυναικολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Μπουτάτη Ελένη</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Γρηγοριάδης Θεμιστοκλής</b>	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
<b>Χαλβατσιώτης Παναγιώτης</b>	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

ΑΘΗΝΑ 2018

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΜΝΥΜΗ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΜΗΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΡΑΜΜΕΜΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΡ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ  
ΔΙΑΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΨΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΥΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΡΙΩΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,  
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΜΗ ΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΩΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙ ΤΕΛΕ  
Α ΠΟΙΕΩΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΕΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠ' ΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΜΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕ ΩΝ.

*Στη μνήμη του πατέρα μου Χρήστου ...*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωτίστως επιθυμώ να ευχαριστήσω τον πρώην Διευθυντή της Γ΄ Μαιευτικής / Γυναικολογικής Κλινικής του Ε.Κ.Π.Α, Ομότιμο Καθηγητή κ. **Δ. Κασσάνο** Δημήτριο, που μου εμπιστεύθηκε το παρόν πρωτόκολλο, επιτρέποντάς μου να καταπιαστώ με ένα τόσο ενδιαφέρον επιστημονικό θέμα. Η αμέριστη συμπαράστασή του και καθοδήγηση ήταν πολύτιμη.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή **Χ. Χρέλια** που ως επιβλέπων της παρούσας διατριβής, συνετέλεσε στην επιστημονική κατοχύρωση και προαγωγή αυτής, όπως και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ'όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης.

Ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια **Μ. Πέππα** για τις σημαντικές επιστημονικές παρατηρήσεις καθώς και τις συμβουλές και τις ουσιαστικές διορθώσεις.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή **Ν. Σαλάκο** για την συμπαράσταση, τις υποδείξεις και το ενδιαφέρον του για την ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Γ΄ Μαιευτικής / Γυναικολογικής Κλινικής του Ε.Κ.Π.Α, Καθηγητή κ. **Ν. Παπαντωνίου**, που στήριξε την προσπάθειά μου και με βοήθησε στην διεκπεραίωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Ακόμα, ευχαριστώ θερμά τα μέλη της επταμελούς επιτροπής: κ.**Θ.Γρηγοριάδη** (Επίκουρο Καθηγητή), την κα **Ε. Μπουτάτη** (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας), τον κ. **Π. Χαλβατσιώτη** (Επίκουρο Καθηγητή) για την διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους στην αξιολόγηση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ πολύ τον Συmpατριώτη μου (επαρχία Σελίνου, Χανίων) Υπεύθυνο του Ιατρείου Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Δρ **Ε. Τρακάκη** ο οποίος αποτέλεσε σημαντική παρουσία, με ενέπνευσε και στήριξε καθ'όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσης. Συντέλεσε έτσι στην ολοκλήρωσή της με τις εποικοδομητικές συμβουλές και προτάσεις του, την επιστημονική του κατάρτιση κι εμπειρία. Ευχαριστώ την ιατρό **Μ. Οικονόμου** για την επιμέλεια των γραφημάτων της παρούσης.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την μητέρα μου **Μαρία**, που στήριξε όλες τις επιλογές μου και τον σύντροφό μου **Περικλή Παναγόπουλο** για την συμπαράσταση και την απεριόριστη υπομονή του.



## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

---

- **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Γεννήθηκα στα Χανιά το 1972.

Διεύθυνση : Σαπφούς 88, 17676, Καλλιθέα, Αττική.

Τηλ οικίας: 2155151092, τηλ εργασίας: 2104592804.

e-mail : christodoulakichr@hotmail.com

- **ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ**

Από την 23<sup>η</sup> Ιουνίου 2014 διορίστηκα στην Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο» σε θέση επικουρικής επιμελήτριας Β' ΕΣΥ έως και σήμερα.

- **ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ Ε.Σ.Υ.**

Σε θέση επικουρικής επιμελήτριας Β' ΕΣΥ στην Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων από την 27<sup>η</sup> Ιουνίου 2011 και έως την 26<sup>η</sup> Ιουνίου 2012.

Σε θέση επικουρικής επιμελήτριας Β' ΕΣΥ στην Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου «Τζάνειο» Πειραιά από την 14/03/2013 και έως την 13/03/2014.

- **ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ**

Από 2-4-01 έως 01-07-01 υποχρεωτική τρίμηνη εκπαίδευση.

Από 24-7-01 έως 23-7-02 Αγροτικός Ιατρός στο Κ.Υ. Βάμου (Χανιά).

- **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΕΙΣ - ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ**

### **Εγκύκλιες σπουδές**

Ολοκλήρωσα τις γυμνασιακές μου σπουδές στο Γυμνάσιο – 4<sup>ο</sup> Λύκειο στα Χανιά το 1990.

### **Προπτυχιακή εκπαίδευση**

Το 1991 και κατόπιν ετησίων εισαγωγικών εξετάσεων (με κλειστό αριθμό εισακτέων) γράφτηκα στην Ιατρική και Χειρουργική Σχολή του Πανεπιστημίου Τορίνου.

Πήρα το πτυχίο μου στο προαναφερθέν Πανεπιστήμιο στις 27 Μαρτίου 2000 με τον βαθμό «λίαν καλώς» 92/110.

### **Μεταπτυχιακή εκπαίδευση**

Εξάμηνη μεταπτυχιακή εκπαίδευση σε νοσοκομεία του Τορίνου από 15-04-2000 έως και 15-10-2000 υποχρεωτικό για την παρακάτω άδεια).

Άδεια άσκησης του ιατρικού επαγγέλματος κατόπιν εξετάσεων Νοέμβριο 2000 .

Από 9-01-01 έως 30-03-01 υπηρέτησα στην Μ-Γ κλινική Χανίων (πιστοποιητικό του Διευθυντού της Μ-Γ κλινικής Χανίων).

Από 26-09-02 έως 25-06-03 υποχρεωτική εκπαίδευση στη χειρουργική στο Νοσοκομείο Ρεθύμνου.

Από 27-08-03 έως 26-08-05 εκπαίδευση ως ειδικευόμενη στη Μ-Γ Κλινική Χανίων.

Από 27-08-05 έως 26-02-07 συνέχισα να υπηρετώ ως υπεράριθμη ειδικευόμενη βοηθός στη ανωτέρω κλινική. Παρέμεινα άμισθη στην ανωτέρω κλινική έως την 26-09-08.

Από 07-10-08 έως 06-10-10 ολοκλήρωσα την ειδίκευση μου στην Μαιευτική Γυναικολογία στην Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου .

Παρέμεινα ως υπεράριθμη ιατρός στην Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου από 07-10-10 έως 02-01-11 .

Πήρα την **ειδικότητα στην Μαιευτική-Γυναικολογία** κατόπιν εξετάσεων τον Οκτώβριο 2010

**Κάτοχος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης** στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Παθολογία της Κύησης» διετούς φοίτησης του Πανεπιστημίου Αθηνών, 16/07/2015.

**Ξένες Γλώσσες**

Ιταλικά (άριστα), Αγγλικά (Άριστα)

### **ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ : 11**

#### **Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ειδικευομένων**

1. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Ρευματολογικά νοσήματα στην κύηση.» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κηθήσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά Απρίλιος 2011
2. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Μητρικός Θηλασμός: Συσχέτιση με Καρκίνο μαστού και ωοθηκών.» 2<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μητρικού θηλασμού, **Υπό την Αιγίδα του Υπ. Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης** που οργανώθηκε από τον Σύλλογο Μαιών-Μαιευτών Ναυπλίου. Ναύπλιο 2011.
3. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Συγγενείς Λοιμώξεις, Προγεννητική Διάγνωση» στην ημερίδα Εφαρμογές της Γενετικής στη Σύγχρονη Ιατρική Πράξη Πριν και Μετά τη Γέννηση, Χανιά 17/03/2012.
4. **Εισήγηση στο ALSO**, στην Προσυνεδριακή εκδήλωση εκπαίδευσης και αξιολόγησης στην αντιμετώπιση Μαιευτικών Επειγόντων με θέμα : «Κατακράτηση πλακούντα», στο πλαίσιο του 12<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου στην Μαιευτική και Γυναικολογία της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρίας. Θεσσαλονίκη 17-20/5/2012.
5. Διάλεξη στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ειδικευομένων της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του **Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης** Παναγόπουλος Π., **Χριστοδουλάκη Χρ.** «Συγγενείς Λοιμώξεις Προγεννητική Διάγνωση ». Α. Έτος 2012-2013.
6. Εισήγηση : «The challenges of family planning provision in a day clinic of a general hospital in the era of the economic crisis.» στο **13<sup>th</sup> Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health** Lisbon Portugal 28-31/05/2014.  
Η περίληψη της εισήγησης δημοσιεύτηκε στο **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care** με συντελεστή απήγηση: 1,627
7. Διάλεξη στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ειδικευομένων της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του **Πανεπιστημίου Θεσσαλίας** Παναγόπουλος Π., **Χριστοδουλάκη Χρ.** «Το δημογραφικό πρόβλημα». Α. Έτος 2015-2016.

8. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Κατάχρηση ουσιών στην εφηβεία.» 3<sup>ο</sup> Πολυθεματικό Επιστημονικό Συνέδριο Τζάνειο, Πειραιάς 01-02/12/2016.
9. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Αντισύλληψη και αναπαραγωγική υγεία: LARC» 9<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Ρέθυμνο 1-2 Απριλίου 2017.
10. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Στρεπτόκοκκος Β και κύηση» Εκπαιδευτικά Μαθήματα Εμβρυομητρικής Καλαμάτα 8-9 Σεπτεμβρίου 2017.
11. Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα κατόπιν προσκλήσεως: «Καρδιοπάθειες και κύηση.» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Ηράκλειο Κρήτης 21-22 Απριλίου 2018.

#### **ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ – ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ : 6**

##### **Βλέπε και στην κοινωνική προσφορά**

1. **Μέλος** της Οργανωτικής Επιτροπής του 2<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Γυναικολογικός Καρκίνος. Ρέθυμνο 2009
2. **Μέλος** της Οργανωτικής Επιτροπής 3<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Διανοσοκομειακό Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Ηράκλειο 16-18/10/2009
3. **Μέλος** της Οργανωτικής Επιτροπής 3<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο 24-25/4/2010
4. **Μέλος** της Οργανωτικής Επιτροπής 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδομητρίωσης. Ηράκλειο 2010
5. **Μέλος** της Οργανωτικής Επιτροπής 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κυήσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά Απρίλιος 2011
6. **Μέλος** της Οργανωτικής Επιτροπής στην Ημερίδα «Καρκίνος τραχήλου μήτρας» που οργάνωσε η Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία Κρήτης στον Αγ. Νικόλαος Κρήτης. Οκτώβριος 2011-10-18

#### **ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ - ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ: 4**

##### **Βλέπε και κοινωνική προσφορά**

1. **Κριτής** Αναρτημένων Ανακοινώσεων στο 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Αθήνα 2011.
2. **Προεδρείο** σε στρογγυλή τράπεζα στο 5<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας «Σύγχρονη μαιευτική και γυναικολογία της νεαρής ηλικίας», Ηράκλειο Κρήτης 31/03-01/04/2012.
3. **Προεδρείο** στο ALSO, στην Προσυνεδριακή εκδήλωση εκπαίδευσης και αξιολόγησης στην αντιμετώπιση Μαιευτικών Επειγόντων στο πλαίσιο του 13<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου στην Μαιευτική και Γυναικολογία της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας. Βόλος 28-1/05/2015
4. **Προεδρείο** σε Ελεύθερες Ανακοινώσεις στο 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:19**

### **A. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΠΕΡΙΛΗΨΗ: 11**

1. P.Georgogiannakis, M.Kalloniadou, **C.Christodoulaki**, M.Christodoulaki, C.Cimioni, M.Kampanieris, D.Gentsidis, A.Tsopelas, G.Daskalakis “Postpartum headache-A case report” XXI European Congress of Perinatal Medicine 10-13/09/2008, Instabul Turkey
2. **C.Christodoulaki**, M.Kalloniadou, M.Christodoulaki, C.Cimioni, P.Georgogiannaki, D.Gentsidis, M.Kampanieris, A.Tsopelas, G. Daskalakis “Fibrosis cystic and pregnancy. A case report” XXI European Congress of Perinatal Medicine 10-13/09/2008, Instabul Turkey
3. M.Kalloniadou, **C.Christodoulaki**, M.Christodoulaki, D.Gentsidis, C.Kimioni, P.Georgogiannaki, M.Kampanieris, A.Tsopelas, G. Daskalakis “Tbc in pregnancy- A case report” XXI European Congress of Perinatal Medicine 10-13/09/2008, Instabul Turkey
4. P.Panagopoulos, P. Halvatsiotis, A Likakis, **Ch. Christodoulaki**, E. Maratou, Z. Drakopoulou, D. Kassanos. “Pre-eclampsia, risk factors in the Greek population.” Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery. Chicago USA 9-11/09/ 2011
5. G.Stratoudakis, **C.Christodoulaki**, K. Tzanakis, K. Kastrinakis, A. Zisiou, A. Tsopelas, G. Daskalakis. “Vacuum assisted Vaginal Delivery” , Birth Clinical Challenges in Labor and Delivery , Chicago USA 9-11/09/2011
6. G.Stratoudakis, **C. Christodoulaki**, K.Tzanakis, K.Kastrinakis, A.Zisiou, A.Tsopelas, G. Daskalakis “Emergency Cervical Cerclage in the Second Trimester of Pregnancy”. Birth Clinical Challenges in Labor and Delivery , Chicago USA 9-11/09/2011.
7. Stratoudakis G., Zisiou A., **Christodoulaki C.**, Tzanakis K., Kastrinakis K., Tsopelas A., Daskalakis G. “Cervical Polyps” 8th Congress on Women’s Health & Disease, Kos Island ,Greece 01-03/09/2011.
8. Stratoudakis G., Zisiou A., **Christodoulaki C.**, Tzanakis K., Kastrinakis K., Tsopelas A., Daskalakis G. “Intravenous iron treatment in pregnancy and puerperium” 8th Congress on Women’s Health & Disease, Kos Island ,Greece 01-03/09/2011.
9. Stratoudakis G., Zisiou A., **Christodoulaki C.**, Tzanakis K., Kastrinakis K., Tsopelas A., Daskalakis G., “Outcome of fetuses with single umbilical artery” 8th Congress on Women’s Health & Disease, Kos Island ,Greece 01-03/09/2011.
10. Stratoudakis G., Zisiou A., **Christodoulaki C.**, Tzanakis K., Kastrinakis K., Tsopelas A., Daskalakis G. “Second operation for pelvic organ prolapse” 8th Congress on Women’s Health & Disease, Kos Island ,Greece 01-03/09/2011.
11. Stratoudakis G., **Christodoulaki C.**, Tzanakis K., Kastrinakis K., Zisiou A., Glaros S., Tsopelas A., Daskalakis G.  
“Endometriosis in a postmenopausal woman without hormone replacement therapy” MSRM International Meeting “Endometriosis Current Management and Future Trends” , Crete-Greece 21-23/10/2011.

**B. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ  
ΜΕ ΠΛΗΡΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΕ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΣΤΟ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ (Proccedings): 2**

1. **Ch. Christodoulaki**, G. Stratoudakis, G. Petrakos, E. Trakakis, Ch. Chrelias and P. Panagopoulos. «Incidence and perinatal outcome of pregnancies with preterm premature rupture of the membranes» XXVII Convegno di Medicina della Riproduzione. Riproduzione e Sessualita', dalla sperimentazione alla clinica. Abano 2012 σελ. 453-455

Η διευρυμένη περίληψη – μικρό άρθρο δημοσιεύθηκε σε ειδικό Βιβλίο του Συνεδρίου

2. **Ch. Christodoulaki**, G. Stratoudakis, G. Petrakos, Ch. Chrelias E. Trakakis and P. Panagopoulos «Obesity in pregnancy: risks and perinatal outcome» XXVII Convegno di Medicina della Riproduzione. Riproduzione e Sessualita', dalla sperimentazione alla clinica. Abano 2012. Σελ 449-451

Η διευρυμένη περίληψη – μικρό άρθρο δημοσιεύθηκε σε ειδικό Βιβλίο του Συνεδρίου

**Βραβείο 2<sup>ης</sup> καλύτερης ανακοίνωσης**

**Γ. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ  
ΜΕ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ  
(SUPPLEMENTS) : 6**

1. M. Kalloniatiou, **C. Christodoulaki**, M. Christodoulaki, M. Kampanieris, K. Stamou, D. Gentsidis, A. Tsopelas, G. Daskalakis “Our experience considering fetal outcome using vaginal insert, 10 mg Dinoprostone for cervical ripening in post partum pregnancies.” XX European Congress of Perinatal Medicine 24-27/05/2006, Prague Czech Republic

Τα πρακτικά δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Volume 19, Supplement 1, May 2006 σελ. 126.

Συντελεστής απήχησης: 1,826

2. M. Kalloniatiou, **C. Christodoulaki**, D. Gentsidis, M. Christodoulaki, M. Kampanieris, K. Stamou, A. Tsopelas, G. Daskalakis “Presentation of 5 year experience on function of outpatients clinic of amniocentesis in Ob/Gyn department of General hospital Chania, GREECE” XX European Congress of Perinatal Medicine 24-27/05/2006, Prague Czech Republic

Τα πρακτικά δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Volume 19, Supplement 1, May 2006 σελ. 107.

Συντελεστής απήχησης: 1,826

3. **C. Christodoulaki**, G. Stathoydakis, E. Ziogos, I. Zouraraki, G. Georgopoulou, M. Neonaki, I. Matalliotakis “Conservative versus laparoscopic management of ectopic pregnancy” 19th Annual Congress ESGE Barcelona, Spain 29-2/10/2010

Τα πρακτικά δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Gynecological Surgery volume 7, supplement 1, October 2010 σελ. 8205

Συντελεστής απήχησης: 3,56

4. G. Stathoydakis, **C. Christodoulaki**, E. Ziogos, I. Zouraraki, N. Stefanidou, M. Neonaki, I. Matalliotakis “Management of ovarian dermoid cysts by

laparoscopy compared with laparotomy in the University Hospital of Crete (GREECE)” 19th Annual Congress ESGE Barcelona, Spain 29-2/10/2010.

Τα πρακτικά δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Gynecological Surgery volume 7, supplement 1, October 2010 σελ.8206

Συντελεστής απήχησης: 3,56

5. G.Stratoudakis, **C.Christodoulaki**, K.Kastrinakis, A.Zisiou, M.Kalloniatiou, M. Kampanieris, A.Tsopelas, G.Daskalakis “Bone Mass and Hormone Replacement Therapy in Menopausal Women” 9th European Congress on Menopause and Andropause Athens, Greece, 28-31 March 2012.

Τα πρακτικά δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Maturitas An International Journal of Midlife Health and Beyond volume 71, supplement 1 (2012) σελ.541

Συντελεστής απήχησης: 3,14

6. G.Stratoudakis, **C.Christodoulaki**, K.Kastrinakis, A.Zisiou, M.Kalloniatiou, M. Kampanieris, A.Tsopelas, G.Daskalakis “Treatment of climacteric syndrome with estraderm” 9th European Congress on Menopause and Andropause Athens, Greece, 28-31 March 2012.

Τα πρακτικά δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Maturitas An International Journal of Midlife Health and Beyond volume 71, supplement 1 (2012) σελ.557.

Συντελεστής απήχησης: 3,14

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (69):**

1. **Χριστοδουλάκη Χρ**, Ταμιωλάκης Δ., Καλλονιάτου Μ. Καμπανιέρης Μ. , Βασιλάκης Μ. , Τσόπελας Α. , Δασκαλάκης Γ. , Χαλακατεβάκη Α. «Συνδυασμός κολποσκόπησης και κυτταρολογικής εξέτασης στην ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.» 12ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 28-31/10/ 2004.
2. Καλλονιάτου Μ., **Χριστοδουλάκη Χρ.**, Καμπανιέρης Μ. , Τσόπελας Α., Δασκαλάκης Γ. «Follow up γυναικών στις οποίες παρέμειναν οι ωοθήκες μετά από ολική κοιλιακή υστερεκτομή για καλοήθεις αιτίες» 12ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 28-31/10/ 2004.
3. **Χριστοδουλάκη Χ.** , Καλλονιάτου Μ., Χριστοδουλάκη Μ., Καμπανιέρης Μ. , Γκεντσιδής Δ., Μουρτζάκης Σ., Τσόπελας Α. , Τσουκαλάς Ι., Δασκαλάκης Γ. «Θάνατος μητέρας και παιδιού από εμβολή αμνιακού υγρού- Παρουσίαση περιστατικού» 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 2007
4. Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Μ. Λυγνός , **Χ. Χριστοδουλάκη** , Ε. Ζουραράκη, Σ. Κουρλετάκης, Γ. Μανιδάκης , Ν. Μαρταβαντζής , Α. Γούμενου, Ι. Ματαλλιωτάκης «Αξιολόγηση ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στην κύηση» 3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο Κρήτης 24-25/4/2010.
5. Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Ε. Ζουραράκη, Γ. Κουμαντάκης, Θ. Καραγκιούζης, Μ. Παρίσης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Α. Γούμενου, Κ. Ρελάκης, Ν. Μαρταβαντζής, Ι. Ματαλλιωτάκης, «Συγκριτική μελέτη της TVT με την TVT-O μέθοδο στη χειρουργική αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων από προσπάθεια» 3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού

- Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο Κρήτης 24-25/4/2010.
6. Ε. Ζιώγος ,Γ. Σταθουδάκης, Ε. Ζουραράκη, Γ. Κουμαντάκης, Θ. Καραγκιούζης, Μ. Παρίσης, **Χ. Χριστοδουλάκη**,Κ. Ρελάκης,Ν. Μαρταβαντζής, Ι. Ματαλλιωτάκης «Αποτελέσματα από τη χειρουργική αντιμετώπιση της πρόπτωσης πυελικού εδάφους κατά τη χρονική περίοδο στη Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου» 3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο Κρήτης 24-25/4/2010
  7. Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Δ. Κάππου , Ο. Κονταξάκη , Ε. Καστρινάκη , **Χ. Χριστοδουλάκη** , Μ. Παρίσης , Σ. Κουρλετάκης , Μ. Βασιλάκης , Π. Κονδύλης , Κ. Ρελάκης , Ι. Ματαλλιωτάκης «Ενδομήτρια λοίμωξη και πρόωρος τοκετός. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας» 3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο Κρήτης 24-25/4/2010
  8. Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Δ. Κάππου , Μ. Λυγνός , Ο. Κονταξάκη , **Χ. Χριστοδουλάκη** , Ε. Ζουραράκη , Θ. Καραγκιούζης , Θ. Παπαθωμάς , Κ. Ρελάκης, Σ. Σηφάκης , Ι. Ματαλλιωτάκης .«Χλαμυδιακή λοίμωξη και κύηση. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας» 3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο Κρήτης 24-25/4/2010
  9. Ε. Ζιώγος, Ε. Δημοσθένους , Γ. Σταθουδάκης, Δ. Κάππου , Γ. Κουμαντάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη** , Μ. Παρίσης , Σ. Κουρλετάκης , Π. Κονδύλης , Γ. Μανιδάκης , Κ. Ρελάκης , Σ. Σηφάκης , Ι. Ματαλλιωτάκης «Παρακολούθηση και διεκπεραίωση τοκετού σε εγκυμονούσα με HIV λοίμωξη» 3ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πυελικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο Κρήτης 24-25/4/2010
  10. **Χ. Χριστοδουλάκη**, Γ. Σταθουδάκης, Ε. Ζιώγος, Ε.Γκολλόση, Ε. Ζουραράκη, Σ. Κουρλετάκης, Μ. Παρίσης, Κ. Ρελάκης, Ι. Ματαλλιωτάκης «Σύφιλη και κύηση. Επανεμφάνιση της νόσου στην Ελλάδα» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κυήσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/ 2011.
  11. **Χ. Χριστοδουλάκη**, Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Μ. Μαραζάκη, Ν. Παικόπουλος, Γ. Κρασονικολάκης, Θ. Καραγκιούζης, Μ. Νεονάκη, Ν. Μαρταβαντζής « Θυρεοειδοπάθειες στην κύηση» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κυήσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/2011.
  12. Γ. Σταθουδάκης, Ε. Ζιώγος, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Σ. Κουρλετάκης, Ε. Ζουραράκη, Ν. Παικόπουλος, Μ. Νεονάκη, Γ. Τσαγκαράκη, Ο. Κονταξάκη, Ε. Σουλτάτου, Σ. Σηφάκης, Ι. Ματαλλιωτάκης «Δυστοκίες εμβρύου οφειλόμενες σε χαμηλή έκτοπη

- πρόσφυση πλακούντα και καισαρική τομή. Η εμπειρία μας κατά τη διετία 2009-2010 στη Μ/Γ Κλινική του ΠΑΓΝΗ» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κηρύσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/2011.
13. Δ. Κουτρουλάκης, Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Θ. Καραγκιούζης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Μ. Μαραζάκη, Ν. Στεφανίδου, Μ. Παρίσης, Γ. Κρασονικολάκης, Ι. Ματαλλιωτάκης «Ενδοηπατική χολόσταση κύησης. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κηρύσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/2011.
  14. Δ. Κουτρουλάκης, Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, Θ. Καραγκιούζης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Θ. Κυβεντίδης, Ν. Μαρταβαντζής, Σ. Σηφάκης, Ι. Ματαλλιωτάκης «Ανεγκεφαλία εμβρύου. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κηρύσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/2011.
  15. Μ. Παρίσης, Γ. Σταθουδάκης, Ε. Ζιώγος, Δ. Κουτρουλάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Ε. Βασιλάκη, Γ. Κουμαντάκης, Κ. Ρελάκης, Ι. Ματαλλιωτάκης «Λοίμωξη με Η1Ν1 στην κύηση. Νεότερα δεδομένα αναφορικά με τον εμβολιασμό του Η1Ν1 και την θεραπεία» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κηρύσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/2011.
  16. Μ. Μαραζάκη, Ε. Ζιώγος, Γ. Σταθουδάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Ε. Καστρινάκη, Δ. Κουτρουλάκης, Ε. Γκολλόση, Ε. Μπατάκης, Σ. Σηφάκης, Ι. Ματαλλιωτάκης «HELLP και κύηση. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση βιβλιογραφίας» 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κηρύσεις υψηλού κινδύνου, Χανιά 09-10/05/2011.
  17. Παντατοσάκης Ε., Πετράκος Γ., Αλχαζίδου Ε., Τσιγώνια Β., Μάλαμα Μ., **Χριστοδουλάκη Χ**, Νταγκλή Α. «Τεστ Παπανικολάου και καρκίνος τραχήλου της μήτρας.» Ημερίδα «Καρκίνος τραχήλου μήτρας» που οργάνωσε η Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία Κρήτης στον Αγ Νικόλαο Κρήτης. 18/10/2011.
  18. **Χ.Χ. Χριστοδουλάκη**, Γ. Στρατουδάκης , Κ. Τζανάκης , Μ. Καμπανιέρης , Μ. Καλλονιάτου , Κ. Καστρινάκης , Α. Τσόπελας, Γ. Δασκαλάκης «Μελέτη παραμέτρων προγραμματισμένης κι επείγουσας περιόδου τραχήλου» 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Αθήνα 21-23/10/ 2011.
  19. **Χ.Χ. Χριστοδουλάκη**, Γ. Στρατουδάκης , Μ. Καλλονιάτου, Κ. Τζανάκης, Μ. Καμπανιέρης, Α. Τσόπελας, Γ. Δασκαλάκης «Η επίπτωση – διακύμανση της καισαρικής τομής στην τελευταία 7ετία (2004-2011)» 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Αθήνα 21-23/10/2011.
  20. **Χ.Χριστοδουλάκη**, Γ. Στρατουδάκης , Κ. Τζανάκης, Μ. Καμπανιέρης, Μ. Καλλονιάτου, Σ. Γλαρός , Α. Τσόπελας, Γ. Δασκαλάκης «Αντιμετώπιση τραχηλικής έκτοπης κύησης» 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Αθήνα 21-23/10/ 2011.
  21. Σαλούμ Ι, Παναγόπουλος Π, Βαγγόπουλος Β, Παπαστεφάνου Ι, Βουργέντη Κ, **Χριστοδουλάκη Χ**, Χρέλιας Χ, Κασσάνος Δ «Περιγραφή περίπτωσης ευμεγέθους ιεροκοκκυγικού τερατώματος» 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/ 2011.



22. Παντατοσάκης Ε., Πετράκος Γ., Αλχαζίδου Ε., Τσέβης Κ., Μπούσιος Ι., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Νταγκλή Α. «Αυτόματη ρήξη εμβρυικών υμένων και τρόπος έκβασης τοκετού». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/ 2011.
23. Παντατοσάκης Ε., Πετράκος Γ., Αλχαζίδου Ε., Τσέβης Κ., Μπούσιος Ι., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Νταγκλή Α. «Βάρος νεογνού και έκβαση τοκετού». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/2011.
24. Παντατοσάκης Ε., Πετράκος Γ., Αλχαζίδου Ε., Τσέβης Κ., Μπούσιος Ι., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Νταγκλή Α. «Ενδοηπατική χολόσταση στην κύηση». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/2011.
25. Στρατουδάκης Γ., Τζανάκης Κ., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Καστρινάκης Κ., Ζησιού Α., Γλαρός Σ., Τσόπελας Α., Δασκαλάκης Γ. «Επιπλοκές και Περιγεννητική έκβαση κυήσεων γυναικών με αυξημένο σωματικό βάρος». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/2011.
26. Στρατουδάκης Γ., Τζανάκης Κ., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Καστρινάκης Κ., Ζησιού Α., Γλαρός Σ., Τσόπελας Α., Δασκαλάκης Γ. «Περιγεννητική έκβαση κυήσεων γυναικών άνω των 35 ετών». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/ 2011.
27. Στρατουδάκης Γ., Τζανάκης Κ., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Καστρινάκης Κ., Ζησιού Α., Τσόπελας Α., Δασκαλάκης Γ. «Συχνότητα και Περιγεννητική έκβαση κυήσεων με πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/ 2011.
28. Παντατοσάκης Ε., Πετράκος Γ., Αλχαζίδου Ε., Τσέβης Κ., Μπούσιος Ι., **Χριστοδουλάκη Χ.**, Νταγκλή Α. «Σύφιλη και εγκυμοσύνη». 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/2011.
29. Π. Παναγόπουλος, Π. Χαλβατσιώτης, Α. Λυκάκης, Χ. Χρέλιας, Λ. Μπατάλιας, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Ε. Μαράτου, Ζ. Δρακοπούλου, Δ. Κασσάνος, Γ. Δημητριάδης. «Παράγοντες κινδύνου προεκλαμψίας στον ελληνικό πληθυσμό» 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/2011.
30. Γ. Στρατουδάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Κ. Καστρινάκης, Α. Ζησιού, Η. Πολύζου, Μ. Καλλονιάτου, Μ. Καμπανιέρης, Α. Τσόπελας, Γ. Δασκαλάκης «Εφηβεία, Δυσπλαστικές Αλλοιώσεις τραχήλου και αντιμετώπιση». 5<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας «Σύγχρονη μαιευτική και γυναικολογία της νεαρής ηλικίας», Ηράκλειο Κρήτης 31/03-01/04/2012
31. Γ. Στρατουδάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Κ. Καστρινάκης, Α. Ζησιού, Η. Πολύζου, Μ. Καλλονιάτου, Μ. Καμπανιέρης, Α. Τσόπελας, Γ. Δασκαλάκης «Γνώσεις αντισύλληψης στην εφηβεία» 5<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας «Σύγχρονη μαιευτική και γυναικολογία της νεαρής ηλικίας», Ηράκλειο Κρήτης 31/03-01/04/2012
32. Γ. Στρατουδάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Κ. Καστρινάκης, Α. Ζησιού, Η. Πολύζου, Μ. Καλλονιάτου, Μ. Καμπανιέρης, Α. Τσόπελας, Γ. Δασκαλάκης «Εφηβεία και τοκετός». 5<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας «Σύγχρονη μαιευτική και γυναικολογία της νεαρής ηλικίας», Ηράκλειο Κρήτης 31/03-01/04/2012

33. Γ. Στρατουδάκης, **Χ.Χριστοδουλάκη**, Η.Πολύζου, Κ.Καστρινάκης, Α.Ζησιού, Μ.Καλλονιάτου, Μ. Καμπανιέρης, Α.Τσόπελας, Γ.Δασκαλάκης «Περιγεννητική έκβαση κυήσεων με επείγουσα περιίδεση τραχήλου» 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Σκιάθος 4-6/05/2012.
34. Γ. Στρατουδάκης, **Χ.Χριστοδουλάκη**, Η.Πολύζου, Κ.Καστρινάκης, Α.Ζησιού, Μ.Καλλονιάτου, Μ. Καμπανιέρης, Α.Τσόπελας, Γ.Δασκαλάκης «Διάρκεια πρώτου και δεύτερου σταδίου τοκετού στην εφηβεία» 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Σκιάθος 4-6/05/2012.
35. Γ. Στρατουδάκης, **Χ.Χριστοδουλάκη**, Η.Πολύζου, Κ.Καστρινάκης, Α.Ζησιού, Μ.Καλλονιάτου, Μ. Καμπανιέρης, Α.Τσόπελας, Γ.Δασκαλάκης «Τελειόμηνες κυήσεις με ρήξη θυλακίου και πρόκληση» 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Σκιάθος 4-6/05/2012.
36. Στρατουδάκης Γ.,**Χριστοδουλάκη Χ.**, Ζησιού Α., Καστρινάκης Κ. ,Πολύζου Η., Καλλονιάτου Μ., Καμπανιέρης Μ., Τσόπελας Α. , Δασκαλάκης Γ. «Αιμορραγίες πρώτου τριμήνου, υπερηχογραφική εξέταση και πρόγνωση» 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική & Γυναικολογία, Θεσσαλονίκη 17-20/05/2012.
37. Στρατουδάκης Γ.,**Χριστοδουλάκη Χ.**, Ζησιού Α., Καστρινάκης Κ. ,Πολύζου Η., Καλλονιάτου Μ., Καμπανιέρης Μ., Τσόπελας Α. , Δασκαλάκης Γ. «Έκβαση κυήσεων μετά από πρόκληση τοκετού» 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική & Γυναικολογία, Θεσσαλονίκη 17-20/05/2012.
38. Στρατουδάκης Γ.,**Χριστοδουλάκη Χ.**, Ζησιού Α., Καστρινάκης Κ. ,Πολύζου Η., Καλλονιάτου Μ., Καμπανιέρης Μ., Τσόπελας Α. , Δασκαλάκης Γ. «Ένδομητρίωση σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα χωρίς θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης » 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική & Γυναικολογία, Θεσσαλονίκη 17-20/05/2012.
39. Στρατουδάκης Γ.,**Χριστοδουλάκη Χ.**, Ζησιού Α., Καστρινάκης Κ. ,Πολύζου Η., Καλλονιάτου Μ., Καμπανιέρης Μ., Τσόπελας Α. , Δασκαλάκης Γ. «Θεραπεία Μετεμμηνοπαυσιακής Κολπικής Ατροφίας » 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική & Γυναικολογία, Θεσσαλονίκη 17-20/05/2012.
40. Ε Παντατοσάκης, Κ Τσέβης, Π Παναγόπουλος, Σ Θεοδώρου, Ι Σαλλούμ, **Χ Χριστοδουλάκη**, Χ Χρέλιας, Δ Κασσάνος. «Πρόωρος τοκετός και συνεχής έγχυση ατοσιμπάνης: αναφορά περιπτώσεων.» 24η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Κυλλήνη Ηλεία, 2014.
41. Κ Τσέβης, Ε Παντατοσάκης, Π Παναγόπουλος, Σ Θεοδώρου, Ι Σαλλούμ, **Χ Χριστοδουλάκη**, Χ Χρέλιας, Δ Κασσάνος. «Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και εγκυμοσύνη.» 24η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Κυλλήνη Ηλεία, 2014.
42. Ε Παντατοσάκης, Κ Τσέβης, Αλχαζίδου Ε, **Χ Χριστοδουλάκη**, Π Παναγόπουλος, Πετράκος Γ.: «Τεστ Παπανικολάου σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες – αποτελέσματα ετήσιας ανασκόπησης.» Επίκαιρα Θέματα Γυναικολογικής Ογκολογίας, που διοργάνωσε η Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη Απρίλιος 2014.

43. Κατσέτος Χ, Κοντογιάννη **Χ Χριστοδουλάκη**, Π Παναγόπουλος, Κατσούλης Μ «Χορήγηση μεθοτρεξάτης στη θεραπεία ωθηκικής έκτοπης κύησης.» Επίκαιρα Θέματα Γυναικολογικής Ογκολογίας, που διοργάνωσε η Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη Απρίλιος 2014.
44. Κατσέτος Χ.,Κοντογιάννη Μ.,**Χριστοδουλάκη Χ.**,Παναγόπουλος Π.,Κατσούλης Μ.,Κασσάνος Δ. «Θεραπεία προκαρκινικών καταστάσεων του ενδομητρίου με χρήση του σπειράματος βραδείας αποδέσμευσης ΛΕΒΟΝΟΓΕΣΤΡΕΛΗΣ (MIRENA®).» Επίκαιρα Θέματα Γυναικολογικής Ογκολογίας, που διοργάνωσε η Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη Απρίλιος 2014.
45. ΑσκοξυλάκηΜ.,**ΧριστοδουλάκηΧρ.**,ΛοισίουΝ.,ΚαμπιτοπούλουΣ.,ΝηφάκουΣ.,Παναγόπουλος Π.,Κανελλόπουλος Ν.,Κατσούλης Μ.«Κύηση στην εφηβεία-Αναδρομική μελέτη δεκαετίας στο Γ.Ν.Πειραιά Τζάνειο» 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015
46. Αγοραστού Μ, Ιατρού Μ.,Κανελλόπουλος Ν., **Χριστοδουλάκη Χρ.**,Πετράκος Γ.,Παναγιωτόπουλος Δ.,Παναγόπουλος Π.,Σαλάκος Ν. «Κύηση στην εφηβεία» 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015
47. Αγοραστού Μ, Ιατρού Μ.,Κανελλόπουλος Ν., **Χριστοδουλάκη Χρ.**,Πετράκος Γ.,Παναγιωτόπουλος Δ.,Παναγόπουλος Π.,Σαλάκος Ν. « Σεξουαλική παρενόχληση στην εφηβεία» 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015
48. Αγοραστού Μ, Ιατρού Μ.,Κανελλόπουλος Ν., **Χριστοδουλάκη Χρ.**,Πετράκος Γ.,Παναγιωτόπουλος Δ.,Παναγόπουλος Π.,Σαλάκος Ν. « Η πρώτη ολοκληρωμένη σχέση στην εφηβική ηλικία». 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015
49. Αγοραστού Μ, Ιατρού Μ.,Κανελλόπουλος Ν., **Χριστοδουλάκη Χρ.**,Πετράκος Γ.,Παναγιωτόπουλος Δ.,Παναγόπουλος Π.,Σαλάκος Ν. « Γάμος και ερωτική ζωή». 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015
50. **Χριστοδουλάκη Χ.**, Νηφάκου Σ.,Καμπιτοπούλου Σ., Κατσέτος Χ., Κατσούλης Μ. «Κύηση στην εφηβεία- Αναδρομική μελέτη» 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής , Ναύπλιο 03-05/06/2016.
51. Β Κουτσουδάκη, **Χ Χριστοδουλάκη**, Β Φραγκάκη, Δ Σιούτης, Ι Τασσιοπούλου, Π Παναγόπουλος, Ν Παπαντωνίου. « Δημογραφικό Πρόβλημα και Οικονομική κρίση». 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/ 2017
52. Π. Παναγόπουλος, Χ. Παρθένης, Π. Καρακίτσος, Σ. Τσιόδρας, Α. Πουλιάκης, Χ. Κοταρίδη, Μ. Μαγκανά, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Ν. Παπαντωνίου. «Μοριακή επιδημιολογία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων». 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
53. Π. Παναγόπουλος, Χ. Παρθένης, Π. Καρακίτσος, Σ. Τσιόδρας, Χ. Κοταρίδη, Μ. Μαγκανά, Α. Τριβλή, Α. Πουλιάκης, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Ν. Παπαντωνίου. « HPV

DNA test και συσχέτιση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων». 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017.

**ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ**

54. **Χ.Χριστοδουλάκη**, Ευτύχιος Τρακάκης, Περικλής Παναγόπουλος, Βασίλειος Περγιαλιώτης, Χαράλαμπος Χρέλιας, Δημήτριος Κασσάνος, Δήμος Σιούτης, Δημήτριος Ξηροφώτος, Νικόλαος Παπαντωνίου. «Η συσχέτιση των επιπέδων της DHEA-S με το γλυκαιμικό προφίλ, τους δείκτες ινσουλινο-αντοχής και τον ωθητικό όγκο σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών». 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/ 2017
55. Μπουντουβάς Δ, Πετράκος Γ, Λαμπροπούλου Δ, Αλχαζίδου Ε, **Χριστοδουλάκη Χ**, Παναγόπουλος Π. «Δίδελφους μήτρα και κύηση». 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/ 2017
56. Μπουντουβάς Δ, Πετράκος Γ, Λαμπροπούλου Δ, Αλχαζίδου Ε, Αντωνόπουλος Σ, **Χριστοδουλάκη Χ**, Παναγόπουλος Π. «Τοξοπλάσμωση και κύηση». 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
57. **Χριστοδουλάκη Χ**, Λαζαρακοπούλου Δ, Σιάπκα Β, Καμπιτοπούλου Στ, Κατσέτος Χ, Κατσούλης Μ «Εφηβική εγκυμοσύνη, μελέτη των ετών 2006-2016» 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
58. Κοτζαγεωργίου Π, **Χριστοδουλάκη Χ**, Παπαδήμα Ε, Μώρος Μ, Μετρητίδης «Όγκος οριακής κακοήθειας ωοθήκης και εξωμήτριος κύηση» 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
59. **Χριστοδουλάκη Χ**, Κατσέτος Χ, Λαζαρακοπούλου Δ, Σιάπκα Β, Κατσούλης Μ «Μητρορραγία γυναικών στην εμμηνόπαυση : Αναδρομική μελέτη ΓΝ Πειραιά Τζάνειο» 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
60. Π. Κοτζαγεωργίου, Δ. Μετρητίδης, Ε. Λαζαρίδου, Μ. Μώρος, **Χ. Χριστοδουλάκη** «Συντηρητική αντιμετώπιση στιφρού πλακούντα: ενδιαφέρον περιστατικό» 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
61. Β. Γκουροβανίδης, Α. Σιαμπάνογλου, Μ. Ντιούδη, **Χ. Χριστοδουλάκη**, Α. Πάγκαλος, Α. Οικονόμου «Καισαρική τομή, φυσιολογικός τοκετός και επεμβατικός τοκετός. Ποιες είναι οι τρέχουσες τάσεις;» 9ο Παγκρήτιο συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ρέθυμνο 1-2/04/2017
62. **Χ. Χριστοδουλάκη**, Γρ. Πατσούρας, Χ. Κατσέτος, Μ. Κατσούλης «Είδος τοκετού σε 2 ηλικιακές ομάδες :α)>40 ετών και β)<18 ετών κατά τα έτη 2016-2017» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018.
63. **Χριστοδουλάκη Χ**, Κατσέτος Χ, Κατσούλης Μ «Λουδοβίκειος Κυνάγχη και κύηση-τραχειοτομία παρουσίαση περιστατικού» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018.
64. **Χριστοδουλάκη Χ**, Πατσούρας Γρ, Κατσέτος Χ, Κατσούλης Μ. «Περιγεννητικό αποτέλεσμα σε Κ.Τ με ένδειξη :αλλοίωση παλμών και κερωσμένου αμνιακού υγρού κατά τα έτη 2016-2017» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018.

65. **Χριστοδουλάκη Χ**, Κατσέτος Χ, Κατσούλης Μ « Έκτοπος κύηση σε απολινωμένη σάλπιγγα: αναφορά τριών περιστατικών », 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018.
66. ΚουτσούληςΔ, Τσουράς Χρ, **Χριστοδουλάκη Χ** «Εμβρυϊκή εγκεφαλοκήλη – διαφορική διάγνωση στον υπέρηχο ά τριμήνου» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018
67. Μπουντουβάς Δ, Λαμπροπούλου Δ, Αλχαζίδου Ε, ΑντωνόπουλοςΣ, **Χριστοδουλάκη Χ**, Πετράκος Γ «Αναδρομική μελέτη νεογνών με παροδική ταχύπνοια σε δευτεροβάθμιο νοσοκομείο κατά τα έτη 2016 –2017» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018.
68. Μπουντουβάς Δ, Αλχαζίδου Ε, Λαμπροπούλου Δ, **Χριστοδουλάκη Χ** , Πετράκος Γ «Αναδρομική μελέτη επίπτωσης γυναικολογικών καρκίνων κατά το έτος 2016 σε επαρχιακό νοσοκομείο »10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018
69. Κοτζαγεωργίου Π., Πουλάκη Ν., **Χριστοδουλάκη Χ**. Μώρος Μ. « Η ανταπόκριση των γυναικών στον προγεννητικό έλεγχο σε ένα δείγμα γυναικών στην Ελλάδα» 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ηράκλειο 21-22/04/2018

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ - ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ (ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ)**

### **ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ : 1**

**Χριστοδουλάκη Χ.Χ.**, Παπαστεφάνου Ι., Παναγόπουλος Π. Π. Βιβλιογραφική Ενημέρωση : Γυναικολογία.

Στο περιοδικό «Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας». Τριμηνιαίο Περιοδικό της Ενώσεως Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος τεύχος 1 Ιανουάριος-Απρίλιος 2012 σ: 53.

### **ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ : 10**

1. Xirofotos D1, Trakakis E1, Peppas M2, Chrelias C1, Panagopoulos P1, **Christodoulaki C1**, Sioutis D1, Kassanos D1.«The amount and duration of smoking is associated with aggravation of hormone and biochemical profile in women with PCOS.»Gynecological Endocrinology 2016;32(2):143-6. Συντελεστής απήχησης: 1,585
2. Michalitsi V, Dafopoulos K, Gourounti K, Messini C, Ioannou M, **Christodoulaki C**, Panagopoulos P, Messinis I. «Hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) expression in placentae of women with iron deficiency anemia and β-thalassemia trait». J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jun 4:1-5. [Epub ahead of print] Συντελεστής απήχησης: 1,826
3. Vaggopoulos V, Trakakis E, Panagopoulos P, Basios G, Salloum I, **Christodoulaki C**, Chrelias C. «The prevalence of phenotypic subgroups in Greek women with polycystic ovarian syndrome». Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(2):253-6. Συντελεστής απήχησης: 0,52

4. Zygouris D1, Leontara V, Makris GM, Chrelias C, Trakakis E, **Christodoulaki Ch**, Panagopoulos P. «Endometrioid ovarian cancer arising from an endometriotic cyst in a young patient.» Eur. J Gyneacol Oncol. 2012;33(3):324-5.  
Συντελεστής απήχησης: 0,64  
Αναφορές: 6
5. **Christodoulaki C**, Stratoudakis G, Zygouris D, Kastrinakis K, Daskalakis G, Panagopoulos P «Cervical Pregnancy: A case report» HJOG Volume 14, Issue 1 Jan- Mar 2015, p 27-29
6. Messaropoulos P, Panagopoulos P, Zygouris D, Tsavari E, Manoloudaki K, **Christodoulaki C**, Katsetos C, Katsoulis M «Extrapulmonary genital tuberculosis of the endometrium: A case report» HJOG Volume 14, Issue 4 Oct - Dec 2015, p 110-113
7. Zygouris D, Panagopoulos P, **Christodoulaki C**, Vrachnis N, Georgiou A, Chrelias C. «Fertility sparing options for women with ovarian neoplasms» HJOG Volume 13, Issue 2, Apr-Jun 2014, p 45-52.
8. Panagopoulos P, Tsokaki T, Misiakos E, Domi V, **Christodoulaki C**, Sioutis D, Papantoniou N. «Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm Presenting as an Adnexal Mass.» Case Rep Obstet Gynecol. 2017:7165321.  
Συντελεστής απήχησης: - (PubMed)
9. Panagopoulos P, Mitsopoulos V, Papadopoulos A, Theodorou S, **Christodoulaki C**, Alouropogiannis K, Papantoniou N. «Visceral leishmaniasis during pregnancy: A rare case report from Greece.» PLoS Negl Trop Dis. 2017 Feb 16;11(2):e0005134.  
Συντελεστής απήχησης: 3,834
10. **Christodoulaki C1**, Trakakis E1, Pergialiotis V1, Panagopoulos P1, Chrelias C1, Kassanos D1, Sioutis D1, Papantoniou N1, Xirofotos D1. «Dehydroepiandrosterone-sulfate, insulin resistance and ovarian volume estimation in patients with polycystic ovarian syndrome». Journal of Family and Reproductive Health, 2017 Mar;11(1):24-29  
Συντελεστής απήχησης: - (PubMed)

## **ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΦΟΡΑ**

**Συμμετοχή σε εξορμήσεις αγωγής υγείας, ανά την Ελλάδα εκτός ωραρίου εργασίας και σε εθελοντική βάση.**

Εισήγηση με θέμα: «Σεξουαλικά και Αναπαραγωγικά Δικαιώματα του Ανθρώπου» στην Εξόρμηση του Ιατρείου Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στην **Αίγινα** 1/12/2012. Πνευματικό Κέντρο «Κυψέλη». Υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Εταιρίας Οικογενειακού Προγραμματισμού.

Εισήγηση με θέμα: «Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα» στην Εξόρμηση του Ιατρείου Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο **3ημερο Ενημέρωσης** με Επιμορφωτικό Σεμινάριο στην Ελευσίνα 2-3-4-/4/2013. Υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Εταιρίας Οικογενειακού Προγραμματισμού. **1<sup>ο</sup> , 2<sup>ο</sup> Λύκειο Ελευσίνας, Λύκειο Μαγούλας, Hotel Elefsina.**

Εισήγηση με θέμα: «Κυήσεις και εκτρώσεις στην εφηβεία» στην Εξόρμηση του Ιατρείου Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου

Αθηνών στο Επιμορφωτικό Σεμινάριο στο **Μουσικό Σχολείο Ισθμού Κορίνθου** 28/11/2014.

Εισήγηση με θέμα: το Δημογραφικό Πρόβλημα στην Εξόρμηση «Αγωγής Υγείας και Οικογενειακού Προγραμματισμού» του Ιατρείου Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στην Εύβοια, Δήμος Ιστιαίας-Αιδηψού 12-13/12/2014. Υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Εταιρίας Οικογενειακού Προγραμματισμού και του Υπουργείου Παιδείας και Θρησκευμάτων.

**Λύκειο Αιδηψού, Λύκειο Ιστιαίας, Ενημέρωση Ενηλίκων, Κ.Υ. Ιστιαίας.**

Εισήγηση με θέμα: «Αντισύλληψη στην εφηβεία» στο Σεμινάριο Αγωγής Υγείας και Οικογενειακού Προγραμματισμού που διοργάνωσε η Κοινωνική Υπηρεσία του Δήμου Αγ. Αναργύρων –Καματερού το Ιατρείο Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο **Σχολείο Β' Ευκαιρίας Αγ. Αναργύρων** 18/02/2015.

Συν-Συντονίστρια της Εκδήλωσης και Εισήγηση με θέμα: ΣΜΝ, στην Εξόρμηση «Διημερίδα Αγωγής Υγείας και Οικογενειακού Προγραμματισμού» του Ιατρείου Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στον Δήμο Σκάλας Λακωνίας 27-28/11/2015. Υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Εταιρίας Οικογενειακού Προγραμματισμού. **Λύκειο Σκάλας και Βλαχιώτη, Κ.Υ. Βλαχιώτη, Λακωνίας.**

Εισήγηση με θέμα «Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα» στην στρογγυλή τράπεζα με θέμα : «Σεξουαλική Αγωγή και συμβουλές υγείας για τους Νέους» στο **Ανοικτό Πανεπιστήμιο Δήμου Ασπροπύργου** Ασπρόπυργος 07/12/2015.

Εισήγηση με θέμα: «Εμμηνόπαυση συμπτώματα και αντιμετώπιση» στην Εξόρμηση του ΜΠΣ «Παθολογία της Κύησης » Γ'Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στη **Δημητσάνα - Τρόπαια** 4-5/3/2016. «εφηβεία, αναπαραγωγική ηλικία εμμηνόπαυση» Υπό την Αιγίδα του Ιατρικού Συλλόγου Αρκαδίας.

**ΕΠΙΣΗΜΗ ΑΔΕΙΑ:** Έγκριση υλοποίησης ενημερωτικών προγραμμάτων Αγωγής Υγείας από το Ιατρείο Οικογενειακού Προγραμματισμού της Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αττικών από το **Υπουργείο Παιδείας Έρευνας και Θρησκευμάτων** (Α.Π. 20.1/139145/Δ2, 31.08.2016. συμμετείχα σε ενημερωτικές ομιλίες σε Γυμνάσια Λύκεια σε θέματα Αγωγής Υγείας.

#### **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ : 107**

1. Πανελλήνιο Συνέδριο «ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗ ΥΓΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ» Ηράκλειο Κρήτης 10-11/11/2001..
2. Επιστημονική Εκδήλωση «ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ» Ηράκλειο 10/05/2003
3. Επιστημονική Εκδήλωση «ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ», Ηράκλειο Κρήτη 19/11/2003
4. Επιστημονική Εκδήλωση «ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ», Ηράκλειο Κρήτη 10/12/2003.
5. Σεμινάριο « ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ & ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ» Ηράκλειο Κρήτης, 18-19/06/2004.

6. 12ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο Ελούντα ,Κρήτη 28-31 Οκτωβρίου 2004
7. 1<sup>st</sup> International Symposium In Hot Topics & Controversies in Perinatal Medicine ,Rhodes Island 16-19/06/2005 .
8. 1<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Διανοσοκομειακό Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας Ηράκλειο Κρήτης 9-11/09/2005.
9. 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Καμένα Βούρλα 14-16/04/2006.
10. Ημερίδα «ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΔΥΣΠΛΑΣΙΩΝ» Ηράκλειο Κρήτη 21/10/2006.
11. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδομητρίωσης Ηράκλειο Κρήτης 24-26/11/2006.
12. Επιστημονική Δημερίδα με θέμα « HPV-εμβόλιο: από την έρευνα στην εφαρμογή», Θεσσαλονίκη 27-28/01/2007.
13. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής , Αθήνα 02-04/03/2007
14. 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού , Χερσόνησος Κρήτη 28-31/03/2007
15. 2ο Διαπανεπιστημιακό Διανοσοκομειακό Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας Ηράκλειο Κρήτης 05-07/10/2007..
16. 3<sup>rd</sup> ADVANCED COURSE OF ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY Αθήνα 08-09/12/2007.
17. XXI European Congress of Perinatal Medicine 10-13/09/2008, Instabul Turkey
18. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδομητρίωσης & 3<sup>ο</sup> Συμπόσιο Ενδοσκοπησης, Ηράκλειο Κρήτης, 17-19/10/2008.
19. 4<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα «Προωρότητα» ,Γ' Παιδιατρική και Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 13/12/2008.
20. 2<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Γυναικολογικός Καρκίνος. Ρέθυμνο 04-05/04/2009
21. MCRM International Meeting “The many Faces of Polycystic Ovarian Syndrome ” , Heraklion Crete 26-27/09/2009
22. 3<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Διανοσοκομειακό Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Ηράκλειο 16-18/10/2009
23. 3<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας : Παθολογία Πνευλικού Εδάφους, Φλεγμονές Ουροποιητικού και Γεννητικού Συστήματος. Ηράκλειο 24-25/4/2010
24. MSRM International Meeting “Implantation-Recurrent Miscarriages Science and Clinical Aspects” , Chania Crete 24-26/09/2010
25. 19<sup>th</sup> Annual Congress ESGE , Barcelona Spain 29/09-02/10/2010
26. 6<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ' Μ /Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «Καισαρική Τομή και Περιγεννητική φροντίδα» , Αθήνα 27/11/2010.
27. Ημερίδα : « Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης», Ηράκλειο 05/12/2010
28. 4<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, «Κυήσεις υψηλού κινδύνου», Χανιά 09-10/04/ 2011.
29. Ημερίδα με θέμα : « Ορμονικά αντισυλληπτικά», Αθήνα 21/05/2011.
30. Birth Clinical Challenges in Labor and Delivery , Chicago USA 9-11/09/2011



31. 2<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Ναύπλιο 16-18/09/2011.
32. 9<sup>th</sup> International Scientific Meeting of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Athens 28-30/09/2011
33. Ημερίδα «Καρκίνος τραχήλου μήτρας» που οργάνωσε η Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία Κρήτης στον Αγ Νικόλαος Κρήτης. 16/11/2011( 6 μόρια)
34. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 21-23/10/2011.(8 μόρια)
35. 8<sup>ο</sup> Ετήσιο Συμπόσιο της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα : « Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: το σήμερα και το αύριο», Αθήνα 03-04/12/2011.( μόρια 2)
36. 7<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών και της Γ' Μ /Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών « Διατροφή της μητέρας και του βρέφους. Φιλικά προς τα βρέφη νοσοκομεία», Αττικόν Νοσοκομείο 10/12/2011. (5 μόρια)
37. 1<sup>η</sup> Επιστημονική Διημερίδα : «Καρκίνος του μαστού» Αθήνα, Π.Γ.Ν Αττικόν 17-18/12/2011(2 μόρια)
38. XXVII Convegno Medicina della Riproduzione “ L’alterazione testicolare, l’infertilita e un complesso sindromico da definire” , Abano Terme, Padova, 23/02/2012.
39. 209. XXVII Convegno Medicina della Riproduzione “La sessualita dell’uomo nella societa che cambia”, Abano Terme, Padova, 24/02/2012.
40. 210. XXVII Convegno Medicina della Riproduzione “Eta biologica ed eta anagrafica : aspetti riproduttivi e sessuali ”, Abano Terme, Padova, 24-25/02/2012.
41. 5ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας «Σύγχρονη μαιευτική και γυναικολογία της νεαρής ηλικίας» ,Ηράκλειο Κρήτης 31/03-01/04/2012.(9 μόρια)
42. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική & Γυναικολογία, Θεσσαλονίκη 17-20/05/2012.(12 μόρια)
43. 8<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ' Μ /Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «Προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης- επιπτώσεις στη μητέρα και το νεογνό. Σύσταση και ιδιότητες του μητρικού γάλακτος» ,Αθήνα Π.Γ.Ν Αττικόν 08/12/2012(5 μόρια)
44. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας , Αθήνα ,25-27/01/2013.
45. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα 2-3/02/2013 (8 μόρια)
46. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στην Μαιευτική & Γυναικολογία και το 5th congress of the South East European Society of Perinatal Medicine , Θεσσαλονίκη 1-3/03/2013 (8 μόρια)
47. Επιστημονική Ημερίδα με θέμα «Πρώωρος Τοκετός» , Ηράκλειο Κρήτης 27/04/2013.
48. Διημερίδα με τίτλο: « Νεώτερα Δεδομένα στην Εμβρυική Υπερηχοκαρδιογραφία και στην Ιατρική Εμβρύου», Αθήνα 12-13/10/2013( 9 μόρια)
49. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 01-03/11/2013( 8 μόρια)

50. 10<sup>η</sup> Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας με θέμα: « Εμμηνόπαυση», Αθήνα 09/11/2013 (6 μόρια)
51. 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρογυναικολογίας & Διαταραχών του Πνευλικού Εδάφους , Αθήνα 29-30/11/2013 (8 μόρια)
52. 10<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Λοιμώξεων με θέμα : « Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα και οι Επιπτώσεις τους », Αθήνα 06-07/12/2013. (9 μόρια).
53. 3<sup>ο</sup> Συνέδριο με θέμα «Καρκίνος του Μαστού 2014, Τι άλλαξε , τι αλλάζει», Αθήνα 17-18/01/2014.( 12 μόρια)
54. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα 20<sup>η</sup> Μετεκπαιδευτική Συνάντηση Μαιευτικής και Γυναικολογίας με θέμα : «Εξωσωματική Γονιμοποίηση» ,Αθήνα 11/03/2014(1 μόριο)
55. Σεμινάριο για τα «Επίκαιρα θέματα Γυναικολογικής Ογκολογίας», Θεσσαλονίκη 04-05/04/2014 (5 μόρια)
56. 6<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας με Θέμα : « Από την Αναπαραγωγή στην Εμμηνόπαυση» Ηράκλειο 11-12/04/2014.(6 μόρια).
57. 9<sup>th</sup> Congress on Women's Health & Disease Athens 28-30/08/2014 (15 μόρια)
58. 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στη Μαιευτική & Γυναικολογία , Αθήνα 14-16/11/2014 (8 μόρια).
59. Μετεκπαιδευτικές Εκδηλώσεις Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα : « Είναι μονόδρομος η Μαιευτική Υστερεκτομή στην αιμορραγία της υστεροτοκίας ?», Αθήνα 18/11/2014(1 μόριο)
60. 1<sup>ο</sup> Επιστημονικό Πολυθεματικό Συνέδριο, Τζάνειο Πειραιάς 27/11/2014.(6 μόρια)
61. 10<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα Ιογενείς Περιγεννητικές Λοιμώξεις , Αθήνα 06/12/2014 (4 μόρια)
62. Διαλέξεις Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία με θέματα : «Optimal Fetal Growth and IUGR» «Update on tocolitics and antenatal corticosteroids», Αθήνα 31/03/2015.(1 μόριο)
63. 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Βόλος 28-31/05/2015.(23 μόρια)
64. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής , Αθήνα 16-18/10/2015( 8 μόρια)
65. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Οικογενειακού Προγραμματισμού, Αθήνα 17-18/10/2015.
66. 11<sup>η</sup> Διακλινική Ημερίδα με θέμα «Προβλήματα Περιγεννητικής Περιόδου» Γ' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών Γ' Μ/Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 21/11/2015(3 μόρια)
67. 2<sup>ο</sup> Επιστημονικό Πολυθεματικό Συνέδριο, Τζάνειο Πειραιάς 03/12/2015 ( 6 μόρια)
68. 5<sup>ο</sup> Συνέδριο «Καρκίνος του Μαστού 2016. Τι άλλαξε, τι αλλάζει» 04-06/02/2016(12 μόρια)
69. 10<sup>th</sup> Athens Congress on Women's Health & Disease Preconception to Menopause, Athens 01-03/09/2016 (15 μόρια)
70. Δημερίδα «Επίκαιρα Θέματα Περιγεννητικής Ιατρικής» Καλαμάτα 10-11/09/2016 (9 μόρια)
71. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Η εξέλιξη της γνώσης στη μαιευτική και γυναικολογία τα τελευταία 50 χρόνια» Αθήνα 01/11/2016( 1 μόριο)

72. 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), Amsterdam 10-13/11/2016.
73. Δημερίδα «Screening στην Κύηση», Αθήνα 19-20 Μαρτίου 2016 (2 μόρια)
74. 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Ναύπλιο 03-05/06/2016.(8 μόρια)
75. 3<sup>ο</sup> Επιστημονικό Πολυθεματικό Συνέδριο, Τζάνειο Πειραιάς 01-02/12/2016 (10 μόρια)
76. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα « Συγγενείς ανωμαλίες του έσω γεννητικού συστήματος και αντιμετώπιση τους» Αθήνα 13/12/2016. (1 μόριο)
77. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Studying 24 chromosomes in IVF and ICSI : How much evidence do we have? » Αθήνα 21/02/2017(1 μόριο)
78. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα « Πολύδυμη κύηση» Αθήνα 28/02/2017 (1 μόριο)
79. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος : Γονιμότητα και εγκυμοσύνη » Αθήνα 14/03/2017(1 μόριο)
80. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέματα « Antepartum fetal monitoring» και «The FIGO guidelines on intrapartum fetal monitoring» Αθήνα 21/03/2017 (1 μόριο)
81. Συμπόσιο « Υπερηχογραφική Αξιολόγηση Εμβρύου στο 1 ο τρίμηνο», Αθήνα 17/03/2017 (2 μόρια)
82. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα « PRETERM BIRTH,MANAGEMENT GUIDLINES» Αθήνα 04/04/2017 (1 μόριο)
83. 9<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Ρέθυμνο 01-02/04/2017(10 μόρια).
84. Συμπόσιο «IVF & Family planning : versus or plus ?», Αθήνα 19-20/05/2017( 2 μόρια)
85. 2<sup>ο</sup> Επιστημονικό Σεμινάριο « Λαπαροσκόπηση στη Γυναικολογική Ογκολογία», Αθήνα 25-26/05/2017 (5 μόρια)
86. Δημερίδα Εκπαιδευτικά Μαθήματα Εμβρυομητρικής, Καλαμάτα 08-09/09/2017(5 μόρια).
87. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα « Εφαρμογή των νέων και βελτιωμένων γενετικών αναλύσεων στην γυναικολογία : από τον προγεννητικό έλεγχο στον γυναικολογικό καρκίνο», Αθήνα 29/11/2017(1 μόριο)
88. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Διατήρηση γονιμότητας σε έφηβες ασθενείς με καρκίνο», Αθήνα 06/12/2017 (1 μόριο)
89. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας- Οικογενειακός Προγραμματισμός», Αθήνα 13/12/2017 (1 μόριο)

90. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα « Ενδοκρινολογία της εγκύου γυναίκας και επίδραση στο νεογνό » ,Αθήνα 20/12/2017 (1 μόριο)
91. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Αιτίες της αύξησης του ποσοστού των καισαρικών τομών. Τρόποι ελάττωσης του » ,Αθήνα 16/01/2018 (1 μόριο)
92. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα « Διαβήτη Κύησης» , Αθήνα 17/01/2018 (1 μόριο).
93. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Τοκετός Διδύμων » ,Αθήνα 24/01/2018 (1 μόριο)
94. Διαλέξεις συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «New approaches in PCOS- Νεότερες Προσεγγίσεις στο Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών» , Αθήνα 30/01/2018 (1 μόριο)
95. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Hyperglycemia in pregnancy (HIP). Updated guidelines » ,Αθήνα 06/02/2018 (1 μόριο)
96. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Αντιμετώπιση πρώιμου καρκίνου τραχήλου μήτρας » ,Αθήνα 08/02/2018 (1 μόριο)
97. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Εξατομικευμένη θεραπεία στο γυναικολογικό καρκίνο » ,Αθήνα 14/02/2018 (1 μόριο)
98. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή πάνω από τα 40» ,Αθήνα 27/02/2018 (1 μόριο)
99. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Λανθάνουσα ακράτεια ούρων, Χαλάρωση πυελικού εδάφους» ,Αθήνα 07/03/2018 (1 μόριο).
100. Επιστημονική Ημερίδα με τίτλο « Νομική Επιμέλεια στα Ιατρικά Πιστοποιητικά και στην Περιγεννητική Θνησιμότητα » Γ.Ν.Πειραιά Τζάνειο 17/03/2018
101. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Πρόληψη και πρόγνωση της περιγεννητικής θνησιμότητας » ,Αθήνα 20/03/2018 (1 μόριο)
102. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Θρομβοφιλία και Διαταραχές Εμφύτευσης» ,Αθήνα 21/03/2018 (1 μόριο).
103. 4<sup>ο</sup> Επιστημονικό Πολυθεματικό Συνέδριο Γ.Ν. Πειραιά Τζάνειο με τίτλο « ότι νεότερο στην ιατρική και στις επιστήμες υγείας » ,Πειραιάς 22-23/02/2018 (11 μόρια)
104. Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα «Μαιευτική Υστερεκτομή Αναισθησιολογική Εκτίμηση-Αντιμετώπιση» ,Αθήνα 28/03/2018 (1 μόριο)
105. 10<sup>ο</sup> Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας , Ηράκλειο 21-22/04/2018( 10 μόρια)

- 106.** Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα : « Ουρολογικές Επιπλοκές στα γυναικολογικά χειρουργεία» Αθηνά 25/04/2018 ( 1 μόριο)
- 107.** Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην Μαιευτική και Γυναικολογία με θέμα : « Αντιμικροβιακή αγωγή στις γυναικολογικές παθήσεις» Αθηνά 02/05/2018 ( 1 μόριο)

#### **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

- 1.Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας Κρήτης
- 2.Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής
- 3.Ελληνικής Εταιρείας Οικογενειακού Προγραμματισμού και Αντισύλληψης.

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	8
Βιογραφικό .....	9
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ -----</b>	<b>31</b>
Ορισμός του συνδρόμου .....	32
Φαινότυποι του συνδρόμου .....	34
Επιδημιολογία του Συνδρόμου .....	35
Παθοφυσιολογία και Παθογένεση του Συνδρόμου .....	36
Υποθαλαμο-υποφυσιακή διαταραχή .....	36
Ωοθηκική δυσλειτουργία .....	38
DHEAS Λειτουργική επινεφριδιακή υπερανδρογοναιμία .....	40
Αντίσταση στην ινσουλίνη .....	42
Γενετική του Συνδρόμου .....	45
Κλινική εικόνα του Συνδρόμου .....	46
Εργαστηριακή και υπερηχογραφική διάγνωση του Συνδρόμου .....	51
Θεραπευτική αντιμετώπιση του Συνδρόμου .....	58
DEHAS- Αντίσταση στην Ινσουλίνη- Όγκος των ωοθηκών .....	63
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ -----</b>	<b>64</b>
Σκοπός της μελέτης .....	65
Μεθοδολογία .....	66
Στατιστική ανάλυση .....	68
Αποτελέσματα .....	69
Συζήτηση .....	90
Περίληψη .....	92
Summary .....	93
Βιβλιογραφία .....	94
Παράρτημα .....	111
Έγκριση από το Νοσοκομείο "Αττικών" της μελέτης .....	112
Δημοσίευση της μελέτης .....	115

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι μια αρχαία διαταραχή; ή είναι μια διαταραχή προσφάτως αναπτυγμένη, ως συνέπεια της αύξησης του μεταβολικού στρες σε μια ολοένα και πιο παχύσαρκη κοινωνία; Και αν είναι αρχαία, γιατί έχει παραμείνει παρά το μειονέκτημα αναπαραγωγής που εμπεριέχει.(1)

Περί της αμηνόρροιας, ολίγοαμηνόρροιας, αρρενωπής επιδερμίδας, εμφάνισης και ανθεκτικότητας καθώς και υπογονιμότητας έχουν αναφερθεί: ο Ιπποκράτης (460 π.Χ.-377 π.Χ.), ο Σορανός ο Εφέσιος (περ. 98-138 μ.Χ.), ο Μαΐμωνίδης (1135-1204 μ.Χ.) και πολλοί άλλοι.(2,3,4)

Το 1721 ο Ιταλός επιστήμονας Antonio Vallisneri, Καθηγητής της Έδρας της Medicina Teorica στο Πανεπιστήμιο της Padova, πρώτος περιγράφει μια παντρεμένη, στείρα γυναίκα με λαμπερές ωοθήκες με μια λευκή επιφάνεια και το μέγεθος των αυγών περιστεριών. (5)

Αναφορές έχουν γίνει επίσης από τους Chereau και Rokitansky. (6,7)

Οι Freiler Stein (1887–1976) και Michael Leventhal (1901–1971) θεωρούνται πάντως οι πρώτοι ερευνητές του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών με το άρθρο τους το 1935 "Amenorrhea associated with polycystic ovaries,"(8) Ο Swanson ήταν ο πρώτος που περιγράφει την πολυκυστική δομή των ωοθηκών σε γυναίκες με PCOS με υπερηχογραφία. (9)

Αν και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Stein και Leventhal το 1935 ως συνύρπαξη αραιο- αμηνόρροιας και υπερτρίχωσης σε γυναίκες με πολυκυστικής μορφολογίας ωοθήκες (10) μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ένας οικουμενικά αποδεκτός ορισμός του συνδρόμου λόγω της πολυπλοκότητας και ετερογένειας στην κλινική παρουσίαση αυτού, και την απουσία ενός κοινά αποδεκτού παθογενετικού μηχανισμού.

Η πρώτη προσπάθεια ορισμού και καθορισμού των κριτηρίων διάγνωσης του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών έγινε το 1990 μέσα από ένα συνέδριο υπό την αιγίδα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας ( NIH) των ΗΠΑ (11). Με βάση το συνέδριο αυτό για να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια: **α)** υπεραδρογοναιμία, όπως αυτή διαπιστώνεται από την κλινική εξέταση ή τις βιοχημικές παραμέτρους και **β)** όλιγο ή ανωθυλακιορρηξία που εκδηλώνεται συνήθως ως ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Στο συνέδριο αυτό η πολυκυστική



εικόνα των ωοθηκών θεωρήθηκε ενδεικτική αλλά όχι παθογνωμονική για το σύνδρομο.

Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2003 από το Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Group (12) όπου προτάθηκε να τίθεται η διάγνωση του συνδρόμου εφόσον πληρούνται δύο εκ των τριών ακόλουθων κριτηρίων: **α)** υπεραδρογοναιμία κλινικά ή βιοχημικά διαπιστωμένη **β)** ολιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία και **γ)** πολυκυστική εικόνα των ωοθηκών στον υπέρηχο.

Σε μία τελευταία προσπάθεια συγκερασμού των προηγούμενων η Androgen Excess Society Εταιρία της Υπεραδρογοναιμίας το 2006 (13) πρότεινε η διάγνωση του συνδρόμου να τίθεται όταν πληρούνται τα εξής δύο κριτήρια: **α)** υπεραδρογοναιμία όπως αυτή διαπιστώνεται από την κλινική εξέταση ή τις βιοχημικές παραμέτρους και **β)** διαταραχή της ωοθηκικής λειτουργίας όπως υποδεικνύεται από την όλιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία ή / και την πολυκυστική εικόνα των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα.

Βασική προϋπόθεση για την διάγνωση του συνδρόμου ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι ο αποκλεισμός άλλων διαταραχών που προκαλούν υπεραδρογοναιμία. Στα αίτια αυτά υπάγονται η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, το σύνδρομο Cushing, πρόιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, οι αρρενοποιητικοί όγκοι των ωοθηκών και των επινεφριδίων, η υπερπρολακτιναιμία, οι διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος και διάφορα φάρμακα.

Ως πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, υπερηχογραφικά, θεωρείται η ανεύρεση περισσότερων από 12 ωοθυλακίων διαμέτρου 2-8mm σε μία τουλάχιστον ωοθήκη ή όγκος της μίας τουλάχιστον ωοθήκης μεγαλύτερος από 10 cm<sup>3</sup>.

Άξια αναφοράς είναι η απουσία από τα διαγνωστικά κριτήρια μιας σειράς συχνών χαρακτηριστικών του συνδρόμου όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο αυξημένος λόγος LH/FSH. Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη απαντώνται στο PCOS με συχνότητα 30-60% και 50-70% αντίστοιχα, ωστόσο συναντώνται πολύ συχνά και σε άλλες διαταραχές εκτός του PCOS.(14) Το αυξημένο πηλίκιο των γοναδοτροπινών παρατηρείται λιγότερο συχνά καθώς τα επίπεδα της LH είναι χαμηλότερα στις παχύσαρκες ασθενείς με PCOS, που αποτελούν σημαντικό υποπληθυσμό των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο.(15)

## ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Τα κριτήρια του NIH αποτέλεσαν ένα σημαντικό βήμα στον καθορισμό ενός κοινώς αποδεκτού κλινικού ορισμού του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Αργότερα έγινε αντιληπτό ότι το φάσμα του συνδρόμου είναι πολύ πιο ευρή από τα αυστηρά πλαίσια που καθόρισαν τα κριτήρια του NIH και ότι η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών είναι συχνό εύρημα σε γυναίκες διαγνωσμένες με PCOS γεγονός που οδήγησε στο καθορισμό νέων κριτηρίων.

Τα κριτήρια του Ρότερνταμ ήρθαν να επεκτείνουν τα κριτήρια του NIH, διευρύνοντας την φαινοτυπική ετερογένεια που χαρακτηρίζει το σύνδρομο. Οι πιθανοί φαινότυποι που μπορεί να παρουσιάσουν οι γυναίκες στις οποίες έχει τεθεί η διάγνωση του PCOS ανάλογα με τα κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν φαίνονται στον Πίνακα 1

Πίνακας 1				
Χαρακτηριστικά	Φαινότυποι			
	A	B	Γ	Δ
Υπερανδρογοναιμία	ναι	ναι	ναι	
Όλιγο-ανωορρηκτικοί κύκλοι	ναι	ναι		ναι
Πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών	ναι		ναι	ναι

**Φαινότυπος Α:** παρουσία κλινικής ή και βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας, αραιο- ή ανωοθυλακιορρηξία και πολυκυστικής υπερηχογραφικής εμφάνισης των ωοθηκών.

**Φαινότυπος Β:** παρουσία κλινικής ή και βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας, αραιο- ή ανωοθυλακιορρηξία χωρίς πολυκυστική υπερηχογραφική εμφάνιση των ωοθηκών.

**Φαινότυπος Γ:** παρουσία κλινικής ή και βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας, και πολυκυστικής υπερηχογραφικής εμφάνισης των ωοθηκών χωρίς αραιο- ή ανωοθυλακιορρηξία.( ωοθυλακιορρηκτικό PCOS).

**Φαινοτυπος Δ:** παρουσία αραιο- ή ανωοθυλακιορρηξίας και πολυκυστικής υπερηχογραφικής εμφάνισης των ωοθηκών χωρίς κλινική ή και βιοχημική υπερανδρογοναιμία (ήπια μορφή).

Οι φαινότυποι Α και Β αποτελούν την κλασική μορφή του συνδρόμου σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH. Οι δύο τελευταίοι φαινότυποι είναι αποτέλεσμα της διεύρυνσης που επέφεραν τα κριτήρια του Ρότερνταμ.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι από τις συχνότερες ενδοκρινικές διαταραχές που παρατηρείται στο 4 έως 8% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας .

Η επίπτωση του Συνδρόμου εξαρτάται τόσο από τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται όσο από τα εθνικά και φυλετικά χαρακτηριστικά. Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό το ποσοστό επίπτωσης κυμαίνεται στο 6,77 % από μελέτη της Κανδαράκη-Διαμάντη για το γυναικείο πληθυσμό της Λέσβου. (16)

Στις ΗΠΑ οι περισσότερες εκτιμήσεις ανέρχονται στο 4-8 % σε μη επιλεγμένο δείγμα λευκών και μαύρων γυναικών. (17,18)

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι Μεξικανές στη χώρα τους έχουν επίπτωση που φτάνει στο 6% ενώ οι Μεξικανο-Αμερικανίδες έχουν επίπτωση 13% (πιθανώς επηρεάζονται από την διατροφή, το περιβάλλον, το κλίμα και άλλους παράγοντες).(19, 20)

Σε μελέτη στην Μ. Βρετανία ενώ 26% του πληθυσμού πληρούσε τα κριτήρια του Rotterdam για την διάγνωση του συνδρόμου, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του 1990 το ποσοστό ανερχόταν μόλις στο 8% καταδεικνύοντας τις διαφορές ανάμεσα στα διαγνωστικά κριτήρια. (21)

Τέτοιες διαφορές στο ποσοστό επίπτωσης ανάλογα με το ποια διαγνωστικά κριτήρια χρησιμοποιούνται συναντάμε και σε άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Τουρκία και στο Ιράν.(22, 23)

Όλα τα παραπάνω δείχνουν ολοφάνερα την εθνική και γεωγραφική συσχέτιση του επιπολασμού του συνδρόμου.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Παρότι αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή η παθολογία και η παθοφυσιολογία του παραμένουν ακόμα ασαφείς. Αν και για δεκαετίες αντιμετωπιζόταν ως αμιγώς ωοθηκική νόσος σήμερα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μια συστηματική διαταραχή ενδοκρινολογικής και μεταβολικής φύσεως. Η ετερογένεια του PCOS μπορεί να αντικατοπτρίζει πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Έχει χαρακτηριστεί ως ένας «φαύλος κύκλος», ο οποίος μπορεί να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε σημείο με το ίδιο πάντα αποτέλεσμα: υπερανδρογοναιμία και ανωθυλακιορρηξία .

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την παθολογία του PCOS:

- Νευροενδοκρινική διαταραχή που οδηγεί σε υπερβολική έκκριση της LH τόσο σε συχνότητα παλμών όσο και σε πλάτος.
- Ελάττωμα στην σύνθεση των ανδρογόνων που έχει ως αποτέλεσμα τη αύξηση της παραγωγής αυτών από τις ωοθήκες ή από τα επινεφρίδια.
- Αλλοίωση της δράσης της ινσουλίνης και της έκκρισης αυτής που οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινсуλίνη.

### ❖ Υποθαλαμο-υποφυσιακή διαταραχή

Η βασική ορμονική ανωμαλία που παρουσιάζουν οι περισσότερες γυναίκες με ΠΚΩ είναι η αυξημένη ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) σε σχέση με την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). Η υπερέκκριση της LH έχει ως αποτέλεσμα την υπερέκκριση των ανδρογόνων από τα κύτταρα της έσω θήκης.(24)

Ενώ η έλλειψη της αντίστοιχης αύξησης της FSH προκαλεί μειωμένη σύνθεση αρωματοποιού ενζύμου στα κοκκιώδη κύτταρα και συνεπώς ελαττωμένη παραγωγή οιστρογόνων με αποτέλεσμα την αναστολή της εξέλιξης στο στάδιο του δευτερογενούς ωοθυλακίου.

Οι ασθενείς με ΠΚΩ έχουν αυξημένη συχνότητα παλμών και πλάτος της LH. Πιστεύεται ότι τα αυξημένα επίπεδα LH οφείλονται εν μέρει σε μία αυξημένη ευαισθησία της υπόφυσης στη διέγερση από GnRH, που εκδηλώνεται με αύξηση του εύρους και της συχνότητας παλμού της LH, αλλά κυρίως του πλάτους. (25, 26)

Το μοτίβο γοναδοτροφίνης (υψηλή LH και χαμηλή έως κανονική FSH) μπορεί οφείλεται επίσης στην αυξημένη συχνότητα παλμών της έκκρισης της GnRH (27), που αποδίδεται σε μείωση της υποθαλαμικής αναστολής των οπιοειδών λόγω της

χρόνιας απουσίας της προγεστερόνης.(28) Είναι πιθανώς ότι αυτή η αυξημένη δραστηριότητα λαμβάνει χώρα τόσο στον υποθαλάμιο όσο και την υπόφυση. Αυτό συμβαδίζει με ένα ανώμαλο ημερήσιο πρότυπο έκκρισης LH που έχει αναφερθεί τόσο σε εφήβες με PCOS (29) όσο και σε ενήλικες με PCOS (30), με τις υψηλότερες τιμές LH να εμφανίζονται αργά το απόγευμα και όχι τη νύχτα.

Πιστεύεται ότι αν και απαιτείται παλμική διέγερση από την GnRH για τη διατήρηση τη σύνθεση και την έκκριση των γοναδοτροπινών, αυτό που έχει καθοριστικό ρόλο είναι η συχνότητα και το πλάτος των παλμών της GnRH που καθορίζει ποια γοναδοτροφίνη εκκρίνεται από την υπόφυση LH και FSH. Έτσι, σε ωορρηκτικούς κύκλους, η αύξηση της συχνότητας της GnRH κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης ευνοεί τη σύνθεση LH πριν από την αιχμή της, ενώ ακολουθώντας την ωορρηξία, τα ωοθηκικά στεροειδή επιβραδύνουν τους παλμούς GnRH για να ευνοήσουν τη σύνθεση της FSH. Στις ασθενείς με PCOS, οι παλμοί LH/GnRH είναι επίμονα γρήγοροι ευνοώντας έτσι τη σύνθεση της LH, την υπερανδρογοναιμία και την ανώμαλη ωρίμανση των ωοθυλακίων (31,32) έχουν δείξει ότι η χορήγηση προγεστερόνης σε γυναίκες με ΠΚΩ με ανωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους μπορεί να επιβραδύνει την έκκριση παλμών GnRH, να ευνοήσει την έκκριση της FSH και να προκαλέσει ωρίμανση των ωοθυλακίων. Επιπλέον, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, η ίδια ομάδα συγγραφέων έδειξε στοιχεία που υποδηλώνουν αντίσταση στην καταστολή από την οιστραδιόλη και προγεστερόνη σε γυναίκες PCOS στην έκκριση της GnRH (33). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η αυξημένη LH και η παλμική έκκριση GnRH / LH στο PCOS δεν είναι απλά συνέπεια των χαμηλών επιπέδων προγεστερόνης που οφείλονται στη ανωοθυλακιωρρηξία, αλλά αντανακλούν μια αντίσταση του υποθαλαμικού GnRH στην αναστολή οιστρογόνου /προγεστερόνης. Τέλος, αυτή η αντίσταση στην κατασταλτική δράση κατά την ωρίμανση των εφήβων κοριτσιών

θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός για να εξηγήσει τις ανωμαλίες που παρατηρούνται στην εμμηναρχή σε υπερ-ανδρογοναιμικές έφηβες που παρουσιάζουν πρώιμες εκδηλώσεις του PCOS.(34) Οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η μειωμένη υποθαλαμική ευαισθησία, ωστόσο, παραμένουν ασαφείς. Οι δυνητικοί ρόλοι της υπερινσουλιναϊμίας και της υπερανδρογοναιμίας που συχνά εμφανίζονται στις γυναίκες με PCOS, στην τροποποίηση της ρύθμισης των στεροειδών της ωοθήκης στην έκκριση της GnRH πρέπει να αποσαφηνιστεί, αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί μία εγγενής ανωμαλία.

Η υπόθεση βέβαια ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι αποτέλεσμα της ανώμαλης έκκρισης της LH επαληθεύεται μόνο για το ένα τρίτο των ασθενών που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα LH. (35)

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η περιγεννητική έκθεση του νευροενδοκρινικού άξονα σε ανδρογονικό περιβάλλον μπορεί να επιφέρει αρρενοποίηση, προγραμματίζοντας το νευροενδοκρινικό σύστημα για να εκκρίνει υπερβολική LH στην εφηβεία.(36) Υπόθεση που έχει υποστηριχθεί από μελέτες σε πρωτεύοντα θηλαστικά από τους Dumesic et al (37) που έδειξαν ότι η προγεννητική έκθεση των θηλυκών μαιμούδων στην προπιονική τεστοστερόνη αυξάνει τα επίπεδα της LH στον ορό στην ενηλικίωση.

#### ❖ Ωοθηκική δυσλειτουργία

Πολλοί συγγραφείς τάσσονται υπέρ της υπόθεσης ότι το ΠΚΩ είναι μια εγγενής ωοθηκική δυσλειτουργία. Σύμφωνα με αυτούς η υπερανδρογοναιμία μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές στην σύνθεση ή στον μεταβολισμό των στεροειδών του φύλου στο επίπεδο της ωοθήκης. Γυναίκες με ΠΚΩ παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση 17-υδρόξυπρογεστερόνης και ανδροστενδιόνης σε απάντηση στην LH. (38)

Η θεωρία ότι το PCOS προκύπτει από μια πρωτογενή ανωμαλία της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων υποστηρίζεται από τον Ehrmann et al (39) που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία της βιοσύνθεσης και μεταβολισμού των στεροειδών, αφορά κυρίως την δραστηριότητα του P450c17. Το κυτοχρωμικό αυτό ένζυμο εκτελεί άλλοτε λειτουργία 17-υδροξυλάσης και άλλοτε λειτουργία 17, 20-λυάσης στις ωοθήκες και στην δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων. Έτσι, αυτή η δυσλειτουργία μπορεί να είναι εμφανής ως δυσλειτουργία των ωοθηκών, των επινεφριδίων ή και των δύο μαζί.

Μελέτες που έγιναν σε κύτταρα της έσω θήκης γυναικών με ΠΚΩ έδειξαν μία αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων 3βHSD (3β-υδρόξυστεροειδική διωδρογονάση) και του κυτοχρώματος P450c17 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. (40).

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι τα κύτταρα της θήκης γυναικών με ΠΚΩ δεν εμπίπτουν στη φυσιολογική δόσοεξαρτώμενη απευαισθητοποίηση από την LH, καθώς παρουσιάζουν υπερέκκριση 17-OH προγεστερόνης και ανδροστενδιόνης κατόπιν χορήγησης κάποιου αναλόγου της LH (GnRH, hCG). (41,42)

Η ωοθηκική αυτή υπερδιέγερση από την LH μπορεί να οφείλεται είτε σε υπερέκκριση αυτής είτε λόγω αυξημένης ευαισθησίας της ωοθήκης στη δράση της

είτε σε διαταραχή της αυτόκρινης ή παράκρινης ωοθηκικής ρύθμισης που συντονίζει την παραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων. (39,43)

Η συνυπάρχουσα υπερινσουλιναμία συμβάλλει και αυτή δρώντας συνεργικά με την LH είτε μέσω των IGF παραγόντων.(39)

Φαίνεται επίσης ότι και τα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης δυσλειτουργούν και αυτά. Τα κοκκώδη κύτταρα παράγουν ινχιμπίνες σε απόκριση στην FSH που ρυθμίζουν με παράκρino τρόπο την λειτουργία των κυττάρων της θήκης τροποποιώντας την ωοθυλακική στεροειδογένεση.

Η ινχιμπίνη A ενισχύει τόσο την βασική όσο και την προκαλούμενη από την LH παραγωγή των ανδρογόνων σε καλλιέργειες κυττάρων της έσω θήκης .(44)

Η ινχιμπίνη-B, ένα πεπτίδιο που ρυθμίζεται αμοιβαία από την FSH σε έναν βρόχο αρνητικής ανάδρασης, είναι ουσιαστικής σημασίας για την παραγωγή ανδρογόνων.

Σε γυναίκες με ΠΚΩ, τα επίπεδα της ινχιμπίνης-B στον ορό είναι υπερ-ανταποκρινόμενα στη FSH, ακόμη και μετά από παρατεταμένη καταστολή της γοναδοτροπίνης.(45) Ο υποδοχέας της ινχιμπίνης-β σε ωοθήκες γυναικών με ΠΚΩ υπερεκφράζεται. (46)

Το αν η περίσσεια ινχιμπίνης-B παίζει κάποιο ρόλο στην υπερανδρογοναιμία του PCOS είναι ασαφής, επειδή συνήθως η FSH φαίνεται να μειώνει κατά κύριο λόγο τα επίπεδα τεστοστερόνης. (45).

Αυτό το φυσιολογικό φαινόμενο της FSH δεν απαντάται στις γυναίκες με ΠΚΩ. Αν και αυτή η έλλειψη καταστολής παραγωγής της τεστοστερόνης από την FSH μπορεί να αποδοθεί στην υπεραντιδραστικότητα της ινχιμπίνης-B στην FSH, in vitro παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι τα φυσιολογικά κοκκώδη κύτταρα ασκούν περιοριστική επίδραση στην έκκριση ανδρογόνου in vivo που απουσιάζει από το PCOS. τα απομονωμένα κύτταρα θήκης από τα κλινικά νορμοανδρογοναιμικά άτομα με ωοθυλακιόρρηξία με πολυκυστικές ωοθήκες έχουν αναφερθεί ότι εκκρίνουν τόσο πολύ 17OHP και ανδρογόνο σε καλλιέργεια όπως και εκείνα από ασθενείς με ΠΚΩ με υπερανδρογοναιμία και ανωοθυλακιόρρηξία. (47)

Οι ωοθήκες των ασθενών με PCOS εμφανίζουν κλασικά υπερβολικό αριθμό μικρών ανθρακοειδών θυλακίων και διάφορους βαθμούς υπερπλασίας και υπερτροφίας των κυττάρων της θήκης. (48)

Ο αυξημένος αριθμός των μικρών ωοθυλακίων του άντρου (2-9 mm) προκύπτει από αυξημένη αναλογία ωοθυλακίων που εξέρχονται από την φάση ηρεμίας

(αρχέγονα ωοθυλάκια) ώστε να γίνουν πρωτογενή ωοθυλάκια και τελικά μικρά ωοθυλάκια του άντρου που έχουν παρατεταμένη διάρκεια ζωής όταν σταματήσει η ωρίμανση του ωοθυλακίου. (49,50)

Η περίσσεια ανδρογόνου μπορεί να συμβάλλει σε όλες αυτές τις μορφολογικές αλλαγές και η περίσσεια ινσουλίνης πιθανότατα συμβάλλει και αυτή, με αύξηση της ωοθυλακιογένεσης αλλά δεν είναι σαφές εάν υπάρχουν ενδογενείς διαταραχές στο ωοθηκικό θυλάκιο. Η υπερανδρογοναιμία συνεπάγεται αυξημένο ρυθμό ατρησίας λόγω αναστολής της ωοθυλακικής εξέλιξης. Αυτός ο αυξημένος ρυθμός ατρησίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα αλλά και αιτία υπερανδρογοναιμίας. (39)

Ένας άλλος δείκτης της αυξημένης ωοθυλακιογένεσης σε γυναίκες με ΠΚΩ είναι η Αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH). Η AMH παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα και αυξάνεται εντός των ωοθυλακίων και φαίνεται να ρυθμίζει την αύξηση και ανάπτυξη τους με την άσκηση παράκρινης αρνητικής ανάδρασης στα αρχέγονα ωοθυλάκια.(51)

Η AMH είναι υψηλότερη στα μικρά και μεσαίου μεγέθους ωοθυλάκια και η τιμή της ελαττώνεται τη στιγμή της επιλογής του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Η AMH αναστέλλει την επαγόμενη από την FSH και LH έκφραση της αρωματάσης στα κοκκώδη κύτταρα οδηγώντας έτσι σε μείωση της παραγωγής της οιστραδιόλης. Όπως επίσης αναστέλλει και την επαγόμενη από την FSH έκφραση του υποδοχέα της.(52)

Έγινε έτσι κατανοητή η σχέση ανάμεσα στην διαταραγμένη ωοθυλακιογένεση και AMH στο ΣΠΩ διότι, η AMH ήταν 75 φορές πιο υψηλή ανά κοκκιώδες κύτταρο σε ανωοθυλακιορρηκτικές πολυκυστικές ωοθήκες σε σύγκριση με φυσιολογικές ωοθήκες.

#### ❖ **DHEA-S Λειτουργική Επινεφριδιακή Υπερανδρογοναιμία**

Σε ένα 25% των ασθενών με ΠΚΩ υπάρχει μία υπερανδρογοναιμία επινεφριδιακής αιτιολογίας (53) με υπερανταπόκριση και υπερευαισθησία στην ACTH (αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη).

Η επινεφριδιακή παραγωγή ανδρογόνων ξεκινά με την ανάπτυξη της δικτυωτής ζώνης του επινεφριδιακού φλοιού. Η έκκριση αυξάνεται βαθμιαία από την παιδική ηλικία κατά την οποία ο φλοιός των επινεφριδίων εκκρίνει 17- κετοστεροειδή.

Η αδρεναρχή αντιπροσωπεύει μια αλλαγή στο μοτίβο της επινεφριδιακής εκκριτικής ανταπόκρισης στο ACTH, με αυξημένη παραγωγή 17-υδροξυπρεγνενολόνης και DHEA αλλά με σταθερή παραγωγή κορτιζόλης. (54,55)



Το DHEA είναι ένα ασθενές ανδρογόνο (20 φορές πιο ασθενές από την Τεστοστερόνη) και ανήκει στις φυσικά παραγόμενες στεροειδείς ορμόνες.

Η φλοιεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) ελέγχει μερικώς την παραγωγή της. Η πρόδρομος ορμόνη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) με μικρή βιολογική επίδραση από μόνη της, με τα κατάλληλα ένζυμα μετατρέπεται σε τεστοστερόνη και οιστραδιόλη.

Η DHEA παράγεται από τη χοληστερόλη κυρίως από τον φλοιό των επινεφριδίων αλλά επίσης από τους όρχεις και τις ωθήκες σε μικρότερες ποσότητες. Παράγεται επίσης σε μικρές ποσότητες και από τον εγκέφαλο, κυκλοφορεί στο αίμα, κυρίως συνδεδεμένη με θείο, σχηματίζοντας τη θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S). Αυξημένα επίπεδα DHEA και DHEA-S προκαλούν συμπτώματα ή σημεία υπερανδρογονισμού στις γυναίκες.

Σε γυναίκες με ΠΚΩ η επινεφριδιακή δυσλειτουργία που εμφανίζεται χαρακτηρίζεται από υπερανταπόκριση και υπερευαισθησία στην ACTH της έκκρισης της DEHA χωρίς να αποδεικνύεται μία διακοπή στην στεροειδογένεση (56)

Σε ασθενείς με ΠΚΩ σε δοκιμή με ACTH με χαμηλές δόσεις έχουμε αύξηση της έκκρισης του DEHA και της 17-υδρόξυπρεγνενολόνης σε ένα ποσοστό 28% ενώ σε δοκιμή με υψηλές δόσεις το ποσοστό ανεβαίνει στο 46% με αύξηση επίσης της ανδροστενεδιόνης και της 17-υδρόξυπρογεστερόνης.(57)

Η επινεφριδιακή δυσλειτουργία αντικατοπτρίζεται σε υψηλό επίπεδο DHEAS σε ένα ποσοστό 20% -30% των ασθενών. (58)

Ο όγκος των επινεφριδίων είναι αυξημένος περίπου στο 50% και αυτή η αύξηση σχετίζεται θετικά με την ηλικία, τα επίπεδα DHEAS, 17OHP και τεστοστερόνης και αρνητικά με τα επίπεδα της LH.(59)

Αρχικά, η FAH (Functional Adrenal Hyperandrogenism) αποδόθηκε σε υπερβολική αδρεναρχή.(39) Στη συνέχεια, η FAH θεωρήθηκε ως έλλειψη της 3β HSD2, η οποία είναι τώρα γνωστή ως σπάνια διαταραχή της στεροειδογένεσης.(60,61) Οι απαντήσεις DHEA της FAH δεν έχουν το μέγεθος που βρίσκεται στην ανεπάρκεια HSD3B2 (μεταλλάξεις HSD3B2 δεν βρέθηκαν εκτός και αν η αύξηση του DHEA είναι 5 SD πάνω από τον μέσο όρο). Μία λειτουργική ανεπάρκεια αυτής της δραστηριότητας του ενζύμου έχει θεωρηθεί ως υπεύθυνη. (62)

Ωστόσο, φαίνεται ότι η δυσλειτουργία της στεροειδογένεσης είναι η πιο προφανής εξήγηση για την FAH. Η στεροειδής απάντηση στην ACTH εκφράζεται με υπερδραστηριότητα της 17,20-λυσίας (39,60,63) και των πρώτων ενζυμικών

σταδίων που είναι κοινά στην στεροειδογένεση των ωοθηκών και στην δικτυωτή ζώνη των επινεφριδίων. Λόγω της διαφορετικής έκφρασης των στεροειδών ενζύμων η βιοσύνθεση των επινεφριδιακών ανδρογόνων διοχετεύεται κατά κύριο λόγο στην παραγωγή DHEA και DHEAS λόγω της χαμηλότερης συγκέντρωσης της 3β-HSD2 και υψηλότερης συγκέντρωσης της σουλφοτρανσφεράσης της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων από τα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών.

Επί πλέον, η ινσουλίνη που χορηγείται *in vitro* αλλοιώνει την επινεφριδιακή στεροειδογένεση όπως και τη στεροειδογένεση των ωοθηκών (64,65) και η έγχυση της ινσουλίνης αυξάνει την απάντηση στο ACTH ενδυναμώνοντας την δραστηριότητα της 17-υδροξυλάσης και της 17,20-λυάσης.(66) Τα επίπεδα της 17-υδροξυπρεγναλόνης μετά από δοκιμή με ACTH συσχετίζονται με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και μειώνονται με θεραπεία με μετφορμίνη. (67) Σε μελέτη των Ditkoff EC και συν. σε ασθενείς με ΠΚΩ παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των οιστρογόνων και της δραστηριότητας της 17,20-λυάσης μετά από χορήγηση με GnRh ανάλογο και διέγερση με CRH συνεπώς η υπεριοιστρογοναιμία να διαδραματίζει ρόλο στην αυξημένη έκκριση της DEHA.(68)

Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι η κορτιζόλη μειώνει την δραστηριότητα της 3β HSD διαδραματίζοντας κάποιο ρόλο στην αύξηση της έκκρισης της DHEA.(69)

#### ❖ Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν αυξημένο κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη, για σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο. (70,71,72 ,73) Οι Achard C και Thiers J πολύ ενωρίς, το 1921, έκαναν την πρώτη συσχέτιση μεταξύ δυσανεξίας στη γλυκόζη και ΣΠΩ. Συγκεκριμένα περιέγραψαν με «γενειοφόρο γυναίκα με σακχαρώδη διαβήτη». (74,75)

Η Αντίσταση στην Ινσουλίνη και το ΣΠΩ έχει πλέον σαφώς καταγραφεί. (76) Επίσης υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αριθμού εμμηνορρησιακών κύκλων (ετησίως) και ευαισθησία στην Ινσουλίνη ενώ πολλές μελέτες συσχετίζουν την ανωοθυλακιορρηξία με την Αντίσταση στην Ινσουλίνη. (77,78,79,80)

Σήμερα ο επιπολασμός της Αντίστασης στην Ινσουλίνη πιστεύεται ότι είναι 20-40% (81) ενώ κατά άλλους 50-70% στις γυναίκες με ΣΠΩ. (82)

Η υπερινσουλιναίμία και η υπερανδρογοναιμία σχετίζονται μεταξύ των, χωρίς να έχει αποδειχθεί ποια είναι η αιτία και ποιο το αποτέλεσμα.

Σε μια πρόσφατη μελέτη (2017), σε 313 γυναίκες με ΣΠΩ, ο αυξημένος όγκος των ωοθηκών συνδέεται με Αντίσταση στην Ινσουλίνη.(83) Σε μια άλλη μελέτη, επίσης του 2017, σε 543 γυναίκες με ΣΠΩ, βρέθηκε ότι τόσο ο όγκος αλλά και ο αριθμός ωοθυλακίων σχετίζεται με την Αντίσταση στην Ινσουλίνη ανεξάρτητα από την ηλικία, την παχυσαρκία και την υπερανδρογοναιμία. (84) Ο Paolo Moghetti, το 2016, καταλήγει λοιπόν στο ότι η Αντίσταση στην Ινσουλίνη και η Υπερανδρογοναιμία αποτελούν αλληλένδετο βασικό παράγοντα στην παθογένεση του ΣΠΩ και υποθέτει ότι το ΣΠΩ ίσως αποτελεί το τελικό στάδιο πολλών διαδικασιών στις οποίες εμπλέκονται Αντίσταση στην Ινσουλίνη και η Υπερανδρογοναιμία. Λέει επίσης ότι οι τελευταίες ευνοούνται από ειδικές ενδογενείς διαταραχές αυτών των γυναικών. (85)

Η ανωοθυλακιόρρηξια σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται από τη διακοπή της ανάπτυξης γρααφικών ωοθυλακίων. Μια σχετική έλλειψη της FSH μπορεί να συμβάλει στην εμμονή της ανωοθυλακιόρρηξιας, αλλά είναι μάλλον απίθανο να είναι η κύρια αιτία της. Κύτταρα της θήκης σε γυναίκες με ανωοθυλακιόρρηξια με πολυκυστικές ωοθήκες υπερεκκρίνουν οιστραδιόλη, σε σύγκριση με θυλάκια μεγέθους που αντιστοιχούν σε κανονικές ωοθήκες ή πολυκυστικές ωοθήκες σε γυναίκες με ωοθυλακιόρρηξια. Αυτό το φαινόμενο φαίνεται να αντικατοπτρίζει μια κατάσταση προχωρημένης ωρίμανσης των μέσων γρααφικών ωοθυλακίων.

Η υποκείμενη βάση για τις ανωμαλίες στην ανωοθυλακιόρρηξια του PCOS παραμένει άγνωστη, αλλά είναι πιθανό ότι υπάρχουν ενδογενείς διαφορές στην ωοθυλακιόγένεση μεταξύ των πολυκυστικών και των φυσιολογικών ωοθηκών που επηρεάζουν τα πρεγγραφικά καθώς και γρααφικά ωοθυλάκια. Μια πιθανή εξήγηση αυτής της διαταραχής είναι το ανώμαλο ενδοκρινολογικό περιβάλλον. Η υπερέκκριση τόσο της LH όσο και της ινσουλίνης είναι χαρακτηριστική των γυναικών με ανωοθυλακιόρρηξια με PCOS.(86)

Μελέτες σε απομονωμένα κύτταρα κοκκώδους έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη αυξάνει σημαντικά τη δράση της LH στη αυξημένη στεροειδογένεση, στο ΣΠΩ, αλλά αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την περαιτέρω ανάπτυξη μεσαίων γρααφικών ωοθυλακίων δημιουργώντας «προαγωγικές» συγκεντρώσεις cAMP εντός του κοκκώδους κυττάρου και οδηγώντας έτσι πρόωρα, στην τελική διαφοροποίηση των κοκκωδών κυττάρων. (87,88) Η ανδρογένεση επίσης αυξάνεται σε μακροχρόνιες καλλιέργειες κυττάρων θήκης PCOS, σε σύγκριση με τις

φυσιολογικές, υποδηλώνοντας ότι αυτός ο υπερανδρογονισμός μπορεί να είναι μια εγγενής ιδιότητα των κυττάρων της θήκης του PCOS. (89,90)

Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα της θήκης σε PCOS παρουσιάζουν μια υπερ-απόκριση στα ανδρογόνα που υποδυκνύει μια διασταύρωση μεταξύ των οδών LH και της ινσουλίνης. (91,65)

Η Αντίσταση στην Ινσουλίνη συσχετίζεται και με το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜετΣ) σε γυναίκες με ΣΠΩ. Ο G.M. Reaven με βάση τα στοιχεία της μελέτης του σύμφωνα με τα οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση της ινσουλίνης νήστεως ( $p = <0,001$ ) μεταξύ γυναικών με ΣΠΩ και Μεταβολικό Σύνδρομο και γυναικών μόνο με ΣΠΩ, καταλήγει στην υπόθεση ότι η Αντίσταση στην Ινσουλίνη είναι ίσως η κύρια μεταβολική διαταραχή που οδηγεί στο Μεταβολικό Σύνδρομο. (92). Ωστόσο φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης νήστεως δεν αποκλείουν την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη.(93)

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Αν και η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, το σύνδρομο θεωρείται ως μία πολυπαραγοντική διαταραχή με συμμετοχή γενετικών, ενδοκρινικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.(94) Μελέτες έχουν δείξει ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής, η μείωση του σωματικού βάρους και η άσκηση βοηθούν στην βελτίωση του ορμονικού προφίλ και της συμπτωματολογίας ασθενών με ΠΚΩ.(79, 95, 96, 97)

Παράλληλα από διάφορες μελέτες είναι εμφανή η οικογενής κατανομή του συνδρόμου. Με τη μελέτη των Vink et all που έγινε σε 1332 μονοζυγωτικές δίδυμες αδερφές και σε 1873 διζυγωτικές ή μη δίδυμες αδερφές που ανέδειξε μια κληρονομικότητα 71% για τις μονοζυγωτικές δίδυμες και 38% για τις υπόλοιπες. (98)

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες για πάνω από 70 γονίδια και το ρόλο που κατέχουν στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου. γονίδια που σχετίζονται με τη στεροειδογένεση CYP 11 και CYP17, το μεταβολισμό των υδατανθράκων τους υποδοχείς και την έκκριση της ινσουλίνης, την έκκριση των γοναδοτροπινών, τον υποδοχέα των ανδρογόνων, την σεξουαλική δεσμευτική σφαιρίνη. (99)

Τελευταίες μελέτες επικεντρώνονται στα επιγενετικά μοντέλα κληρονομικότητας και έδειξαν ότι η μεθυλίωση στο DNA και τα mRNA μεταβάλλεται σε γυναίκες με PCOS στο αίμα, ορό, λιπώδη ιστό, στα κοκκιώδη και στα κύτταρα της θήκης. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν διαφορετική επιγενετική ρύθμιση, η οποία μπορεί να προκληθεί από ένα δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον ή από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή και η παχυσαρκία.(100)

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η φαινοτυπική ετερογένεια του συνδρόμου και η έλλειψη ομοφωνίας όσο αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια καθιστούν την διάγνωση του PCOS αρκετά δύσκολη. Υπάρχουν όμως κλινικά συμπτώματα και διαταραχές που απαντώνται με μεγάλη συχνότητα σε ασθενείς με PCOS που η αναγνώριση τους διευκολύνει την διάγνωση.

### 1. Διαταραχές εμμήνου ρύσεως

Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως εμφανίζονται συνήθως από την εμμηναρχή. Η κυριότερη αιτία των διαταραχών αυτών είναι διαταραχές στην εξέλιξη και ωρίμανση των ωοθυλακίων που οδηγούν σε ανω- ή ολιγοθυλακιορρηξία που κλινικά εκφράζονται ως αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια.

Με τον όρο αραιο ή όλιγο-μηνόρροια ορίζεται η εμφάνιση λιγότερων από οκτώ κύκλων το χρόνο ή εμμηνορυσιακοί κύκλοι διάρκειας μεγαλύτερης των 35 ημερών. Ενώ αμηνόρροια είναι η απουσία της εμμήνου ρύσεως για διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών ενώ έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

Το φάσμα των διαταραχών κυμαίνεται από την ολιγομηνόρροια, τις δυσλειτουργικές αιμορραγίες της μήτρας, τη δευτεροπαθή αμηνόρροια ενώ σε ένα μικρό ποσοστό μπορεί να υπάρχουν μηνορραγίες.

Οι φυσιολογικοί έμμηνορυσιακοί κύκλοι δεν σημαίνουν πάντα την ύπαρξη ωοθυλακιορρηξίας. Η ανωθυλακιορρηξία έχει αναφερθεί σε περίπου 20% γυναικών με ΠΚΩ με φυσιολογικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους. (102) Λόγος για τον οποίο τα κριτηρία διάγνωσης του ΠΚΩ εξειδικεύουν την όλιγο ή ανωθυλακιορρηξία από την όλιγο –αμηνόρροια

### 2. Δερματολογικές εκδηλώσεις

Η υπερανδρογοναιμία σε γυναίκες με ΠΚΩ μπορεί να προκαλέσει δασυτριχισμό, ακμή, μελανίζουσα ακάνθωση και ανδρογενή αλωπεκία.

#### Δασυτριχισμός

Δασυτριχισμός ονομάζεται η ανάπτυξη τελικών τριχών σε γυναίκες σε περιοχές που χαρακτηρίζουν το ανδρικό μοντέλο ανάπτυξης. Πρέπει να διαχωριστεί από την υπερτρίχωση η οποία αναφέρεται σε ανάπτυξη τριχοφυΐας σε ολόκληρο το σώμα λόγω γενετικής αιτιολογίας ή επίδρασης φαρμάκων.

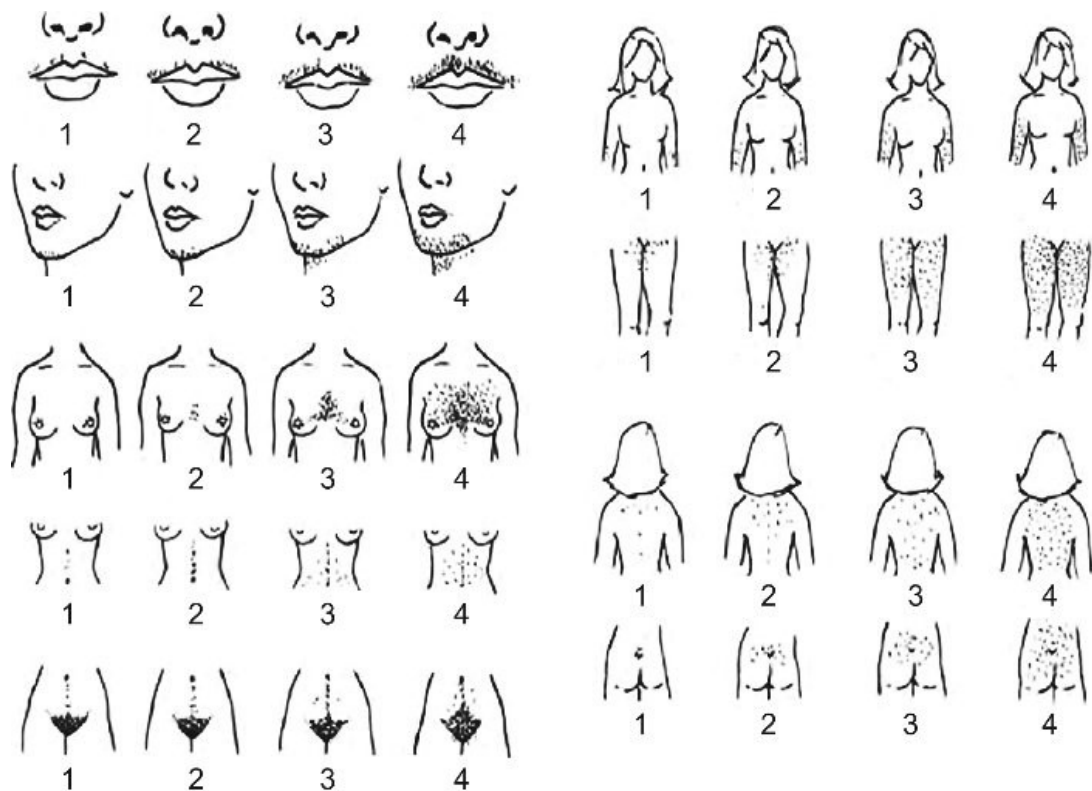
Ο δασυτριχισμός παρουσιάζεται με συχνότητα 5-25% σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθυκών να απαντάται στο 70-80% των περιπτώσεων αυτών. (102)

Οι θύλακες των τριχών δημιουργούνται κατά την 9<sup>η</sup> με 12<sup>η</sup> εβδομάδα της εμβρυικής ζωής και οι τρίχες αναπτύσσονται ως τη 20<sup>η</sup> εβδομάδα, μετά τη γέννηση δε σχηματίζονται νέοι θύλακες ενώ μετά τα 40 έτη μειώνονται, (102) αρχικά εμφανίζεται το εμβρυικό χνούδι το οποίο τον 4<sup>ο</sup> μήνα ζωής αντικαθίσταται από λεπτές άχρωμες τρίχες μέχρι την ήβη οπότε και αντικαθίστανται από τις τελικές τρίχες που είναι πιο μακριές και έγχρωμες.

Τα ανδρογόνα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στον τύπο όσο και στην κατανομή των τριχών. Η 5<sup>α</sup> αναγωγή μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διυδροτεστοστερόνη ένας πολύ πιο δραστικός μεταβολίτης που μετατρέπει το εφηβικό χνούδι σε τελική τρίχα. Η δράση του ενζύμου παρουσιάζεται αυξημένη σε δασύτριχες γυναίκες. Τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων οδηγούν σε ανάπτυξη τριχοφυΐας σε περιοχές μη ανδρογονοεξαρτώμενες όπως ο λαιμός, το στήθος, το πρόσωπο και η κοιλιά. (103)

Υπάρχουν εθνικές και φυλετικές διαφορές στην εμφάνιση του δασυτριχισμού υποδεικνύοντας τις γενετικά καθορισμένες διαφορές στην ευαισθησία των ιστών στα ανδρογόνα στη δράση της 5<sup>α</sup> αναγωγής και της κατανομής της τριχοφυΐας. Χαρακτηριστική η διαφορά των γυναικών των μεσογειακών πληθυσμών σε σχέση με αυτές της βόρειας ευρώπης. (104)

Το 1961 προτάθηκε από τους Ferriman-Gallwey ένα σύστημα ποσοτικής εκτίμησης του δασυτριχισμού και καταγραφής αυτού. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα λόγω της ευκολίας αναπαραγωγής αυτής και της αξιοπιστίας της (105) εκτιμάται η κατανομή τριχών σε 11 περιοχές του σώματος και βαθμολογείται από το μηδέν έως το τέσσερα. Όπου το μηδέν σημαίνει την απουσία τελικών τριχών και το τέσσερα πυκνή τριχοφυΐα, το άθροισμα εκφράζει το βαθμό τρίχωσης. Άθροισμα μεγαλύτερο του 8 υποδηλώνει δασυτριχισμό με τη βαρύτητα αυτού να αυξάνει όσο αυξάνεται το συνολικό άθροισμα. Αργότερα δημιουργήθηκε η τροποποιημένη κλίμακα που εκτιμά 9 από τις 11 περιοχές του σώματος γιατί η κατανομή τριχοφυΐας στο αντιβράχιο και στην κνήμη έχει φυλετική και οικογενή εξάρτηση. (106)



Κλίμακα βαθμολόγησης δασυτριχισμού κατά Ferriman-Gallwey

### Ακμή

Η ακμή αποτελεί δερματολογική εικόνα υπερανδρογοναιμίας. Τα ανδρογόνα δρουν στους σμηγματογόνους αδένες αυξάνοντας την παραγωγή σμήγματος και προκαλούν ανώμαλη απόπτωση απολέπιση των επιθηλιακών στοιχείων του δέρματος, στην συνέχεια οι φαγέσωρες αποικίζονται με το βακτήριο *Propionibacterium acnes* οδηγώντας στο σχηματισμό βλατίδων και φλυκταίνων που χαρακτηρίζουν την κοινή ακμή. (107)

Η ακμή δεν αποτελεί παθολογικό σημείο του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών ως μεμονωμένο σημείο αλλά θα πρέπει να υποψιάζει το κλινικό γιατρό για την υποκείμενη ύπαρξη υπερανδρογοναιμίας ιδιαίτερα αν συνδυάζεται με δασυτριχισμό ή διαταραχές περιόδου. Η συχνότητα της ακμής σε γυναίκες με ΠΚΩ είναι 25-35% ενώ η συχνότητα του ΠΚΩ στους ασθενείς με ακμή υπολογίζεται στο 27%. (108)



### **Μελανίζουσα ακάνθωση**

Ως μελανίζουσα ακάνθωση ορίζεται η υπερμελαγχρωματική βελούδινη πάχυνση δέρματος που εντοπίζεται κυρίως στις πτυχές του δέρματος, στο λαιμό, τις μασχάλες ,τις μηροβουβωνικές πτυχές και κάτω από το στήθος. προέρχεται από την επιδερμική υπερκεράτωση και τον δερματικό πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών.

Χωρίζεται σε δύο κατηγορίες σε κακοήθη που σχετίζεται με νεοπλάσματα και καλοήθη που συνδέεται με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες υποστηρίζουν ότι 50% των γυναικών με ΠΚΩ και παχυσαρκία εμφανίζουν μελανίζουσα ακάνθωση και ένα 5 – 10% γυναικών φυσιολογικού βάρους και ΠΚΩ δηλώνοντας πιθανώς και την ύπαρξη άλλων παραγόντων για την εμφάνιση αυτής της δερματολογικής εκδήλωσης. (109)

### **Ανδρογενή αλωπεκία**

Με τον όρο ανδρογενής αλωπεκία εννοούμε την προοδευτική ποσοτική και ποιοτική αλλαγή των τριχών στη μετωποβρεγματική χώρα του τριχωτού της κεφαλής, που έχει αποτέλεσμα την εκφύλιση των τριχών και τελικά την εξαφάνισή τους με διατήρηση της πρόσθιας τρίχωσης .

Τα τοπικώς παραγόμενα ανδρογόνα ευθύνονται για την εμφάνιση της ανδρογενούς αλωπεκίας. Η αυξημένη δραστηριότητα της 5<sup>α</sup> αναγωγάσης και της 17β-HSD μετατρέπουν την τεστοστερόνη σε διυδροτεστοστερόνη που είναι βιολογικά πιο δραστική η οποία ενώνεται στα κύτταρα του θύλακα της τρίχας οδηγώντας σε διακοπή της ανάπτυξης των τριχών και την μετάπτωση τους.

Ο Futterweit και συν καθώς και ο Cela E. και συν σε μελέτες τους σε γυναίκες με αλωπεκία είδαν ότι εμφάνιζαν υπερανδρογοναιμία στο 38,5%. Σε αυτές η πιο συχνή αιτία ήταν το ΣΠΩ (43%).(110,111)

### **Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία συναντάται σε ένα ποσοστό 30-70% των γυναικών με ΠΚΩ. Η μεγάλη διακύμανση στην επίπτωση της παχυσαρκίας, υποδηλώνει ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής, συμβάλλουν στην παρουσία της στο σύνδρομο. Το PCOS είναι επίσης συχνό σε γυναίκες με παχυσαρκία. σε μια ευρωπαϊκή μελέτη παχύσαρκων γυναικών που παρουσιάστηκαν για τη διαχείριση βάρους, το 25% είχε PCOS. (112)

Παρουσιάζει και αυτή ανδρικό πρότυπο κατανομής λίπους με κεντρική κατανομή αυτού και αύξηση του λόγου περίμετρος μέσης με περιφέρεια. (113,114)

Η παχυσαρκία επιδεινώνει τόσο την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και την δυσλιπιδαιμία και την παραγωγή των ανδρογόνων οδηγώντας σε απότερες μεταβολικές και καρδιαγγειακές επιπτώσεις σε γυναίκες με ΠΚΩ.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Κοινό χαρακτηριστικό των προτεινόμενων κριτηρίων διάγνωσης είναι η βιοχημική υπερανδρογοναιμία. Οπότε η εργαστηριακή διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στην μέτρηση των επιπέδων των ανδρογόνων αλλά και στην διερεύνηση συνύπαρξης και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Η αιμοληψία γίνεται πρωινή ώρα με ασθενή σε 12ωρη νηστεία μεταξύ της 3<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> ημέρας του έμμηνου κύκλου, δηλαδή στην πρόιμη παραγωγική φάση του κύκλου.

Απαραίτητη προϋπόθεση για τον σωστό εργαστηριακό έλεγχο είναι η μη λήψη ορμονικών σκευασμάτων που μεταβάλλουν το ορμονικό προφίλ της ασθενούς. Σε περίπτωση λήψης αντισυλληπτικών δισκίων χρειάζεται τρίμηνη διακοπή αυτών.

Τα κύρια ανδρογόνα που εξετάζονται είναι τα επίπεδα της τεστοστερόνης, ολικής και ελεύθερης, της θεικής δευδροεπιανδροστερόνης, και της Δ4 ανδροστενδιόνης. (115)

Υπερβολικά αυξημένες τιμές των ανδρογόνων θα πρέπει να διερευνηθούν οπωσδήποτε για τη τυχόν ύπαρξη αρρενοποιητικών όγκων των ωοθηκών ή των επινεφριδίων. Ωστόσο σε ένα ποσοστό 40% δεν υπάρχει υπερανδρογοναιμία. Για την πιο αξιόπιστη μέτρηση των ανδρογόνων υπολογίζεται ο δείκτης FAI (Free Androgen Index) σύμφωνα με τον τύπο  $FAI = (\text{ολική τεστοστερόνη} / SHBG) \times 100$ . (116)

Η ολική τεστοστερόνη παράγεται κατά 50% από τα επινεφρίδια και 50% από τις ωοθήκες, είναι αυξημένη στο 70% των γυναικών με ανωοθυλακιορηξία και υπερτρίχωση.

Βιολογικά δραστικό είναι το ελεύθερο κλάσμα της (1%) ενώ η υπόλοιπη είναι δεσμευμένη από την SHBG (δεσμευτική ορμόνη του φύλου) 80% και το υπόλοιπο 19% είναι δεσμευμένο από αλβουμίνες. Αλλαγή στα επίπεδα της SHBG αλλάζει τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης και επομένως τη δραστηριότητάς της. Η SHBG παράγεται στο ήπαρ. Μείωση της SHBG έχουμε στην υπερανδρογοναιμία την υπερινσουλιναίμία και την παχυσαρκία ενώ οι ορμόνες του θυρεοειδούς και τα οιστρογόνα δρουν αντιστρόφως. (117)

Προσδιορίζουμε επίσης τα επίπεδα των γοναδοτροπινών FSH και LH. Αν και δεν είναι παθογνωμικό, ο λόγος LH/ FSH είναι αυξημένος και μάλιστα μεγαλύτερος του 2.

Η DHEA-S θειική δευδροεπιανδροστερόνη είναι παράγωγο των ανδρογόνων στα επινεφρίδια συνήθως υπάρχει μια ήπια αύξηση των επιπέδων της, σε περίπτωση πολύ αυξημένων τιμών χρειάζεται διερεύνηση με τεστ δεξαμεθαζόνης και αξονική τομογραφία επινεφριδίων.(118)

Τα επίπεδα της 17 OH προγεστερόνης είναι σημαντικά για την διερεύνηση ύπαρξης ή μη ωοθυλακιορρηξίας όταν υπολογίζονται 21<sup>η</sup> με 24<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Η 17 OH προγεστερόνη είναι παράγωγο της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων κυρίως από τα επινεφρίδια, τιμές πολύ αυξημένες υποδηλώνουν υπερπλασία επινεφριδίων ή ενζυμική ανεπάρκεια αυτών.

Το προφίλ των λιπιδίων είναι συνήθως μη φυσιολογικό και δείχνει μειωμένα επίπεδα HDL-C αυξημένα επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Τα επίπεδα της β- hCG πρέπει να ελέγχονται για να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη σε περίπτωση διαταραχών εμμηνου ρύσεως ή αμηνόρροιας

### **Υπερηχογραφική Διάγνωση**

Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του Rotterdam 2003 από την ESHRE/ASRM και το 2006 από την AES για την διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών αποτελεί ξεχωριστό κριτήριο .

Ιστορικά η αναγνώριση μιας πολυκυστικού τύπου ωοθήκης απαιτούσε την επισκόπηση της ωοθήκης κατά την λαπαροτομία κι ακολούθως τον ιστολογικό έλεγχο της βιοψίας (Stein& Leventhal, 1935). (10)

Αυτού του τύπου η μορφολογία μπορεί να καθοριστεί εάν απαντώνται τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια: είτε 12 ή περισσότερα ωοθηλάκια διαμέτρου 2-9 χιλιοστά, είτε αυξημένος όγκος ωοθηκών (>10 cm<sup>3</sup>). Εάν υπάρχει ένα ωοθηλάκιο διαμέτρου μεγαλύτερης από 10 χιλιοστά, ο υπερηχογραφικός έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάσταση ωοθηκικής ηρεμίας, ώστε να εκτιμηθεί ο όγκος κι η μορφολογία της ωοθήκης.

Η παρουσία μιας και μόνο πολυκυστικής ωοθήκης. Η κατανομή των ωοθηλακίων κι η μορφολογία της επιφανείας δεν είναι απαραίτητα για τη διάγνωση. Αυξημένη ηχογένεια του στρώματος και /ή όγκος στρώματος αποτελούν ειδικούς δείκτες για το ΣΠΩ, αλλά έχει καταδειχθεί ότι η μέτρηση του όγκου της ωοθήκης, αποτελεί μια αξιόπιστη εναλλακτική ποσοτικοποίησης του στρώματος της ωοθήκης κατά την κλινική πράξη.

Μια ασθενής χωρίς διαταραχή της ωθητικής λειτουργίας ή υπερανδρογοναιμία (ασυμπτωματικό ΣΠΩ) δε θα πρέπει να θεωρείται ότι πάσχουν από ΣΠΩ, έως ότου έχουμε περισσότερες πληροφορίες για την κατάσταση τους. Η χρήση Doppler κι ο τρισδιάστατος υπερηχογραφικός έλεγχος μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία στον ορισμό του συνδρόμου.

#### **Απεικόνιση πολυκυστικών ωθηκών: ιστορική αναδρομή**

Μια σειρά περιγραφών έχουν καταγραφεί κατά καιρούς, παράλληλα με τη πρόοδο των τεχνολογιών απεικόνισης. Έχει προταθεί ότι η πρώτη περιγραφή της ανατομίας και της μορφολογίας της πολυκυστικής ωθήκης και των συμπτωμάτων του συνδρόμου πραγματοποιήθηκε κατά τον 18ο αιώνα (Vallisneri, 1721 (5)). Ο αριθμός των ωθυλακίων του άντρου (2-6 χιλιοστά σε διάμετρο) είχε περιγραφεί ως “αυξημένος” αλλά δεν είχε ποσοτικοποιηθεί. (119)

. Εν συνεχεία, μια σειρά μελετών κατέδειξαν ισχυρή συσχέτιση υπερηχογραφικών διαγνώσεων πολυκυστικής μορφολογίας και ιστοπαθολογικών κριτηρίων για πολυκυστικές ωθήκες, βάσει αξιολόγησης ωθητικού ιστού έπειτα από υστερεκτομίες ή σφηνοειδείς εκτομές ωθηκών. (120,121).

Μια μελέτη υπό τον Hughesdon (122) κατέδειξε αύξηση κατά 2-3 φορές του αριθμού των ωθυλακίων στην πολυκυστική ωθήκη, αναγνωρίζοντας τις κυστικές αυτές δομές σε αντίθεση με παθολογικές κύστεις.

Πιο πρόσφατα, η χρήση του διακοιλικού ή και του διακολπικού υπερηχογραφήματος, αναδείχθη ως το πλέον συχνό διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση των γυναικών με ΣΠΩ. Ψρόλο που τα υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου δεν έχουν ακόμη από κοινού συμφωνηθεί, είναι αποδεκτά ευρύματα όπως η αύξηση του όγκου της ωθήκης λόγω αύξησης του αριθμού ωθυλακίων και του όγκου του στρώματος εν συγκρίσει με φυσιολογικές ωθήκες. Το 1981 οι Swanson et al (9) ήταν από τους πρώτους που χρησιμοποίησαν υψηλής ευκρίνειας πραγματικού χρόνου διακοιλιακή υπερηχογραφία static (B-scanner, 3.5 MHz) για να περιγράψουν πολυκυστικές ωθήκες. Εν συνεχεία, οι Adams et al (123) προσπάθησαν να περιγράψουν την πολυκυστική ωθήκη σαν ενιαίο σύνολο, η οποία σε μια τομή, περιέχει τουλάχιστον 10 ωθυλάκια (συνήθως 2 με 8 χιλιοστά σε διάμετρο) τοποθετημένα περιφερειακά γύρω από ένα πυκνό πυρήνα στρώματος ή διακεσκορπισμένα σ' ένα αυξημένου μεγέθους στρώμα. Η εν λόγω μελέτη αποτέλεσε μια μελέτη σταθμό και τα κριτήρια Adams υιοθετήθηκαν από πολλούς μετέπειτα ερευνητές. (123,124,125,126 ,127,128,129,35)

## Αξιολόγηση της πολυκυστικής ωοθήκης, τεχνικές παράμετροι και δεδομένα

Εξωτερικά χαρακτηριστικά (επιφάνεια και όγκος)

Τεχνικές παράμετροι: είναι απαραίτητο να αναγνωρισθεί η κάθε ωοθήκη και να μετρηθεί η μέγιστη διάμετρος σε κάθε μία από τις τρεις τομές (επιμήκη, προσθιοπίσθια, και εγκάρσια). Έχει αποδειχθεί ότι λόγω του ανώμαλου σχήματος της ωοθήκης, κάθε υπολογισμός του όγκου μιας σφαίρας ωοειδούς ή ελλειπτικού σχήματος, είναι στην καλύτερη περίπτωση μια εκτίμηση. Πιθανώς είναι πιο δυσχερής ο υπολογισμός του όγκου της αριστερής ωοθήκης λόγω της παρουσίας του σιμοειδούς, ιδίως σε περιπτώσεις διάτασης του εντέρου λόγω αερίων ή κοπράνων. Οι σύγχρονες συσκευές υπερηχογραφίαε διαθέτουν λογισμικό αυτόματου υπολογισμού του όγκου ωοθηκών. Παραδοσιακά ο τρόπος υπολογισμού του όγκου ωοθηκών επιτυγχάνεται με τη χρήση του κανόνα της ελλειπτικής σφαίρας

**$V = \pi/6 \times \text{maximal longitudinal} \times \text{anteroposterior} \times \text{transverse diameters}$**   
(130,131,132) , $\pi/6 = 0.5233$ ,

μια απλοποιημένη μέθοδος είναι:

**$V = 0.5 \times \text{length} \times \text{width} \times \text{thickness}$**  (133,134,135,136,137)

Στην πράξη αυτή η μέθοδος είναι απλή στην εφαρμογή και χρήση. Διάφορες μελέτες έχουν συσχετίσει τον εν λόγω τύπο με τον όγκο ωοθήκης που πρόεκυπτε από τρισδιάστατες υπερηχογραφικές μελέτες. Επιπροσθέτως, καθώς φαίνεται ότι οι πολυκυστικές ωοθήκες έχουν περισσότερο σφαιρικό σχήμα προτάθηκε ότι ο τύπος αυτός θα πρέπει να τροποποιηθεί. Έτσι εξελίχθηκε και στην απλοποιημένη της μορφή είναι η ακόλουθη:

- Χρήση του κανόνα της έλλειψης: ( $\pi/4 \times \text{μήκος} \times \text{πλάτος}$ )
- Τοποθέτηση της έλλειψης στην ωοθήκη (βάση υπερήχου)
- Σκιαγράφιση του περιγράμματος της ωοθήκης

Στην πρώτη μελέτη από τους Swanson et al,(133) ο μέσος όγκος ωοθηκών καθορίστηκε στα 12,5 ml (εύρος 6-30 ml), ενώ άλλες μελέτες έχουν διαφορετικά αποτελέσματα. Εν κατακλείδι, ο από κοινού ορισμός του όγκου των πολυκυστικών ωοθηκών έχει καθοριστεί σε >10ml.

### **Όγκος μήτρας και συσχέτιση με όγκο ωοθηκών**

Το μέγεθος της μήτρας είναι συχνά διογκωμένο σε ασθενείς με ΣΠΩ, λόγω του αυξημένου βαθμού οιστρογονοποίησης. (138,35). Ο λόγος όγκου ωοθηκών προς όγκο μήτρας δεν έχει βρεθεί ποτέ μεγαλύτερο από 1.0. Ο αριθμός των ωοθυλακίων θα πρέπει να υπολογίζεται σε δυο τομές για τον καθορισμό του μεγέθους και της θέσης. Η διάμετρος των θυλακίων καθορίζεται ως η μέση τιμή των τριών διαμέτρων (επιμήκους, εγκαρσίας, προσθιοπισθιας). Πιο συγκεκριμένα ο αποδεκτός ορισμός της πολυκυστικής ωοθήκης καθορίζει την ύπαρξη 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων διαμέτρου 2-9 χιλιοστών.

### **Υπερηχογένεια και όγκος στρώματος ωοθήκης:**

Η αυξημένη ηχογένεια της ωοθήκης αποτελεί και βασικό ιστολογικό εύρημα. Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο αυξημένος όγκος στρώματος αποτελεί την κύρια αιτία αύξησης του όγκου των ωοθηκών σε ασθενείς με ΣΠΩ. (139)

Παρόλα ταύτα, ο συνολικός όγκος ωοθήκης συσχετίζεται ισχυρά με την ωοθηκική λειτουργία, ενώ η μέτρηση του είναι πιο εύκολη κι αξιόπιστη σε σχέση με τη μέτρηση του όγκου του στρώματος. Κατά συνέπεια για την αξιολόγηση ασθενών με ΣΠΩ, τόσο ο ποιοτικός όσο και ο ποσοτικός υπολογισμός του όγκου στρώματος δεν κρίνονται απαραίτητοι.



Συνοψίζοντας λοιπόν η χρήση του υπερηχογραφικού ελέγχου και ο καθορισμός του όγκου ωοθηκών έχουν διευρύνει το κλινικό εύρος του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, συμβάλλοντας στη έγκυρη κι ασφαλή διαφοροδιάγνωση των κλινικών εκδηλώσεων του.

Επειδή υπερηχογραφικά η ανεύρεση μικρών κυστικών ωοθυλακίων είναι συχνή, απαιτείται η συνδρομή έμπειρων ακτινολόγων ή γυναικολόγων στον υπέρηχο για να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση του ΠΚΩ



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η ετερογένεια και η ποικιλία της παθογένειας και συμπτωματολογίας του ΣΠΩ συνδέεται όπως είναι λογικό με την διαγνωστική προσέγγιση αλλά και την θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των γυναικών. Γι αυτό η θεραπεία μπορεί να είναι μονοθεραπεία ή στοχεύουσα σε πολλά προβλήματα-συμπτώματα που αντιμετωπίζει η ασθενής.

Τα κύρια ενοχλήματα είναι οι διαταραχές στην περιοδικότητα του κύκλου ακολουθούμενες από τις δερματολογικές. Οι προαναφερθείσες κυριαρχούν στην εφηβεία. Αργότερα, όπως είναι λογικό, προκύπτουν προβλήματα στην τεκνοποίηση, μεταβολικά νοσήματα.

Η θεραπεία εξατομικεύεται ανάλογα τα προβλήματα που αντιμετωπίζει η ασθενής. Οι νεαρές σε ηλικία ασθενείς προσέρχονται αιτιώμενες διαταραχές περιόδου και δερματολογικά προβλήματα οι μεγαλύτερες προσέρχονται κυρίως λόγω προβλημάτων γονιμότητας .

### **Αλλαγή στον τρόπο ζωής**

Ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την διαχείριση των γυναικών με ΠΚΩ θεωρείται η αλλαγή στον τρόπο ζωής με απώλεια σωματικού βάρους και η σωματική άσκηση. Σύμφωνα με την αμερικάνικη εταιρεία μαιευτήρων γυναικολόγων η αλλαγή στον τρόπο ζωής με σωστή διατροφή και σωματική άσκηση έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με ΠΚΩ (140).

Τα ανωτέρω έρχεται να επιβεβαιώσει η μελέτη των Clark και συν. Όπου ο περιορισμός πρόσληψης θερμίδων και η σωματική άσκηση για μια ομάδα γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, έφερε μια μέση απώλεια βάρους της τάξης 10 κιλών, ένα ποσοστό αυτόματης ωοθυλακιορρηξίας στο 90% και ένα ποσοστό αυθόρμητης εγκυμοσύνης στο 33-45%. (141) Παράλληλα από τις διάφορες μελέτες που έγιναν για την ευεργετική δράση της απώλειας βάρους παρατηρήθηκε βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων του συνδρόμου με μείωση της γλυκόζης της ινσουλίνης της ανδροστενδιόνης και της διυδροτεστοστερόνης. (142)

### **Θεραπεία της υπερανδρογοναιμίας**

Όπως έχουμε πει η πλειονότητα της συμπτωματολογίας των γυναικών με πολυκυστικές ωοθήκες, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, δασυτριχισμός και ακμή προέρχεται από την υπερανδρογοναιμία .

Φαρμακευτική επιλογή πρώτης γραμμής αποτελούν τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία. Η δράση τους έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης της LH από την υπόφυση οπότε και την μείωση παραγωγής ανδρογόνων από την ωοθήκη, αύξηση της SHBG και κατ'επέκταση μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώνοντας την δραστικότητα της, μείωση της παραγωγής των επινεφριδιακών ανδρογόνων. Τα παραπάνω εξασφαλίζουν μια κυκλική έμμηνο ρύση και δεύτερον βελτιώνουν αισθητά τις δερματολογικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.

Σημαντικό είναι η επιλογή του κατάλληλου αντισυλληπτικού δισκίου. Καθώς τα σημερινά αντισυλληπτικά δισκία περιέχουν το ίδιο συνθετικό οιστρογόνο την αιθυνιλική οιστραδιόλη με δόσεις από 20 μg έως και 35μg αυτό που τα διαφοροποιεί είναι ο τύπος του προγεσταγόνου που περιέχουν. Τα παλαιότερα δισκία ως προγεσταγόνο περιείχαν κάποιο από τα παράγωγα της 19 νορτεστοστερόνης και εμφάνιζαν ανδρογονική δράση. Τα νεότερα προγεσταγόνα (διενογέστη, νομεγεστρόλη, γεστοδένη) πλεονεκτούν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων λόγω της μικρότερης ή της απουσίας της ανδρογονικής δράσης τους.(143)

Τα αντισυλληπτικά δισκία βέβαια θέτουν υπό έλεγχο την υπερανδρογοναιμία δεν την θεραπεύουν και αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα των ανδρογόνων και της SHBG επανέρχονται στα προ θεραπείας επίπεδα μετά από 8 εβδομάδες διακοπής της θεραπείας. (144)

Υπό συζήτηση είναι και οι μακροχρόνιες μεταβολικές παρενέργειες των α.δ. με μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, την ανοχή στην γλυκόζη και με αύξηση κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και του μεταβολικού συνδρόμου. (145)

Οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου μπορούν να αντιμετωπιστούν και με διαλείπουσα χορήγηση προγεσταγόνων προστατεύοντας το ενδομήτριο από την υπερπλασία και από τον σχετικό κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου. Η χορήγηση γίνεται για 7 με 10 μέρες κυρίως μεδρόξυπρογαστερόνης 10 mg ημερησίως και προκαλεί αιμορραγία εξ'αποσύρσεως .

Οι δερματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου ακμή και δασυτριχισμός αν και βελτιώνονται με την χρήση αντισυλληπτικών δισκίων σε ασθενείς με έντονη συμπτωματολογία χρειάζεται και συμπληρωματική θεραπεία. Σε αυτές τις

περιπτώσεις η σύγχρονη χορήγηση ανιανδρογόνου με τα αντισυλληπτικά δισκία αποτελεί την καλύτερη επιλογή.

Η σπιρονολακτόνη ανταγωνιστής της αλδοστερόνης έχει την ιδιότητα να συνδέεται στους ανδρογονικούς υποδοχείς ανταγωνίζοντας τη δράση τους. Επίσης αυξάνει την σύνθεση της SHBG, την κάθαρση της τεστοστερόνης και καταστέλλει την 5<sup>α</sup> ρεδοκτάση. Η δοσολογία κυμαίνεται από 100mg μέχρι 300 mg για ασθενείς με αυξημένο BMI. ο συνδυασμός σπιρονολακτόνης με αντισυλληπτικά δισκία βελτιώνει σημαντικά τον δασυτριχισμό και μειώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων.(146)

Η οξική κυπροτερόνη ίσως το πιο χρησιμοποιημένο ανδρογόνο παράγωγο της 17-υδρόξυπρογεστερόνης. Έχει σημαντική προγεστερονική δράση με την οποία αναστέλλει την έκκριση της LH και αυξάνει την ηπατική κάθαρση της τεστοστερόνης μειώνοντας τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων. Αναστέλλει επίσης την δραστηριότητα της 5<sup>α</sup> ρεδοκτάσης στους σημηματογόνους αδένες και στους θύλακες των τριχών που όπως έχουμε αναφέρει παίζει σημαντικό ρόλο στην ακμή και τον δασυτριχισμό. (147)

Χορηγείται σε χαμηλή δόση 2 mg σε συνδυασμό με αιθινυλοιστραδιόλη για την αντιμετώπιση ήπιων έως μετρίων περιπτώσεων ακμής και δασυτριχισμού.

Η φιναστερίδη, επίσης αντιανδρογόνο, αναστέλλει το ένζυμο 5 α ρεδοκτάση τον τύπο 2, εμποδίζοντας έτσι την μετατροπή της τεστοστερόνης στο βιολογικά δραστικό παράγωγο της την διυδροτεστοστερόνη.(148)

Δεν είναι όμως τόσο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του δασυτριχισμού καθώς η τριχοσημηματογόνος μονάδα περιέχει κυρίως το τύπο 2 του ισοενζύμου.

Στις ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών όπου ανευρίσκεται υπερανδρογοναιμία επινεφριδιακής αιτιολογίας ανταποκρίνονται καλά σε θεραπεία με χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών όπως δεξαμεθαζόνη ή πρεδνιζολόνη.

Πέρα από τα φαρμακευτικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση του δασυτριχισμού υπάρχουν μηχανικά και χημικά μέσα. Στα χημικά μέσα ανήκει η κρέμα της υδροχλωρικής εφλορνιθίνης, η οποία δρα αναστέλλοντας την αποκαρβοσυλάση της ορνιθίνης επιβραδύνοντας την ανάπτυξη των τριχών. Η κρέμα σε συνδυασμό με μηχανικά μέσα, ξύρισμα, laser, ηλεκτρόλυση μπορεί να βοηθήσει στην ταχεία αντίδραση και ικανοποίηση των ασθενών χωρίς βέβαια να μειωθούν τα επίπεδα των ανδρογόνων.

Η υπερινσουλιναίμία αυξάνει την παραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων (149) και μειώνει την παραγωγή της SHBG. (150)

Όπως είναι γνωστό η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει κεντρικό ρόλο στο σύνδρομο κατά συνέπεια η αγωγή με φάρμακα που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη θα πρέπει να μειώνουν τα επίπεδα των ανδρογόνων ολικών και ελεύθερων. Το πιο διαδεδομένο φάρμακο στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η μετφορμίνη, δρά αναστέλλοντας την παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ, ενώ παράλληλα αυξάνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Παράλληλα μειώνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων .

Πολλές μελέτες βεβαιώνουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της χρήσης της μετφορμίνης σε γυναίκες με ΠΚΩ στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων και αύξηση της SHBG (151) εμφάνιση φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου και ωοθυλακιορρηξίας.(152)

### **Θεραπευτική αντιμετώπιση όλιγο-ανωοθυλακιορρηξίας και της υπογονιμότητας**

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει η όλιγο-ανωοθυλακιορρηξία αποτελεί ανάλογα με τα κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν για τον ορισμό του συνδρόμου προαιρετικό ή αναγκαίο κριτήριο. Παρ'όλα αυτά η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας αποτελεί ένα από τα κυριότερα προβλήματα των γυναικών με ΠΚΩ γιατί οδηγεί σε υπογονιμότητα. Η διαταραχή της ωοθυλακιορρηξίας εκφράζεται με τις διαταραχές εμμήνου ρύσεως ή εργαστηριακός με μέτρηση της προγεστερόνης την 21<sup>η</sup> μέρα του κύκλου

Ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας είναι η κιτρική κλομιφαίνη (153) Πρόκειται για ένα ανταγωνιστή των υποδοχέων των οιστρογόνων με αποτέλεσμα την διακοπή της ρύθμισης που ασκούν τα οιστρογόνα στον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση. Ως αποτέλεσμα έχουμε αύξηση των επιπέδων της FSH, η οποία έχει πρωταρχικό ρόλο στην επιλογή και ωρίμανση του κυρίαρχου ωοθυλακίου και συνεπώς στην ωορρηξία, και επαναφορά των επιπέδων της LH .

Η δοσολογία που χρησιμοποιείται είναι 50mg ημερησίως για 5 ημέρες από την 2<sup>η</sup> ή την 5<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι μια μέγιστη δοσολογία των 500 mg ανά κύκλο .Η ανταπόκριση στην θεραπεία εξαρτάται από τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, την υπερανδρογοναιμία, τον όγκο των ωοθηκών και την αντίσταση στην ινσουλίνη. (154)

Πρέπει να παρακολουθείται υπερηχογραφικά η ανάπτυξη των ωοθυλακίων προκειμένου να επιλέξουμε την κατάλληλη δοσολογία σε επόμενους κύκλους και να ελαχιστοποιήσουμε τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και πολύδυμων κηρήσεων. (155)

Τα ποσοστά επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας αγγίζουν το 75-80% και τα ποσοστά σύλληψης φτάνουν το 40 %. (156,157)

Η θεραπεία εφόσον επιτευχθεί ωοθυλακιορρηξία συνεχίζεται για 6-12 κύκλους. Η χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα δεν ενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ωοθηκικών όγκων.(155)

Η μετφορμίνη όπως έχουμε αναφέρει δρα ευεργετικά στις γυναίκες με ΠΚΩ μειώνοντας τα επίπεδα των ανδρογόνων και αυξάνοντας τα επίπεδα της SHBG και μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η δράση της στην επίτευξη ωοθυλακιορρηξίας και κατά συνέπεια εγκυμοσύνης μελετήθηκε από τον Heard το 2002 όπου χορηγήθηκε μετφορμίνη σε δόση από 500 mg από 2 έως 3 φορές ημερησίως σε 48 ασθενείς. Διαγνώστηκε ωοθυλακιορρηξία σε ποσοστό 40% με εγκυμοσύνες που έφταναν σε ποσοστό 79 % στο πρώτο τρίμηνο αγωγής. (158) τα ποσοστά επιτυχίας ήταν καλύτερα όταν είχαμε χρήση κιτρικής κλομφαίνης μαζί με μετφορμίνη. Από την εργασία των Zain et all του 2009 η συνδυασμένη χορήγηση ΚΚ και ΜΕΤ οδηγούν σε ωοθυλακιορρηξία σε ποσοστό 68,4% σε κύηση 21,1% και σε γέννηση ζώντος νεογνού σε ποσοστό 18,4%.(159)

Μία άλλη κατηγορία φαρμάκων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση αντίστασης στην κιτρική κλομφένη είναι οι αναστολείς της αρωματάσης με κύριο εκπρόσωπο τη λετροζόλη. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την σύνθεση των οιστρογόνων και κατά συνέπεια μειώνουν το αρνητικό feedback που ασκούν στον άξονα υποθάλαμο υπόφυση. (160)

Μελέτες έχουν δείξει ότι εμφανίζουν ανάλογη αποτελεσματικότητα με την κλομφένη με μικρότερα ποσοστά πολύδυμων κήσεων. Υπάρχει όμως κίνδυνος εμφάνισης εμβρυικών ανωμαλιών οπότε χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου.(161)

Θεραπεία δεύτερης γραμμής σε περίπτωση αποτυχίας της κλομφένης αποτελούν οι γοναδοτροπίνες. Οι γοναδοτροπίνες που χρησιμοποιούνται είναι η ανθρώπινη γοναδοτροπίνη της εμμηνόπαυσης ΗΜG που περιέχει LH και FSH από ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις με σταδιακά αυξανόμενη δοσολογία με ταυτόχρονο υπερηχογραφικό και εργαστηριακό έλεγχο.(162)

Τα ποσοστά ωοθυλακιορρηξίας είναι στο 70% και των κήσεων στο 20% και με τη σωστή δοσολογία ο κίνδυνος πολύδυμων κήσεων και συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών έχει μειωθεί πολύ. (163)

Τελευταία επιλογή εφόσον έχουν αποτύχει οι άλλες προσεγγίσεις για την υπογονιμότητα, είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση. Σκοπός είναι η ανάπτυξη πολλαπλών ωοθηλακίων και η συλλογή αυτών. Αυτή η πολλαπλή πρόκληση μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

### **Χειρουργική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας**

Παλαιότερα για την αντιμετώπιση της ανωοθηλακιορρηξίας και των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως είχε χρησιμοποιηθεί η σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών. Τεχνική η οποία εγκαταλείφθηκε και έχει αντικατασταθεί με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές όπως η λαπαροσκοπική πρόκληση βλάβης στις ωοθήκες (Laparoscopic Ovarian Drilling , LOD). Με τη χρήση μονοπολικής διαθερμίας ή laser γίνεται διάτρηση του ωοθηκικού ιστού ιδανικά 4 οπές σε κάθε ωοθήκη. Μεγαλύτερες παρεμβάσεις πάνω από 10 οπές στην ωοθήκη και κοντά στην πύλη της έχουν συσχετισθεί με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια. (164)

Η κυριότερη ένδειξη για LOD είναι η αντίσταση στην θεραπεία με κιτρική κλομιφένη και τα υψηλά επίπεδα LH. Η καταστροφή του ωοθηκικού ιστού οδηγεί σε μείωση των παραγόμενων ανδρογόνων από τις ωοθήκες και κατά συνέπεια στην μείωση των επιπέδων της LH ενώ παράλληλα αυξάνεται η ευαισθησία των ωοθηκών στην FSH.

Η επαναφορά της ωοθηλακιορρηξίας συμβαίνει στο 94% και η επαναφορά φυσιολογικού εμμηνορυσιακού κύκλου συμβαίνει σε ποσοστό 85%.(165,166)

## DEHAS- ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΣΟΥΛΙΝΗ- ΟΓΚΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Οι διαθέσιμες απόψεις είναι αντικρουόμενες σχετικά με την επίδραση της υπερινσουλιαιμίας στα κυκλοφορούντα επινεφριδιακά ανδρογόνα, και πιο συγκεκριμένα στο DHEAS. Στην μελέτη των Buyalos και συνεργάτες μελετήθηκε η σχέση μεταξύ του DHEAS, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του μεταβολισμού της γλυκόζης στην οποία βρέθηκε ότι η οξεία αύξηση της ινσουλίνης δεν επηρέασε τα επίπεδα του DHEAS σε γυναίκες με ή χωρίς ΠΚΩ παχύσαρκες και μη. (167)

Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη *in vitro*, ο Hines και συνεργάτες σε καλλιέργειες κυττάρων επινεφριδιακού ιστού είδαν ότι η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή του DHEAS και μειώνει τα επίπεδα του DHEA ίσως αυξάνοντας την δραστικότητα της σουλφοτρανσφεράσης (168), σε αντίθεση με τη μελέτη των Brennan που απέδειξε ότι η DHEAS βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. (169)

Η χρήση του υπερηχογραφικού ελέγχου και ο καθορισμός του όγκου ωοθηκών έχουν διευρύνει το κλινικό εύρος του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, συμβάλλοντας στη έγκυρη κι ασφαλή διαφοροδιάγνωση των κλινικών εκδηλώσεων του.

Επιπλέον, η DHEA φαίνεται να επηρεάζει θετικά τον αριθμό των ωοθυλακίων και του όγκου των ωοθηκών των γυναικών που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή λόγω πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. (170) Σε πειραματικό μοντέλο επιμύων παρατηρήθηκε ίνωση του στρώματος των ωοθηκών και της μήτρας, όταν αυτοί εκτέθηκαν σε εξωγενή χορήγηση DHEA-S. (171)

Μέχρι σήμερα, όμως, δεν έχει αποδειχθεί μια σαφής συσχέτιση της DHEA-S με μορφολογία των ωοθηκών σε γυναίκες PCOS.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---



## ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση ανάμεσα: στην θειϊκή δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) ορμόνη των επινεφριδίων (A), **2**) την αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και τον μεταβολισμό της γλυκόζης (B) και **3**) τον όγκο των ωοθηκών (Γ) σε Ελληνίδες γυναίκες με Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Εάν δηλαδή υπάρχει κάποια στατιστικά αποδεδειγμένη σχέση μεταξύ των παραμέτρων A,B και Γ.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

**ΔΕΙΓΜΑ:** Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκε δείγμα νεαρών γυναικών ηλικίας 17-35 ετών.

**ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ:** Η συλλογή του δείγματος έγινε στα πλαίσια λειτουργίας του εξωτερικού ιατρείου Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας - Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας του Νοσοκομείου “Αττικών”.

### ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ:

#### *α) Ατομικό ιστορικό*

Έγινε καταγραφή πληροφοριών σχετικά με την ηλικία, την εμμηναρχή, τον τύπο της εμμήνου ρύσεως (E.P.), ιστορικό υπογονιμότητας, την ύπαρξη αμηνόρροιας (απουσία κολπικής αιμόρροιας για περισσότερο από 6 μήνες) ή ολιγομηνόρροιας (μεσοδιάστημα μεταξύ δύο εμμηνορυσιακών κύκλων μεγαλύτερο των 35 ημερών) ή και άλλων διαταραχών της E.P., την ύπαρξη τυχόν τριχόπτωσης, την ύπαρξη συνοδών παθήσεων (κυρίως θυρεοειδοπάθειας, νόσου των επινεφριδίων και σακχαρώδη διαβήτη), τη λήψη φαρμάκων (ιδιαίτερως αντισυλληπτικών, ορμονών πάσης φύσεως, φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας και αντιδιαβητικών δισκίων), τις διατροφικές συνήθειες καθώς και προσωπικές συνήθειες της εξεταζόμενης (κάπνισμα, αλκοόλ).

#### *β) Κληρονομικό ιστορικό*

Καταγράφησαν πληροφορίες σχετικά με ύπαρξη παθήσεων στους συγγενείς α' βαθμού όπως ο Σ.Δ., η υπέρταση, νόσοι του θυρεοειδούς ή των επινεφριδίων, η παχυσαρκία. Όπως και η τυχόν διαταραχές περιόδου και διαταραχές τριχοφυΐας στο ιστορικό της μητέρας και των αδελφών της.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Έγινε καταγραφή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών ήτοι: ύψος, βάρος και δείκτης μάζας σώματος (BMI). Το BMI υπολογίστηκε βάση του τύπου  $\text{βάρος}/\text{ύψος}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) και γυναίκες με  $\text{BMI}=17-25$  θεωρήθηκαν φυσιολογικές, γυναίκες με  $\text{BMI}=25-30$  υπέρβαρες ενώ όσες είχαν  $\text{BMI} > 30$  παχύσαρκες.

Επίσης έγινε καταγραφή των εκδηλώσεων υπερανδρογοναιμίας (δασυτριχισμός, ακμή, λιπαρότητα, ανδρογενής αλωπεκία). Η εκτίμηση της τριχοφυΐας του σώματος έγινε με βάση το score Ferriman Gallway (mFG) (ποσοτική εκτίμηση της τριχοφυΐας σε 9 περιοχές του σώματος: άνω χείλος, πηγούνι, στήθος, άνω και κάτω κοιλία, βραχίονες, μηροί και ράχη) και σύμφωνα με το οποίο κάθε περιοχή βαθμολογείται

από 0-4. Γυναίκες με mFG > 8 θα θεωρούνται δασύτριχες. Για την ακμή και τη λιπαρότητα του δέρματος δεν υπήρξε αντικειμενική εκτίμηση.

#### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

##### A) Ανάλυση φλεβικού αίματος.

Έγινε λήψη δείγματος φλεβικού αίματος κατά την πρόιμη ωοθυλακιορρηκτική φάση, την 3η με 6η ημέρα του κύκλου, πρωινή ώρα, με τη γυναίκα νηστική και προσδιορίστηκαν : FSH, LH, 17β-οιστραδιόλη (E2), 17OH-προγεστερόνη (17OH-P), προλακτίνη (PRL), ολική τεστοστερόνη (T), ελεύθερη τεστοστερόνη (free-T), σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (SHBG), θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), Δ4-ανδροστενδιόνη, κορτιζόλη (E), χοληστερόλη (Chol), HDL, LDL, τριγλυκερίδια (TG), γλυκόζη (Glu), ινσουλίνη .

##### B) Καμπύλη σακχάρου- ινσουλίνης

Κάθε γυναίκα υποβλήθηκε σε καμπύλη σακχάρου - ινσουλίνης για να ανιχνευθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη . Η καμπύλη έγινε με φόρτιση 75 gr γλυκόζης μετά από νηστεία 8-12 ωρών και μετρήθηκε η ινσουλίνη και η γλυκόζη σε χρόνους 0',60' και 120'.

##### Γ) Υπερηχογραφικός έλεγχος

Ένα υπερηχογράφημα μήτρας - ωοθηκών εκτελέστηκε την 6η – 8η ημέρα του κύκλου για την ανεύρεση της πολυκυστικής φύσης των ωοθηκών και την διάγνωση της ύπαρξης των πολυκυστικών ωοθηκών (σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam) .

Το πρωτόκολλο είναι σύμφωνο με την Ελληνική κι Ευρωπαϊκή νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έλαβε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής Δεοντολογίας από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν»

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών.

Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών.

Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5.

Εξαιτίας της ασυμμετρίας των κατανομών των DHEAS, HOMA, QUICKI, MATSUDA και των στοιχείων που αφορούν στον όγκο ωοθηκών των συμμετεχουσών χρησιμοποιήθηκαν λογαριθμικοί μετασχηματισμοί. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με τις διάφορες κλίμακες από την οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης ( $\beta$ ) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

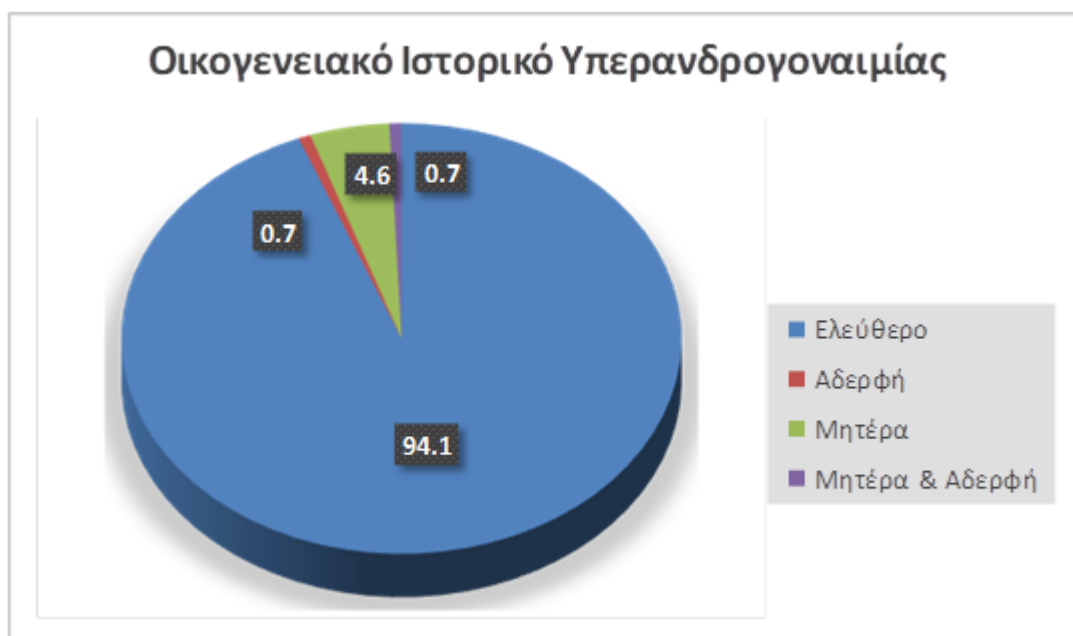
Το δείγμα αποτελείται από 321 γυναίκες με πολυκυστικές ωθήκες (για τις οποίες υπήρχε πληροφορία για το DHEAS ή/και τον όγκο των ωθηκών) και με μέση ηλικία τα 25 έτη ( $\pm 5,7$  έτη). Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών καθώς και στοιχεία από το ατομικό ιστορικό τους.

<b>Πίνακας με Δημογραφικά Στοιχεία των Συμμετεχουσών &amp; Στοιχεία από το Ατομικό Ιστορικό τους</b>			
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ηλικία, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		25±5,7	25 (21 - 29)
<b>Οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου</b>	Ελεύθερο	279	91,8
	Μητέρα	21	6,9
	Αδερφή	2	0,7
	Μητέρα και αδερφή	2	0,7
<b>Οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας</b>	Ελεύθερο	286	94,1
	Μητέρα	14	4,6
	Αδερφή	2	0,7
	Μητέρα και αδερφή	2	0,7
<b>Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη</b>	Ελεύθερο	224	73,4
	Πατέρας	43	14,1
	Μητέρα	29	9,5
	Και οι δύο γονείς	9	3,0
<b>Οικογενειακό ιστορικό CAD</b>	Ελεύθερο	231	75,5
	Πατέρας	48	15,7
	Μητέρα	19	6,2
	Και οι δύο γονείς	8	2,6
<b>Ατομικό αναμνηστικό</b>	Ελεύθερο	278	92,7
	Υποθυρεοειδισμός	21	7,0
	Σακχαρώδης διαβήτης	1	0,3
<b>BMI, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		25,7±6,8	23,4 (20,6 - 30)
<b>Κατηγορίες BMI</b>	<20	41	16,9
	20-27	132	54,5
	>27	69	28,5
<b>Κατηγορίες BMI</b>	Φυσιολογικό	186	59,4
	Υπέρβαροι	49	15,7
	Παχύσαρκοι	78	24,9
<b>Διαταραχές εμμήνου ρύσεως</b>	26-35 ημέρες	86	27,8
	>35 ημέρες	180	58,3
	<26 ημέρες	16	5,2
	Αμηνορροία	27	8,7
<b>Lorenzo score, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		9,7±4	10 (6 - 12)
<b>Ακμή</b>	Όχι	133	43,6
	Ήπια	159	52,1
	Έντονη	13	4,3
<b>Ανδρογεννητική αλωπεκία</b>	Ναι	187	64,0
	Όχι	105	36,0
<b>Μελανίζουσα ακάνθωση</b>	Ναι	292	98,6
	Όχι	4	1,4
<b>Φαινότυπος</b>	Φυσιολογικός	272	100,0
	Μη φυσιολογικός	0	0,0
<b>Περίμετρος μέσης, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		90,4±15,9	88 (78 - 100)
<b>Περίμετρος μηρού, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		79,4±28,8	67 (58 - 106)
<b>Περίμετρος μέσης/Περίμετρος μηρού, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		1±0,4	0,8 (0,7 - 1,4)

Στο ακόλουθο **Γράφημα 1**, φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος των γυναικών είχε ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου.



Στο ακόλουθο **Γράφημα 2**, φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος των γυναικών είχε ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας.



Στο επόμενο **Γράφημα 3**, που αφορά στο οικογενειακό ιστορικό Σ.Δ. φαίνεται ότι οι περισσότερες γυναίκες δεν έπασχαν.

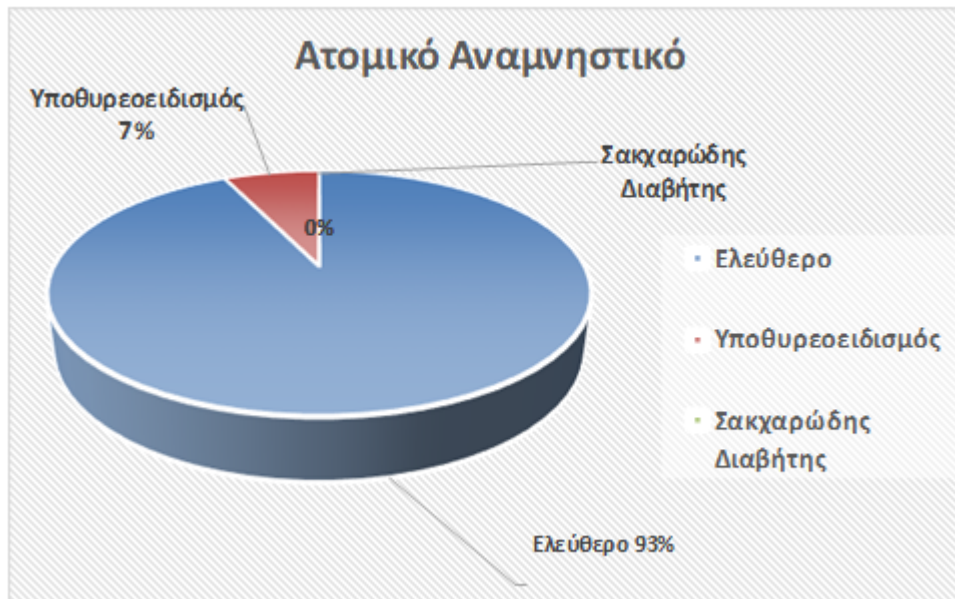


Στο επόμενο **Γράφημα 4**, που αφορά στο οικογενειακό ιστορικό Συγγενούς Δυσπλασίας Επινεφριδίων (CAD) φαίνεται ότι οι περισσότερες γυναίκες είχαν ελεύθερο.

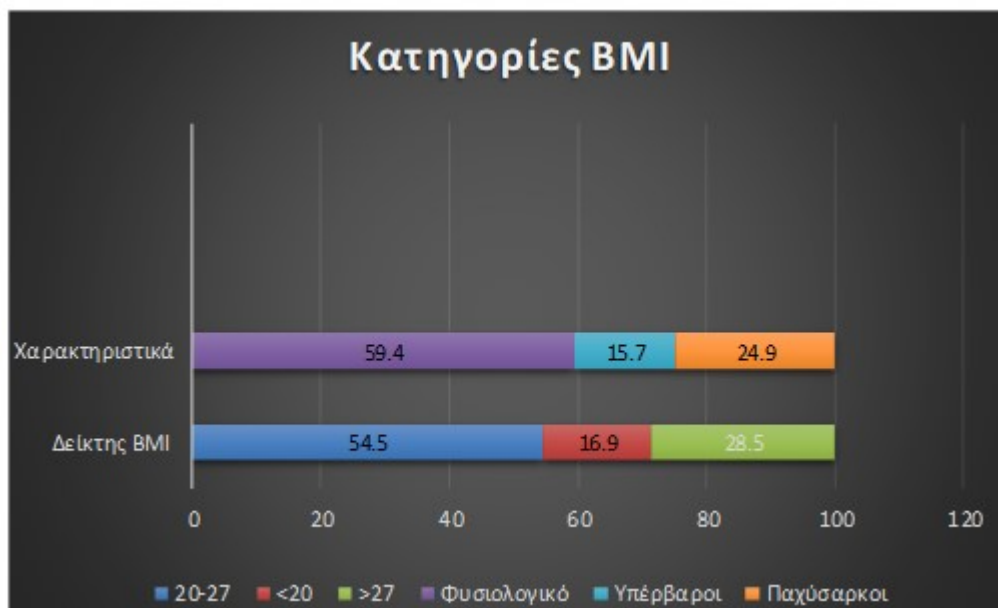




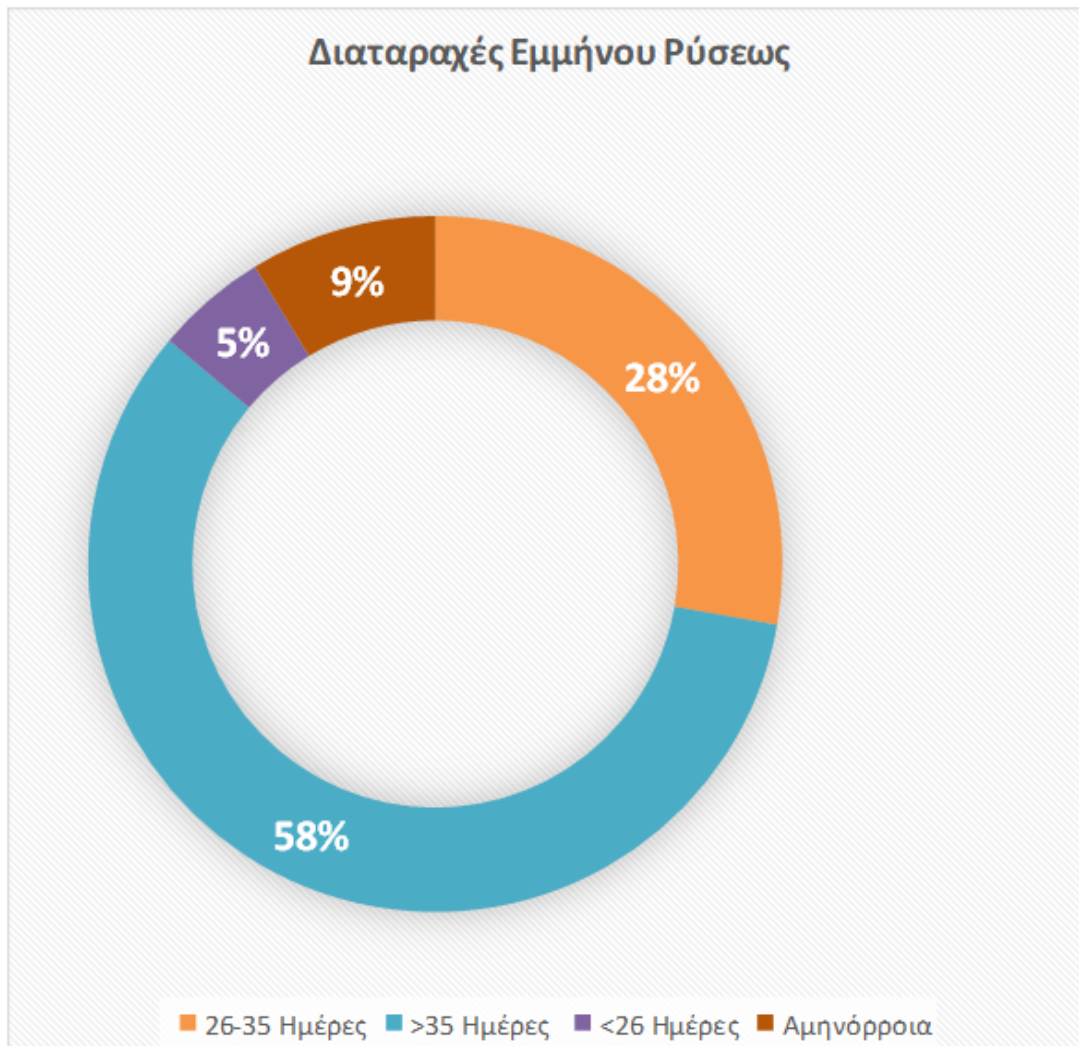
Στο επόμενο **Γράφημα 5**, φαίνεται ότι οι περισσότερες γυναίκες είχαν ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό που αφορά σε υποθυρεοειδισμό και Σ.Δ.



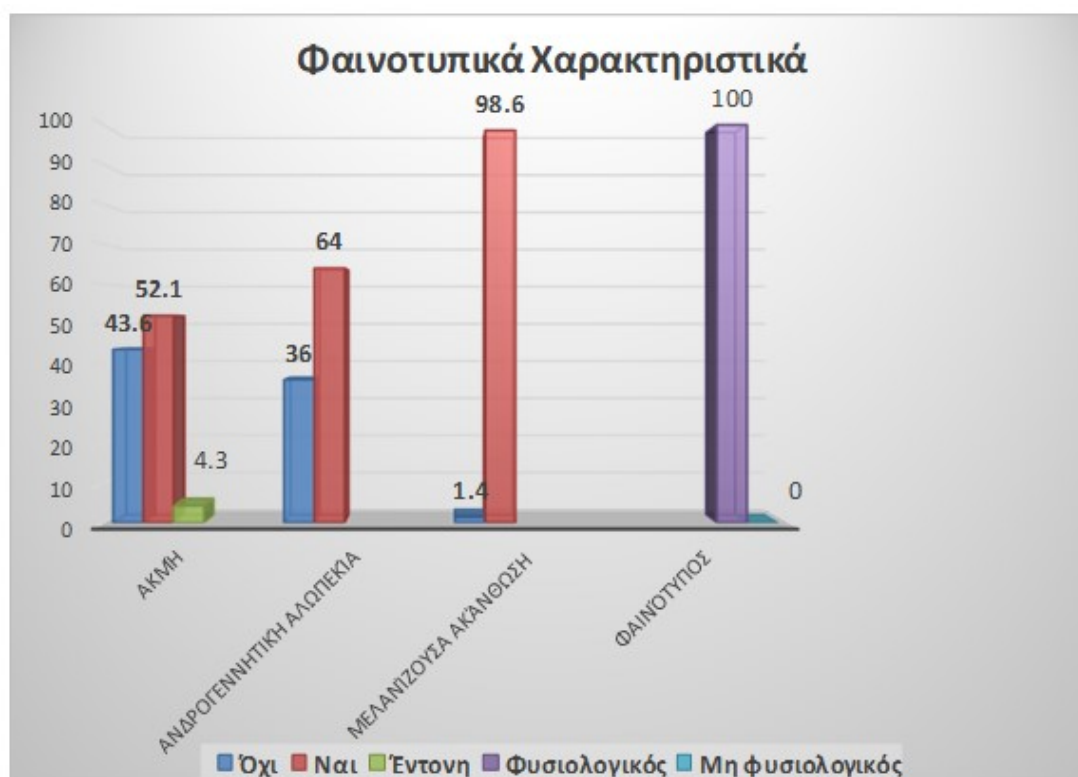
Στο επόμενο **Γράφημα 6**, απεικονίζεται το BMI. Η μέση τιμή του BMI των συμμετεχουσών ήταν 25,7 μονάδες ( $\pm 6,8$ ). Περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες (59,4%) είχαν φυσιολογικό BMI.



Στο επόμενο **Γράφημα 7** φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος των γυναικών είχε κύκλο >35 ημερών



Στο **Γράφημα 8**, φαίνεται ότι το 52,1% των συμμετεχουσών είχε ήπια ακμή, το 36,0% είχε ανδρογεννητική αλωπεκία και μόνο το 1,4% είχε μελανίζουσα ακάνθωση. Όλες οι συμμετέχουσες είχαν φυσιολογικό φαινότυπο.



**Συνοπτικά** λοιπόν, το 91,8% των συμμετεχουσών είχε ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου και το 94,1% των συμμετεχουσών είχε ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας. Ακόμα, η πλειοψηφία των συμμετεχουσών δεν είχε οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και CAD με τα ποσοστά να είναι 73,4% και 75,5% αντίστοιχα. Η μέση τιμή του BMI των συμμετεχουσών ήταν 25,7 μονάδες ( $\pm 6,8$ ). Περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες (59,4%) είχαν φυσιολογικό BMI. Αναλυτικά σχετικά με το Οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου ήταν Ελεύθερο στις 279 (91,8%) ενώ στη Μητέρα ή/και αδερφή 25 (8,2%).

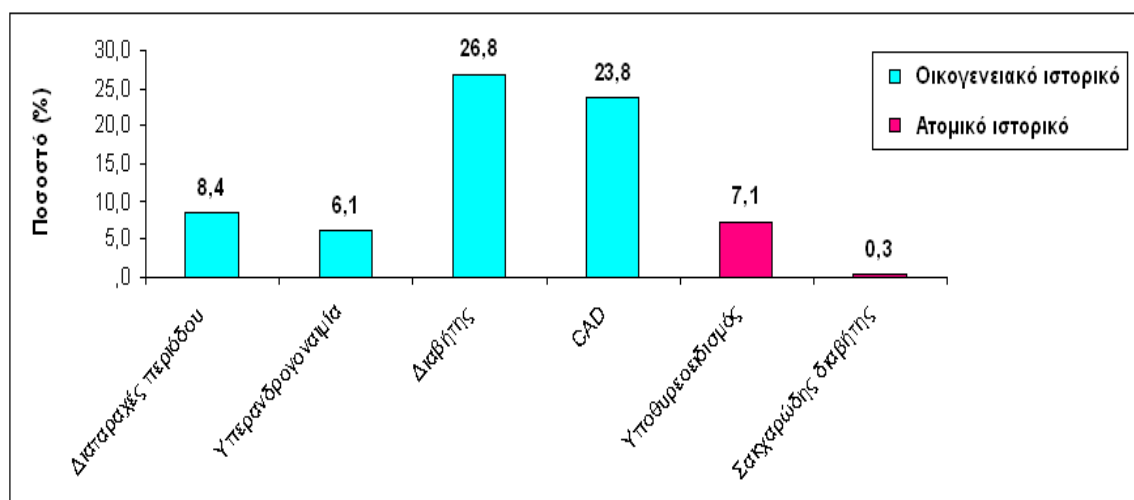
Το Οικογενειακό ιστορικό για υπερανδρογοναιμία ήταν Ελεύθερο στις 286 (94,1%) ενώ στη Μητέρα ή/και αδερφή 18 (5,9%) και το Οικογενειακό ιστορικό για διαβήτη ήταν Ελεύθερο σε 224 (73,4%) ενώ στη Μητέρα ή/και αδερφή 81 (26,6%).

Το Οικογενειακό ιστορικό για CAD ήταν Ελεύθερο σε 231 (75,5%) ενώ στη Μητέρα ή/και αδερφή 75 (24,5%) και το Ατομικό αναμνηστικό ήταν Ελεύθερο σε 278 (92,7%) ενώ στη Μητέρα ή/και αδερφή υποθυρεοειδισμός ή σακχαρώδης διαβήτης σε 22 (7,3%).

Στον **Πίνακα** που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό των συμμετεχουσών μετά από τις ανακατηγοριοποιήσεις.

		N	%
<b>Οικογενειακό ιστορικό διαταραχών περιόδου</b>	Ελεύθερο	279	91,8
	Μητέρα ή/και αδερφή	25	8,2
<b>Οικογενειακό ιστορικό υπερανδρογοναιμίας</b>	Ελεύθερο	286	94,1
	Μητέρα ή/και αδερφή	18	5,9
<b>Οικογενειακό ιστορικό διαβήτης</b>	Ελεύθερο	224	73,4
	Μητέρα ή/και πατέρας	81	26,6
<b>Οικογενειακό ιστορικό CAD</b>	Ελεύθερο	231	75,5
	Μητέρα ή/και πατέρας	75	24,5
<b>Ατομικό αναμνηστικό</b>	Ελεύθερο	278	92,7
	Υποθυρεοειδισμός ή Σακχαρώδης διαβήτης	22	7,3

Στο **Γράφημα** που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό των συμμετεχουσών.



Στον **Πίνακα** που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχουσών.

		N	%
<b>Κάπνισμα</b>	Όχι	213	70,1
	Ναι	91	29,9
<b>Αριθμός τσιγάρων</b>	0	213	70,1
	1-5	20	6,6
	6-10	25	8,2
	11-20	37	12,2
	>20	9	3,0
<b>Έτη καπνίσματος</b>	1-5	46	51,1
	6-10	26	28,9
	>10	18	20,0
<b>Αριθμός τσιγάρων, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		15 ± 8,8	15 (10 - 20)
<b>Έτη καπνίσματος, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		6,6 ± 4,6	5 (3 - 10)
<b>Pack years, μέση τιμή±SD διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		5,5 ± 5,6	4 (1,5 - 7,5)

Το 29,9% των συμμετεχουσών καπνίζουν. Το 51,1% των συμμετεχουσών που καπνίζουν, καπνίζει 1-5 έτη. Ο μέσος αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα ήταν 15,0 (±8,8). Τέλος, η διάμεση τιμή των pack-years ήταν 4,0 (1,5 – 7,5).

Στον Πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις ορμονολογικές εξετάσεις των συμμετεχουσών.

		Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
FSH (mU/ml)		5,9±2,2	5,6 (4,4 - 6,8)
LH (mU/ml)		6,4±3,9	5,5 (3,8 - 7,8)
PRL		18,3±16,9	15 (10,5 - 21,3)
E2 (pg/ml)		52,2±60,8	39,2 (31 - 53)
Τεστοστερόνη (ολική) (ng/dl)		57,5±25,5	59,6 (39 - 72)
Τεστοστερόνη (ελεύθερη) (pg/ml)		2,2±1,4	2 (1,3 - 2,7)
OHP17 (ng/ml)		1,3±0,8	1,1 (0,8 - 1,6)
DHEAS (μg/dl)		238,4±203,4	210 (139 - 313)
Δ4 Ανδροστενδιόνη (nmol/L)		2,6±1,3	2,4 (1,8 - 3,2)
SHBG (nmol/L)		49,2±34,5	41,8 (28,8 - 61)
Κορτιζόλη αίματος (mg/dl)		24,7±35,1	18,3 (12,6 - 23)
T3 (nmol/L)		3,1±12,9	1,4 (1,1 - 2)
T4 (μg/dl)		8,6±9,3	7,7 (6,8 - 8,8)
TSH (mU/L)		2,3±1,6	2 (1,3 - 2,7)
Αντιθυρεοειδικά αντισώματα, N (%)	Αρνητικό	50 (86,2)	
	Θετικό	8 (13,8)	

Συνοψίζοντας η μέση τιμή της FSH ήταν 5,9 mU/ml (±2,2 mU/ml), της LH (mU/ml) 6,4±3,9, της Prl 18,3±16,9 και της E2 (pg/ml) 52,2±60,8

Ακόμα, η μέση τιμή της ολικής τεστοστερόνης ήταν 57,5 ng/dl (±25,5 ng/dl) και της ελεύθερης τεστοστερόνης ήταν 2,2 pg/dl (±1,4 pg/dl).

Η μέση τιμή της OHP17 ήταν 1,3±0,8 ng/ml.

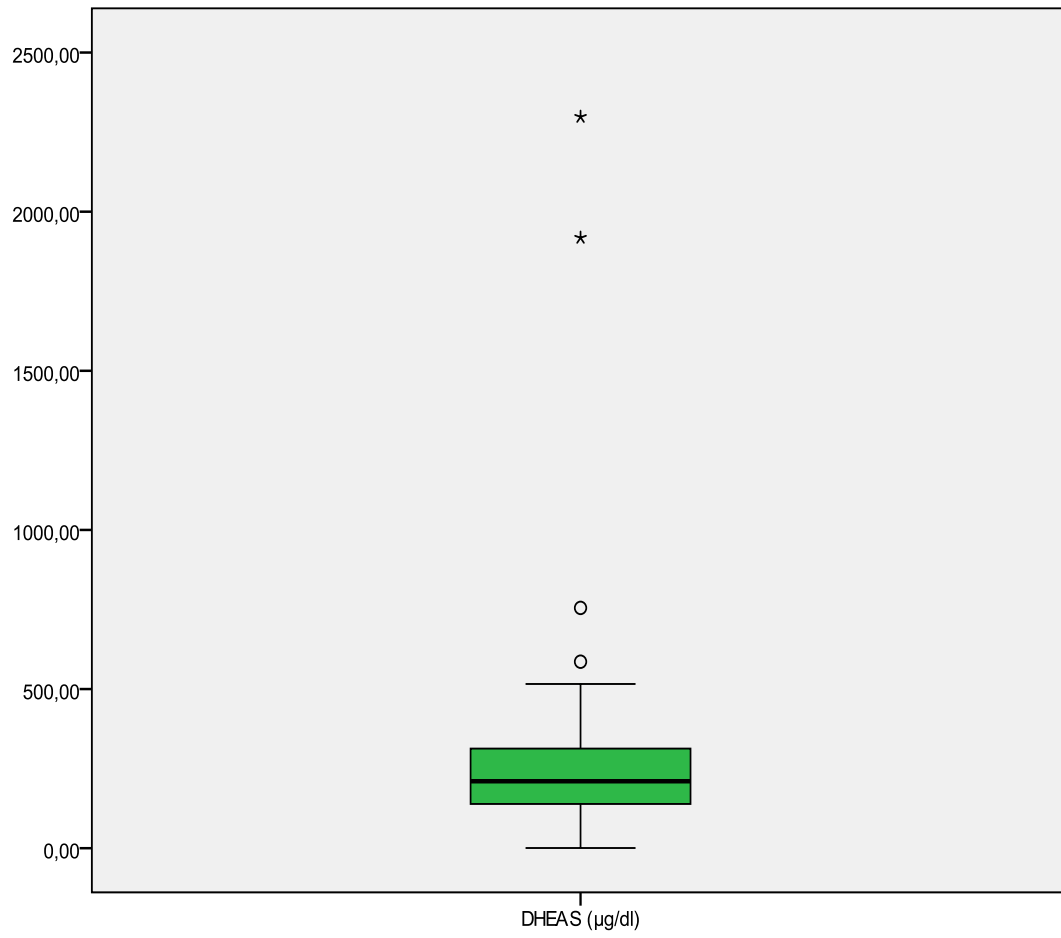
Επιπροσθέτως, η μέση τιμή της DHEAS ήταν 238,4 μg/dl (±203,4 μg/dl).

Η μέση τιμή της Δ4 Ανδροστενδιόνης ήταν 2,6±1,3 nmol/L, της SHBG ήταν 49,2± 34,5nmol/L

Η μέση τιμή της Κορτιζόλης αίματος ήταν 24,7±35,1 mg/dl

Η μέση T3 ήταν 3,1±12,9 (nmol/L, της T4 ήταν 8,6±9,3 μg/dl και της TSH ήταν 2,3 mU/L (±1,6 mU/L). Τέλος, το 13,8% των συμμετεχουσών είχαν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα.

Στο **Γράφημα** που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του DHEAS των συμμετεχουσών.



Στον Πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις βιοχημικές εξετάσεις των συμμετεχουσών.

		Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
IFG, N(%)	Όχι	193 (93,7)	
	Ναι	13 (6,3)	
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)		82,2±13,1	82 (74 - 89)
Γλυκόζη 120 min (mg/dl)		101±40,3	93 (76 - 113)
Διαβήτης τύπου II, N(%)	Όχι	202 (98,1)	
	Ναι	4 (1,9)	
IGT, N(%)	Όχι	140 (89,7)	
	Ναι	16 (10,3)	
Ινσουλίνη νηστείας (μU/ml)		14,1±13,2	10,5 (7 - 16)
Ινσουλίνη 120 min (μU/ml)		81,8±101,3	52 (27 - 93)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)		181,2±33,1	179 (158 - 202)
HDL (mg/dl)		57,1±19,3	56 (45,5 - 65)
LDL (mg/dl)		115,1±66,2	108,5 (88 - 131)
TG (mg/dl)		97±73	73 (56 - 101)
Ολικά λιπίδια		488±106	477 (440 - 537)
Lpa		36,6±78,4	10,5 (6,6 - 30)
APO-a1 (mg/dl)		133,4±30,7	133 (121 - 150)
APO-b (mg/dl)		82,3±61,1	77 (61 - 92,1)
PT		13,7±10	11,5 (11 - 12,5)
APTT		33,6±9,4	32,5 (29,9 - 35,7)
INR		1,1±0,1	1 (1 - 1,1)
WBC		6728,6±2371,4	6400 (5270 - 8200)
Ουδετερόφιλα		3635,4±2048,8	3571,2 (2507 - 5002,2)
Λεμφοκύτταρα		2048,5±1023,3	2040,2 (1764 - 2561,5)
CRP		3,2±5,6	0,8 (0,2 - 3)

Το 1,9% των συμμετεχουσών είχε διαβήτη τύπου II ενώ 13% είχαν διαταραγμένη τιμή γλυκόζης νηστείας (IFG) και η καμπύλη γλυκόζης ήταν παθολογική (IGT) στο 16%.



Η μέση τιμή της **γλυκόζης νηστείας** ήταν 82,2 mg/dl ( $\pm 13,1$  mg/dl) ενώ στα 120΄ ήταν 101 mg/dl ( $\pm 40,3$  mg/dl).

Η μέση τιμή της **ινσουλίνης νηστείας** ήταν 14,1 mg/dl ( $\pm 13,2$  mg/dl) ενώ στα 120΄ ήταν 81,8 mg/dl ( $\pm 101,3$  mg/dl). Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν 181,2 mg/dl ( $\pm 33,1$  mg/dl) , της LDL 115,1 mg/dl ( $\pm 66,2$  mg/dl) της HDL 57,1 mg/dl ( $\pm 19,3$  mg/dl)

Ακόμα, η μέση τιμή των **TG** ήταν 97,0 mg/dl ( $\pm 73,0$  mg/dl) ενώ τα ολικά λιπίδια ήταν 488( $\pm 106$ ) . Η λιποπρωτεΐνη είχε μέση τιμή 36,6 ( $\pm 78,4$ ) η μέση τιμή των απολιποπρωτεϊνών α1 (APO-a1) 133,4mg/dl( $\pm 30,7$ mg/dl) , η μέση τιμή των απολιποπρωτεϊνών β (APO-b ) 82,3 mg/dl( $\pm 61,1$  mg/dl).

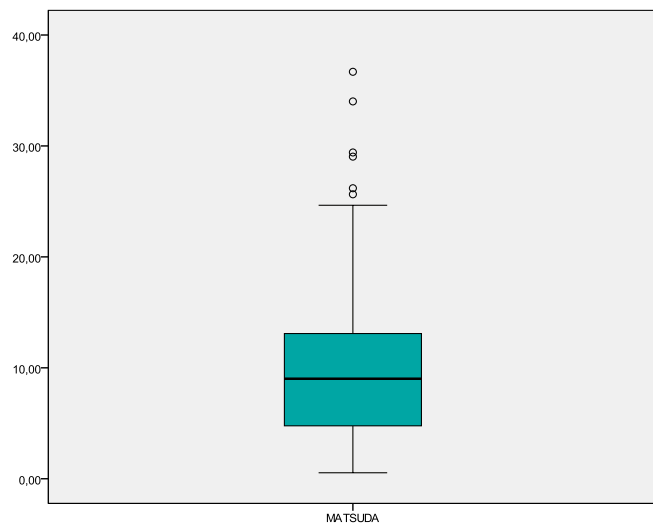
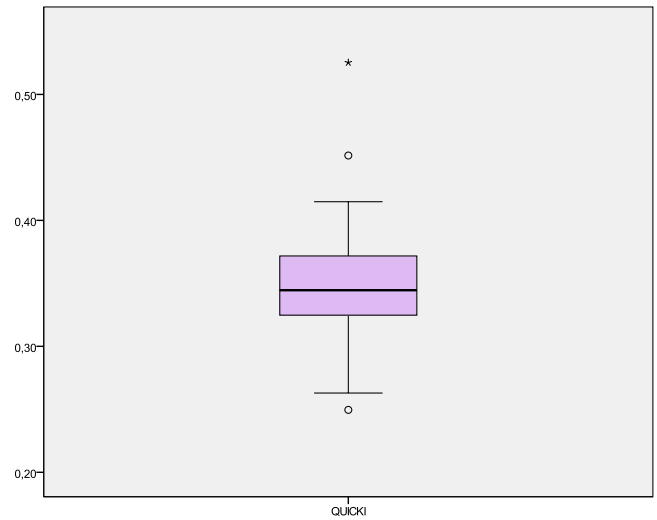
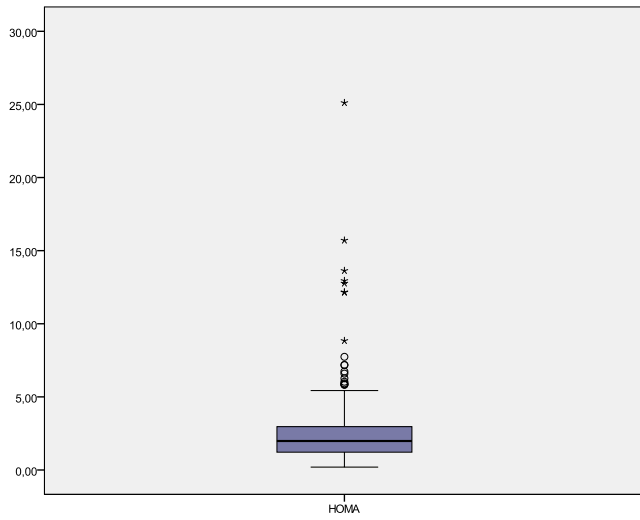
Τέλος, η μέση τιμή των **WBC** ήταν 6728,6 μονάδες ( $\pm 2371,4$ ) και της CRP ήταν 3,2 μονάδες ( $\pm 5,6$ ).

Στον **Πίνακα** που ακολουθεί δίνονται οι τιμές των δεικτών ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.

	<b>Μέση τιμή<math>\pm</math>SD</b>	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b>
<b>HOMA</b>	2,8 $\pm$ 3	2 (1,2 - 3)
<b>QUICKI</b>	0,3 $\pm$ 0	0,3 (0,3 - 0,4)
<b>MATSUDA</b>	9,9 $\pm$ 6,9	9 (4,8 - 13)

Η μέση τιμή του HOMA των συμμετεχουσών ήταν 2,8 μονάδες ( $\pm 3,0$ ), του QUICKI ήταν 0,3 ( $\pm 0,0$ ) και του MATSUDA των συμμετεχουσών ήταν 9,9 μονάδες ( $\pm 6,9$ ).

Στα **Γραφήματα** που ακολουθούν δίνονται οι τιμές των δεικτών ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA των συμμετεχουσών.

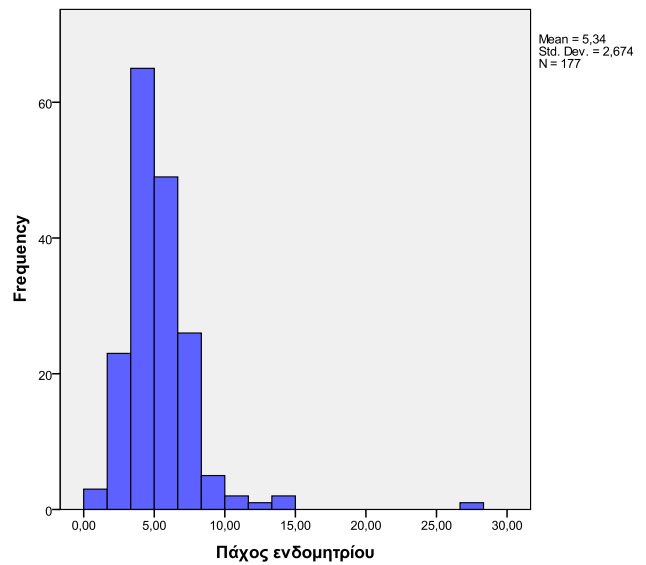
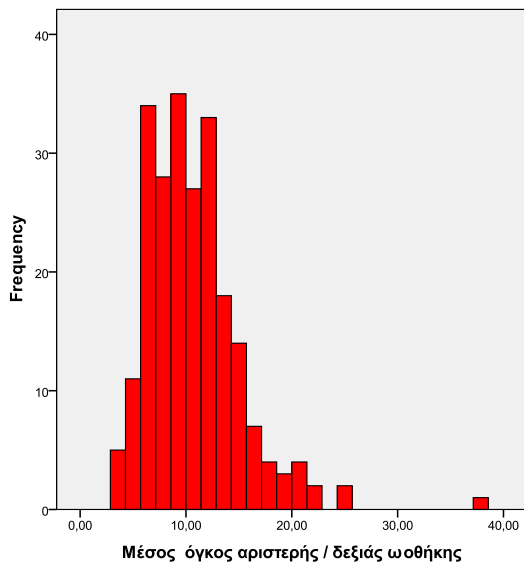
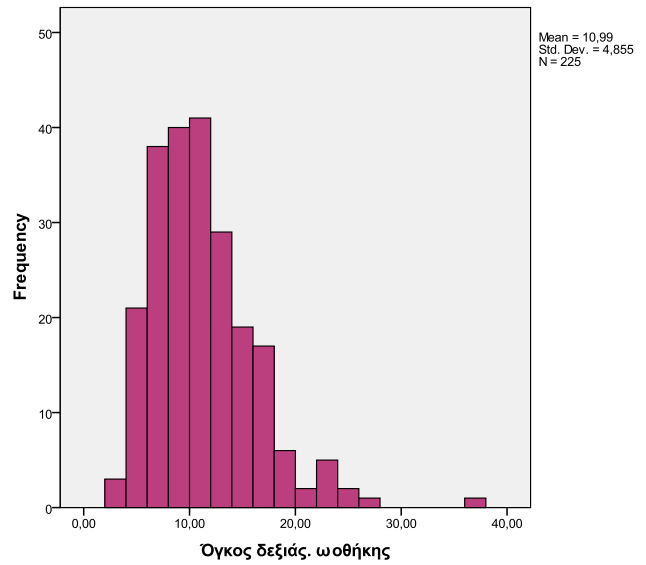
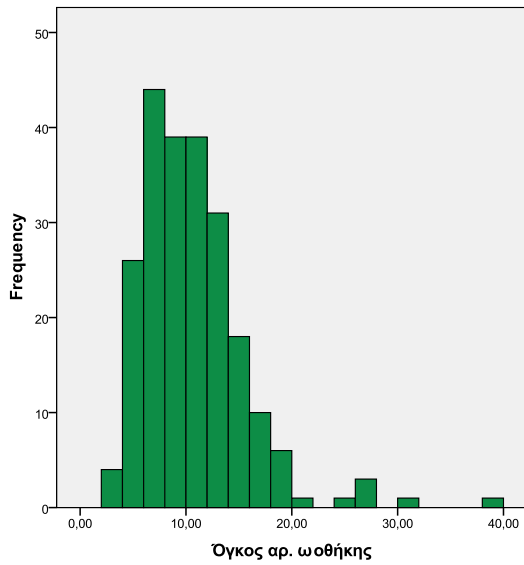


Στον Πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στις ωοθήκες των συμμετεχουσών.

	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
Πάχος ενδομητρίου	5,3±2,7	4,9 (4 - 6,1)
Όγκος αρ. ωοθήκης	10,5±4,9	9,9 (7 - 13)
Όγκος δεξιάς. ωοθήκης	11±4,9	10,3 (7,6 - 13,4)
Μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης	10,7±4,4	10,25 (7,7 - 12,8)
Όγκος μέγιστης ωοθήκης	12,1±5,1	11,4 (8,3 - 14,4)

Γενικά το μέσο πάχος ενδομητρίου των συμμετεχουσών ήταν 5,3 μονάδες (±2,7 μονάδες). Επίσης, ο μέσος τιμή του μέσου όγκου αριστερής και δεξιάς ωοθήκης ήταν 10,7 μονάδες (±4,4 μονάδες) και η μέση τιμή του όγκου μέγιστης ωοθήκης ήταν 12,1 μονάδες (±5,1 μονάδες).

Στα ακόλουθα **Ιστογράμματα** παρουσιάζονται το πάχος ενδομητρίου, ο όγκος αριστερής και δεξιάς ωθήκης καθώς και ο μέσος όγκος αριστεράς και δεξιάς ωθήκης:



### Συσχέτιση της DHEAS με τον όγκο των ωοθηκών.

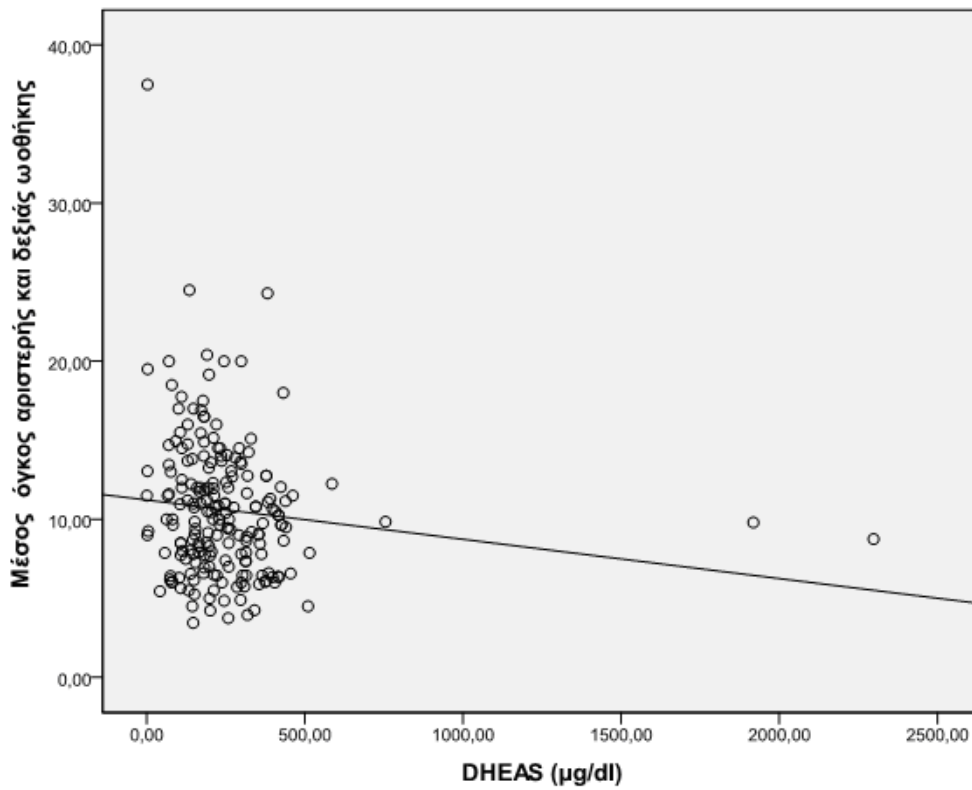
Στον Πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson της DHEAS με τον όγκο των ωοθηκών.

		<b>DHEAS (<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math>)</b>
<b>Μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης</b>	r	-0,19
	P	<b>0,008</b>
<b>Όγκος μέγιστης ωοθήκης</b>	r	-0,18
	P	<b>0,013</b>

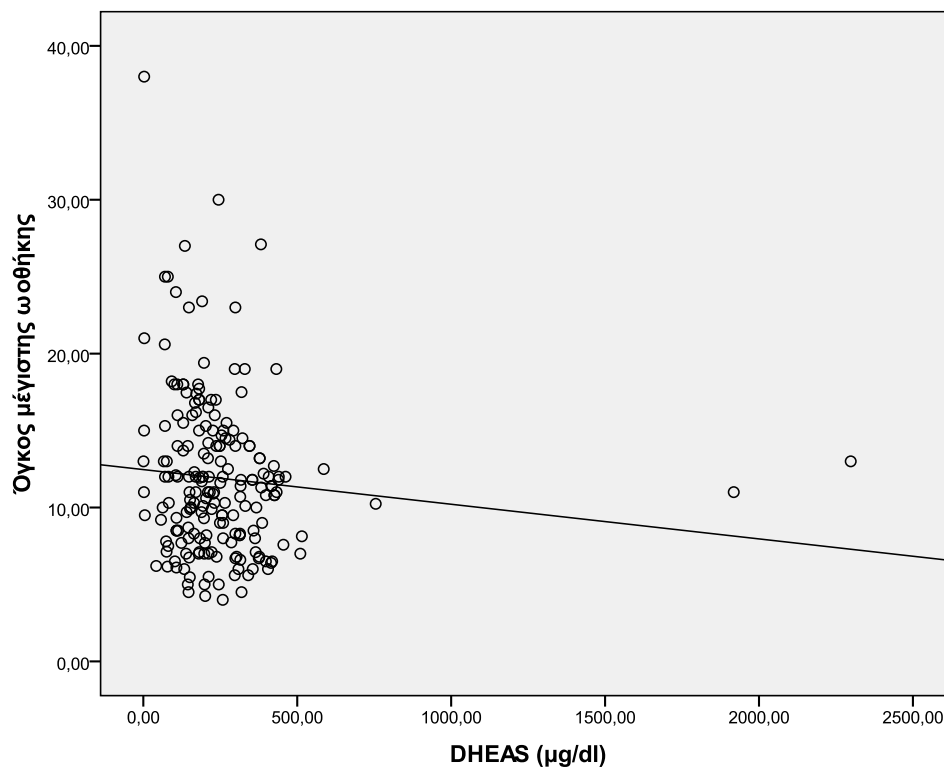
Υπήρξε αρνητική συσχέτιση του μέσου όγκου αριστερής και δεξιάς ωοθήκης και του όγκου μέγιστης ωοθήκης με την DHEAS. Οπότε, όσο υψηλότερες είναι οι τιμές της DHEAS τόσο μικρότερος είναι ο μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης καθώς και ο όγκος της μέγιστης ωοθήκης.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή το λογάριθμο του DHEAS και ανεξάρτητες την ηλικία, το BMI και τον μέσο όγκο αριστερής και δεξιάς ωοθήκης ή τον όγκο μέγιστης ωοθήκης. Έτσι λοιπόν βρέθηκε ότι λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το BMI των συμμετεχουσών βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του μέσου όγκου αριστερής και δεξιάς ωοθήκης με την DHEAS ( $\beta \pm SE = -0,39 \pm 0,17$ ,  $p = 0,023$ ). Ακόμα, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το BMI των συμμετεχουσών βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του όγκου μέγιστης ωοθήκης με την DHEAS ( $\beta \pm SE = -0,36 \pm 0,17$ ,  $p = 0,032$ ).

Στο **Γράφημα** που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση της DHEAS με το μέσο όγκο δεξιάς και αριστερής ωθήκης.



Στο **Γράφημα** που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση της DHEAS με τον όγκο μέγιστης ωθήκης.

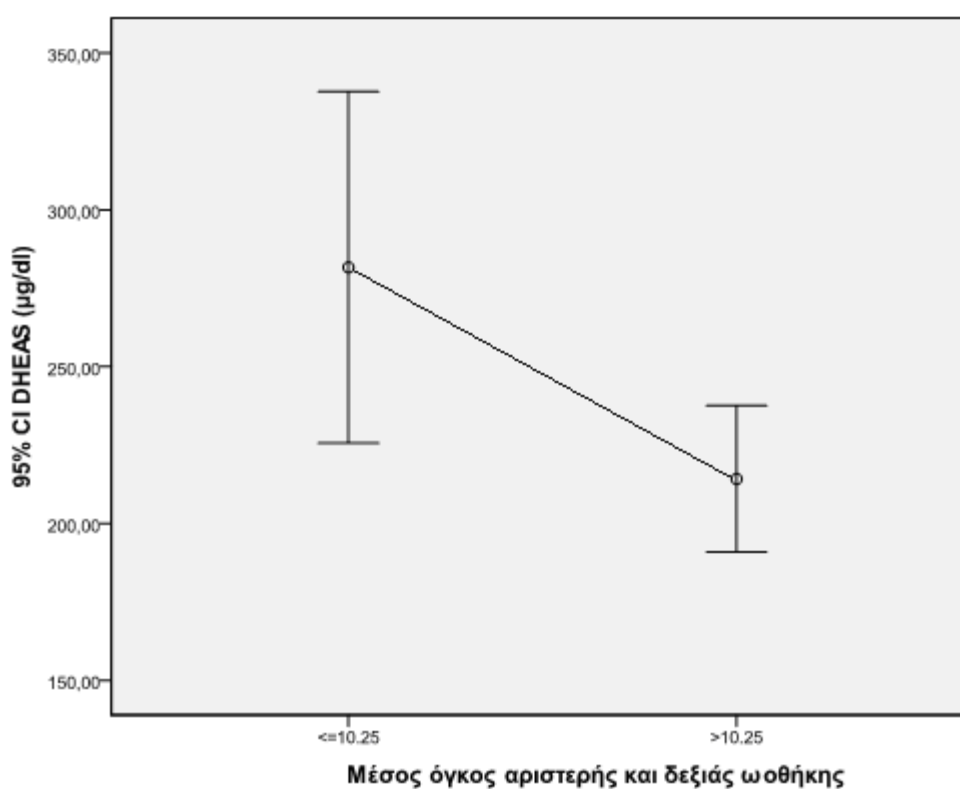


Ο μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης χωρίστηκε σε δυο κατηγορίες με βάση τη διάμεση τιμή ίση με 10,25 και ελέγχθηκε η σχέση του με το DHEAS. Τα αποτελέσματα έχουν ως ακολούθως:

	DHEAS (μg/dl)		P*
	Mean	SD	
Μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης ≤10,25	281,7	288,0	0,036
Μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης >10,25	214,2	113,4	

\*Student's t-test

Σημαντικά υψηλότερες τιμές του DHEAS βρέθηκαν όταν ο μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης ήταν πάνω από 10,25, όπως φαίνεται και στο ακόλουθο γράφημα:



Συσχέτιση της DHEAS με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.

Στον **Πίνακα** που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson της DHEAS με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.

		<b>DHEAS (μg/dl)</b>
<b>HOMA</b>	r	0,04
	P	0,620
<b>QUICKI</b>	r	-0,06
	P	0,371
<b>MATSUDA</b>	r	-0,10
	P	0,185

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση της DHEAS με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.



Συσχέτιση του όγκου των ωοθηκών με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.

Στον Πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson του μέσου όγκου αριστερής και δεξιάς ωοθήκης και του όγκου της μέγιστης ωοθήκης με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.

		Μέσος όγκος αριστερής και δεξιάς ωοθήκης	Όγκος μέγιστης ωοθήκης
<b>HOMA</b>	r	0,01	0,01
	P	0,957	0,963
<b>QUICKI</b>	r	0,01	0,01
	P	0,897	0,876
<b>MATSUDA</b>	r	0,05	0,06
	P	0,582	0,459

\*συντελεστής συσχέτισης του Pearson

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση του μέσου όγκου αριστερής και δεξιάς ωοθήκης και του όγκου της μέγιστης ωοθήκης με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA, QUICKI και MATSUDA.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα της μελέτης μας αποκαλύπτουν μια στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μέσου όρου της DHEA-S και του μέγιστου όγκου των ωοθηκών (τιμές  $p$ : 0,008, 0,013 αντίστοιχα). Αυτή η συσχέτιση ενισχύθηκε περαιτέρω από την τελευταία ανάλυση, όταν η ηλικία και ο ΔΜΣ χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

Αυξημένα επίπεδα DHEA-S έχουν παρατηρηθεί προηγουμένως σε ασθενείς με PCOS και πολυκυστική μορφολογία σε υπερηχογράφημα σε σύγκριση με ασθενείς με PCOS χωρίς πολυκυστική μορφολογία σε υπερηχογράφημα. Η αρνητική συσχέτιση του DHEA-S με τον όγκο των ωοθηκών μπορεί να εξηγηθεί από τα ευρήματα της πρώτης πειραματικής μελέτης που πρότειναν ότι οι επίμυες με PCOS που έλαβαν θεραπεία με DHEA έδειξαν ίνωση των ωοθηκών που οδήγησε σε ανωοθυλακιορξία.

Σύμφωνα με τους Μίαιο και συνεργάτες (172) αυτό το φαινόμενο προκαλείται από την ενεργοποίηση του TGF- $\beta$ 1 και του CTGF σύμφωνα με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη αναβάλλει αυτή τη διαδικασία. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο αν αυτή η επίδραση προκαλείται μέσω της down-regulation της DHEA.

Επίσης, διερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών DHEA-S και HOMA, QUICKI και Matsuda, αλλά δεν βρέθηκε κανένας τύπος σύνδεσης. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να υπογραμμίσουν τη δυσκολία προσδιορισμού του ρόλου της υπερινσουλιναϊμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη στη στεροειδογένεση των επινεφριδίων και των ωοθηκών και ιδιαίτερα στην έκκριση DHEA-S.

Προηγούμενες μελέτες στο πεδίο υποδηλώνουν ότι η DHEA-S σχετίζεται αρνητικά με ινσουλίνη νηστείας σε ασθενείς με PCOS. (14, 21) Ωστόσο, οι Goodarzi et al έδειξαν ότι τόσο η ινσουλίνη όσο και η γλυκόζη δεν επηρεάζουν την περίσσεια ανδρογόνων του πρόδρομου επινεφριδίου, η οποία μπορεί να βρεθεί σε 20-30% των ασθενών με PCOS. (22)

**Πλεονεκτήματα της μελέτης μας:** Τα ευρήματα της μελέτης μας βασίζονται σε σημαντικό αριθμό γυναικών που εξετάστηκαν προοπτικά με συγκεκριμένα κριτήρια αποκλεισμού που περιορίσαν άλλους πιθανούς λόγους για την περίσσεια DHEA-S. Για το λόγο αυτό, η πιθανότητα μεροληψίας επιλογής είναι χαμηλή.

**Κλινικές επιπτώσεις και μελλοντική έρευνα:** Στη μελέτη μας τα επίπεδα DHEA-S συσχετίστηκαν με μειωμένο μέσο ωοθηκικό όγκο. Ο ακριβής λόγος που επηρεάζει αυτή την παρατήρηση παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, προηγούμενες

μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση DHEA σε πειραματικά μοντέλα μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση των ωοθηκών.(171) Οι γιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη αυτή την πιθανή συσχέτιση, η οποία μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για ασθενείς με PCOS.

Εντούτοις, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες στον τομέα για την επιβεβαίωση των ευρημάτων μας.

Αυτά θα πρέπει να εξετάζουν με συνέπεια όλες τις παραμέτρους που περιλαμβάνονται. Επιπλέον, η βασική έρευνα στον τομέα θα πρέπει να διερευνήσει τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές οδούς που θα μπορούσαν να διασυνδέσουν το DHEA-S με τη μορφολογία των ωοθηκών.

### **Συμπέρασμα**

Η μελέτη μας δείχνει σαφώς μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του DHEA-S και του όγκου των ωοθηκών. Μέχρι σήμερα, ωστόσο, η ακριβής παθοφυσιολογία πίσω από αυτή τη σχέση παραμένει άγνωστη. Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτή η επίδραση μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ίνωση ωοθηκικού ιστού, η οποία τελικά οδηγεί σε διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και μειωμένη δυνατότητα γονιμότητας. Δεδομένου ότι το πεδίο αυτό παραμένει ανεξερεύνητο σε κλινικό περιβάλλον, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επίτευξη σταθερών συμπερασμάτων και για τη διεξοδική διερεύνηση των βασικών μηχανισμών

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι η πιο συχνή ενδοκρινολογική διαταραχή κατά την αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών με ένα ποσοστό επίπτωσης που κυμαίνεται από 6-17%

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση ανάμεσα στην θειϊκή δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) ορμόνη των επινεφριδίων, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερηχογραφική εκτίμηση του όγκου των ωοθηκών σε Ελληνίδες γυναίκες με διάγνωση Σύνδρομου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) σύμφωνα με τα κριτήρια του NIH 1990 και τα κριτήρια του Rotterdam 2003.

Ασθενείς και Μέθοδος: Στην μελέτη εντάχθηκαν νεαρές γυναίκες ηλικίας 17-35 ετών που προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας - Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας του Νοσοκομείου “Αττικών”. Καταγράφηκαν 367 ασθενείς από τις οποίες 321 πληρούσαν τα κριτήρια. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική αξιολόγηση, βιοχημικές και ορμονικές αναλύσεις σε υπερηχογραφικό έλεγχο και σε καμπύλη γλυκόζης -ινσουλίνης με 75 γρ γλυκόζης.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση συσχέτισης αποκάλυψε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση της DHEA-S με τον μέσο όγκο της δεξιάς και της αριστεράς ωοθήκης και με τον μέγιστο όγκο της μεγαλύτερης ωοθήκης. Αυτό το εύρημα παρέμεινε σημαντικό μετά τη ρύθμιση για την ηλικία και το BMI ( $\beta \pm SE = -0,39 \pm 0,17$ ,  $p = 0,023$  στην περίπτωση του μέσου όγκου των ωοθηκών και  $\beta \pm SE = -0,36 \pm 0,17$ ,  $p = 0,032$  στην περίπτωση του μέγιστου όγκου του μέγιστου όγκου των ωοθηκών).

Συμπέρασμα: Τα ευρήματα της μελέτης μας αποκαλύπτουν μια σαφή αρνητική συσχέτιση της DHEA-S με τον όγκο των ωοθηκών. Μέχρι σήμερα, ωστόσο, τα στοιχεία στον τομέα αυτό περιορίζονται σε πειραματικά ζωικά μοντέλα. Απαιτούνται μελλοντικές κλινικές μελέτες στον τομέα αυτό για την επιβεβαίωση των ευρημάτων μας.

## SUMMARY

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in reproductive age women with an incidence that ranges between 6- 17%

**Objective:** The aim of this study was to investigate the potential association of DHEA-S with metabolic and hormonal alterations especially of insulin resistance and with disorders of ovarian morphology.

**Materials and methods:** The present study was based on women with PCOS that attended the Gynaecological Endocrinology – Paediatric and Adolescence Endocrinology Department of our clinic. Overall, 321 patients who met the Rotterdam ESHRE/ ASRM – Sponsored criteria for the definition of PCOS were included. Women’s personal medical history was recorded, anthropometric parameters were assessed and blood was drawn for analysis of metabolic and hormonal parameters. A gynaecological ultrasound was also performed to evaluate ovarian morphology.

**Results:** Correlation analysis revealed a significant negative correlation of DHEA-S with the mean volume of the right and left ovary and with the maximum volume of the largest ovary. This finding remained significant after adjusting for age and BMI ( $\beta \pm SE = -0.39 \pm 0.17$ ,  $p = 0.023$  in the case of mean ovarian volume and  $\beta \pm SE = -0.36 \pm 0.17$ ,  $p = 0.032$  in the case of the maximum volume of the maximum ovarian volume).

**Conclusion:** The findings of our study reveal a clear negative association of DHEA-S with ovarian volume. To date, however, current evidence in this field are restricted to experimental animal models. Future clinical studies are needed in this field to corroborate our findings.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and sterility*. 2011;95(5):1544-1548.
2. Hanson AE. Hippocrates: Diseases of Women 1. *Signs (Chic)* 1975;1:567–84.
3. Temkin O. Soranus' Gynecology. The Johns Hopkins University Press; Baltimore: 1991.
4. Rosner F, Munter S. The Medical Aphorism of Moses Maimonides, Vol. II. Yeshiva University Press; New York: 1971.
5. Vallisneri A, 1721. Insler V, Lunesfeld B. Polycystic ovarian disease: A challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol*. 1990;4:51-69.
6. Chereau Achilles. Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries. Paris: Fortin, Masson & Cie; 1844.
7. Rokitansky C. A Manual of Pathological Anatomy – Vol II. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1855, 246.
8. R Azziz, EY.Adashi. *Am J of Obst and Gynec*, Vol 214, Issue 2, February 2016, Pages 247.e1-247.e11 D. Szydlarska, M. Machaj, A. Jakimiuk. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):555-558
9. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981; 9:219 –222
10. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935 29:181-191).
11. Zawadski JK, Dunalf A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach in : Dunalf A,Givens JR, Haseltine FP, Merrian GE, eds. Hershman SM, series ed. Polycystic ovary syndrome. Current issues in endocrinology and metabolism. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:377-384.)
12. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus of diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004;81:19-25
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W,Janssen OE,Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF : Positions statement : criteria for defining polycystic ovary syndrome as a

predominantly hyperandrogenic syndrome : an Androgen Excess Society guideline . *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245

14. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA 2003 Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 18:2289-2293
15. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE 1997. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248-2256
16. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
17. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3078–3082. doi: 10.1210/jc.83.9.3078.
18. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89 :2745-9.
19. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):274-80. doi: 10.1159/000277640. Epub 2010 Jan 25.
20. Goodarzi MO<sup>1</sup>, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril*. 2005 Sep;84(3):766-9
21. March WA<sup>1</sup>, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399. Epub 2009 Nov 12
22. Yildiz BO<sup>1</sup>, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):3067-73. doi: 10.1093/humrep/des232. Epub 2012 Jul 9

23. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol.* 2011;62(3):238-42
24. Taylor AE1, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2248-56.
25. Venturoli, S. Porcu, E. Fabbri, R. Magrini, O. Gammi, L. Paradisi, R. Forcacci, M. Bolzani, R. & Flamigni, C. (1988) Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 28, 93–107
26. Hayes, F.J., Taylor, A.E., Martin, K.A. & Hall, J.E. (1998) Use of agonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgendynamics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83,2343–2349. 1998
27. Waldstreicher et all(1988) Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,66, 165–172., 1988
28. Cheung, A.P., Lu, J.K. & Chang, R.J. (1997) Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophinreleasing hormone agonist treatment. *Human Reproduction*, 12, 1156–1164, 1997
29. Apter, D., Butzow, T., Laughlin, G.A. & Yen, S.S. (1994) Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 119–125., 1994
30. Yen, S.S. Laughlin, G.A. & Morales, A.J. (1993) Interface between extra and intraovarian factors in polycystic ovarian syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 687, 98–111., 199330
31. Marshall, J.C. & Eagleson, C.A. (1999) Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28, 295–324.



32. Christman, G.M., Randolph, J.F., Kelch, R.P. & Marshall, J.C. Reduction of gonadotropin-releasing hormone pulse frequency is associated with subsequent selective follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 1278–1285. 1991
33. Pastor, C.L. Griffin-Korf, M.L. Aloji, J.A. Evans, W.S. & Marshall, J.C. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 582–590, 1998
34. Marshall, J.C. & Eagleson, C.A. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 28, 295–324. 1999
35. Balen A.H., Conway, G.S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P.J., West, C. & Jacobs, H.S. (1995) Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction*, 10, 2107–2111
36. Barnes, R.B., Rosenfield, R.L., Ehrmann, D.A., Cara, J.F., Cuttler, L., Levitsky, L.L. & Rosenthal, I.M. (1994) Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 1328–1333., 1994
37. Dumesic, D.A., Abbott, D.H., Eisner, J.R. & Goy, R.W. (1997) Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertility and Sterility*, 67, 155–163
38. Rosenfield, R.L. Barnes, R.B. Cara, J.F. & Lucky, A.W. (1990) Dysregulation of cytochrome P450c 17 $\alpha$  as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility*, 53, 785–791., 1990
39. Ehrmann, D.A., Barnes, R.B. & Rosenfield, R.L. (1995b) Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews*, 16, 322– 353
40. Nelson VL1, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. . *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5925-33.

41. Gilling-Smith C1, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Oct;79(4):1158-65.
42. Ibañez L1, Hall JE, Potau N, Carrascosa A, Prat N, Taylor AE. Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):4103-7.
43. Rosenfield RL1, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW.) Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome *Fertil Steril.* 1990 May;53(5):785-91
44. Hillier SG1, 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 Feb;75(2):R1-6.
45. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1587–1594
46. Zhu R, Zhou X, Chen Y, Qiu C, Xu W, Shen Z. Aberrantly increased mRNA expression of betaglycan, an inhibin co-receptor in the ovarian tissues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:138–146
47. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1158–1165
48. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis.” *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37:59–77
49. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003;362:1017–1021
50. Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1975–1978.
51. Carlsson IB1, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen AP, Hovatta O .Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod.* 2006 Sep;21(9):2223-7. Epub 2006 May 23.

52. Pellatt L1, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, Brown K, Simpson ER, Mason HD. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 2011 Nov;96(5):1246-51.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.015. Epub 2011 Sep 13.
53. Ehrmann DA1, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):157-62.
54. Rosenfield RL. Plasma 17-ketosteroids and 17- hydroxysteroids in girls with premature development of sexual hair. *J Pediatr*. 1971;79:260–266.
55. Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW, Helke JC, Otto P. Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:1129–1136
56. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, Littlejohn E, Ehrmann DA. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod*. 2011;26:3138–3146.
57. Ehrmann DA1, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):157-62.
58. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Ster Biochem Mol Biol*. 2015;145:213–225
59. Unlu E, Unlu BS, Yildiz Y, et al. Adrenal gland volume assessed by magnetic resonance imaging in women with polycystic ovary syndrome. *Diagn Interv Imaging*. 2016; 97:57–63.
60. Barnes RB, Ehrmann DA, Brigell DF, Rosenfield RL. Ovarian steroidogenic responses to the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in hirsute women thought to have 3-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:450–455.
61. Lutfallah C, Wang W, Mason JJ, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2611–2622.).
62. Carbanaru G, Prasad P, Scoccia B, et al. The hormonal phenotype of non classic 3 -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenic females is associated with insulin-resistant polycystic ovary syndrome and is not

- a variant of inherited HSD3B2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:783–794.
63. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Lobo RA. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996;66:354–361.
  64. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3558–3565.
  65. l'Allemand D, Penhoat A, LebrethonMC, et al. Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3892–3897.
  66. Rosenfield RL. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:878–880.
  67. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1555–1559.
  68. Ditkoff EC1, Fruzzetti F, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Feb;80(2):603-7.
  69. Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3HSD2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E31–E39
  70. Burghan GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113–6.
  71. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165–74.

72. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33:981–1030.
73. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:972–9
74. Achard, E.C., etJ. Thiers: Le virilisme et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull. Acad. Méd., Paris*86, 51–66 (1921).Google Scholar.) (
75. Malaisse, W., Lauvaux, J.P., Franckson, J.R.M. et al. *Diabetologia* (1966) 1: 155.)
76. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1989 Jan;83(1):23-9.
77. Conway GS. Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Dec;45(6):657-63.
78. Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome.. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jan;66(1):131-9.
79. Kiddy DS1, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Jan;36(1):105-11.
80. Lefebvre P, Bringer J, Renard E, Boulet F, Clouet S, Jaffiol C. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12 Suppl 1:72-81.
81. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome *Imperial J. Diabetes Care.* 1999 Jan;22(1):141-6.
82. Andrzej Milewicz. Reimbursement of metformin for polycystic ovary syndrome. *Endokrynologia Polska* 2013;64(5):409-414.)
83. Reid SP, Kao C-N, Pasch L, Shinkai K, Cedars MI, Huddleston HG. Ovarian morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic

- ovary syndrome: a cross sectional study. *Fertility Research and Practice*. 2017;3:8. doi:10.1186/s40738-017-0035-z.
84. Hong SH1, Sung YA1, Hong YS1, Jeong K2, Chung H2, Lee H1. Polycystic ovary morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Oct;87(4):375-380. doi: 10.1111/cen.13380. Epub 2017 Jun 19.
  85. P Moghetti Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome: Current Pharmaceutical Design Volume 22 , Issue 36 , 2016 , DOI : 10.2174/1381612822666160720155855)
  86. Franks S, Mason HD, follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome *molecular and cellular endocrinology* 2000 may 25 163(1-2): 49-52).
  87. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, Kimball SR, Strauss JF, III, McAllister JM. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol*. 2005;19(2):379–390.
  88. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2001–2005.
  89. Qin KN, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;145(1–2):111–121.
  90. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF., III The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26380–26390.
  91. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids*. 1997;62(2):258–265.
  92. Gerald M. Reaven The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry* Jun 2005, 51 (6) 931-938;).

93. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Aug;57(2):356-9.
94. Franks S, Mc Carthy M, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl.* 2006;29:278–285. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00623.x
95. Norman RJ et al (2004) Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update*10: 267–280
96. Moran LJ et al (2004) Short term energy restriction (using meal replacements) improves reproductive parameters in polycystic ovary syndrome. *Asia Pacific J Clin Nutr* 13 (Suppl): S88
97. Moran L and Norman RJ (2004) Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18:719–736)
98. Vink JM1, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2100-4. Epub 2005 Oct 11.
99. Urbanek M1.) The genetics of the polycystic ovary syndrome *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb;3(2):103-11
100. Concha C F1, Sir P T2, Recabarren SE3, Pérez B F1 Epigenetics of polycystic ovary syndrome *Rev Med Chil.* 2017 Jul;145(7):907-915. doi: 10.4067/s0034-98872017000700907.
101. Azziz R1, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):274-8
102. Azziz R1, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):453-62
103. Archer JS1, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;18(5):737-54
104. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hirsutism In : Speroff L, Glass RH, Kase NG editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* 6<sup>th</sup> ed. Baltimore7 Williams and Wilkins 1999.p.523-56)

105. FERRIMAN D, GALLWEY JD Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 Nov;21:1440-7
106. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):815-30.
107. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):815-30
108. Kelekci KH1, Kelekci S, Incki K, Ozdemir O, Yilmaz B. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women with or without mild acne. *Int J Dermatol.* 2010 Jul;49(7):775-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04389.x.
109. Panidis D1, Skiadopoulos S, Rousso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol.* 1995 Jun;132(6):936-41.
110. Futterweit W1, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Nov;19(5 Pt 1):831-6.
111. Cela E1, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol.* 2003 Nov;149(5):439-42
112. Alvarez-Blasco F , Botella-Carretero JI , San Millán JL , Escobar-Morreale HF. 2006. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 166:2081–2086
113. Cupisti S1, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, W Beckmann M, Mueller A. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008 May;158(5):711-9. doi: 10.1530/EJE-07-0515.
114. Slowey MJ1. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J.* 2001 Feb;94(2):190-6.
115. Norman RJ1, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):685-97.
116. Miller KK1, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):525-33.



117. Rosenfield RL Studies of the relation of plasma androgen levels to androgen action in women. *J Steroid Biochem.* 1975 May;6(5):695-702.
118. Derksen JI, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med.* 1994 Oct 13;331(15):968-73.
119. GOLDZIEHER JW, GREEN JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962 Mar;22:325-38.
120. Saxton DW1, Farquhar CM, Rae T, Beard RW, Anderson MC, Wadsworth J. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Aug;97(8):695-9.;
121. Takahashi K1, Ozaki T, Okada M, Uchida A, Kitao M. Relationship between ultrasonography and histopathological changes in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1994 Dec;9(12):2255-8.
122. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv.* 1982 Feb;37(2):59-77. Review.
123. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet.* 1988 Apr 16;1(8590):870-2.;
124. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 Apr;30(4):459-70. ;
125. Kiddy DS1, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Feb;32(2):213-20. ;
126. Fox R1, Corrigan E, Thomas PA, Hull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 Feb;34(2):127-31.;
127. Abdel Gadir A, Khatim MS, Mowafi RS, Alnaser HM, Muharib NS, Shaw RW. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. I. Correlations with basal hormonal profiles. *Hum Reprod.* 1992 Apr;7(4):453-7.
128. Clayton RN1, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their

- significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Aug;37(2):127-34
- 129.** Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Feb;34(1):67-72;
  - 130.** Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *1977Radiology*. 1977 Nov;125(2):477-83.
  - 131.** Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985 Dec 21-28;2(8469-70):1375-9.
  - 132.** Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, Pluchinotta V, Paradisi R, Bovicelli L. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1985 May;43(5):709-14
  - 133.** Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981 May-Jun;9(5):219-22.;
  - 134.** Hann LE, Hall DA, McArdle CR, Seibel M. Polycystic ovarian disease: sonographic spectrum. *Radiology*. 1984 Feb;150(2):531-4.
  - 135.** Saxton DW, Farquhar CM, Rae T, Beard RW, Anderson MC, Wadsworth J. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):695-9.
  - 136.** Pache et al., 1991 Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, Fauser BC. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):445-52.;
  - 137.** Fulghesu et al., 2001 Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril*. 2001 Aug;76(2):326-31.
  - 138.** Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol*. 1985 Sep;12(3):605-32.

139. Buckett WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):618-21.
140. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009 Oct;114(4):936-49.doi:10.1097/AOG.0b013e3181bd12cb
141. Norman RJ1, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev.* 1998;10(1):55-63.
142. Hollmann M1, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod.* 1996 Sep;11(9):1884-91.
143. Kuhl H1. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs.* 1996 Feb;51(2):188-215.
144. Sánchez LA, Pérez M, Centeno I, David M, Kahi D, Gutierrez E. Determining the time androgens and sex hormone-binding globulin take to return to baseline after discontinuation of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):712-4. Epub 2006 Nov 21.
145. Diamanti-Kandarakis E1, Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):1927-32.
146. Board JA, Rosenberg SM, Smeltzer JS. Spironolactone and estrogen-progestin therapy for hirsutism. *South Med J.* 1987 Apr;80(4):483-6.
147. Fruzzetti F1, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril.* 1999 Mar;71(3):445-51
148. Krysiak R1, Okopień B, Gdula-Dymek A, Herman ZS. Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacol Rep.* 2006 Sep-Oct;58(5):614-25.
149. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev.* 1985 Summer;6 (3):371-99
150. Nestler JE1, Strauss JF 3rd. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991 Dec;20(4):807-23
151. Ibáñez L1, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea,

- dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3526-30.
152. Lord JM1, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
  153. American College of Obstetricians and Gynecologists. Polycystic ovary syndrome. Washington DC American College of Obstetricians and Gynecologists 2009; ACOG practice bulletin (no.108)
  154. *Obstet Gynecol.* 1983 Aug;62(2):196-202. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM
  155. Kousta E1, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997 Jul-Aug;3(4):359-65.
  156. Homburg R1 Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2043-51. Epub 2005 May 5.
  157. Messinis IE1 Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2688-97. Epub 2005 Jul 8.
  158. Heard MJ1, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. . *Fertil Steril.* 2002 Apr; 77(4):669-73.
  159. Zain MM1, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):514-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.002. Epub 2008 Mar 5.
  160. Tarlatzis BC, Fauser BC, Legro RS, Norman RJ, Hoeger K, Pasquali R, Franks S, Messinis IE, Casper RF, Homburg R, Lobo R, Rebar RW, Fleming R, Carr BR, Bouchard P, Chang J, Hugues JN, Azziz R, Kolibianakis EM, Griesinger G, Diedrich K, Balen A, Farquhar C, Devroey P, Ho PC, Collins J, Goulis DG, Eijkemans R, Crosignani PG, DeCherney A, van Steirteghem A. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):505-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.041. Epub 2008 Feb 20.

161. Casper RF1, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):760-71. Epub 2005 Dec 29.
162. Franks S ,White D. Low –dose gonadotrophin treatment in polycystic ovary syndrome: the step up protocol. In : Tarlatzis B, ed. *European practice in gynaecology and obstetricovulation induction.* Paris Elsevier;2002.p.101e7.
163. Homburg R1, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update.* 1999 Sep-Oct;5(5):493-9.
164. Amer SA1, Li TC, Cooke ID. Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome: a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome. *Hum Reprod.* 2002 Apr;17(4):1046-51.
165. Amer SA1, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2851-7.
166. Gomel V1, Yarali H. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome associated with infertility. *Reprod Biomed Online.* 2004 Jul;9(1):35-42.
167. Buyalos RP1, Bradley EL Jr, Judd HL, Zacur HA, Azziz R. No acute effect of physiological insulin increase on dehydroepiandrosterone sulfate in women with obesity and/or polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1991 Dec;56(6):1179-82.
168. Hines GA1, Smith ER , Azziz R Influence of insulin and testosterone on adrenocortical steroidogenesis in vitro: preliminary studies. *Fertil Steril.* 2001 Oct;76(4):730-5.
169. Brennan K1, Huang A, Azziz R.) Dehydroepiandrosterone sulfate and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):1848-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.101. Epub 2008 Apr 25.
170. Yeung TW1, Li RH, Lee VC, Ho PC, Ng EH.) A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. (*J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):380-8. doi: 10.1210/jc.2012-3071. Epub 2012 Nov 8.
171. Zhang X1, Zhang C, Shen S, Xia Yj, Yi L, Gao Q, Wang Y. Dehydroepiandrosterone induces ovarian and uterine hyperfibrosis in female

rats. *Hum Reprod.* 2013 Nov;28(11):3074-85. doi: 10.1093/humrep/det341.  
Epub 2013 Aug 26.

- 172.** Miao ZL, Guo L, Wang YX, Cui R, Yang N, Huang MQ, et al. The intervention effect of Rosiglitazone in ovarian fibrosis of PCOS rats. *Biomed Environ Sci* 2012;25:46-52.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

---

**ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

---





**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΔΙΟΙΚΗΣΗ 2<sup>ης</sup> ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ ΠΕΙΡΑΙΩΣ ΚΑΙ ΑΙΓΑΙΟΥ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**  
**«ΑΤΤΙΚΟΝ»**

**ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**  
**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

*5ης Συνεδρίασης*

στις 16-5-2012

**ΑΠΟΦΑΣΗ**

**Θέμα 2ο : Έγκριση διεξαγωγής κλινικής μελέτης με τίτλο: «Θεϊκή δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), αντίσταση στην ινσουλίνη και εκτίμηση του όγκου των ωοθηκών σε Ελληνίδες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)» η οποία αποτελεί τη διδακτορική διατριβή του ιατρού κ. Χ. Χριστοδουλάκη (Γ' ΜΓΚ, 126/ 23-4-12)**

Το Επιστημονικό Συμβούλιο (**παρόντες:** Καθηγητής Χρήστος Λιάπης, Αναπλ. Καθηγητής Δημήτριος Βλαχάκος, Επίκουρος Καθηγητής Παναγιώτης Χαλβατσιώτης, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλεάνθη Δήμα, Ειδικευόμενος Σπυρίδων Χριστοδούλου, Τομεάρχης Ε' Παιδ/κού Τομέα Ιωάννα Τασιοπούλου)

- 1) την αριθμ. 5/16-5-12 απόφαση της Επιτροπής Βιοηθικής Δεοντολογίας (θέμα 2<sup>ο</sup>), (**παρόντες:** Αναπληρωτής Καθηγητής Πέτρος Καρακίτσος, Επίκουρος Καθηγητής Παναγιώτης Χαλβατσιώτης, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλεάνθη Δήμα)
- 2) τις διαδικασίες και τους κανονισμούς υποβολής πρωτοκόλλων για διενέργεια κλινικής δοκιμής στο Νοσοκομείο
- 3) το γεγονός ότι οι φάκελοι είναι πλήρεις και καλύπτουν όλες τις προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή της μελέτης
- 4) ότι από τη διενέργεια της μελέτης δεν προκύπτει οικονομική επιβάρυνση για το Νοσοκομείο

## **Ομόφωνα Αποφασίζει**

Εγκρίνει τη διεξαγωγή κλινικής μελέτης με τίτλο: «Θειϊκή δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), αντίσταση στην ινσουλίνη και εκτίμηση του όγκου των ωθηκών σε Ελληνίδες με Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS)» η οποία αποτελεί τη διδακτορική διατριβή της ιατρού κ. Χριστοδουλάκη Χρυσής που θα διεξαχθεί στην Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική.

**Διευθυντής:** Καθηγητής Δ. Π. Κασσάνος

Υποβάλλει το θέμα στις αρμόδιες Υπηρεσίες για περαιτέρω ενέργειες.

**Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου**

Καθηγητής Χρήστος Δ. Λιάπης  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου  
Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

**Καθηγητής Χρήστος Δ. Λιάπης**

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

---

# Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Insulin Resistance and Ovarian Volume Estimation in Patients With Polycystic Ovarian Syndrome

Chrysi Christodoulaki; M.D., Eftihios Trakakis; M.D.- Ph.D., Vasilios Pergialiotis; M.D.- Ph.D., Periklis Panagopoulos; M.D.- Ph.D., Charalampos Chrelias; M.D.- Ph.D., Dimitrios Kassanos; M.D.- Ph.D., Dimos Sioutis; M.D.- Ph.D., Nikolaos Papantoniou; M.D.- Ph.D., Dimitrios Xirofotou; M.D.- Ph.D.

The Third Department of Obstetrics and Gynaecology, Attiko Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Received February 2017; Revised and accepted March 2017

## Abstract

**Objective:** To investigate the potential association of DHEA-S with metabolic and hormonal alterations and with disorders of ovarian morphology.

**Materials and methods:** The present study was based on women with PCOS that attended the Gynaecological Endocrinology – Paediatric and Adolescence Endocrinology Department of our clinic. Overall, 321 patients who met the Rotterdam ESHRE/ ASRM – Sponsored criteria for the definition of PCOS were included. Women’s personal medical history was recorded, anthropometric parameters were assessed and blood was drawn for analysis of metabolic and hormonal parameters. A gynaecological ultrasound was also performed to evaluate ovarian morphology.

**Results:** Correlation analysis revealed a significant negative correlation of DHEA-S with the mean volume of the right and left ovary and with the maximum volume of the largest ovary. This finding remained significant after adjusting for age and BMI ( $\beta \pm SE = -0.39 \pm 0.17$ ,  $p = 0.023$  in the case of mean ovarian volume and  $\beta \pm SE = -0.36 \pm 0.17$ ,  $p = 0.032$  in the case of the maximum volume of the maximum ovarian volume).

**Conclusion:** The findings of our study reveal a clear negative association of DHEA-S with ovarian volume. To date, however, current evidence in this field are restricted to experimental animal models. Future clinical studies are needed in this field to corroborate our findings.

**Keywords:** DHEA-S; PCOS; Ovary; Androgens; Ovarian Volume

## Introduction

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in reproductive age women with an incidence that ranges between 6- 17%

### Correspondence:

Vasilios Pergialiotis, The Third Department of Obstetrics and Gynaecology, Attiko Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Rimini 1 Chaidari, Athens PC 12461, Greece.  
Email: pergialiotis@yahoo.com

(1-3). Its diagnosis is based on the presence of at least two out of the three following features: oligo or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology on ultrasound evaluation (4, 5). PCOS is correlated with a diposity and insulin resistance (6, 7). Insulin resistance leads to hyperinsulinemia which triggers an overstimulation of ovarian theca cells, that concurrently, leads to increased androgen

secretion and decreased production of sex hormone binding globulin (8, 9).

Ovaries and adrenal glands share the same pathway of steroid hormone production. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and especially its sulphate ester (DHEA-S) are mainly produced in the adrenal glands (90% of the total circulating amount). Although, approximately 40-70% of women with PCOS have increased levels of  $\Delta$ 4-Androstenedione and DHEA-S, the exact mechanism that triggers the production of androgens from the adrenal gland still remains unclear (10, 11). The correlation between DHEA-S with insulin resistance and glucose metabolism has not been thoroughly examined. Buyalos et al showed that acute induced hyperinsulinemia levels did not affect DHEA-S levels in obese and non-obese women with or without PCOS (12).

Recent studies have shown that insulin can increase DHEA-S production (13). On the contrary, in other studies DHEA-S is positively correlated to improved insulin resistance in such female population (14).

Furthermore, DHEA seems to positively influence the antral follicle count and ovarian volume of women undergoing assisted reproduction for primary insufficiency (15). To date however, a clear association of DHEA-S with ovarian morphology in PCOS women has not been proven.

Based on all these data the aim of our study was to investigate the correlation between DHEA-S, insulin resistance, glucose metabolism and ovarian volume in a Greek female population with PCOS.

## Materials and methods

**Patients:** We designed a prospective study which took place in the Gynaecological Endocrinology – Paediatric and Adolescence Endocrinology Department Outpatient Clinic of the Third Department of Obstetrics and Gynaecology, “ATTIKON” University Hospital between January 2007 and December 2015. All patients with PCOS symptomatology were considered to be eligible for participation in the present study. Initially, 367 patients were screened. The study was approved by the Institution Ethics Committee. After baseline assessment 321 patients who met the Rotterdam ESHRE/ ASRM – Sponsored PCOS criteria were included in the study (4). Patients with a prior history of underlying conditions that could cause hyperandrogenemia or ovarian dysfunction (congenital adrenal hyperplasia, Cushing syndrome,

malignancies or medication, thyroid disorders and hyperprolactinaemia) were excluded. Patients who refused to participate in the present study were also excluded.

A detailed medical history was obtained from all patients. Relevant data regarding age, menstrual cycle, oligo or anovulation or other menstrual disorders, subfertility history, concomitant medical disorders (e.g. thyroid or adrenal diseases, diabetes mellitus etc.), medication (e.g. COCs, hormones etc.), nutrition and lifestyle habits (e.g. smoking, alcohol consumption) and family medical history was recorded.

Subsequently, the patients were clinically examined and their height, weight and body mass index (BMI) was measured. Additionally, clinical signs and symptoms of hyperandrogenemia such as hirsutism, acne, adiposity and androgenic alopecia were assessed. In the case of hirsutism the Ferriman-Gallwey score was used to evaluate its severity (16). According to the classification of the modified method hair growth was rated from 0 to 4 (extensive hair growth) in each of nine locations of the body, resulting in a score that varied from a minimum 0 up to a maximum score of 36. For the study population, a score of 6 or higher was regarded as indicative of androgen excess.

**Laboratory Assessment:** Morning fasting blood samples were drawn during the early follicular phase between day 3 and 6 of the menstrual cycle. After centrifugation Follicular Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), 17- $\beta$  estradiol (E2), 17OH-progesterone (17OH-P), prolactin (PRL), total testosterone (T), free testosterone (fT), sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS),  $\Delta$ 4-Androstenedione, cortisol (E), cholesterol (Chol), HDL, LDL, triglycerides (TG), glucose (Glu) and insulin. All women underwent an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) with 75g glucose to detect impaired glucose tolerance (IGT) and insulin resistance (IR), after a 8-12 h fasting. Impaired insulin tolerance was diagnosed based on the WHO criteria (17). Insulin and glucose levels were tested at 0', 60' and 120'. The diagnosis of insulin resistance (IR) was based on the presence of one of the two following criteria: serum insulin levels at 120' > 100  $\mu$ IU/ml or serum insulin levels at 120' ten folds higher than at 0'. Additional indices for the assessment of insulin resistance were also evaluated and these included the Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity

Check Index (QUICKI) and Matsuda Index. The calculation formulas for these were the following:

HOMA-IR: Glucose X Insulin/405

QUICKI:  $1 / (\log(\text{fasting insulin } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{fasting glucose mg/dL}))$

Matsuda Index:

$$ISI_{(\text{MATSUDA})} = 1000 / \sqrt{G_0 I_0 G_{\text{MEAN}} I_{\text{MEAN}}}$$

Glucose measurements were performed by the colorimetric method for quantitative measurement of glucose concentration in serum, plasma and urine, (Menarini diagnostics, Firenze, Italy) with coefficients of variance (CV) of 2.33%. Hormone measurements were performed by the ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens, Munich, Germany) for FSH, LH and insulin with CV of 3.9%, 2.7% and 7.5% respectively.

Also measurements of T3, T4, TSH and PRL were performed by the ADVIA Centaur system with CV of 3.44%, 5.55%, 5.87% and 4.8%, respectively. Testosterone, DHEAS and cortisol measurements were performed with the analysis of Elecsys 1010/2020 and Modstar analytics E 170 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) with CV of 5.6%, 6% and 7% respectively.  $\Delta 4\text{-A}$ , 17-OHP and free testosterone (FT) measurements were performed with radioimmunoassay kits provided by the Diagnostic Systems Laboratories Inc. (Beckman Coulter, Pasadena, California) with CV of 6.3%, 9.7% and 9.7% respectively.

**Ultrasound assessment:** A transvaginal ultrasound examination was performed between day 6 – 8 to assess ovarian morphology, using a General Electrics Voluson 730 ultrasound machine (General Electrics, Boston, Massachusetts). The scan was performed by a consultant gynaecologist who was specialized in gynecologic ultrasound.

**Statistical analysis:** Continuous variables are presented with mean and standard deviation (SD) or with median and interquartile range (IQR). Quantitative variables are presented with absolute and relative frequencies. Pearson correlation coefficients were used to explore the association of two continuous variables. The association of DHEA-S with with the mean volume of the right and left ovary and with the maximum volume of the largest ovary was further investigated after adjusting for Body Mass Index (BMI) and age using linear regression analysis. Regression coefficients ( $\beta$ ) and standard errors (SE) are presented from the results of

regression analysis. DHEA-S, HOMA, QUICKI and MATSUDA were log-transformed due to their skewed distribution and also adjusted for BMI and age. All tests were two-tailed. Statistical significance was set at 0.05 and analyses were conducted using SPSS statistical software (IBM Corp. Released 2010, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp).

## Results

Overall 321 PCOS patients were enrolled in the present study. Ten patients requested to be withdrawn from the study in a latter setting. From the remaining, hormonal and biochemical data were available in 303 patients. Table 1 presents the family history and the anthropometric characteristics of enrolled patients. Descriptive statistics for hormonal measurements are shown in table 2. DHEA-S had a significant and negative correlation with with the mean volume of the right and left ovary and with the maximum volume of the largest ovary (Table 3). The association of DHEA-S with with the mean volume of the right and left ovary remained significant after adjusting for age and BMI ( $\beta \pm SE = -0.39 \pm 0.17$ ,  $p = 0.023$ ). The same was observed when DHEAS was associated with the maximum volume of the largest ovary ( $\beta \pm SE = -0.36 \pm 0.17$ ,  $p = 0.032$ ). Correlation of DHEAS with HOMA, QUICKI and MATSUDA was not significant as shown in table 3.

## Discussion

The findings of our study reveal a statistically significant negative correlation between DHEA-S levels mean and maximum ovarian volume (p-values: 0.008, 0.013 respectively). This correlation was further strengthened by them ultivariate analysis when age and BMI were used as independent variables.

Increased levels of DHEA-S have been previously observed in patients with PCOS and polycystic morphology in ultrasound compared to patients with PCOS without polycystic morphology on ultrasound (18). The negative association of DHEA-S with ovarian volume can be explained by the findings of a previous experimental study that suggested that PCOS rats treated with DHEA demonstrated ovarian hyperfibrosis which resulted in anovulation (19). According to Miao et al. this effect is triggered through activation of TGF- $\beta$ 1 and CTGF according to findings of previous studies (20). Rosiglitazone treatment postpones this process. However, it remains unknown if this effect is mediated through DHEA down-regulation.

**Table 1:** Patients' characteristics

		n	%
Age, (mean $\pm$ SD/median (IQR) (321 patients)		25 $\pm$ 5.7	25 (21-29)
Smokers (304 patients)		91	29.9
Family history of menstrual disorders	Free	279	86.9
	Mother	21	6.6
	Sister	2	0.6
	Mother and sister	2	0.6
	Missing data	17	5.3
Family history of hyperandrogenemia	Free	286	89.0
	Mother	14	4.5
	Sister	2	0.6
	Mother and sister	2	0.6
	Missing data	17	5.3
Family history of diabetes mellitus	Free	224	69.8
	Father	43	13.4
	Mother	29	9.0
	Both parents	9	2.8
	Missing data	16	5.0
Family history CAD	Free	231	72.0
	Mother	48	14.9
	Father	19	5.9
	Both parents	8	2.5
	Missing data	15	4.7
Personal history	Free	278	86.7
	Hypothyroidism	21	6.5
	Diabetes mellitus	1	0.3
	Missing data	21	6.5
BMI, mean $\pm$ SD median (range) (313 patients)		25.7 $\pm$ 6.8	23.4 (20.6-30)
BMI	Normal	186	57.9
	Overweight	49	15.3
	Obese	78	24.3
	Missing	8	2.5
Menstrual disorders	26-35 days	86	26.8
	> 35 days	180	56.0
	< 26 days	16	5.0
	Amenorrhea	27	8.4
	Missing data	12	3.8
Lorenzo score, mean $\pm$ SD/median (IQR)		9.7 $\pm$ 4.0	10 (6-12)
Acne	No	133	41.5
	Mild	159	49.5
	Severe	13	4.0
	Missing data	16	5.0
Androgenic alopecia	Yes	187	64.0
Acanthosis nigricans	Yes	292	98.6
Phenotype	Normal	272	100.0
Waist circumference, mean $\pm$ SD/median (IQR) (303 patients)		90.4 $\pm$ 15.9	88 (78-100)
Hip circumference, mean $\pm$ SD/median (IQR) (303 patients)		79.4 $\pm$ 28.8	67 (58-106)
Waist to hip circumference, mean $\pm$ SD/median (IQR) (303 patients)		1 $\pm$ 0.4	0.8 (0.7-1.4)
Mean ovarian volume (303 patients)		10.7 $\pm$ 4.4	10.25 (7.7-12.8)
Maximum ovarian volume (303 patients)		12.1 $\pm$ 5.1	11.4 (8.3-14.4)

CAD: congenital adrenal hyperplasia, SD: standard deviation, IQR: interquartile range



**Table 2:** Hormonal assessment of patients (Outcomes from 303 patients)

	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)
FSH (mU/ml)	5.9 $\pm$ 2.2	5.6 (4.4-6.8)
LH (mU/ml)	6.4 $\pm$ 3.9	5.5 (3.8-7.8)
PRL	18.3 $\pm$ 16.9	15 (10.5-21.3)
E2 (pg/ml)	52.2 $\pm$ 60.8	39.2 (31-53)
Testosterone (ng/dl)	57.5 $\pm$ 25.5	59.6 (39-72)
Free testosterone (pg/ml)	2.2 $\pm$ 1.4	2 (1.3-2.7)
OHP17 (ng/ml)	1.3 $\pm$ 0.8	1.1 (0.8-1.6)
DHEAS ( $\mu$ g/dl)	238.4 $\pm$ 203.4	210 (139-313)
$\Delta$ 4 Androstendione (nmol/L)	2.6 $\pm$ 1.3	2.4 (1.8-3.2)
SHBG (nmol/L)	49.2 $\pm$ 34.5	41.8 (28.8-61)
Cortisol (mg/dl)	24.7 $\pm$ 35.1	18.3 (12.6-23)
T3 (nmol/L)	3.1 $\pm$ 12.9	1.4 (1.1-2)
T4 ( $\mu$ g/dl)	8.6 $\pm$ 9.3	7.7 (6.8-8.8)
HOMA	2.8 $\pm$ 3	2 (1.2-3)
QUICKI	0.3 $\pm$ 0	0.3 (0.3-0.4)
MATSUDA	9.9 $\pm$ 6.9	9 (4.8-13)
TSH (mU/L)	2.3 $\pm$ 1.6	2 (1.3-2.7)
Negative antithyroid antibodies (%)	50 (86.2)	

IQR: interquartile range

We also investigated the correlation between DHEA-S and HOMA, QUICKI and Matsuda indices, but failed to observe any type of association. These findings could underline the difficulty to determine the role of hyperinsulinemia and insulin resistance in the adrenal and ovarian steroidogenesis and especially DHEA-S secretion. Previous studies in the field suggest that DHEA-S is negatively associated with fasting insulin in PCOS patients (14, 21). Goodarzi et al, however, showed that both insulin and glucose do not influence the adrenal precursor androgen excess which can be found in 20-30% of PCOS patients (22).

**Table 3:** Correlation coefficients of ovarian morphology and indices of insulin resistance

DHEAS ( $\mu$ g/dl)	
Ovarian morphology	
Mean volume of right and left ovary	r -0.12 p 0.023
Maximum volume of right and left ovary	r -0.15 p 0.032
Insulin resistance	
HOMA	r 0.006 p 0.724
QUICKI	r -0.01 p 0.651
MATSUDA	r -0.06 p 0.392

r = Pearson correlation coefficient

**Strengths of our study:** The findings of our study are based on a significant number of women that were consecutively recruited on a prospective basis with specific exclusion criteria which limited other potential reasons of DHEA-S excess. For this reason, the possibility of selection bias is low.

**Clinical implications and future research:** In our study DHEA-S levels were associated with reduced mean ovarian volume. The exact reason that influences this observation remains unknown; however, previous studies suggest that DHEA administration in experimental models might lead to ovarian fibrosis. Physicians should take in mind this possible association which might become in the future a useful prognostic tool for patients with PCOS. Future studies are needed, however, in the field to corroborate our findings. These should consistently examine all included parameters. Furthermore, basic research in the field should investigate the underlying pathophysiologic pathways which might interconnect DHEA-S to ovarian morphology.

## Conclusion

Our observational study clearly shows a negative correlation between DHEA-S and ovarian volume. To date, however, the exact pathophysiology behind this association remains unknown. Experimental studies suggest that this effect might be associated by increased fibrosis of ovarian tissue, which ultimately results in menstrual disorders and decreased fertility potential. Given the fact that this field remains unexplored in a clinical setting, further studies are needed to reach firm conclusions and to investigate in depth the underlying mechanisms.

## Conflict of Interests

Authors have no conflict of interests.

## Acknowledgments

None.

## References

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population.



- J Clin Endocrinol Metab 2004;89 :2745-9.
3. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* 2014; 29: 791-801.
  4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
  5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
  6. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:365-70.
  7. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-6.
  8. 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.
  9. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 1;126:81-6.
  10. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2317-23.
  11. Ersoy AO, Tokmak A, Ozler S, Oztas E, Ersoy E, Celik HT, et al. Are progesterone levels associated with polycystic ovary syndrome and its possible metabolic effects in adolescents and young women? *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:403-9.
  12. Buyalos RP, Bradley EL Jr, Judd HL, Zacur HA, Azziz R. No acute effect of physiological insulin increase on dehydroepiandrosterone sulfate in women with obesity and/or polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;56:1179-82.
  13. Hines GA, Smith ER, Azziz R. Influence of insulin and testosterone on adrenocortical steroidogenesis in vitro: preliminary studies. *Fertil Steril* 2001;76:730-5.
  14. Brennan K, Huang A, Azziz R. Dehydroepiandrosterone sulfate and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:1848-52.
  15. Yeung TW, Li RH, Lee VC, Ho PC, Ng EH. A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:380-8.
  16. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
  17. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
  18. Tena G, Moran C, Romero R, Moran S. Ovarian morphology and endocrine function in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1443-8.
  19. Zhang X, Zhang C, Shen S, Xia Yj, Yi L, Gao Q, Wang Y. Dehydroepiandrosterone induces ovarian and uterine hyperfibrosis in female rats. *Hum Reprod* 2013;28:3074-85.
  20. Miao ZL, Guo L, Wang YX, Cui R, Yang N, Huang MQ, et al. The intervention effect of Rosiglitazone in ovarian fibrosis of PCOS rats. *Biomed Environ Sci* 2012;25:46-52.
  21. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:644-9.
  22. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;145:213-25.

**Citation:** Christodoulaki C, Trakakis E, Pergialiotis V, Panagopoulos P, Chrelias C, Kassanos D, et al. **Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Insulin Resistance and Ovarian Volume Estimation in Patients With Polycystic Ovarian Syndrome.** *J Fam Reprod Health* 2017; 11(1): 24-29.