
Ευχαριστούμε θερμά όλους όσους μας στήριξαν και μας βοήθησαν στη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο : Η ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΕΦΗΒΕΙΑΣ ΣΤΑ ΚΟΡΙΤΣΙΑ	7
2.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΕΝΑΡΞΗΣ	7
2.2. ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΦΗΒΕΙΑΣ	8
2.2.1. Στάδια ανάπτυξης κατά Tanner	8
2.2.2. Ύψος και ρυθμός αύξησης	9
2.3. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ	10
3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ	13
3.1. ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ Ή ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΗΒΗΣ	13
3.2. ΑΣΥΓΧΡΟΝΗ ΗΒΗ	17
3.3. ΠΡΩΙΜΗ ΕΦΗΒΕΙΑ	18
3.3.1. Θεραπεία	20
3.4. ΕΤΕΡΟΦΥΛΗ ΗΒΗ	21
4. ΩΟΘΗΚΕΣ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ	22
4.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΩΟΘΗΚΩΝ	22
4.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ	24
4.2.1. Φάσεις του φυσιολογικού κύκλου	24
4.3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ	25
4.3.1. Ορμονική έκκριση ωοθηκών	25
4.4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ	31
4.5. ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑ	32
4.5.1. Ορισμός	32
4.5.2. Αίτια πρωτοπαθούς αμηνόρροιας	33
4.5.3. Αίτια δευτεροπαθούς αμηνόρροιας	35
4.5.4. Διαγνωστική έρευνα στην αμηνόρροια	38
4.5.5. Θεραπεία	40
4.6. ΟΛΙΓΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ (ΑΡΑΙΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ)	42
4.6.1. Ορισμός	42
4.6.2. Αιτιολογία	43
4.6.3. Θεραπεία	43
4.7. ΥΠΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ	43
4.7.1. Ορισμός	43
4.7.2. Αιτιολογία	43
4.7.3. Θεραπεία	44
4.8. ΠΟΛΥΜΗΝΟΡΡΟΙΑ (ΣΥΧΝΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ)	44
4.8.1. Ορισμός	44
4.8.2. Αιτιολογία	44
4.8.3. Θεραπεία	45
4.9. ΑΝΩΜΑΛΗ (ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ) ΑΙΜΟΡΡΟΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΡΑ (υπερμηνόρροια, μηνορραγία, μητρορραγία - μηνομητρορραγία)	45
4.9.1. Ορισμοί	45
4.9.2. Αιτιολογία	46
4.9.3. Διάγνωση	47
4.9.4. Θεραπεία	48

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο : ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ (Σ.Π.Ω.)	50
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	50
2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	52
2.1. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΜΒΛΥΝΣΕΩΣ	54
2.2. ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ	55
2.3. ΕΞΩΑΔΕΝΙΚΗ ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ	56
3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	57
4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΠΩ	58
4.1. ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ	59
4.2. ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ	60
4.3. ΟΨΙΜΗ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ 21 - ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗΣ	61
4.4. ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ	62
4.5. ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΘΕΩΡΙΑ	64
4.6. ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ	65
4.7. ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ	66
4.8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	66
4.8.1. Κλασσική μορφή	67
4.8.2. Μη κλασσική μορφή	70
5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	71
5.1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	71
5.1.1. Ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι των ωοθηκών	71
5.1.2. Ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι των επινεφριδίων	72
5.1.3. Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων (ΣΥΕ)	73
5.1.4. Σύνδρομο Cushing	75
5.1.5. Υπερπρολακτιναιμία	77
5.1.6. Υπερθήκωση	79
6. ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΟ Σ.Π.Ω.	80
6.1. ΣΧΕΣΗ G ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΙΣ ΙΡGs	82
6.2. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	83
6.3. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΠΩ	84
6.4. ΤΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ Η ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	85
6.5. ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΩΝ ΜΕ ΣΠΩ	85
6.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	88
6.7. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	89
7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Σ.Π.Ω.	89
7.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	89
7.2. ΣΦΗΝΟΕΙΔΗΣ ΕΚΤΟΜΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	106
7.3. ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΗ	107

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο : ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΛΟΓΩ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΘΗΚΩΝ	108
1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ	108
2. ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ	110
2.1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	110
2.2. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ	112
2.3. ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ	114
2.4. ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ ΚΑΙ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ	115
2.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ	117
2.6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ	118
2.7. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	118
2.8. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ	121
2.8.1. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη	122
2.8.2. Η δεξαμεθαζόνη	122
2.8.3. Η GnRH	123
2.8.4. Τα αντιανδρογόνα	123
2.9. ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	124
2.9.1. Προσωρινή αποτρίχωση	124
2.9.2. Μόνιμη αποτρίχωση	125
3. ΑΚΜΗ	128
3.1. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΜΗΓΜΑΤΟΣ (ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΙΑ)	128
3.2. ΚΟΙΝΗ ΑΚΜΗ	129
3.3. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΚΜΗ	129
3.3.1. Ορμόνες	129
3.3.2. Αιτιοπαθογένεια της ορμονικής ακμής	130
3.3.3. Αιτιολογική εκτίμηση της ορμονικής ακμής	131
3.3.4. Κλινική εικόνα της ορμονικής ακμής	132
3.3.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της ορμονικής ακμής με λήψη φαρμάκων	133
3.3.6. Αισθητική αποκατάσταση της ορμονικής ακμής	134
4. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	135
4.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΟΥ	135
4.2. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	135
4.2.1. Ολικό λίπος	135
4.2.2. Κατανομή του λίπους	136
4.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	137
4.3.1. Ορμόνες που επηρεάζουν την ομοιόσταση της ενέργειας	137
4.3.2. Ερεθίσματα που αυξάνουν την όρεξη ή ελαττώνουν την κατανάλωση ενέργειας	138
4.3.3. Ερεθίσματα που ελαττώνουν την όρεξη ή αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας.	139
4.3.4. Άλλες ορμόνες	139
4.4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	140
4.4.1. Αυξητική ορμόνη	140
4.4.2. Θυρεοειδική λειτουργία	140
4.4.3. Παχυσαρκία και ορμόνες του φύλου	141
4.4.4. Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης	141
4.5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	143
4.5.1. Ανατομική ταξινόμηση	143
4.5.2. Αιτιολογική ταξινόμηση	143
4.5.3. Λειτουργική ταξινόμηση	144
4.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	144
4.6.1. Αιτιολογική θεραπεία	144
4.6.2. Μέτρα που ελαττώνουν το σωματικό βάρος	145
4.7. ΡΑΒΔΩΣΕΙΣ	147
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	148
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	149
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	151

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πτυχιακή μας εργασία αποτελεί μια προσπάθεια, στη καταγραφή και στην πρόοδο της αποκατάστασης των διαφόρων δερματικών εκδηλώσεων που προκύπτουν από το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ). Οι εξελίξεις στο τομέα της αισθητικής είναι ραγδαίες. Σκοπός αυτού του εγχειριδίου είναι η άμεση επαφή του αναγνώστη με τις ενδοκρινολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στη περίοδο της εφηβείας στην γυναίκα, και κατά συνέπεια την ανάλυση και τη θεραπεία των δερματικών εκδηλώσεων που προκύπτουν από το σύνδρομο αυτό. Η εργασία αυτή αφορά μεγάλο ποσοστό γυναικών που πάσχουν από το Σ.Π.Ω., αλλά και όλους μας, αφού είναι μία πάθηση της εποχής μας.

Πιστεύουμε ότι έχουμε δώσει τις βασικές γνώσεις υποδομής για την καλύτερη κατανόηση των αιτιών του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και τη δυνατότητα αναγνώρισης των αισθητικών προβλημάτων που δημιουργούνται από αυτό, έτσι όπως διατυπώνεται από την επιστήμη της Αισθητικής και Κοσμετολογίας, και συγχρόνως την ορθότερη επίλυσή τους.

Η ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφηβεία αποτελεί την ωραιότερη περίοδο της ανθρώπινης ανάπτυξης βιολογικά, ψυχολογικά και διανοητικά. Η παρακολούθηση του φαινομένου της εξέλιξης του ανθρώπου από την ήρεμη προεφηβική περίοδο στην θυελλώδη πράγματι πορεία προς την ωριμότητα δημιουργεί ένα δέος, ανάλογο με εκείνο ενός άγριου, πανέμορφου τοπίου.

Ως ήβη (εφηβεία) ορίζεται η μεταβατική περίοδος στη ζωή του ατόμου κατά τη διάρκεια της οποίας αποκτάται η ικανότητα αναπαραγωγής και διαίτισης του είδους. Η εφηβεία χαρακτηρίζεται από σημαντικές βιολογικές και ψυχοσωματικές αλλαγές : εμφανίζονται και αναπτύσσονται τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, ωριμάζει το αναπαραγωγικό σύστημα, επιτυγχάνεται η ταχεία σωματική ανάπτυξη (growth spurt) και γενικότερα ο οργανισμός παίρνει τη μορφή ώριμου ατόμου.

Από ορμονολογική σκοπιά, η εφηβεία στους ανθρώπους χαρακτηρίζεται από την επαναρρύθμιση του κλασσικού βρόχου αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης των γοναδικών στεροειδών, από μεταβολές τόσο στους ημερο-νύκτιους (κιρκάδιους) ρυθμούς όσο και στους πέραν του εικοσιτετραώρου ρυθμούς έκκρισης των γοναδοτροπινών, και την εμφάνιση στη γυναίκα ενός βρόχου θετικής παλίνδρομης ρύθμισης των οιστρογόνων, ελέγχοντας τον καταμήνιο κύκλο ως μια αλληλοεξαρτώμενη έκφραση των γοναδοτροπινών και των ωοθηκικών στεροειδών.

Πριν προχωρήσουμε στις βιολογικές αλλαγές του ατόμου κατά την περίοδο της εφηβείας, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι ψυχολογικές συνέπειες που μπορούν να υπάρξουν λόγω της σωματικής διαταραχής κατά την περίοδο αυτή στον/στην έφηβο/η, είναι ένας παράγοντας που δεν πρέπει να

παραλείπεται από τους γονείς αλλά και τους ιατρούς που πιθανότατα να παρακολουθούν άτομα σε αυτή την ηλικία.

Παρακάτω θα αναφερθούμε στη φυσιολογική έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια, αλλά και στις διαταραχές που μπορούν να παρουσιαστούν κατά τη διάρκειά της.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΕΦΗΒΕΙΑΣ ΣΤΑ ΚΟΡΙΤΣΙΑ

2.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΕΝΑΡΞΗΣ

Ο πιο σπουδαίος παράγοντας που προσδιορίζει τον χρόνο έναρξης της εφηβείας είναι οπωσδήποτε γενετικός, όμως υπάρχουν και κάποιοι άλλοι παράγοντες που φαίνεται να έχουν σαφή σχέση με την ηλικία έναρξης καθώς και με την πρόοδο της εφηβικής ανάπτυξης. Ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται η διαιτητική κατάσταση, η γενικότερη κατάσταση υγείας, η γεωγραφική θέση, η έκθεση στο ηλιακό φως, όπως επίσης και η ψυχολογική κατάσταση της κάθε έφηβης. Τυπικά, η ηλικία της παρουσίας της πρώτης έμμηνης ρύσης (εμμηναρχή), έρχεται νωρίτερα σε σύγκριση με τον μέσο όρο, σε κορίτσια με μέτρια παχυσαρκία (μέχρι 30% πάνω από το φυσιολογικό για την ηλικία βάρους σώματος), ενώ η καθυστερημένη εμμηναρχή είναι συνηθισμένη σε κορίτσια που παρουσιάζουν σοβαρό πρόβλημα υποσιτισμού. Τα κορίτσια που ζουν σε αστικές περιοχές πιο κοντά στον ισημερινό έχουν νωρίτερα ήβη από αυτά που μένουν σε αγροτικές περιοχές, μακριά από τον ισημερινό και σε μεγαλύτερο υψόμετρο. Στα τυφλά κορίτσια παρατηρείται πιο γρήγορη εμμηναρχή από αυτά που βλέπουν, αποδεικνύοντας έτσι κάποια επίδραση του φωτός.

Μια υπόθεση που αμφισβητείται αρκετά, έχει να κάνει με τον ρόλο του συνολικού βάρους σώματος και της περιεκτικότητας του σώματος σε λίπος στην ηλικία της εμμηναρχής. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζει ότι πριν την εμφάνιση της έμμηνης ρύσης, ένα κορίτσι πρέπει να ξεπεράσει τα 47,8 kg και το λίπος του σώματος της πρέπει να φτάσει στο 23,5%. Η υπόθεση στηρίζεται σε γεγονότα που δείχνουν ότι η εμμηναρχή εμφανίζεται γρηγορότερα στα παχύσαρκα κορίτσια και αργότερα στα κορίτσια με φυσιολογικό βάρος, έπειτα στα ελλιπο-

βαρή και τέλος στα ανορεκτικά. Άλλες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η έμμηνος ρύση συχνά καθυστερεί να εμφανιστεί σε φιλάσθενα παχύσαρκα κορίτσια, σε αυτά που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, και σε αυτά που ασκούνται έντονα αλλά έχουν φυσιολογικό βάρος και αναλογία λίπους. Εκτός από αυτό, η εμμηναρχή μπορεί να εμφανιστεί σε κορίτσια με πρώιμη εφηβεία ακόμα και αν αυτά παρουσιάζουν χαμηλή εκατοστιαία αναλογία λίπους και σε άλλα με κανονική αναλογία λίπους να μην υπάρχουν σημάδια εξέλιξης της ήβης. Σαν συμπέρασμα λοιπόν βγαίνει ότι η υπόθεση που συνδέει την εμμηναρχή τόσο με το βάρος σώματος όσο και με την αναλογία του λίπους δεν φαίνεται να ισχύει πάντοτε, και αυτό γιατί η εμμηναρχή αποτελεί ένα όψιμο γεγονός κατά την εφηβική ανάπτυξη.

2.2 ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΦΗΒΕΙΑΣ

Οι αλλαγές που σχετίζονται με την ήβη γίνονται με μια συγκεκριμένη ακολουθία και σε ένα καθορισμένο χρονικό πλαίσιο. Κάθε απόκλιση από αυτήν την ακολουθία ή το χρονικό πλαίσιο θα πρέπει να θεωρείται παθολογική.

2.2.1. Στάδια ανάπτυξης κατά Tanner

Στα κορίτσια, η εφηβική ανάπτυξη τυπικά απαιτεί χρονικό διάστημα 4,5 ετών. Το πρώτο αναγνωρίσιμο σημείο ανάπτυξης είναι η ανάπτυξη του στήθους. Στη συνέχεια ακολουθεί η τρίχωση του εφηβαίου και η εμμηναρχή.

Σύμφωνα με τον Tanner τα στάδια ανάπτυξης των μαστών είναι τα εξής :
στάδιο 1 : προεφηβικό στάδιο, απουσία ψηλαφήσιμου μαστού, η θηλαία άλως έχει διάμετρο μικρότερη από 2 cm.

στάδιο 2 : ξεκίνημα ανάπτυξης των μαστών, με ορατή και ψηλαφήσιμη έγερσή τους, η θηλαία άλω αρχίζει να αυξάνεται σε μέγεθος, η επιδερμίδα λεπταίνει και η θηλή αναπτύσσεται σε διάφορους βαθμούς.

στάδιο 3 : περαιτέρω ανάπτυξη και διόγκωση όλου του μαστού.

στάδιο 4 : εκβολή της θηλαίας άλω και της θηλής πέρα από το γενικό περίγραμμα του μαστού ως ένα δευτερεύον λοφίδιο.

στάδιο 5 : ο μαστός είναι ώριμος ως προς το σχήμα και το μέγεθος, στις περισσότερες γυναίκες η θηλή έχει πιο έντονο χρωματισμό, όμως η ανάπτυξη του μαστού είναι ακόμα ατελής σύμφωνα με τον Tanner.

Η πλήρης ανάπτυξη του στήθους ολοκληρώνεται περίπου σε 3-3,5 χρόνια αλλά μπορεί να ολοκληρωθεί και σε 2 χρόνια ή να μην προχωρήσει πέρα από το στάδιο 4 μέχρι την πρώτη εγκυμοσύνη. Το μέγεθος του μαστού δεν αποτελεί ένδειξη της ωρίμανσής του.

Σύμφωνα με τον Tanner τα στάδια της ηβικής τριχοφυΐας είναι τα παρακάτω :

στάδιο 1 : δεν υπάρχει ηβική τριχοφυΐα προερχόμενη από φυλετική διέγερση, μπορεί όμως να υπάρχει κάποια τριχοφυΐα μη φυλετικής προελεύσεως στη γεννητική χώρα.

στάδιο 2 : πρώτη εμφάνιση τριχοφυΐας, βοστριχωτής, μεγάλου σχετικά μήκους κατά μήκος των μεγάλων χειλέων.

στάδιο 3 : τραχιά σγουρή τριχοφυΐα εκτείνεται επί του εφηβαίου.

στάδιο 4 : τριχοφυΐα όπως της ενήλικης γυναίκας ως προς το πάχος και την υφή, μόνο που δεν κατανέμεται στην ίδια έκταση όπως στις ενήλικες και βασικά δεν εκτείνεται στις εσωτερικές επιφάνειες των μηρών. Με εξαίρεση κάποιες φυλές όπως Ασιάτισσες και Ινδιάνοι της Αμερικής.

στάδιο 5 : η ηβική τριχοφυΐα επεκτείνεται και στους μηρούς.

2.2.2. Ύψος και ρυθμός αύξησης

Στην αρχή της εφηβείας και πριν την εμμηναρχή, τα κορίτσια φτάνουν στο μέγιστο της ταχύτητας αύξησης του ύψους. Οπότε μετά την εμμηναρχή, το ύψος τους αυξάνεται ελάχιστα. Σε αντίθεση με τα αγόρια που φτάνουν στο μέγιστο της ταχύτητας αύξησης του ύψους περίπου 2 χρόνια αργότερα από τα κορίτσια. Κατά την περίοδο αυτή τα αγόρια ψηλώνουν κατά μέσο όρο 28 cm ενώ τα κορίτσια 25 cm. Τελικά όταν γίνουν ενήλικοι άνδρες είναι κατά μέσο όρο 10 cm ψηλότεροι από τις γυναίκες. Ο ορμονικός έλεγχος της αυξητικής αιχμής κατά την εφηβεία είναι περίπλοκος. Η αυξητική ορμόνη, ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1), και τα γοναδικά στεροειδή μπορεί να κατέχουν σημαντικούς ρόλους. Τα επινεφριδικά ανδρογόνα φαίνεται να έχουν λιγότερη σημασία.

Κατά την περίοδο της αυξητικής αιχμής, τα μακρά οστά του σώματος επιμηκύνονται ενώ οι επιφύσεις συγκλείονται. Η οστική ή η σκελετική ηλικία ενός ατόμου, μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια συγκρίνοντας ακτινογραφίες που τεκμηριώνουν την ανάπτυξη των οστών στο μη επικρατών χέρι, στον αγκώνα ή στο γόνατο με πρότυπα ωρίμανσης από τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η σκελετική ηλικία συσχετίζεται καλύτερα με το στάδιο της εφηβείας παρά με την χρονολογική ηλικία κατά την διάρκεια της εφηβείας.

Επίσης υπάρχουν και άλλες σωματικές αλλαγές που γίνονται κατά την διάρκεια της εφηβείας. Αν και το φυσιολογικό βάρος, η οστική μάζα και το λίπος σώματος είναι τα ίδια τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια, κατά την περίοδο της ωριμότητας οι άνδρες έχουν 1,5 φορά το ιδεώδες βάρος σώματος και περίπου 1,5 φορά την σκελετική μάζα των γυναικών, ενώ οι γυναίκες έχουν τη διπλάσια ποσότητα λίπους από τους άνδρες. Οι αλλαγές στο περίγραμμα του σώματος των γυναικών οφείλεται στη συσσώρευση λίπους στους μηρούς, στους γοφούς και στους γλουτούς κατά τη διάρκεια της αυξητικής τους αιχμής. Η φωνή και οι υπόλοιπες αλλαγές συσχετίζονται με το βάρος του σώματος.

2.3. ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Είναι πλέον εμπειριστατωμένο, ότι κατά τη δέκατη εβδομάδα κυοφορίας, η ορμόνη έκλυσης των γοναδοτροπινών GnRH είναι παρούσα στον υποθάλαμο, καθώς και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη FSH και η ωχρινοτρόπος ορμόνη LH είναι παρούσες στην υπόφυση. Πριν από τη γέννηση, οι γοναδοτροπίνες αυξάνονται τόσο στα άρρενα όσο και στα θήλεα έμβρυα και περισσότερο η FSH στα θήλεα. Αυτά τα επίπεδα των γοναδοτροφινών ελαττώνονται κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής και παραμένουν χαμηλά κατά τη διάρκεια της προεφηβικής περιόδου. Ο υποθαλαμο - υποφυσιακός μηχανισμός κατάστέλλεται από τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα των γοναδικών στεροειδών που υπάρχουν στην παιδική ηλικία.

Νωρίς, στο ξεκίνημα της ήβης και πριν παρουσιαστούν κάποιες σωματικές αλλαγές, υπάρχει αυξημένη ευαισθησία της LH ως προς την GnRH. Οι επαγόμενες από τον ύπνο αυξήσεις των γοναδοτροπινών μπορούν να τεκμηριωθούν νωρίς κατά την εφηβεία. Στα κορίτσια οι νυκτερινές αυξήσεις των LH και FSH συνοδεύονται από ταυτόχρονες αυξήσεις των επιπέδων κυκλοφο-

ρούσας τεστοστερόνης και μετέπειτα από αυξημένη έκκριση οιστραδιόλης την επόμενη μέρα. Αυτή η καθυστέρηση έκκρισης της οιστραδιόλης οφείλεται στα βήματα σύνθεσης που απαιτούνται κατά την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Τα βασικά επίπεδα των γοναδοτροπινών, τα οποία εκκρίνονται κατά ώσεις, αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας.

Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία της ήβης περιλαμβάνει την ωρίμανση δύο λειτουργικών αξόνων, οι οποίοι ρυθμίζονται από διαφορετικούς ενδοκρινικούς μηχανισμούς:

- Ο πρώτος άξονας είναι ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων, ο οποίος κλινικά εκδηλώνεται με την αδρεναρχή. Κατά την ηλικία των 6 - 7 ετών αρχίζει να αυξάνεται η έκκριση των επινεφριδικών ανδρογόνων, η οποία ως τότε ήταν αμελητέα. Αυξάνεται κυρίως η (DHEA) δεϋδροεπιανδροστερόνης, η (DHEA - S) θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη και λιγότερο η Δ4 - ανδροστενδιόνη. Μετά από διέγερση με ACTH (φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη), αυξάνεται η έκκριση αυτή ακόμη περισσότερο και αναστέλλεται με δεξαμεθαζόνη. Η αυξημένη αυτή έκκριση των επινεφριδικών ανδρογόνων οδηγεί στην εμφάνιση τρίχωσης στο εφηβείο και τις μασχάλες που φυσιολογικά παρουσιάζεται από τα 8 χρόνια και μετά και ονομάζεται αδρεναρχή.

- Ο δεύτερος άξονας είναι ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - γονάδων, η ωρίμανση του οποίου, σηματοδοτεί την γοναδαρχή. Η διέγερση του άξονα αυτού ακολουθεί την παρακάτω αλληλουχία γεγονότων : νευροδιαβιβαστές του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος), όπως η λεπτίνη και ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν πεπτίδιο, η κισπεπτίνη, δρουν στον υποθάλαμο, ο οποίος εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), η οποία με τη σειρά της διεγείρει την αδενούπόφυση, από όπου εκκρίνονται οι γοναδοτροπίνες (FSH, LH), οι οποίες θα δράσουν στα τελικά όργανα - στόχους, τις γονάδες. Οι FSH, LH λοιπόν, προκαλούν την κυκλική λειτουργία των ωθηκών και την έναρξη της δράσης των ωθηκικών ορμονών, όπου και χρεώνονται όλες οι κλινικές εκδηλώσεις της ήβης.

Προοδευτική αύξηση παρουσιάζει η LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) στο αίμα από την ηλικία περίπου των 8 ετών και συγχρόνως ή λίγο αργότερα η FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη), μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ένταση και το εύρος των διακυμάνσεως της LH κατά τη διάρκεια του ύπνου αυξάνονται και η έκκριση έχει προηβικό χαρακτήρα. Σιγά σιγά επεκτείνεται η αύξηση αυτή και στη

διάρκεια της ημέρας και, όταν προστεθεί και το εκκριτικό κύμα κάθε 28 - 30 μέρες, τότε η LH παρουσιάζει τη μορφή της εικόνας της έκκρισης στην ώριμη γυναίκα.

Συνέπεια της διέγερσης των ωθηκών από τις γοναδοτροπίνες αποτελεί η έκκριση των ωθηκικών οιστρογόνων : της οιστραδιόλης και της οιστρόνης. Στην περίοδο της αδρεναρχής, τα οιστρογόνα προέρχονται από τα επινεφριδικά ανδρογόνα και συνίστανται κυρίως στην οιστρόνη. Η οιστραδιόλη είναι το κύριο οιστρογόνο, το οποίο παράγεται σε σημαντικά ποσά με την έναρξη της ωθηκικής λειτουργίας. Η οιστρόνη και η οιστραδιόλη είναι τα κυρίως υπεύθυνα οιστρογόνα για την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του θήλεος και ιδιαίτερα των μαστών. Όταν δοθεί το ερέθισμα της ευαισθησίας του υποθαλάμου στη θετική παλίνδρομη διέγερση των οιστρογόνων, τότε συμβαίνει η εμφάνιση των ωορρηκτικών κύκλων, με τη χαρακτηριστική εικόνα των αυξομειώσεων των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια του κύκλου στην ώριμη γυναίκα. Η έκκριση, επίσης, της προγεστερόνης ενυπάρχει στους ωορρηκτικούς κύκλους.

Η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη δεσμεύονται από την ειδική πρωτεΐνη SHBG (sex hormone binding globuline), η οποία κατά την παιδική ηλικία παράγεται κατά ίσα ποσά στα άρρενα και τα θήλεα σύμφωνα με τη διαπίστωση της στάθμης της στο αίμα. Η SHBG αυξάνει με την αύξηση των οιστρογόνων και μειώνεται με την αύξηση της τεστοστερόνης. Παρά την αύξηση των οιστρογόνων, κατά τη περίοδο της ήβης συμβαίνει μια μικρή μείωση της συγκέντρωσης της SHBG απ' όση έχει η ενήλικη γυναίκα.

Λειτουργική ενεργοποίηση των ιστών - στόχων κατά την ήβη παρουσιάζουν τα κύτταρα των ιστών - στόχων τα οποία αποτελούν επίσης στόχους δράσης των γεννητικών ορμονών με αύξηση της ευαισθησίας τους στις ορμόνες αυτές. Η αύξηση αυτή της δραστηριότητας της 5^α - αναγωγάσης στην περιοχή του εφηβαίου συγχρόνως με την εμφάνιση της ήβης αποτελεί ένδειξη γι' αυτό και έτσι διευκολύνεται η μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη και ενισχύεται η δραστηριότητά της.

3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Οι διαταραχές της εφηβείας στα κορίτσια μπορούν να είναι αρκετές και κατατάσσονται στις εξής τέσσερις κατηγορίες :

- Καθυστέρηση ή διακοπή της ήβης
- Ασύγχρονη ήβη
- Πρώιμη εφηβεία
- Ετερόφυλη ήβη

Αυτές οι κατηγορίες θα αναλυθούν στη συνέχεια.

3.1. ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ Ή ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΗΒΗΣ

Ως καθυστερημένη ήβη ορίζεται η απουσία κάποιου από τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου μέχρι την ηλικία των 13 ετών, η αποτυχία εμφάνιση εμμηναρχής μέχρι την ηλικία των 16 ετών, ή το πέρας πέντε ή περισσότερων χρόνων από την έναρξη της ανάπτυξης της ήβης χωρίς να έχει επιτευχθεί εμμηναρχή.

Ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αφορά τις ανατομικές ανωμαλίες του κατώτερου γεννητικού συστήματος. Οι δυσπλασίες αυτές, συχνά συμμετέχουν ως μέρη ενός συνδρόμου διαμαρτιών στις οποίες περιλαμβάνονται ανωμαλίες τόσο του σκελετικού όσο και του νεφρικού συστήματος. Η πιο απλή διαταραχή είναι ο άτρητος υμένος, ο οποίος παρεμποδίζει τη διέλευση ενδομητρικού ιστού και αίματος. Άλλες ανωμαλίες της μήτρας είναι η τμηματική αγενεσία ή η υποπλασία των πόρων του Muller. Η απόφραξη και η δυσπλασία του άνω γεννητικού συστήματος θα πρέπει να διακρίνεται από την έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα. Οι γυναίκες με έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα εμφανίζουν ανάπτυξη μαστών παρά την απουσία σημαντικής ηβικής και μασχαλιαίας τριχοφυΐας - σε αυτές τις γυναίκες ο κόλπος μπορεί να μην υπάρχει ή να είναι πιο βραχύς.

Η δεύτερη κατηγορία καθυστερημένης ήβης ονομάζεται υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, όπου παρατηρείται διαταραχή στο επίπεδο του υποθαλάμου ή/και της υπόφυσης, με αποτέλεσμα οι τιμές FSH και LH να είναι χαμηλές. Οι πιο συχνές αιτίες του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού είναι

βλάβες στο ΚΝΣ (όπως όγκοι, ιστιοκτύτωση, τραύμα), σύνδρομο Kallman, Prader - Willi, ψυχογενής ανορεξία, υποθυρεοειδισμός και εντατική σωματική αύξηση.

Τέλος, στον υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό, όπως ονομάζεται η τελευταία κατηγορία καθυστερημένης ενήβωσης, η διαταραχή εντοπίζεται στο επίπεδο των γονάδων, με αποτέλεσμα να μην αναστέλλεται η έκκριση των γοναδοτροπινών και άρα να παρατηρούνται, σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες μορφές, αυξημένα επίπεδα FSH και LH.

Ο υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός στα κορίτσια οφείλεται σε σύνδρομο γοναδικής δυσγενεσίας (πχ Turner syndrome) και σε άλλες μορφές πρωτοπαθούς ωθηκικής ανεπάρκειας (ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, Noonan syndrome).

Στη μόνιμη αναστολή της ήβης παρατηρείται το φαινόμενο της μη έναρξης της ωθηκικής λειτουργίας, εξαιτίας μιας μόνιμης βλάβης. Η πρωτοπαθής αμηνόρροια είναι το φυσικό επακόλουθο της έλλειψης της ωθηκικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε περισσότερες από μία αιτίες (δηλαδή σε συγκεκριμένη οργανική βλάβη ή ορμονική διαταραχή).

Η διερεύνηση ασθενών με υποψία καθυστερημένης ήβης, όσον αφορά το ιστορικό και την φυσική εξέταση, δεν διαφέρει από την προσέγγιση ασθενών με πρώιμη ήβη. Οι εργαστηριακές και παρακλινικές εξετάσεις περιλαμβάνουν ορμονολογικό έλεγχο, καθορισμό της οστικής ηλικίας που συνήθως υπολείπεται της χρονολογικής ίσως και κατά 4 χρόνια, υπέρηχο μήτρας - ωθηκών και MRI εγκεφάλου για να καθοριστεί το επίπεδο της βλάβης, και τέλος χρωμοσωμικό έλεγχο για την εργαστηριακή διάγνωση γενετικών συνδρόμων (πχ σύνδρομο Turner).

Η θεραπεία της καθυστερημένης ήβης περιλαμβάνει αρχικά χαμηλές δόσεις οιστρογόνων οι οποίες σταδιακά αυξάνονται, κάτι στο οποίο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή καθώς η εξ' αρχής χορήγηση υψηλών δόσεων οιστρογόνων θα προκαλέσει πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων. Επιπλέον σε περίπτωση μη ιδιοσυστατικού υπογοναδισμού, χορηγείται προγεστερόνη.

Πίνακας: Διαταραχές της ανάπτυξης κατά την εφηβεία

I. Καθυστέρηση ή διακοπή της ήβης

A. Ανατομικές ανωμαλίες του κατώτερου γεννητικού συστήματος

1. Δυσγενεσία των πόρων του Muller (σύνδρομο Rokitansky-Kuster-Hauser)
2. Απόφραξη του άπω γεννητικού συστήματος
 - α. Άτρητος υμένας
 - β. Εγκάρσιο διάφραγμα του κόλπου

B. Υπεργοναδοτροφικός (ωοθυλακιότροπος ορμόνη FSH > 30 mIU/ml) υπογοναδισμός (γοναδική «ανεπάρκεια»)

1. Γοναδική δυσγενεσία με σημεία συνδρόμου Turner
2. Γνήσια γοναδική δυσγενεσία
 - α. 46XX
 - β. 46XY

Γ. Υπογοναδοτροφικός (LH και FSH < 10 mIU/ml) υπογοναδισμός

1. Ιδιοστατική καθυστέρηση
2. Μεμονωμένη έλλειψη γοναδοτροφίνης
 - α. Συσχετιζόμενη με ανωμαλίες κατά τη σύγκλιση της μέσης γραμμής (σύνδρομο Kallmann)
 - β. Ανεξάρτητη από συσχετιζόμενες διαταραχές
 - γ. Σύνδρομο Prader-Labhardt-Willi
 - δ. Σύνδρομο Laurence-Moon-Bardet-Biedl
 - ε. Πολλά άλλα σπάνια σύνδρομα
3. Συσχετιζόμενος με πολλαπλές ελλείψεις ορμονών
4. Νεοπλάσματα της υποθαλαμο-υποφυσιακής χώρας
 - α. Κρανιοφαρυγγιώματα
 - β. Αδενώματα της υπόφυσης
 - γ. Άλλα
5. Διηθητικές εξεργασίες (Ιστιοκυττάρωση τύπου κυττάρων Langerhans)
6. Μετά από ακτινοβολία του ΚΝΣ
7. Σοβαρή χρόνια νόσος σε συνδυασμό με κακή διατροφή
8. Νευρογενής ανορεξία και συσχετιζόμενες διαταραχές
9. Σοβαρή αμηνόρροια υποθαλαμικής αιτιολογίας (σπάνια)
10. Φάρμακα : αντινοταμινεργικά και αναστολείς έκκρισης GnRH (ιδιαίτερα ψυχοτρόπα φάρμακα, οπιοειδή)
11. Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός
12. Σύνδρομο Cushing

συνεχίζεται στην επόμενη σελίδα...

...συνέχεια του πίνακα από προηγούμενη σελίδα

II. Ασύγχρονη ανάπτυξη της ήβης

- A. Σύνδρομο πλήρους έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα (θηλεοποίηση των όρχεων)
- B. Σύνδρομο ατελούς έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα

III. Πρώιμη ήβη

- A. Πρώιμη ήβη κεντρικής αιτιολογίας (αληθής)
 - 1. Ιδιοσυστατική (ιδιοπαθής) πρώιμη ήβη
 - 2. Νεοπλάσματα του υποθαλάμου (συνήθως αμαρτώματα)
 - 3. Συγγενείς ανωμαλίες
 - 4. Διηθητικές εξεργασίες (ιστιοκυττάρωση τύπου κυττάρων Langerhans)
 - 5. Μετά από ακτινοθεραπεία
 - 6. Τραύμα
 - 7. Λοίμωξη
- B. Πρώιμη ήβη περιφερικής αιτιολογίας (πρώιμη ψευδοήβη)
 - 1. Νεοπλάσματα που εκκρίνουν γοναδοτροπίνες
 - α. Εκκρίνοντα ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG)
 - i. Έκτοπα γερμινώματα (επιφυσιώματα)
 - ii. Χοριοκαρκινώματα
 - iii. Τερατώματα
 - iv. Ηπατοβλαστώματα
 - β. Εκκρίνοντα ωχρονοτρόπο ορμόνη (LH) (αδενώματα της υποφύσεως)
 - 2. Νεοπλάσματα των γονάδων
 - α. Οιστογονοεκκριτικά
 - i. Όγκοι των κοκκιωδών κυττάρων και της θήκης
 - ii. Όγκοι των γεννητικών δοκίδων
 - β. Ανδρογονοεκκριτικά
 - i. Αρρενοβλαστώματα
 - ii. Τερατώματα
 - 3. Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων
 - α. Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης (P450c21)
 - β. Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης (P450c11)
 - γ. Ανεπάρκεια της αφυδογένεσης των 3β-υδροξυστεροειδών
 - 4. Νεοπλάσματα των επινεφριδίων
 - α. Αδενώματα
 - β. Καρκινώματα

συνεχίζεται στην επόμενη σελίδα...

...συνέχεια του πίνακα από προηγούμενη σελίδα

- 5. Αυτόνομη γοναδική υπερέκκριση
 - α. Κύστεις
 - β. Σύνδρομο McCune-Albright
- 6. Ιατρογενής λήψη/απορρόφηση οιστρογόνων/ανδρογόνων

IV. Ετερόφυλος ήβη

- A. Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών
- B. Μη κλασσικές μορφές συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων
- Γ. Ιδιοπαθής δασυτριχισμός
- Δ. Μικτή γοναδική δυσγενεσία
- Ε. Σπάνιες μορφές άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού (σύνδρομο Reifenstein, ανεπάρκεια 5^α – αναγωγήσης)
 - ΣΤ. Σύνδρομο Cushing (σπάνια)
 - Z. Ανδρογονοεκκριτικά νεοπλάσματα (σπάνια)

Novak's Γυναικολογία

3.2. ΑΣΥΓΧΡΟΝΗ ΗΒΗ

Η ασύγχρονη ήβη παρουσιάζει εφηβική ανάπτυξη που αποκλίνει από την φυσιολογική πορεία εξέλιξης της εφηβείας. Αποτελεί χαρακτηριστικό της απουσίας ευαισθησίας στα ανδρογόνα (δηλ. σε ορχική θηλεοποίηση). Τυπικά, τα θήλα με ασύγχρονη ήβη, έχουν σχετικά αναπτυγμένους μαστούς (3^ο στάδιο κατά Tanner), δυσανάλογους ως προς την μασχαλιαία και ηβική τριχοφυΐα. Στη διαταραχή αυτή, τα άτομα με καρυότοπο 46XY εμφανίζουν όρχεις, εξωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα, έναν τυφλό κόλπο και καθόλου όργανα προερχόμενα από τους πόρους του Muller (μήτρα και σάλπιγγες). Κάποιες φορές, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διόγκωση της κλειτορίδας και χειλεοσχεϊκή σύμμυση κατά την εφηβεία, η οποία είναι γνωστή ως ατελής έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα.

Η ασύγχρονη ήβη είναι πάθηση ετερογενούς αιτιολογίας αλλά πάντοτε συσχετίζεται με κάποια ανωμαλία του υποδοχέα ανδρογόνων ή της δραστηριότητας αυτών. Σε ποσοστό περιπτώσεων 60 - 70% οι υποδοχείς των ανδρογόνων δεν μπορούν να εντοπιστούν, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις οι υποδοχείς εντοπίζονται έχοντας μεταλλάξεις ή μία ανωμαλία σε ένα άλλο στάδιο της δράσης των ανδρογόνων.

Επειδή τα κύτταρα του Sertoli στους όρχεις παράγουν αντιμυλλεριανή ορμόνη (AMH), τα όργανα των πόρων του Muller απουσιάζουν σε αυτή την διαταραχή, έτσι προκύπτει η υποστροφή των πόρων αυτών. Οι όρχεις είναι φυσιολογικοί σε μέγεθος και μπορεί να βρίσκονται στην κοιλιά, στο βουβωνικό πόρο ή στα χείλη κατά τη διάρκεια της καθόδου των όρχεων κατά την εμβρυϊκή ηλικία. Τα μισά από τα άτομα με έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα αναπτύσσουν βουβωνοκήλες. Αναγνωρίζοντας ότι τα περισσότερα από τα άτομα αυτά θα είναι 46XX, ο καθορισμός του καρυότυπου κατά την προεφηβική ηλικία στα κορίτσια με βουβωνοκήλες είναι σημαντικός, ιδιαίτερα αν δεν μπορεί να εντοπιστεί με σαφήνεια με υπερηχογράφημα.

Η συχνότητα των γοναδικών νεοπλασιών αυξάνεται με αυτήν την πάθηση, αλλά η έκταση της συχνότητας είναι αβέβαιη. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί πιστεύουν ότι ο κίνδυνος νεοπλασίας είναι χαμηλός πριν την ηλικία των 25 ετών. Γι' αυτό τον λόγο οι όρχεις δεν θα πρέπει να αφαιρεθούν πριν λάβει χώρα η θηλεοποίηση της ήβης, ειδικά επειδή ο κίνδυνος νεοπλασίας φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία. Πρέπει μετά την γοναδεκτομή να χορηγούνται εξωγενή οιστρογόνα.

Η διάγνωση γίνεται εμφανώς συνήθως με τα τυπικά ευρήματα και ενισχύεται από τα φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης που συνηθίζονται στους άνδρες, από τα φυσιολογικά ή κατά τι αυξημένα επίπεδα LH και FSH. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την ύπαρξη καρυότυπου 46XY.

Επειδή η ασύγχρονη ήβη μπορεί και να κληρονομηθεί, κατά τον φυλοσύνδετο υποχωρητικό τύπο, στις οικογένειες των ασθενών θα πρέπει να χορηγούνται οι κατάλληλες γενετικές συμβουλές ενώ θα πρέπει να γίνεται μαζικός έλεγχος για να αναγνωρισθεί η πιθανή ύπαρξη άλλων προσβλημένων μελών της οικογένειας.

3.3. ΠΡΩΙΜΗ ΕΦΗΒΕΙΑ

Ως πρώιμη ήβη ορίζεται η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου πριν την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια και πριν τα 9 έτη στα αγόρια. Αν και η κατάταξη της πρώιμης εφηβικής ανάπτυξης μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, ίσως είναι απλούστερο να σκεφτούμε δύο μορφές : την εξαρτώμενη από τις γοναδοτροπίνες που ονομάζεται κεντρική ή αληθής πρώιμη

ήβη και την ανεξάρτητη των γοναδοτροπινών που ονομάζεται περιφερική ή ψευδής ή ατελής πρώιμη ήβη

Η κεντρική (GnRH - dependent) πρώιμη ήβη χαρακτηρίζεται από πρόωρη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης και παρατηρούνται εκκριτικές ώσεις LH ενώ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της εκκλητικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (GnRH) τα επίπεδα LH εμφανίζονται αυξημένα. Συχνά, η κεντρική πρώιμη ήβη είναι ιδιοπαθής, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε βλάβες του ΚΝΣ, όπως όγκοι (αμάρτωμα, κρανιοφαρυγγίωμα, αστροκύτωμα), λοιμώξεις, απόστημα, εξωγενές τραύμα, αραχνοειδείς κύστες και ακτινοβολήση του κρανίου.

Αντιθέτως, στην περιφερική πρώιμη ήβη δεν ενεργοποιείται ο άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης (παρόλο που τα γοναδικά στεροειδή είναι αυξημένα). Εδώ τα επίπεδα FSH, LH παρουσιάζονται μειωμένα ενώ σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην κεντρική πρώιμη ήβη, η ενδοφλέβια χορήγηση της εκκλητικής ορμόνης των γοναδοτροφινών (GnRH) δεν αυξάνει τα επίπεδα της LH, λόγω καταστολής από τα κυκλοφορούντα στεροειδή. Αιτίες της περιφερικής πρώιμης ήβης αποτελούν στα κορίτσια οι κύστες στις ωοθήκες, οι οιστρογόνο - εκκριτικοί όγκοι των επινεφριδίων ή των ωοθηκών, η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, σύνδρομα όπως το Peutz - Jeghers και McCune - Albright, καθώς και η εξωγενής έκθεση σε οιστρογόνα μέσω τροφών, φαρμάκων ή καλλυντικών κρεμών.

Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η περιφερική πρώιμη ήβη μπορεί να εμπλακεί δευτερογενώς από κεντρική πρώιμη ήβη, καθώς όταν η οστική ηλικία φτάσει στο εφηβικό επίπεδο, η ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης θα προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα των γοναδοτροφινών, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη κεντρικής πρόωρης ήβης.

Σε όλες τις μορφές πρώιμης ήβης που περιγράφηκαν ισχύει το εξής παράδοξο : ο ασθενής είναι αρκετά ψηλός ως παιδί, αλλά θα εξελιχθεί σε κοντό ενήλικα, καθώς τα αυξημένα επίπεδα στεροειδών προκαλούν ταχεία σωματική ανάπτυξη δυσανάλογη της οστικής ωρίμανσης, με αποτέλεσμα την πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών.

Η αξιολόγηση της πρώιμης ήβης γίνεται ως εξής :

1. Η μέτρηση των βασικών επιπέδων γοναδοτροπινών είναι το πρώτο στάδιο στην αξιολόγηση ενός παιδιού με πρώιμη φυλετική ανάπτυξη,

2. Επίσης πρέπει να αξιολογηθεί η θυρεοειδική λειτουργία για να αποκλειστεί ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός ως αίτιο της πρώιμης ήβης,
3. Η ύπαρξη υψηλών επιπέδων LH υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός νεοπλασματος που παράγει γοναδοτροπίνη, πιο συχνά ενός επιφυσιώματος ή χοριοκαρκινώματος και λιγότερο συχνά ηπατοβλαστώματος (Τα νεοπλάσματα που παράγουν γοναδοτροπίνες είναι τα μοναδικά αίτια πρώιμης ήβης που η εξάρτηση με γοναδοτροπίνες δεν ισοδυναμεί με κεντρική πρώιμη ήβη),
4. Τα χαμηλά ή εφηβικά επίπεδα γοναδοτροπινών υποδεικνύουν την ανάγκη για τον προσδιορισμό των επιπέδων κυκλοφορούσας οιστραδιόλης στα κορίτσια με ισόφυλη ανάπτυξη και των επιπέδων ανδρογόνων στα κορίτσια με ετερόφυλη ανάπτυξη, ειδικότερα την τεστοστερόνη, την θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη και την 17^α - υδροξυπρογεστερόνη,
5. Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης υποδεικνύουν την ύπαρξη οιστρογονοπαραγωγικού νεοπλασματος, πιθανώς ωθηκικής αιτιολογίας,
6. Τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός ανδρογονοπαραγωγού νεοπλασματος είτε των ωθηκών είτε των επινεφριδίων. Τα αυξημένα επίπεδα 17^α - υδροξυπρογεστερόνης είναι διαγνωστικά της ανεπάρκειας της 21 - υδροξυλάσης (π.χ. συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων ΣΥΕ),
7. Τα επίπεδα της θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης είναι αυξημένα επίσης σε διάφορες μορφές ΣΥΕ,
8. Αν τα επίπεδα οιστραδιόλης είναι συμβατά με το βαθμό της παρατηρούμενης εφηβικής ανάπτυξης, τότε απαιτείται αξιολόγηση του κεντρικού νευρικού συστήματος με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία,
9. Η οστική ηλικία θα πρέπει πάντα να υπολογίζεται κατά την αξιολόγηση ενός ατόμου με φυλετική πρώιμη ανάπτυξη.

3.3.1. Θεραπεία

Η θεραπεία απαιτεί μηνιαία ένεση ενός GnRH - αναλόγου, το οποίο δρα απευαισθητοποιώντας τους GnRH υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων του εγκεφάλου με αποτέλεσμα την αναστολή έκκρισης των γοναδοτροπινών και άρα και των στεροειδών του φύλου. Ο ρυθμός εξέλιξης της οστικής ηλικίας επιβραδύνεται όπως και ο ρυθμός της ταχείας σωματικής ανάπτυξης και ως εκ τούτου βελτιώνεται σημαντικά η πρόγνωση για το τελικό ύψος του ασθενούς. Οι

δράσεις αυτές των GnRH - αναλόγων είναι αναστρέψιμες και όταν διακοπεί η θεραπεία, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών αυξάνονται στα φυσιολογικά για την εφηβεία επίπεδα.

Ωστόσο, η θεραπεία οφείλει να είναι εξατομικευμένη για τον κάθε ασθενή και να λαμβάνει υπ' όψιν της διάφορες παραμέτρους, όπως η ταχύτητα εξέλιξης των εφηβικών αλλαγών, η πρόγνωση για το τελικό ύψος του ασθενούς ως ενήλικας, καθώς και θέματα συμπεριφοράς και ψυχολογίας του παιδιού. Διάφορες έρευνες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει ανάγκη θεραπευτικής ιατρικής παρέμβασης σε όλους τους ασθενείς με ιδιοπαθή πρόωμη ήβη, ειδικά όταν δεν υπάρχουν στοιχεία υποθαλαμο - υποφυσιακής γοναδικής ενεργοποίησης ή σημαντικά επιταχυνόμενης οστικής ηλικίας που να εμποδίζει την επίτευξη του τελικού αναμενόμενου ύψους

Επιπροσθέτως, θα ήταν χρήσιμο να αναφέρουμε ότι πολλοί ερευνητές συμπεριλαμβάνουν στα αίτια της πρόωμης ήβης, και την ραγδαία αλλαγή του περιβάλλοντος και της ατμόσφαιρας. Σχετικό άρθρο υπάρχει στο «παράρτημα», στο τέλος της εργασίας.

3.4. ΕΤΕΡΟΦΥΛΗ ΗΒΗ

Η ετερόφυλη ήβη είναι μια πάθηση που παρουσιάζει χαρακτηριστικά ανάπτυξης του αντίθετου φύλου και συμβαίνει κατά την αναμενόμενη ηλικία της φυσιολογικής ήβης.

Το συχνότερο αίτιό της είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) . Η διάγνωση όσο και η αντιμετώπιση της νόσου είναι δύσκολη γιατί το σύνδρομο είναι ετερογενές και πτωχά καθορισμένο.

Γενικότερα οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν ως εξής :

1. Τα πάσχοντα κορίτσια, χωρίς αυτό να είναι απαραίτητο μπορεί να είναι υπέρβαρα,
2. Κάποιες φορές η εμμηναρχή καθυστερεί και ίσως να εμφανιστεί πρωτοπαθής αμηνόρροια,
3. Στα περισσότερα πάσχοντα θήλεα η LH τείνει να είναι ανεβασμένη και η παραγωγή των ανδρογόνων αυξημένη,
4. Σε γυναίκες με ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, τα επίπεδα οιστρονής είναι μεγαλύτερα από τα επίπεδα οιστραδιόλης,

5. Λόγω των φυσιολογικών επιπέδων οιστρογόνων και των αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων, τα πάσχοντα κορίτσια εμφανίζουν σημεία θηλεοποίησης και αρρενοποίησης κατά την εφηβεία. Αυτό είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί το ΣΠΩ από το ΣΥΕ, επειδή στο δεύτερο εμφανίζονται μόνο σημεία αρρενοποίησης κατά την εφηβεία.

4. ΩΟΘΗΚΕΣ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

4.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΩΟΘΗΚΩΝ

Μορφολογικά οι ώριμες ωοθήκες αποτελούν ωοειδείς σχηματισμούς με οζώδη επιφάνεια, μέσων διαστάσεων 2,5 - 4,5 x 2,0 - 2,5 x 1,0 εκ. και βάρους από 5 - 10 g έκαστη, ανάλογα με τη φάση του κύκλου.

Κατά την εμβρυολογική ανάπτυξη της ωοθήκης, αυξάνεται βαθμιαία το βάρος της από 15 - 20 mg περί τον τρίτο εμβρυϊκό μήνα, σε 180 - 200 mg κατά την γέννηση. Για την ωρίμανση αυτή είναι απαραίτητη η παρουσία των γοναδοτροπινών.

Από τη γέννηση μέχρι την εκκίνηση της έμμηνης ρύσης, η αύξηση του βάρους της ωοθήκης συνεχίζεται σταδιακά.

Κατά την βρεφική και παιδική ηλικία, η δραστηριότητα των ωοθηκών είναι συνεχής και το χαρακτηριστικό της είναι η συνεχής ανάπτυξη ωοθυλακίων, η ατρησία και η προοδευτική αύξηση της ποσότητας του στρώματος στη μυελώδη μοίρα. Η εξέλιξη αυτή χαρακτηρίζεται από τη βαθμιαία αύξηση της διαμέτρου των ωοθυλακίων αλλά και του αριθμού των μεγάλων ωοθυλακίων, που οδηγούνται σε ατρησία. Οι μεταβολές αυτές υποδηλώνουν αυξημένη διέγερση των ωοθυλακίων και παραγωγή οιστρογόνων μετά από διέγερση με ενδογενείς γοναδοτροπίνες. Πράγματι, κατά τη φάση αυτή έχει παρατηρηθεί σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης γοναδοτροπινών και οιστραδιόλης στο περιφερικό αίμα.

Μετά την εμμηναρχή, εμφανίζεται για πρώτη φορά η κυκλική ωοθυλακιορρηξία. Αναγκαία προϋπόθεση για την ωρίμανση μετά το στάδιο του πρωτογενούς ωοθυλακίου είναι η διέγερση με γοναδοτροπίνες. Με βάση τις παρατηρήσεις από χορήγηση μετεμμηνοπαυσιακών γοναδοτροπινών, ο χρόνος

που απαιτείται για την ωρίμανση από το πρωτογενές ωοθυλάκιο μέχρι τη ρήξη συνήθως κυμαίνεται από 10 - 12 μέρες. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, ο απομένων σχηματισμός οργανώνεται στο ωχρό σωματίο.

Κατά την εμμηνόπαυση, όταν έχει εξαντληθεί ο αριθμός των διαθέσιμων ωοκυττάρων, η ωοθήκη παρουσιάζει βαθμιαία μεταβολές όπως η ελάττωση σε διαστάσεις και βάρος περίπου στο μισό εκείνου της αναπαραγωγικής ηλικίας, η παρουσία κιτρινωπής χροιάς και η ρυτιδωμένη επιφάνεια.

Όσον αφορά τη λειτουργία της ωοθήκης, η μεγαλύτερη έμφαση σαφώς τοποθετείται στη λειτουργία της ωοθήκης κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής. Σε αυτή τη φάση, η οποία καλύπτει κατά μέσο όρο διάστημα 35 - 40 έτη, το επίκεντρο της ωοθηκικής λειτουργίας είναι η δραστηριότητα των ωοθηλακίων, που εκδηλώνεται με την παραγωγή και διάθεση ωοκυττάρων για γονιμοποίηση και με την έκκριση με κατάλληλο τρόπο στεροειδών ορμονών. Από τις δύο αυτές δραστηριότητες η πιο σημαντική για την αναπαραγωγική φάση είναι η ωοθυλακιορρηξία. Αντιθέτως, η στεροειδογένεση υπάρχει πριν την εμμηναρχή και συνεχίζεται για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την εμμηνόπαυση.

Ύστερα από πολλαπλές μελέτες και πειράματα, έχει παρατηρηθεί ότι πριν την εμμηναρχή, η ωοθηκική λειτουργία είναι ενεργή τόσο με την παραγωγή στεροειδών ορμονών, όσο και με την ωρίμανση των ωοθυλακίων έως κάποιου ορισμένου σημείου. Ενδείξεις που αποδεικνύουν την πρώτη λειτουργία είναι η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών όπως η ανάπτυξη των μαστών, η ωρίμανση των έξω γεννητικών οργάνων, η εμφάνιση γεννητικής τρίχωσης αλλά και η επιτάχυνση της σωματικής ανάπτυξης και του ύψους. Σε περίπτωση απουσίας ή ελλιπούς λειτουργίας των ωοθηκών, οι παραπάνω εκδηλώσεις δεν εμφανίζονται ή είναι περιορισμένες. Το φαινόμενο αυτό καταπολεμάται με εξωγενή χορήγηση στεροειδών του φύλου. Έχει διαπιστωθεί ότι καθώς πλησιάζει η ηλικία της εμμηναρχής, υπάρχει προοδευτική αύξηση της παραγωγής των γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου.

4.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Η εμφάνιση της ωοθυλακιόρρηξιας και του φυσιολογικού εμμηνορυσιακού κύκλου αποτελεί ένα από τα περισσότερα σύνθετα φαινόμενα, που επαναλαμβάνονται ομαλά, με ανωμαλίες ή και εναλλαγές σε όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, και συμβαίνει κάτω από την επίδραση των ωοθηκικών ορμονών σημαίνοντας το τέλος ενός γεννητικού κύκλου κατά τη διάρκεια του οποίου το ενδομήτριο έχει παρουσιάσει μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές. Το φαινόμενο αυτό της εμμηνορρυσίας, εμπλέκει επιμέρους λειτουργίες αλλά και αλληλοεπιδράσεις μεταξύ του υποθαλαμο - υποφυσιακού συμπλέγματος των ωοθηκών και γεννητικής οδού. Οι επιμέρους λειτουργίες και οι αλληλοεπιδράσεις τους παρουσιάζονται με σχηματικό τρόπο και ξεχωριστά, είναι όμως αυτονόητο, ότι αποτελούν ένα τέλεια οργανωμένο και ενιαίο σύστημα, με στενή αλληλεξάρτηση και κοινή τελική αποστολή. Με λίγα λόγια, η έμμηνη ρύση σηματοδοτεί την ολοκλήρωση της ωρίμανσης του αναπαραγωγικού συστήματος.

4.2.1. Φάσεις του φυσιολογικού κύκλου

Ο φυσιολογικός κύκλος χρονικά καθορίζεται από την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας, που επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθορισμένα σε 28 περίπου μέρες. Στην πραγματικότητα, ο κύκλος των 28 ημερών εύχρηστη αφαίρεση και οριοθετεί τις δύο κύριες φάσεις αυτού.

Η παραγωγική φάση (ωοθυλακική), περιλαμβάνει το μισό του κύκλου που ξεκινά με την πρώτη ημέρα της εμμηνορρυσίας και συμπληρώνεται με την ρήξη του θυλακίου. Το κυρίαρχο μέρος της φάσης αποτελεί η ανάπτυξη του ωοθυλακίου και η παραγωγή προοδευτικά αυξανόμενων ποσοτήτων οιστρογόνων, που ασκούν δράση στους ευαίσθητους ιστούς της γεννητικής οδού.

Η εκκριτική ή ωχρινική φάση καταλαμβάνει το δεύτερο χρονικό μέρος του κύκλου από την ημέρα της ωοθυλακιόρρηξιας μέχρι την επόμενη περίοδο. Η απελευθέρωση του ωαρίου και ο σχηματισμός του ωχρού σωματίου χαρακτηρίζουν την εκκριτική φάση, κατά την οποία παράγονται προγεστερόνη και οιστρογόνα, με συνέπεια κατάλληλες μεταβολές στη γεννητική οδό. Η αρχή του τέλους του κύκλου σηματοδοτείται 65 ως 70 ώρες πριν από την εμμηνορρυσία,

ενώ η αρχή του επόμενου κύκλου ίσως να έπρεπε να σηματοδοτείται από τη γρήγορη ελάττωση της έκκρισης προγεστερόνης και οιστρογόνων με την επακόλουθη αύξηση της παραγωγής FSH.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η εμμηνορρυσία αποτελεί το καθυστερημένο, ορατό βιολογικό αποτέλεσμα της έκπτωσης του ωχρού σωματίου, ενώ η διαδικασία ωρίμανσης των ωοθυλακίων, που αποτελεί και την αρχή της διαδικασίας, βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη.

4.3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

4.3.1. Ορμονική έκκριση ωοθηκών

Οι ορμόνες των ωοθηκών χωρίζονται σε τρεις γενικές ομάδες :

- α. Τα στεροειδή του φύλου με κύριους εκπροσώπους τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη και τα ανδρογόνα,
- β. Τα πεπτίδια που αποτελούνται από την ανασταλίνη, τη ρηλαξίνη και διάφορους αυξητικούς παράγοντες,
- γ. Τις προσταγλανδίνες.

Η ενδοκρινική λειτουργία της ωοθήκης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί επειδή οι περισσότερες από τις ωοθηκικές στεροειδείς ορμόνες παράγονται και από τα επινεφρίδια αλλά και από την περιφερική μετατροπή προδρόμων ορμονών, κυρίως στο λιπώδη ιστό. Κατά συνέπεια, ο καθορισμός της σχετικής συμβολής κάθε εκκριτικού διαμερίσματος, είναι σημαντικός όχι μόνο για τον υπολογισμό της σχετικής προέλευσης κάθε στεροειδούς αλλά και για τον εντοπισμό του υπερλειτουργούντος αδένος σε κλινικά σύνδρομα υπερπαραγωγής.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι ορμόνες σύμφωνα με τον τρόπο δράσης τους.

1. Στεροειδείς ορμόνες της ωοθήκης

Η ωοθήκη είναι η κύρια πηγή οιστρογόνων και προγεστερόνης μέχρι την εμμηνόπαυση, ενώ παράλληλα εκκρίνει διάφορες ποσότητες ανδρογόνων. Όλα τα λειτουργικά διαμερίσματα της ωοθήκης, όπως τα ωοθηλάκια και οι περιβάλλουσες σε αυτά στιβάδες, τα κύτταρα του στρώματος και τα κύτταρα της πύλης, εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες. Η ποσότητα και το είδος της εκκριτικής ορμόνης

εξαρτάται από την περίοδο της αναπαραγωγικής ζωής και τη φάση του κύκλου της γυναίκας.

Βιοσύνθεση : Η βιοσυνθετική οδός αλλά και τα ένζυμα και τα οργανύλια που είναι απαραίτητα για τη στεροειδογένεση υπάρχουν στα στεροειδο-παραγωγά κύτταρα της ωοθήκης και είναι ανάλογα με εκείνα των όρχεων και των επινεφριδίων. Η ιδιαιτερότητα της ωοθήκης, που καθορίζει και τη συνθετική της συμπεριφορά οφείλεται στην αυξημένη δράση κάποιων ενζύμων ή στην απουσία άλλων που οδηγούν τον αδένα σε διαφορετική στεροειδοσύνθεση από ότι τα επινεφρίδια ή οι όρχεις.

Έκκριση και μεταφορά : Επειδή για όλα τα ωοθηκικής προέλευσης στεροειδή υπάρχει και επινεφριδική και περιφερική παραγωγή εκ μετατροπής, γι' αυτό δεν μπορεί να καθοριστεί η ακριβής ποσότητα της εκκρινόμενης ορμόνης. Έτσι, για να εκφράσουμε την ποσότητα της παραγωγής των στεροειδών του φύλου χρησιμοποιούμε το ρυθμό έκκρισης (η ποσότητα της ορμόνης που εκκρίνεται από τον αδένα στην κυκλοφορία ανά μονάδα χρόνου), το ρυθμό παραγωγή (ο συνολικός ρυθμός εισόδου μιας νεοπαραγόμενης ορμόνης στην κυκλοφορία), και το ρυθμό μεταβολικής κάθαρσης (ο όγκος του αίματος από τον οποίο απομακρύνεται εντελώς η ορμόνη στη μονάδα του χρόνου). Όπως αναμένεται, για τα στεροειδή που προέρχονται κύρια από το εξελισσόμενο ωοθυλάκιο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές που σχετίζονται με τη φάση του κύκλου.

Μετά από την είσοδο στην κυκλοφορία, τα στεροειδή της ωοθήκης συνδέονται με πρωτεΐνες φορείς του πλάσματος. Τα οιστρογόνα και η τεστοστερόνη συνδέονται με τη συνδετική σφαιρίνη των ορμονών του φύλου (sex hormone binding globuline - SHBG) και την λευκωματίνη.

Η προγεστερόνη συνδέεται σταθερά με την συνδετική σφαιρίνη των κορτικοστεροειδών (cortico - steroid binding globuline - CBG) και χαλαρά με την λευκωματίνη.

Από τα ανδρογόνα, η τεστοστερόνη συνδέεται ισχυρότερα και σε υψηλότερο ποσοστό με την SHBG, ενώ η ελεύθερη μορφή αποτελεί το 2,4% του συνόλου.

Μεταβολισμός στεροειδών φύλου : Το ήπαρ, με την παρουσία των κατάλληλων ενζύμων, αποτελεί το κύριο μέρος μεταβολισμού των στεροειδών του φύλου.

Οιστρογόνα : Η οιστραδιόλη του αίματος κατά την διέλευσή της από το ήπαρ υφίσταται σειρά μεταβολών. Ο μεταβολισμός αυτός ελαττώνει τη βιολογική ισχύ των οιστρογόνων και αυξάνει τη διαλυτότητά τους στο ύδωρ και την απέκκρισή τους από τα νεφρά.

Τα μεταβολικά παράγωγα των οιστρογόνων, αλλά και οι ίδιες οι μητρικές ορμόνες, αποβάλλονται από τη χολή από όπου επαναπορροφούνται σε μεγάλο βαθμό από την κυκλοφορία, διαγράφοντας τον εντεροηπατικό κύκλο. Κατά την απορρόφησή τους από το έντερο, διασπώνται από ένζυμα του εντερικού τοιχώματος. Εξ' άλλου, το μεγαλύτερο μέρος από τα ελεύθερα οιστρογόνα απορροφάται και μόνο ένα μικρό ποσοστό αποβάλλεται με τα κόπρανα.

Προγεστερόνη : Η ορμόνη αυτή ακολουθεί μεταβολικό κύκλο, που επιτελείται κυρίως στο ήπαρ και είναι αρκετά σύνθετος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου 5 με 10 λεπτά. Όπως και με την οιστραδιόλη, η προγεστερόνη λόγω του γρήγορου ηπατικού μεταβολισμού της, δεν έχει βιολογική δράση από το στόματος. Όμως με κατάλληλη τροποποίηση του μορίου, περιορίζεται σημαντικά η ηπατική κάθαρση και γίνεται δυνατή η από του στόματος δράση.

Ανδρογόνα : Τα στεροειδή συντίθενται από την χοληστερόλη. Η χοληστερόλη μετατρέπεται σε πρεγνενολόνη με τη δράση ενζύμου. Η πρεγνενολόνη μετατρέπεται είτε σε προγεστερόνη με τη δράση της 3β - υδροξειστεροειδό - δευδρογενάσης και Δ5,4 ισομεράσης, είτε σε 17^α - υδροξυπρεγνενολόνη με τη δράση της 17 - α - υδροξυλάσης. Η 17 - α - υδροξυπρεγνενολόνη με τη δράση της 17,20 δεσμολάσης μετατρέπεται σε DHEA. Η προγεστερόνη με τη σειρά της μετατρέπεται σε 17 - α - υδροξυπρογεστερόνη με τη δράση της 17 - α - υδροξυλάσης και αυτή σε ανδροστενεδιόνη με τη δράση της 17,20 δεσμολάσης. Η ανδροστενεδιόνη όμως παράγεται κυρίως από τη DHEA με τη δράση της 3β - υδροξειστεροειδό - δευδρογενάσης.

Η ανδροστενεδιόνη μετατρέπεται τοπικά και κυρίως περιφερικά με τη δράση της 17β - υδροξειστεροειδό - δευδρογενάσης σε τεστοστερόνη. Η τεστοστερόνη και η διυδροτεστοστερόνη, η οποία παράγεται από την τεστοστερόνη στους ιστούς στόχους με τη δράση της 5^α - αναγωγάσης, είναι τα πιο ισχυρά ανδρογόνα και εκείνα που αλληλεπιδρούν στα κύτταρα στόχους και τους υποδοχείς των ανδρογόνων.

Βιολογική δράση : **Οιστρογόνα :** Η βιολογική δράση των οιστρογόνων, ασκεί επίδραση στην ανάπτυξη των κυττάρων στόχων των ορμονοευαίσθητων

ιστών και οργάνων, και μεταβολικές δράσεις. Ο κύριος φυσιολογικός ρόλος τους είναι η ανάπτυξη και η διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, καθώς και η συμβολή τους στην αναπαραγωγική διαδικασία. Πιο αναλυτικά, βοηθούν α) στην ανάπτυξη του κόλπου, του τραχήλου και του σώματος της μήτρας και των σαλπίγγων, β) στην ανάπτυξη του ενδομητρίου και του μυομητρίου, γ) στην ανάπτυξη των γαλακτοφόρων πόρων και στρώματος των μαστών, δ) στην ανταπόκριση του οιστρογονοευαίσθητου κέντρου του υποθαλάμου και της υπόφυσης κατά τις μεταβολές των ορμονών της ωοθήκης και του περιφερικού αίματος, ε) στην κατανομή λίπους στους μαστούς και στους γοφούς, στ) στη φυσιολογική δόμηση του δέρματος αλλά και των αγγείων, ζ) στην επιτάχυνση της ανάπτυξης και τελικά στη σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών κατά την εφηβεία αλλά και στην ελάττωση του ρυθμού οστικής απορρόφησης στις ενήλικες γυναίκες, χάρη στην ανταγωνιστική τους δράση επί της παραθορμόνης, η) στην αύξηση των παραγόντων πήξεως II, VII, IX και X του αίματος στο ήπαρ και τέλος, θ) στην κατακράτηση νατρίου και ύδατος σαν συνέπεια της αύξησης ρενίνης και αλδοστερόνης.

Προγεστερόνη : Η βιολογική δράση της προγεστερόνης συνίσταται α) στην μεταβολή του ενδομητρίου από την παραγωγική στην εκκριτική φάση, β) στην ελάττωση της συστατικότητας του μυομητρίου, γ) στην διατήρηση της κύησης, δ) στην ανάπτυξη του επιθηλίου των αδενοκυψελίδων των μαστών καθώς και στην προετοιμασία του αδένου για τη γαλουχία, ε) στην αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, στ) στη διέγερση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την κύηση και ζ) στην αύξηση της απέκκρισης του νατρίου με την ανταγωνιστική της δράση επί της αλδοστερόνης.

Ανδρογόνα : Οι στόχοι δράσεως των ανδρογόνων είναι αρκετοί. Όμως, πιο ευαίσθητος και πιο σημαντικός στόχος δράσης είναι το γεννητικό σύστημα της γυναίκας και οι ιστοί που έχουν άμεση σχέση με τους δευτερογενείς χαρακτήρες του φύλου, για παράδειγμα το δέρμα και κυρίως οι τρίχες και οι σμηγματογόνοι αδένες. Πιο συγκεκριμένα, τα ανδρογόνα, διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων, αυξάνουν τη σύνθεση λιπιδίων, διευκολύνουν τη δράση των πεπτιδικών ορμονών με συνέπεια την αύξηση σμήγματος και τη δημιουργία ακμής.

2. Πεπτίδια ωοθηκικής προέλευσης με παρακρινική και αυτοκρινική δράση

Μια σειρά από σημαντικές δραστηριότητες της ωοθήκης, όπως η μείωση στην εμβρυϊκή ωοθήκη, η άθροιση των πρωτογενών ωοθυλακίων, η επιλογή των προς ωορρηξία ή ατρησία ωοθυλακίων, καθώς και η αναστολή της ανεξέλεγκτης πρώιμης ωρίμανσης, δεν γίνεται να ερμηνευθούν με μεταβολές της συγκέντρωσης και σχέσης των δύο γοναδοτροπινών. Μελέτες έδειξαν ότι στις ωοθήκες παράγεται ένας αριθμός μη στεροειδικών ουσιών, που ασκούν βιολογική δράση στα διάφορα διαμερίσματα των ωοθηκών ή σε άλλα όργανα. Έτσι γεννήθηκε η άποψη ότι κάποιοι τοπικοί παράγοντες ωοθηκικής προέλευσης έχουν την εποπτεία αλλά και την ικανότητα να τροποποιούν την επίδραση των γοναδοτροπινών επί των διαδικασιών αυτών. Επιπλέον, μετά από ανάλυση της ωοθηκικής λειτουργίας βγήκε το συμπέρασμα ότι η αρμονική ρύθμιση της λειτουργίας των κοκκιωδών και των κυττάρων της θήκης, αλλά και οι ρυθμιστικές επιδράσεις των στεροειδών τους εντός της ωοθήκης ασκούνται κατά πάσα πιθανότητα, μέσω μεταβολών στη τοπική τους συγκέντρωση.

Μετά από τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι οι προαναφερθέντες τοπικοί παράγοντες ωοθηκικής προελεύσεως πρέπει αναγκαστικά να ταξινομηθούν σε δράσεις και μηχανισμούς που διαφέρουν από την κλασική έννοια της ενδοκρινικής επικοινωνίας. Εκτός όμως από τον τύπο αυτό επικοινωνίας και επίδρασης, υπάρχουν και ο παρακρινικός (τοπική διάχυση της ορμόνης από τα κύτταρα παραγωγής στα κύτταρα - στόχους) και ο αυτοκρινικός μηχανισμός (αυτορρύθμιση των λειτουργιών ενός κυττάρου μέσω παραγωγής ορμονικής φύσεως ουσιών από το κύτταρο).

Για την περιγραφή των παραγόντων αυτών έχουν χρησιμοποιηθεί όροι, που δεν πληρούν αυστηρά τα κριτήρια ορισμού των ορμονών. Τέτοιοι όροι είναι ρυθμιστικοί ή αυξητικοί παράγοντες, κυβερνίνες και ρυθμιστίνες. Ο αριθμός των παραγόντων που συμπεριλαμβάνονται στους παρακρινικούς και αυτοκρινικούς μηχανισμούς ελέγχου των ωοθηκών είναι μεγάλος και αυξάνει καθημερινά.

Για να συμπεριληφθεί ένας παράγοντας στις κατηγορίες αυτές θα πρέπει α) να παράγεται εντός ωοθήκης, β) να υπάρχουν σχετικοί υποδοχείς στον αδένα και γ) να υπάρχει κάποια βιολογική ανταπόκριση. Κάποιες ρυθμιστικές πρωτεΐνες και η δράση τους, ευθύνονται για τη διέγερση της παραγωγής προσταγλανδινών.

Κύριοι παρακρινικοί - αυτοκρινικοί ρυθμιστές της ωοθηκικής λειτουργίας	
- Αδενοσύνη - πουρίνες	- Αναστολέας της ωχρινοποίησης
- αγγειογόνοι παράγοντες	- αναστολέας ωρίμανσης ωοκυττάρου
- αυξητικός παράγοντας επιδερμίδας	- διεγέρτης της LH
- αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών	- διεγέρτης ωοθηκικής ανάπτυξης
- ρυθμιστικές πρωτεΐνες θυλακίου	- αυξητικοί παράγοντες εκ θρομβοπεταλίων
- παράγοντες σύνδεσης FSH	- ορμόνες εκ της προοπιομελανοκορτινης
- παράγοντες σύνδεσης LH	- ρηλαξίνη - βασοπρεσσίνη
- αυξητικοί παράγοντες ανάλογοι ινσουλίνης	- αγγειοενεργό εντερικό πεπτιδίο
- πεπτιδία ανάλογα LHRH (GnRH)	- στεροειδείς ορμόνες - κατεχολαμίνες

Αδαμόπουλος Δ. «Βασική Ενδοκρινολογία»

3. Πεπτιδία ωοθηκικής προελεύσεως με ενδοκρινική δράση

Αυτά τα πεπτιδία ωοθηκικής προελεύσεως παράγονται στην ωοθήκη. Εκτός από παρακρινική και αυτοκρινική δράση που έχουν, κυρίως λειτουργούν ενδοκρινικά σε κύτταρα - στόχους εκτός της ωοθήκης. Τα πεπτιδία που έχουν ερευνηθεί περισσότερο είναι η ρηλαξίνη και η ανασταλίνη.

Ρηλαξίνη : Η ρηλαξίνη εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο του φυσιολογικού κύκλου και καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης στη γυναίκα. Η αυξημένη παραγωγή της κατά την εγκυμοσύνη προάγεται από την χοριακή γοναδοτροπίνη. Μετά από μετρήσεις έχει διευκρινιστεί ότι η ρηλαξίνη παράγεται και από το ωχρό σωματίο του κύκλου σε μικρές ποσότητες, ενώ έχει ανιχνευθεί και περιτοναϊκό υγρό προερχόμενη προφανώς από το θυλακικό υγρό. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ορμόνη παράγεται και από τα κοκκιώδη κύτταρα κατά την τελική παραγωγική φάση, καθώς επίσης και στο περιφερικό αίμα γυναικών με υπερωορρηξία.

Η ρηλαξίνη βοηθάει στη χαλάρωση του τραχήλου της μη εγκύου αλλά κυρίως της εγκύου γυναίκας, ελαττώνοντας την συσπαστικότητα του μυομητρίου στη μη έγκυο αλλά και στην κύηση και με πιθανή δράση στο ενδομήτριο και κολπικό επιθήλιο. Επιπροσθέτως, χαλαρώνει τους πνευλικούς συνδέσμους, για τη διευκόλυνση της εξόδου του εμβρύου. Τέλος, πιθανολογείται αυξητική

δράση της ορμόνης στο επιθήλιο των γαλακτοφόρων πόρων ανωτέρων θηλαστικών.

Ανασταλίνη : Η ορμόνη αυτή παράγεται στην ωθήκη, κυρίως από τα κοκκιώδη κύτταρα του θυλακίου, πριν από την ωχρινοποίησή τους. Η ανασταλίνη έχει την τάση να προσκολλάται σε πρωτεΐνες μεγαλύτερου μοριακού βάρους.

Η ενδοκρινική της δράση συνίσταται κυρίως στη ρύθμιση της έκκρισης της FSH. Η ανασταλίνη ασκεί κεντρική δράση, πιθανώς στον υποθάλαμο, και σίγουρα στην πρόσθια υπόφυση.

Σε διαταραχές της ωορρηκτικής διαδικασίας του τύπου του συνδρόμου των ωοθηκών (ΣΠΩ) η συγκέντρωση της ανασταλίνης στο θυλακικό υγρό βρέθηκε υψηλότερη απ' ό,τι σε θυλάκια αναλόγου μεγέθους από φυσιολογικές ωοθήκες. Η διαφορά δημιουργήθηκε λόγω του μικρότερου αριθμού κοκκιωδών κυττάρων στα ωοθυλάκια του ΣΠΩ. Η ύπαρξη αυξημένης συγκέντρωσης ανασταλίνης θα μπορούσε να ερμηνεύσει και την υψηλή σχέση LH:FSH στο σύνδρομο αυτό.

4.4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΡΥΣΙΑΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Οι διαταραχές της κανονικής ωοθηκικής λειτουργίας μπορεί να έχουν τη μορφή υπολειτουργίας η οποία με τη σειρά της έχει τη μορφή ατελούς ωχρινικής φάσης, ανωορρηξίας και ελάττωσης της ορμονικής εκκρίσεως.

Ατελής ωχρινική φάση : Η ατελής ωχρινική φάση δεν παρουσιάζει συμπτώματα και συμβαίνει κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της έμμηνης ρύσης και κατά τα έτη πριν την εμμηνόπαυση. Το χαρακτηριστικό της είναι οι βραχύτεροι κύκλοι ή οι κύκλοι περισσοτέρων ημερών.

Ανωορρηξία : Το μόνιμο φαινόμενο της ανωορρηξία οδηγεί σε δυσλειτουργίες της έμμηνης ρύσης. Η περιστασιακή ανωορρηξία κάποιες φορές καταλήγει σε ορισμένους κανονικούς κύκλους ή και σε σειρά κανονικών κύκλων. Οι ανωορρηκτικοί κύκλοι με κανονικότητα ή όχι, είναι συχνό περιστατικό της εφηβείας και της προεμμηνόπαυσιακής περιόδου. Κατά την περίοδο της αναπαραγωγικής ηλικίας σπάνια συμβαίνουν.

Μείωση ορμονικής έκκρισης : Μπορεί να συμβεί μαζί με την ανωορρηξίας, με συνέπεια την μείωση της λειτουργικότητας του ωοθυλακίου. Η αιτιοπαθογένειά της οφείλεται στην ελάττωση των οιστρογόνων. Την χαρακτηρίζει η έλλειψη γονιμότητας και οι διαταραχές του κύκλου.

Συνεπώς, για να είναι φυσιολογικός ένας εμμηνορυσιακός κύκλος, θα πρέπει να έχει προηγηθεί ένα σύνολο υγείων προεμμηνορυσιακών φάσεων. Η ανωμαλία όμως εμφάνισης της έμμηνης ρύσης μπορεί να σημαίνει ίσως διαταραχή της ωοθηκικής λειτουργίας και η αιτιολογία της αναζητείται στους παράγοντες που ρυθμίζουν ή απορυθμίζουν τη λειτουργία της ωοθήκης. Αυτοί οι παράγοντες είναι το Κ.Ν.Σ. και η κεντρική έκκριση, η υποφυσιακή λειτουργία, η ωοθηκική κατάσταση και η ακεραιότητα της γεννητικής οδού. Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν στην αιτιολογική κατάταξη, στη διαγνωστική προσέγγιση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών. Οι διαταραχές αυτές καλούνται και ανωμαλίες του κύκλου και με κοινό χαρακτηριστικό την ανωμαλία της έμμηνης ρύσης οδηγούν στη διερεύνηση και διάγνωση.

Οι μορφές των διαταραχών αυτών μπορεί να είναι α) η αμηνόρροια, β) η ολιγομηνόρροια (αραιομηνόρροια), γ) η υπομηνόρροια, δ) η πολυμηνόρροια και ε) η ανώμαλη (δυσλειτουργική) αιμόρροια από τη μήτρα.

4.5. ΑΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Ο όρος αμηνόρροια υποδηλώνει την έλλειψη ενός φυσιολογικού φαινομένου, δηλαδή της εμμηνορρυσίας, που αποτελεί το τέλος μιας σειράς οργανικών και λειτουργικών αλλαγών ή διαφοροποιήσεων στο ενδομήτριο και στις ωοθήκες. Η έλλειψη όμως της έμμηνης ρύσης δεν σημαίνει αναγκαστικά και απουσία όλων των παραπάνω διαφοροποιήσεων.

4.5.1. Ορισμός

Αμηνόρροια είναι η πλήρης απουσία της εμμηνορυσίας στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας. Χωρίζεται σε δύο είδη : τη φυσιολογική (πριν από την εφηβεία, κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, μετά την εμμηνόπαυση) και την παθολογική αμηνόρροια.

Η παθολογική διακρίνεται σε :

Πρωτοπαθή αμηνόρροια, όταν η έμμηνος ρύση δεν έχει εμφανισθεί μέχρι την ηλικία των 17 χρόνων σε μια γυναίκα με φυσιολογική ανάπτυξη και φυσιολογικούς δευτερογενείς φυσιολογικούς χαρακτήρες, ή μέχρι την ηλικία των 14 ετών, εάν δεν παρατηρούνται φυσιολογική ανάπτυξη και φυσιολογικοί δευτερογενείς φυλετικοί χαρακτήρες. Γενικότερα, η καθυστέρηση της εμμηναρχής μέχρι τα 16 χρόνια δεν χαρακτηρίζεται απαραίτητα ως πρωτοπαθή αμηνόρροια.

Δευτεροπαθή αμηνόρροια, όταν η περίοδος για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών σε μια γυναίκα, που είχε στο παρελθόν φυσιολογικούς κύκλους.

Ψευδής αμηνόρροια (κρυπτομηνόρροια), όταν δε διαφεύγει η εμμηνορυσιακή έκκριση λόγω της παρουσίας κάποιου εμποδίου, όπως η ατρησία του παρθενικού υμένα, ή *αληθής* αμηνόρροια, όταν δεν υπάρχουν εμμηνορυσιακοί κύκλοι.

4.5.2. Αίτια πρωτοπαθούς αμηνόρροιας

Εν συντομία, για να υπάρχουν εμμηνορυσιακοί κύκλοι πρέπει η λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - ωθήκες να είναι φυσιολογική, οι ωθήκες να αντιδρούν στα γοναδοτροπικά ερεθίσματα και να παράγουν την κανονική ποσότητα οιστρογόνων και προγεστερόνης, το ενδομήτριο να αντιδρά στις ωθητικές ορμόνες και τέλος να μην υπάρχει κώλυμα ή διαπλαστική ανωμαλία στον τράχηλο, στον κόλπο ή στον παρθενικό υμένα.

Τα αίτια πρωτοπαθούς αμηνόρροιας είναι :

1. Συγγενείς δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων. Οι δυσπλασίες αυτές μάλλον είναι σπάνιες με ποσοστό 2%. Η παρουσία τους συνήθως αποκλείει κάθε παρουσία εμμηνορυσίας. Αυτές είναι :

α) ατρησία του παρθενικού υμένα : είναι ασυνήθιστο φαινόμενο όπου οι ωθήκες και το ενδομήτριο λειτουργούν φυσιολογικά, αλλά δεν είναι εμφανής η εμμηνορυσιακή έκκριση επειδή το αίμα συγκεντρώνεται στον κόλπο,

β) απλασία του κόλπου και εγκάρσιο κοιλιακό διάφραγμα - ατρησία του τραχήλου,

γ) απλασία ή υποπλασία της μήτρας : συνυπάρχουν το βραχύ περίνεο, η έλλειψη των κολπικών πτυχών, ο μικρός κωνοειδής τράχηλος και ο επίπεδος οπίσθιος κολπικός θόλος - η μήτρα είναι μικρή, κινητή, σε πρόσθια υπέρκαμψη ή οπίσθια κάμψη,

δ) σύνδρομο Rokitansky : αναφέρεται στη συγγενή απουσία κόλπου ή μήτρας ή συνήθως και των δύο.

2. Γενετικές ανωμαλίες και διαταραχές της λειτουργίας των γονάδων.

Πρωτοπαθής αμηνόρροια μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις γενετικών ανωμαλιών και λειτουργικών διαταραχών των ωθηκών. Αυτές είναι :

α) γοναδική δυσγενεσία : οφείλεται σε ανώμαλη ωθηκική διαφοροποίηση και διακρίνεται στην απλή γοναδική δυσγενεσία ή σύνδρομο Turner και στη «μικτή» γοναδική δυσγενεσία ή γοναδική ασυμμετρία - στο σύνδρομο Turner, το άτομο είναι γενετικά θήλυ με θήλυ φαινότυπο, αλλά εμφανίζεται με κοντό ανάστημα και βραχυλαιμία - οι μαστοί δεν αναπτύσσονται, η μήτρα και τα έξω γεννητικά όργανα είναι υποπλαστικά και απουσιάζει η τρίχωση του εφηβαίου και των μασχαλών,

β) αμφίφυλες διαταραχές : θηλυκός ψευδοερμαφροδιτισμός - ορχική θηλεοποίηση,

γ) πρωτοπαθής υπολειτουργία των ωθηκών : παρατηρείται σε περιπτώσεις υποσιτισμού σε εξαντλητικές νόσους και στον υποθυρεοειδισμό.

3. Υποθαλαμικές και υποφυσιακές διαταραχές.

Η αιτία της αμηνόρροιας μπορεί να είναι η υποφυσιακή ανεπάρκεια σε περίπτωση που τα επίπεδα της FSH είναι χαμηλά, όταν υπάρξει θετική αντίδραση στην χορήγηση γοναδοτρόπων ορμονών. Η υποφυσιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι πρωτοπαθής αλλά και δευτεροπαθής. Οι διαταραχές είναι :

α) καθυστέρηση της εμμηναρχής : μπορεί να οφείλεται σε κακή υγιεινή κατάσταση και σε υποσιτισμό, όπως επίσης σε ψυχονευρωτικές διαταραχές - έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση των γοναδοτροπινών,

β) λιπογεννητική δυστροφία (σύνδρομο Froehlich) : χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, νανισμό και γεννητικό παιδισμό, καθώς και καθυστέρηση της εμμηναρχής και αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια,

γ) σύνδρομο Kallmann : αναφέρεται σε υπογοναδοτροπικές γυναίκες με ανωθυλακιορρηξία και αμηνόρροια σε συνδυασμό με ανοσμία. Η GnRH απουσιάζει γι' αυτό δεν ελευθερώνεται οι FSH και LH στην αιματική κυκλοφορία.

4. Διαταραχές επινεφριδικής λειτουργίας. Με πρωτοπαθή αμηνόρροια συνδέεται συνήθως η κλασσική συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων και σπάνια η μετεφηβική συγγενής επινεφριδική υπερπλασία. Η κλασσική μορφή χαρακτηρίζεται από αμηνόρροια και αρρενοποίηση. Οφείλεται σε ανωμαλία της επινεφριδικής λειτουργίας και ειδικότερα σε συγγενή ανεπάρκεια του ενζύμου 21 - υδροξυλάση, που συνεπάγεται την ανεπαρκή έκκριση κορτιζόλης και την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων.

5. Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας. Σπάνια προκαλείται από τον υπερθυρεοειδισμό και συνηθέστερα οδηγεί σε διαταραχές του εμμηνορυσιακού κύκλου, όπως η oligομηνόρροια και η υπομηνόρροια. Η ελάττωση της εμμηνορυσιακής έκκρισης είναι ανάλογη προς τη βαρύτητα της θυρεοτοξίκωσης.

4.5.3. Αίτια δευτεροπαθούς αμηνόρροια

1. Φυσιολογική δευτεροπαθής αμηνόρροια. Είναι αποτέλεσμα κανονικών λειτουργιών της παραγωγικής ζωής της γυναίκας, όπως η λοχεία και η εγκυμοσύνη και η εμμηνόπαυση. Επίσης η δευτεροπαθής αμηνόρροια συναντάται πολλές φορές μετά την εμφάνιση των πρώτων εμμηνορυσιακών κύκλων και λίγο πριν την εμμηνόπαυση.

2. Παθήσεις ή βλάβες της μήτρας. Περιλαμβάνονται επίκτητες ανωμαλίες, κυρίως ιατρογενείς όπως :

α) η απουσία της μήτρας λόγω υστερεκτομής,

β) η κρυπτομηνόρροια : είναι συνήθως τραυματικής ή φλεγμονώδους αιτιολογίας,

γ) παθήσεις ή βλάβες του ενδομητρίου : φυματιώδης ενδομητρίτιδα - πυώδης ενδομητρίτιδα - θεραπευτική ή διαγνωστική απόξεση.

3. Διαταραχές της ωθηκικής λειτουργίας. Οι διαταραχές αυτές κυρίως είναι :

α) το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών : λόγω της ανωθυλακιορρηξίας δημιουργούνται εμμηνορυσιακές διαταραχές και υπογονιμότητα - συνυπάρχουν δασυτριχισμός, ακμή, παχυσαρκία κ.α.,

β) η ωθηκική υπερθήκωση : διάχυτη ωχρινοποίηση του ωθηκικού στρώματος,

γ) το σύνδρομο ανθεκτικών ωοθηκών (σύνδρομο Savage) : χαρακτηρίζεται από ανθεκτική αμηνόρροια στη δοκιμασία των προγεσταγόνων, υπογονιμότητα, υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών ορμονών,

δ) το αρρενοβλάστωμα : σπάνιος όγκος της ωοθήκης - εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας 20 με 30 ετών - χαρακτηρίζεται από ανδρικού τύπου υπερτρίχωση, σμίκρυνση μαστών, μεγέθυνση κλειτορίδας,

ε) την πρόωρη κλιμακτήριο : προκύπτει σε περιπτώσεις ακτινοθεραπείας, χημειοθεραπείας, ωοθηκεκτομής και στην αυτοάνοση ωοθηκική ανεπάρκεια,

στ) οι κακοήθεις όγκοι των ωοθηκών, η πυελική φυματίωση και οι εξαντλητικές νόσοι.

4. Δευτεροπαθείς υποφυσιακές και υποθαλαμικές διαταραχές. Δημιουργούνται σε περιπτώσεις τραύματος στην υπόφυση, εμβολής ή θρόμβωσης μιας των αρτηριών του πρόσθιου λοβού, σε νεοπλασματικές εξεργασίες, αιμορραγίες και σε φλεγμονώδεις εξεργασίες. Επίσης, μπορούν να προκληθούν από ανασταλτικές εγκεφαλικές επιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα συναντούνται στις παρακάτω παθήσεις :

α) υποφυσιακή ανεπάρκεια (σύνδρομο Sheehan) : χαρακτηρίζεται από έκπτωση της λειτουργίας του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και δευτεροπαθή αμηνόρροια λόγω της έκπτωσης της λειτουργίας των περιφερικών αδένων,

β) αδένωμα της υπόφυσης : εκδηλώνεται εκτός από αμηνόρροια, με μεγαλακρία σε περιπτώσεις αυξημένης παραγωγής της αυξητικής ορμόνης, με νόσο Cushing λόγω αυξημένης παραγωγής της ACTH και με γαλακτόρροια σε αυξημένη παραγωγή προλακτίνης,

γ) σύνδρομο Chiari - Fromell : χαρακτηρίζεται από αμηνόρροια, γαλακτόρροια, χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και οιστρογόνων, και ατροφία των έξω γεννητικών οργάνων,

δ) υπερπρολακτιναιμία : είναι το συνηθέστερο υποφυσιακό αίτιο της αμηνόρροιας - σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων - κάποιες φορές συνυπάρχει γαλακτόρροια ή ανωθυλακιορρηξία ή ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου,

ε) υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός : μπορεί να οφείλεται σε απώλεια βάρους, stress, υπερβολική άσκηση, ψευδοκύηση, ψευδεμμηνόπαυση με GnRH ανάλογα και αντισύλληψη αλλά και σε εγχείρηση ή ακτινοβολία του

κρανίου, σε έμφραγμα της υπόφυσης ή σε διηθητικές και χωροκατακτητικές βλάβες,

στ) σύνδρομο κενού τουρκικού εφιππίου : χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και αμηνόρροια - γαλακτόρροια, σε συνδυασμό με υπερπρολακτιναιμία και υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) - συμβαίνει συνήθως σε παχύσαρκες γυναίκες μέσης ηλικίας - οφείλεται σε συγγενή απουσία του διαφράγματος του τουρκικού εφιππίου.

5. Επινεφριδικές διαταραχές.

α) μετεφηβική ή μη κλασσική συγγενής επινεφριδική υπερπλασία (μη κλασσικό επινεφριδιογεννητικό σύνδρομο) : είναι μια μορφή θήλεος ψευδοερμαφροδιτισμού που προκαλείται κατά την αναπαραγωγική ηλικία από υπερπλασία του επινεφριδικού φλοιού,

β) νεοπλασματικό επινεφριδιογεννητικό σύνδρομο : οφείλεται σε ωθητικούς ή επινεφριδιακούς όγκους,

γ) σύνδρομο Cushing : οφείλεται σε βασεόφιλο αδένωμα της υπόφυσης, σε αδένωμα του φλοιού των επινεφριδίων και σε έκτροπη παραγωγή ACTH από όγκο εκτός των επινεφριδίων - χαρακτηρίζεται από «πανσεληνοειδές» προσώπιο και παχυσαρκία, κυρίως στον κορμό, και δευτεροπαθή αμηνόρροια ή ανώμαλους εμμηνορυσιακούς κύκλους - συναντάται υπερπαραγωγή γλυκοκορτικοειδών, κυρίως κορτιζόλης και 17 - κετοστεροειδών,

δ) νόσος του Addison : χαρακτηρίζεται από υπερμελάγχρωση, υπόταση, ανορεξία και αίσθημα κακουχίας - τα επίπεδα της ACTH στο αίμα είναι αυξημένα.

6. Άλλες ενδοκρινικές ανωμαλίες.

α) υπερθυρεοειδισμός : πάθηση του θυρεοειδούς αδένου,

β) υποθυρεοειδισμός : πάθηση του θυρεοειδούς αδένου,

γ) διαβήτης : η αμηνόρροια λόγω διαβήτη μπορεί να θεωρηθεί ως το αποτέλεσμα της επίδρασης της ινσουλινικής ανεπάρκειας στον άξονα υποθάλαμο - υπόφυση, όπως επίσης αναφέρονται ως αίτια οι διαταραχές θρέψης και οι συγκινησιακές διαταραχές,

δ) αυτοάνοση ωθηκική ανεπάρκεια - σύνδρομο αυτοάνοσης πολυαδενικής ενδοκρinoπάθειας.

7. Λήψη ορισμένων φαρμάκων. Ψυχοτρόπα φάρμακα που δεσμεύουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης και προκαλούν υπερπρολακτιναιμία. Αντιύπερτασικά

φάρμακα που μειώνουν τα αποθέματα ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και προκαλούν υπερπρολακτιναιμία.

4.5.4. Διαγνωστική έρευνα στην αμηνόρροια

Η αμηνόρροια είναι ένα μεγάλο «κεφάλαιο» στη ζωή της πάσχουσας γυναίκας. Λόγω της συσχέτισής της με πολλά νοσήματα και σύνδρομα, τις περισσότερες φορές χρειάζεται να καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια έως ότου να βρεθεί ο λόγος για τον οποίο παρουσιάστηκε η αμηνόρροια. Σε κάποιες περιπτώσεις αρκεί η λήψη ιστορικού, η απλή γυναικολογική εξέταση ή η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων για να διαπιστωθεί η ορθή διάγνωση. Άλλες φορές όμως, απαιτείται επιπλέον εξειδικευμένη έρευνα, για να διαπιστωθεί η ύπαρξη διάφορων αιτιολογικών παραγόντων, ανατομικών, ενδοκρινικών, κ.λ.π.

1. Ιστορικό. Κατά τη λήψη του ιστορικού είναι αναγκαίο να ερευνάται η σωματική και ψυχική ανάπτυξη της ασθενούς στην παιδική, προεφηβική και αρχική εφηβική ηλικία, οι τυχόν σεξουαλικές εμπειρίες, ο τρόπος προσαρμογής προς τις εμπειρίες αυτές, καθώς και ο τρόπος αντίδρασης προς τα διάφορα συγκινησιακά προβλήματα, που είχαν ενδεχομένως προκύψει στην περίοδο πριν τη γυναικολογική εξέταση. Οπότε πρέπει να αναζητούνται πληροφορίες που να αναφέρονται στη σχέση της ασθενούς κατά την παιδική ηλικία προς τους γονείς, τους αδελφούς και τις αδελφές της και μεταγενέστερα προς το σύζυγο και τα λοιπά μέρη της νέας οικογένειας. Η διερεύνηση των παραπάνω μπορεί να αποκαλύψει μια ψυχογενή αιτία της πρωτοπαθούς ή και δευτεροπαθούς αμηνόρροιας.

Επίσης, πρέπει να καταγράφεται ο χρόνος εμφάνισης της πρώτης εμμηνορρυσίας και ο τύπος της, η διαχρονική ανάπτυξη των δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών, η λήψη φαρμάκων, κυρίως αντισυλληπτικών και διεγερτικών της έκκρισης της προλακτίνης.

Συμπληρωματικά θα πρέπει να λαμβάνεται ιστορικό διατροφής, ιστορικό ανοσμίας (σύνδρομο Kallman), να συνεκτιμώνται οι καφεοειδείς κηλίδες ή η υπερμελάγχρωση (σύνδρομο Addison), οι ενδείξεις υπερανδρογοναιμίας ή γαλακτόρροιας και τα συμπτώματα από άλλα ενδοκρινολογικά νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης και διαταραχή του θυρεοειδή αδένος.

2. Κλινική εξέταση. Περιλαμβάνει λεπτομερή γυναικολογική και γενική κλινική εξέταση, νευρολογική αξιολόγηση, εκτίμηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών και αναζήτηση των ενδοκρινολογικών στιγμάτων.

3. Εργαστηριακές και παρακλινικές εξετάσεις. Αυτές είναι :

- α) λήψη και κυτταρολογική εξέταση κολπικών επιχρισμάτων,
- β) εξέταση τραχηλικής βλέννας,
- γ) ενδομήτρια βιοψία,
- δ) υπερηχογραφία,
- ε) υστεροσαλπιγγογραφία,
- στ) ακτινογραφία κρανίου/αξονική και μαγνητική τομογραφία κρανίου,
- ζ) λαπαροσκόπηση,
- η) προσδιορισμός καρυότυπου και χρωματοσωματική διερεύνηση,
- θ) δοκιμασία ανοχής γλυκόζης,
- ι) ενδοφλέβια πυελογραφία,
- κ) ορμονικές εργαστηριακές εξετάσεις.

Επίσης :

α) δοκιμασία εγκυμοσύνης : βασίζεται στον προσδιορισμό της hCG στα ούρα - είναι απαραίτητο πριν από κάθε διαγνωστική έρευνα,

β) προσδιορισμός οιστρογόνων ορού αίματος,

γ) προσδιορισμός προλακτίνης ορού αίματος : σε περίπτωση υπερπρολακτιναιμίας είναι αναγκαίο η ασθενής να ελέγχεται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία,

δ) εκτίμηση θυρεοειδικής λειτουργίας : προσδιορισμοί της TSH (thyroid - stimulating hormone), της θυροξίνης (T4) και της τριωδοθυρονίνης (T3) στον ορό του αίματος,

ε) προσδιορισμός γοναδοτρόπων ορμονών (FSH και LH) : τα υψηλά επίπεδα είναι ενδεικτικά ωθηκικής ανεπάρκειας - τα χαμηλά επίπεδα καταγράφονται στην αμηνόρροια υποφυσιακής ή υποθαλαμικής αιτιολογίας,

στ) προσδιορισμός ωθηκικών και επινεφριδικών ανδρογόνων (τεστοστερόνης, DHEA - S, ανδροστενδιόνης και 17 - OH - προγεστερόνης).

4. Ορμονικές δοκιμασίες στη διαγνωστική έρευνα της αμηνόρροιας. Σε περίπτωση που κατά την εξέταση της ασθενούς δε βρέθηκαν εμφανείς παθολογικές ή ανατομικές ανωμαλίες και οι δοκιμασίες της εγκυμοσύνης είναι αρνητικές τότε γίνονται οι παρακάτω δοκιμασίες :

α) δοκιμασία προγεστερόνης : αποτελεί τον πιο πρακτικό τρόπο εκτίμησης της οιστρογονικής κατάστασης και της ακεραιότητας/διαβατότητας του γεννητικού σωλήνα (μήτρας και κόλπου),

β) δοκιμασία με οιστρογόνα - προγεσταγόνα : διερευνάται η περίπτωση παρουσίας ατροφικού «μη αντιδρώντος» ενδομητρίου,

γ) δοκιμασία γοναδοτροπινών : γίνεται σε περιπτώσεις θετικής δοκιμασίας με οιστρογόνα - προγεσταγόνα για να διαχωριστεί το επίπεδο της βλάβης μεταξύ ωοθηκών και υπόφυσης,

δ) δοκιμασία με GnRH : είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ του υποθαλαμικού και του υποφυσιακού υπογοναδισμού με την τεκμηρίωση της επάρκειας της υποφυσιακής λειτουργίας.

4.5.5. Θεραπεία

Η πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια αποτελεί σύμπτωμα μιας γενικής διαταραχής και η θεραπεία τους είναι η ειδική θεραπεία της κατάστασης ή της πάθησης που την προκαλεί. Γενικός κανόνας θεραπείας είναι να θεραπεύεται το αίτιο, με την ταυτόχρονη εξασφάλιση καλύτερων κατά το δυνατό συνθηκών υγείας.

Η θεραπεία μπορεί να είναι συντηρητική ή φαρμακευτική, σε μια μεγάλη ποικιλία ενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών, και χειρουργική για τις ανατομικές ανωμαλίες και τους όγκους. Σε κάποιες περιπτώσεις εφαρμόζεται συνδυασμένη φαρμακευτική και χειρουργική αγωγή.

1. Συντηρητική και φαρμακευτική θεραπεία. Περιπτώσεις :

α) ελαττωμένη θρέψη της ασθενούς : εφαρμογή μέτρων για τη βελτίωση της θρέψης και της υγείας της - αποκατάσταση τυχόν υπάρχουσας αναιμίας - η τροφή της να είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και βιταμίνες και σχετικά φτωχή σε υδατάνθρακες και λίπη,

β) άγχος και συγκινησιακή φόρτιση (stress) : χρειάζεται πληροφόρηση από τον γιατρό σε ότι αφορά τον σκοπό και τον μηχανισμό της εμμηνορρυσίας και η διαβεβαίωση ότι δεν απειλείται η υγεία της και η ευτυχία της - επίσης μπορεί να χορηγηθεί κλομιφαίνη ή γοναδοτροπίνες με την προϋπόθεση οι ωοθήκες να είναι φυσιολογικές,

γ) οιστρογονική στέρηση : είναι απότοκος μιας γεννητικής ανωμαλίας με απουσία ενός χρωμοσώματος X - θεραπεύεται με ορμονικά σκευάσματα σε κυκλικό σχήμα (οιστρογόνο με προγεσταγόνο) με στόχο τη φυλετική τους ωρίμανση,

δ) σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών : η αμηνόρροια μπορεί να διακόπτεται περιοδικά με ένα προγεσταγόνο ή και με αντισυλληπτικά δισκία,

ε) υπερπρολακτιναιμία με γαλακτόρροια : σε αυτή την περίπτωση χορηγείται βρωμοκρυπτίνη και λισουρίδη - θεραπευτική επιλογή αποτελεί και η εγχειρητική διασφηνοειδής εκτομή των μικροαδενωμάτων,

στ) υπερπλασία επινεφριδίων : χορηγείται κορτιζόνη,

ζ) υποθυρεοειδισμός : χορηγείται θυροξίνη,

η) υποφυσιακή ανεπάρκεια ή υποφυσιακή καχεξία : θεραπεύεται με λήψη κορτιζόνης, θυροξίνης και οιστρογόνων - επιπλέον με γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες και βιταμίνες,

θ) υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός : με περιορισμό της άσκησης του άγχους και του βάρους - με GnRH ή με εξωγενή χρήση γοναδοτροπινών μαζί με κίτρινη κλομιφαίνη στην επιθυμία της εγκυμοσύνης, αλλιώς με οιστρογόνα.

2. Χειρουργική θεραπεία. Οι περιπτώσεις είναι τρεις :

α) εξαίρεση του όγκου : γίνεται στο αρρενοβλάστωμα, στη λιπογεννητική δυστροφία, στο σύνδρομο Cushing, στο επινεφριδιογεννητικό σύνδρομο και στο υποφυσιακό μικροαδένωμα,

β) εγχειρητική αποκατάσταση συγγενών ανωμαλιών : εφαρμόζεται στην ατρησία του παρθενικού υμένα και στο εγκάρσιο διάφραγμα του κόλπου,

γ) λύση των ενδομήτριων συμφύσεων : είναι θεραπεία εκλογής για τις γυναίκες που θέλουν να τεκνοποιήσουν.

3. Ορμονικά θεραπευτικά σχήματα στην πρωτοπαθή αμηνόρροια. Εάν από τη γυναικολογική και γενική εξέταση δεν βρεθεί κάποιο οργανικό αίτιο που να δικαιολογεί την αμηνόρροια, τότε καταφεύγουμε στην εφαρμογή ορμονικών δοκιμασιών και ορμονικών προσδιορισμών. Κατά συνέπεια εφαρμόζονται οι παρακάτω θεραπείες :

α) θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα : (1) συνεχής θεραπεία με οιστρογόνα - (2) κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα - εφαρμόζονται σε θετική δοκιμασία προγεστερόνης, σε αρνητική δοκιμασία γοναδοτροπινών και σε άρρωστες με ορχική θηλεοποίηση,

β) θεραπεία με γοναδοτρόπες ορμόνες σε θετική δοκιμασία γοναδοτροπινών : εφαρμόζεται στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, στο σύνδρομο Kallmann και στο σύνδρομο Sheehan,

γ) θεραπεία με θυρεοειδικά σκευάσματα και κορτιζόνη : τα θυρεοειδικά σκευάσματα χορηγούνται σε υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό μεταιχμίου και στον κλινικό υποθυρεοειδισμό - η θεραπεία με κορτιζόνη χορηγείται στο επινεφρίδιο - γεννητικό σύνδρομο.

4. Ορμονικά θεραπευτικά σχήματα στη δευτεροπαθή αμηνόρροια.

α) Η θεραπεία του ΣΠΩ : είναι φαρμακευτική και ενίοτε χειρουργική (θα γίνει εκτενής αναφορά στο επόμενο κεφάλαιο),

β) Η θεραπεία του πρόωρου κλιμακτηρίου : χορήγηση οιστρογόνων.

4.6. ΟΛΙΓΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ (ΑΡΑΙΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ)

4.6.1. Ορισμός

Με τον όρο ολιγομηνόρροια ή αραιομηνόρροια εννοείται η σημαντική αύξηση της διάρκειας των εμμηνορρυσιακών κύκλων και επομένως η εμφάνιση της εμμηνορρυσίας σε αραιά χρονικά διαστήματα. Κάποιες φορές συνοδεύεται από κανονική ωορρηξία και κανονική εκκριτική φάση και κάποιες άλλες υπάρχει απλή επιμήκυνση της πρώτης φάσης του κύκλου. Επίσης μπορεί να αποτελεί προστάδιο μόνιμης διακοπής της έμμηνης ρύσης, δηλαδή δευτεροπαθή αμηνόρροια. Όταν η αραιομηνόρροια διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες ισοδυναμεί με δευτεροπαθή αμηνόρροια. Η αραιομηνόρροια συναντάται και σε γυναίκες που βρίσκονται λίγο πριν την εμμηνόπαυση.

Εάν η αραιομηνόρροια εγκατασταθεί από τις πρώτες εμμηνορρυσίες, τότε είναι δυνατόν να είναι πρωτοπαθής. Εάν όμως παρουσιαστεί μετά από κανονικούς κύκλους, τότε είναι δευτεροπαθής. Η υπερτρίχωση είναι κλινικό σύμπτωμα το οποίο συνοδεύει τις αραιομηνόρροιες αυτές.

4.6.2. Αιτιολογία

Η αιτιολογία της oligομηνόρροιας μοιάζει σε πολλές περιπτώσεις με αυτή της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι από τα συχνότερα αίτια, στο οποίο είναι αφιερωμένο το δεύτερο κεφάλαιο.

4.6.3. Θεραπεία

Η θεραπεία της αραιομηνόρροιας είναι αιτιολογική. Εάν τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι ικανοποιητικά, τότε γίνεται κυκλική χορήγηση προγεστερονοειδούς. Όταν συνοδεύεται από χαρακτηριστικά συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, τότε συνιστώνται αντισυλληπτικά, προκειμένου να γίνει αναστολή των γοναδοτροφινών και να σταματήσει η συνεχής διέγερση των ωοθηκών από την LH καθώς και η ιστολογική τους αλλοίωση. Στην περίπτωση επιθυμίας εγκυμοσύνης χορηγείται κλομιφαίνη.

4.7. ΥΠΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

4.7.1. Ορισμός

Η υπομηνόρροια είναι η σημαντική ελάττωση της ποσότητας του αποβαλλόμενου αίματος στη διάρκεια της εμμηνορρυσίας, όταν η τελευταία επέρχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται μια σημαντική ελάττωση, μικρότερη των δύο ημερών. Κάποιες φορές συνυπάρχει με την αραιομηνόρροια και με τη δυσμηνόρροια και άλλες φορές είναι προπομπός της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας.

4.7.2. Αιτιολογία

Η αιτιολογία της υπομηνόρροιας δεν είναι εύκολη υπόθεση. Συνήθως είναι αποτέλεσμα ενδοκρινικών διαταραχών που προέρχονται από σχετική ωοθηκική ανεπάρκεια, στην οποία οφείλεται επίσης και η αραιομηνόρροια. Στην περίπτωση αυτή οι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι μετατρέπονται σε παροδική υπογο-

νιμότητα. Κάποιες φορές, αλλά σπανιότερα, η υπομηνόρροια οφείλεται σε επιγενή βλάβη του ενδομητρίου.

4.7.3. Θεραπεία

Η εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής κρίνεται σκόπιμη όταν η υπομηνόρροια συνυπάρχει με αραιομηνόρροια ή δυσμηνόρροια. Σε αυτήν την κατάσταση αναζητούνται τα αίτια των άλλων διαταραχών, τα οποία θεραπεύονται ανάλογα.

4.8. ΠΟΛΥΜΗΝΟΡΡΟΙΑ (ΣΥΧΝΟΜΗΝΟΡΡΟΙΑ)

4.8.1. Ορισμός

Η πολυμηνόρροια είναι μία διαταραχή κατά την οποία η έμμηνη ρύση παρουσιάζεται στην ασθενή σε διάρκεια μικρότερη των 25 ημερών του κανονικού κύκλου. Τις περισσότερες φορές, η διάρκεια του κύκλου είναι σταθερή από κύκλο σε κύκλο, ενώ σπανιότερα παρουσιάζεται μεμονωμένα σε μια σειρά φυσιολογικών κύκλων.

4.8.2. Αιτιολογία

Η πιο συχνή αιτιολογία είναι η υποθαλαμική ανωθυλακιορρηξία η οποία προκαλεί πρόβλημα γονιμότητας και εμφανίζεται σε φυσιολογικές γυναίκες στην αρχή της εφηβικής ηλικίας, λίγο μετά την εμμηναρχή και κατά την προεμμηνοπαυσιακή φάση του κλιμακτηρίου. Η έμμηνος ρύση λοιπόν, αποτελεί αιμόρροια από διακοπή ή ορμονική αναστολή, που δημιουργείται λόγω της περιοδικής πτώσης της πυκνότητας των οιστρογόνων στο αίμα από την ανωθυλακιορρηξία.

Επίσης η συχνομηνόρροια μπορεί να παρουσιαστεί σε γυναίκες με ωθυλακιορρηκτικούς κύκλους και να οφείλεται στη βράχυνση της παραγωγικής ή και της εκκριτικής φάσης του κύκλου. Στην πρώτη περίπτωση επέρχεται πρόωρη ωρίμανση του/των ωθυλακίου/ων, πρόωρη ωθυλακιορρηξία και συνεπώς βράχυνση της παραγωγικής φάσης. Στη δεύτερη, επέρχεται πρόωρη

εκφύλιση του ωχρού σωματίου και κατά συνέπεια βράχυνση της εκκριτικής φάσης. Οπότε προκύπτει πρόβλημα γονιμότητας.

Τέλος υπάρχουν τα ενδεχόμενα ύπαρξης πολυμηνόρροιας λόγω πυελικής νόσου, διαταραχών σε άλλους ενδοκρινείς αδένες (π.χ. θυρεοειδής) και ύπαρξη ψευδούς πολυμηνόρροιας σε περιπτώσεις που παρεμβάλλεται διάμεση αιμόρροια κατά το χρόνο της ωοθυλακιορρηξίας.

4.8.3. Θεραπεία

Η θεραπεία της πολυμηνόρροιας είναι αναγκαία μόνο όταν συνυπάρχει με υπογονιμότητα. Εάν διαπιστωθεί ύπαρξη πυελικής βλάβης, τότε η θεραπεία στρέφεται προς αυτήν την κατεύθυνση. Όταν η υπογονιμότητα δεν οφείλεται σε έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας, πρέπει να προσδιορίζεται ποια από τις δύο φάσεις του καταμήνιου κύκλου είναι μικρότερη. Έτσι, αν είναι μικρότερη η παραγωγική φάση, τότε οι συνουσίες θα πρέπει να γίνονται περισσότερες φορές κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας, η οποία συμβαίνει πιο νωρίς, πριν ακόμα τελειώσει η έμμηνη ρύση. Αν είναι βραχύτερη η εκκριτική φάση, τότε χορηγούνται προγεσταγόνα ή hCG.

4.9. ΑΝΩΜΑΛΗ (ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ) ΑΙΜΟΡΡΟΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΡΑ (υπερμηνόρροια, μηνορραγία, μητρορραγία - μηνομητρορραγία)

4.9.1. Ορισμοί

Η ανώμαλη αιμόρροια από τη μήτρα διακρίνεται σε :

Υπερμηνόρροια : είναι η αύξηση της ποσότητας του αποβαλλόμενου αίματος στην εμμηνορρυσία σε φυσιολογικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους.

Μηνορραγία : είναι η αύξηση της διάρκειας της εμμηνορρυσίας σε φυσιολογικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους. Η μηνορραγία συνυπάρχει συνήθως με την πολυμηνόρροια και σπανιότερα με την ολιγομηνόρροια.

Μητρορραγία : είναι η άτυπη αιμόρροια από τα γεννητικά όργανα, που εμφανίζεται στο ενδιάμεσο δύο φυσιολογικών εμμηνορρυσιών.

Μηνομητρορραγία : είναι ένας μικτός όρος με τον οποίο υποδηλώνεται η χρονικά παρατεταμένη εμμηνορρυσία (μηνορραγία), που την διαδέχεται (μετά

από μικρή διακοπή) νέα διάμεση μεταξύ των περιόδων άτυπη αιμόρροια από τα γεννητικά όργανα.

4.9.2. Αιτιολογία

Υπάρχουν διάφορα οργανικά και μη οργανικά αίτια που προκαλούν την ανώμαλη αιμόρροια από τη μήτρα. Τα οργανικά αίτια περιλαμβάνουν συστηματικά νοσήματα ή παθήσεις του γεννητικού σωλήνα, ενώ τα μη οργανικά περιλαμβάνουν κυρίως ενδοκρινικές διαταραχές.

1. Παθολογικές καταστάσεις ή νοσήματα στη μικρή πύελο. Αυτά είναι :

α) ορμονοπαραγωγοί όγκοι : οι κοκκιοστρωματικοί όγκοι και τα αρρενοβλαστώματα,

β) πυελική φλεγμονώδης νόσος : προκαλεί συμφόρηση των έσω γεννητικών οργάνων οπότε επηρεάζεται η ωοθηκική λειτουργία,

γ) ενδομητρίωση : η αιμορραγία οφείλεται σε ωοθηκική δυσλειτουργία λόγω της πάθησης.

2. Παθήσεις του σώματος της μήτρας.

α) παθήσεις του ενδομητρίου : οξείες φλεγμονές - ενδομήτρια σπειράματα - ενδομήτριοι πολύποδες - υπερπλασία του ενδομητρίου - υποβλεννογόνια ινομύματα,

β) παθήσεις του μυομητρίου : ινομύματα - χρόνια υποπαλινδρόμηση της μήτρας - αδενομύωση - ανώμαλες θέσεις της μήτρας.

3. Παθήσεις του τραχήλου της μήτρας.

α) καρκίνος του τραχήλου της μήτρας,

β) πολύποδες του τραχήλου.

4. Συστηματικά νοσήματα.

α) παθήσεις του αίματος : η αιμόρροια που προκαλείται, οφείλεται σε διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος και είναι συνήθως μεγάλη και άτυπη, καθώς επίσης οφείλεται και στη συνύπαρξη άλλων διαταραχών ή στην επίδραση φαρμάκων,

β) ηπατική νόσος : ελαττώνει την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει τα οιστρογόνα - ελαττώνει την παραγωγή ινωδογόνου και των ηπατικής προέλευσης παραγόντων πήξης,

γ) νεφρική ανεπάρκεια : διακόπτει την ομαλή ενδοκρινική ρύθμιση του εμμηνορρυσιακού κύκλου,

δ) παχυσαρκία : αυξημένη περιφερική μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη,

ε) ενδοκρινικά νοσήματα : σακχαρώδης διαβήτης - δυσλειτουργία θυρεοειδούς - παθήσεις επινεφριδίων - αυξημένα επίπεδα προλακτίνης.

5. Λειτουργικές διαταραχές.

α) στην εφηβική ηλικία : ανωοθυλακιόρρηξια - αναστολή γοναδοτροπικής λειτουργίας - μερική έκπτωση παραγωγής οιστρογόνων

β) κατά την αναπαραγωγική ηλικία : ανεπάρκεια ωχρού σωματίου - επίμονο ωχρό σωματίο - ανωοθυλακιόρρηκτική υπερμηνόρροια

γ) κατά την κλιμακτηριακή ηλικία : υπομηνόρροια - ολιγομηνόρροια - πολυμηνόρροια ή υπερμηνόρροια

6. Ψυχικές διαταραχές. Ψυχικό stress «ψυχογενής μηνορραγία».

4.9.3. Διάγνωση

Η διάγνωση σε όλες τις περιπτώσεις της ανώμαλης αιμόρροιας από τα γεννητικά όργανα γίνεται με τον εξής τρόπο :

1. Ιστορικό. Διερευνούνται τα νοσήματα και οι διαταραχές, καθώς και οι διαταραχές που σχετίζονται με την παρούσα ανωμαλία. Καταγράφεται η ηλικία της πρώτης έμμηνης ρύσης, η διάρκεια του κύκλου, η διάρκεια της εμμηνορρυσίας και οι διακυμάνσεις της όπως επίσης και η φύση των εμμηνορρυσιακών διαταραχών που ίσως να είχαν προκύψει παλαιότερα. Προσδιορίζεται η ποσότητα του αποβαλλόμενου αίματος και γίνεται σύγκριση με τις προηγούμενες εμμηνορρυσίες.

2. Γυναικολογική εξέταση. Διεξάγεται προκειμένου να εντοπισθούν παθήσεις του αιδοίου, της μήτρας, του κόλπου και των ωοθηκών.

3. Εργαστηριακή έρευνα. Περιλαμβάνει προσδιορισμό :

α) του αιματοκρίτη, του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων

β) του αριθμού των αιμοπεταλίων, των παραγόντων πήξης II, V, VII, XI και του χρόνου ροής και πήξης

γ) των επιπέδων της hCG (για πιθανή εγκυμοσύνη)

δ) της προλακτίνης, της τεστοστερόνης και της DHEA - S

4. Υπερηχογραφία. Με την κοιλιακή υπερηχογραφία είναι εφικτός ο προσδιορισμός του μεγέθους και της εντόπισης των ινομυωμάτων, των πολυπόδων της κοιλότητας της μήτρας, των υπολειμμάτων του πλακούντα και του πάχους του ενδομητρίου αν υπάρχει υπερπλασία.

5. Υστεροσκόπηση και βιοψία ενδομητρίου. Με την υστεροσκόπηση γίνεται επισκόπηση της κοιλότητας της μήτρας και με τη βιοψία αξιολόγηση της ιστολογικής εικόνας του ενδομητρίου.

4.9.4. Θεραπεία

Η θεραπεία έχει ως στόχο την άρση των τοπικών αιτιών, τη θεραπεία των γενικών νοσημάτων και τον έλεγχο της αιμορραγίας έως ότου να τεθεί οριστική διάγνωση του προβλήματος. Τα θεραπευτικά σχήματα είναι :

1. Θεραπεία της αναιμίας. Χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν σίδηρο, βιταμίνη B12 και φυλλικό οξύ, την κατάλληλη διαίτα και κατάκλιση.

2. Φαρμακευτική αγωγή. Με :

α) κορτικοστεροειδή : για ταχεία μείωση της κυτταρικής και εξιδρωματικής διήθησης στα εξαρτήματα και τα παραμήτρια,

β) αντιβιοτικά και αντιφλεγμονώδη : για την εξάλειψη των φλεγμονών στη μικρή πύελο - για την αποκάλυψη τυχόν συνυπαρχόντων παθήσεων,

γ) μητροσυσταλτικά : μετά από διαγνωστική θεραπευτική απόξεση ενδομητρίου,

δ) θυρεοειδικά σκευάσματα : σε περιπτώσεις κλινικού υποθυρεοειδισμού.

3. Θεραπεία με ωθητικές στεροειδείς ορμόνες. Επιδιώκεται η κατάπαυση της αιμορραγίας.

α) θεραπεία με οιστρογόνα,

β) κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα,

γ) θεραπεία με προγεστερόνη/προγεσταγόνα,

δ) GnRH - ανάλογα και κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα.

5. Χειρουργική θεραπεία. Επιλέγεται σε περιπτώσεις που αποτυγχάνει η φαρμακευτική αγωγή και η υγεία της ασθενούς χειροτερεύει.

α) διαγνωστική και θεραπευτική απόξεση : στοχεύει στην απομάκρυνση του υπερπλαστικού ενδομητρίου και στον έλεγχο της αιμορραγίας,

β) υστεροσκόπηση,

γ) μέθοδοι εξάλειψης ή καταστροφής του ενδομητρίου : επιλέγονται σε επίμονες ανωοθυλακιορρηκτικές αιμόρροιες από τη μήτρα και σε υποβλεννογόνια ινομυώματα,

δ) ολική υστερεκτομή : διενεργείται σε παθήσεις στη μικρή πύελο αλλά και ως τελική λύση σε επίμονες αιμορραγίες χωρίς εμφανή παθολογικά ευρήματα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ (ΣΠΩ)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome - PCOS, polycystic ovary disease - PCOD) είναι μία νόσος αρκετά συνηθισμένη στις μέρες μας, που προσβάλλει πολλές νεαρές γυναίκες κατά την εφηβεία. Αν και είναι τόσο συχνό φαινόμενο, δεν μπορούμε με σιγουριά να δώσουμε έναν σαφή ορισμό, μολονότι η διάγνωσή του τίθεται κάθε μέρα από γιατρούς σε όλο τον κόσμο.

Το 1936 οι Stein και Leventhal υποστήριξαν ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, υπερτρίχωση, ανωοθυλακιορρηξία και διογκωμένες λευκωπές σαν μπίλιες μπιλιάρδου ωοθήκες.

Σήμερα αν κάποιος επέμενε μόνο στα ευρήματα αυτά, οι περισσότερες γυναίκες με ΣΠΩ θα διέφευγαν τη διάγνωση και τη σωστή θεραπεία του. Τα συμπτώματα του ΣΠΩ διακρίνονται άλλοτε εντονότερα και άλλοτε πιο ήπια ανάλογα με τις εντάσεις της υπερανδρογοναιμίας που παρουσιάζει η κάθε ασθενής. Τα συμπτώματα αυτά είναι :

διαταραχές του κύκλου, στειρότητα, δασυτριχισμός, παχυσαρκία, ακμή σμηγματόρροια και άλλες λιγότερο



Εικόνα 2.1. Τμήμα κάτω κοιλίας σε γυναίκα με ακμή. Δασυτριχισμός και στην περιοχή της κοιλιάς μα αιτία το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

υψηλές συγκεντρώσεις ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) με αποτέλεσμα υπερπαραγωγή ωθηκικών ανδρογόνων και αυξημένη παραγωγή οιστρονης, έμμεσα από περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων. Λόγω της παρατεταμένης διέγερσης με LH, σχηματίζεται η διαφορετική μορφολογική εικόνα των ωθηκών, ενώ οι βιολογικές εκδηλώσεις από την υπερπαραγωγή ανδρογόνων εμφανίζονται σε διάφορα όργανα και συστήματα, με ιδιαίτερο αποδέκτη το δέρμα.

Η κατάταξη των κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών ανάλογα με τη συχνότητά τους είναι η εξής : στείρωση, δασυτριχισμός, ακμή, αραιομηνόρροια, δευτεροπαθής αμηνόρροια, παχυσαρκία, λειτουργική αιμορραγία, δυσμηνόρροια και αρρενοποίηση.

Η συχνότητα του συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό δεν είναι δυνατόν να υπολογισθεί. Ωστόσο υπολογίζεται ότι 5 -10% των γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών. Από παλαιότερη έρευνα (1987), στα εξωτερικά ιατρεία του Μαιευτηρίου «Αλεξάνδρα», τα ποσοστά των γυναικών που είχαν προσέλθει με πρόβλημα στειρότητας και διαγνώσθηκε ΣΠΩ, ήταν 4,2%. Από τις γυναίκες που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία αναπαραγωγικής ενδοκρινολογίας, με προβλήματα κυρίως διαταραχών του κύκλου, υπερτριχώσεως και παχυσαρκίας, στο 17% διαγνώσθηκε ΣΠΩ.

Τα απαραίτητα κριτήρια για τον καθορισμό του ΣΠΩ είναι:

- α) *η μορφομετρική αναγνώριση*, δηλαδή η μορφή των ωθηκών της ασθενούς σε σχέση με το φυσιολογικό μέγεθος μιας ωθήκης. Στο ΣΠΩ έχουμε μεγαλύτερο μέγεθος ωθηκών.
- β) *η ιστολογική εικόνα*, δηλαδή στο φαινόμενο του ΣΠΩ οι ωθήκες πιθανώς παρουσιάζονται διογκωμένες, με λεία, στιλπνή, λευκωπή χροιά και περιέχουν πολλαπλές κύστες ωθυλακίων. Συχνά παρατηρείται πάχυνση της ινώδους κάψας, της κοκκιώδους στιβάδας και της έσω και έξω θήκης του ωθυλακίου.
- γ) *η ενδοκρινική δραστηριότητα*, δηλαδή το ΣΠΩ παρουσιάζει εκκριτικές απόκλεισεις από το σύνθετες, της LH και της FSH, των ανδρογόνων και των μεταβολιτών τους, και της συνδετικής τους σφαιρίνης, των οιστρογόνων και της προλακτίνης.

2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το χαρακτηριστικό του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας που πρέπει να σημειωθεί και να τονιστεί είναι η έλλειψη σταθερότητας. Όλα είναι ρευστά και συνεχώς διαφοροποιούμενα μορφολογικά, βιοχημικά και λειτουργικά.

Ο γυναικείος γεννητικός κύκλος είναι ένα δυναμικό μηνιαίο σύστημα, που περιλαμβάνει μηχανισμούς με λεπτές διακυμάνσεις που λαμβάνουν χώρα ανά πάσα στιγμή.

Έτσι οι συνεχείς διαφοροποιήσεις στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας είναι η υγιής κατάσταση που οδηγεί σε ωοθηλακιορρηξία.

Όταν το γεννητικό σύστημα, για κάποιους λόγους, σταματήσει να παρουσιάζει συνεχείς και επαναλαμβανόμενες διαφοροποιήσεις και γίνει μια σταθερή κατάσταση, με παράλληλη παύση των λεπτών δυναμικών ισορροπιών, εμφανίζεται η ανωοθηλακιορρηξία.

Τα αίτια μπορεί να είναι κεντρικά ή περιφερικά. Τα περιφερικά αίτια, δηλαδή οι αλληλεπιδράσεις των ορμονών, ο μεταβολισμός τους και η εξωαδενική παραγωγή τους σαν γενεσιουργοί παράγοντες ανωοθηλακιορρηξίας, θα συζητηθούν σ' αυτό το κεφάλαιο.

Ας ξαναθυμηθούμε περιληπτικά τα βασικά γεγονότα του γεννητικού κύκλου της γυναίκας, για να κατανοήσουμε τα παραπάνω.

Παράλληλα με την εκφύλιση του ωχρού σωματίου λαμβάνει χώρα και η ελάττωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης.

Με την ελάττωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης αίρεται και η γνωστή κεντρική κατασταλτική τους δράση στην έκκριση των γοναδοτροπινών LH και FSH.

Έτσι λοιπόν το πρώτο γεγονός του νέου κύκλου είναι η αύξηση της FSH λίγο πριν από την έναρξη της περιόδου. Η FSH, αυτή την περίοδο, θα ωθήσει σε παραπάνω ωρίμανση μια ομάδα ωοθυλακίων, προκαλώντας την εμφάνιση αρωματοποιού συστήματος στα κοκκώδη κύτταρα.

Με αυτό τον τρόπο αρχίζει η αρωματοποίηση των ανδρογόνων, που παράγονται από τα κύτταρα της θήκης κάτω από την επίδραση της LH.

Τοπικά τα οιστρογόνα προκαλούν μιτωτική δραστηριότητα στα κοκκώδη κύτταρα, τα οποία αφού πολλαπλασιαστούν αυξάνουν τους υποδοχείς της FSH* οπότε την αρωματοποιό ικανότητα και επομένως την αύξηση της ίδιας της παραγωγής τους από τα κοκκώδη κύτταρα.

Τα οιστρογόνα θα κυριαρχήσουν στο μικροπεριβάλλον του ωοθυλακίου που πρόκειται να κάνει ωοθυλακιορρηξία. Στα άλλα τείνοντα προς ωρίμανση ωοθυλάκια θα κυριαρχήσουν τα ανδρογόνα και θα οδηγηθούν σε ατρησία.

Εκείνο λοιπόν το ωοθυλάκιο που θα καταφέρει να μετατρέψει το ανδρογονικό μικροπεριβάλλον του σε οιστρογονικό θα γίνει το κυρίαρχο ωοθυλάκιο του συγκεκριμένου κύκλου και στη συνέχεια θα κάνει ωοθυλακιορρηξία.

Η ωοθυλακιορρηξία θα είναι επιτυχής, όταν τα οιστρογόνα περάσουν στο επίπεδο των 300 pg/ml** και παραμείνουν στα επίπεδα αυτά για περίπου 50 ώρες. Στο διάστημα αυτό τα αυξημένα οιστρογόνα θα ευαισθητοποιήσουν την υπόφυση στη γοναδοτροπική εκλυτική ορμόνη GnRH και θα προκαλέσουν απελευθέρωση των αποθηκευμένων γοναδοτροπινών. Έτσι οι γοναδοτροπίνες LH και FSH θα κάνουν την ωοθυλακιορρηκτική αιχμή του μέσου κύκλου.

Μετά την ωοθυλακιορρηξία και την έξοδο του ωαρίου, το ραγέν ωοθυλάκιο θα μετατραπεί σε ωχρο σωματίο το οποίο, αν δεν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, θα εκφυλιστεί σε 14 περίπου μέρες. Με την εκφύλιση του ωχρού σωματίου τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη πέφτουν σε χαμηλά επίπεδα, επιτρέποντας έτσι πάλι την έναρξη εκκρίσεως των γοναδοτροπινών, για να λάβει χώρα ένας καινούργιος κύκλος πάλι με την αυξημένη FSH, που δρα στα κοκκώδη κύτταρα και την LH που δρα στα κύτταρα της θήκης.

Στην περίπτωση όμως που τα οιστρογόνα παραμείνουν σε υψηλά επίπεδα, δε θα γίνει η άρση της κατασταλτικής τους δράσεως στο κέντρο και δε θα λάβει χώρα, η απαραίτητη για την ωρίμανση των ωοθυλακίων, αύξηση της FSH.

*Οι υποδοχείς της FSH στις μεμβράνες των κοκκωδών κυττάρων αυξάνουν, τόσο κάτω από τη δράση της ίδιας της FSH, όσο και από τη συνεργική δράση της με τα οιστρογόνα. Επί πλέον τα οιστρογόνα προκαλώντας μιτωτική διαίρεση των κοκκωδών κυττάρων, προκαλούν περαιτέρω αύξηση των υποδοχέων της FSH, γιατί κάθε νέο κύτταρο έχει δικούς του υποδοχείς: περισσότερα κοκκώδη κύτταρα λοιπόν, περισσότεροι υποδοχείς.

**Η τιμή της 17β-οιστραδιόλης που θα προκαλέσει τις διαδικασίες που θα οδηγήσουν στην ωοθυλακιορρηξία εξαρτάται από τα δεδομένα του κάθε εργαστηρίου. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τιμές από 150 pg/ml μέχρι 300 pg/ml.

Δηλαδή αν τα οιστρογόνα είναι αυξημένα σε κρίσιμες περιόδους για τη γεννητική λειτουργία, δε θα γίνονται οι διακυμάνσεις των γοναδοτροπινών που είναι απαραίτητες για την ωοθυλακική ωρίμανση και ωοθυλακιορρηξία. Στη γνώση αυτή στηρίζεται η δράση των από του στόματος συνδυασμένων αντισυλληπτικών.

Με τη σειρά τους τα ανδρογόνα, αν είναι αυξημένα, θα εμποδίσουν την ωρίμανση των ωοθυλακίων και την ωοθυλακιορρηξία. Γιατί θα περάσουν μέσα στα ωοθυλάκια και θα διατηρήσουν το ανδρογονικό περιβάλλον και όπως αναφέρθηκε, όταν κυριαρχούν τα ανδρογόνα τα ωοθυλάκια οδηγούνται σε ατρησία (εκφύλιση).

Αυτά που αναφέραμε στις τελευταίες παραγράφους συμβαίνουν στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, πρόκειται δηλαδή για διαταραχές αλληλεπιδράσεων ορμονών, για διαταραχές περιφερικών feedback που οδηγούν σε ανωοθυλακιορρηξία.

Τέτοιες διαταραχές των feedback λαμβάνουν χώρα επί :

- λήψεως αντισυλληπτικών
- διαταραχής του συστήματος αμβλύνσεως
- αυξήσεως των βιολογικά δραστικών ανδρογόνων
- εξωαδενικής υπερπαραγωγής οιστρογόνων και
- σε περιπτώσεις παρουσίας όγκων που παράγουν ανδρογόνα ή οιστρογόνα.

2.1. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΜΒΛΥΝΣΕΩΣ

Τα στεροειδή είναι ουσίες υψηλής βιολογικής δραστηριότητας έτσι ώστε όταν υπάρχουν σε μεγάλες συγκεντρώσεις στον οργανισμό θα μπορούσαν να προκαλέσουν καταστροφές. Ο οργανισμός λοιπόν φροντίζει να τις εξουδετερώσει με διάφορους τρόπους οι κυριότεροι των οποίων είναι:

1. Ο γρήγορος μεταβολισμός τους. Είναι γνωστό ότι κατά κανόνα, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων, μεταβολιζόμενα τα στεροειδή μεταπίπτουν σε ουσίες μικρότερης δραστηριότητας.

2. Η σύνδεσή τους με την ειδική σφαιρίνη SHBG. Τα στεροειδή λοιπόν, κυρίως η τεστοστερόνη και η 17β - οιστραδιόλη, που είναι δεσμευμένα από την SHBG, είναι βιολογικά αδρανή. Βιολογικά δραστικό είναι μόνο το κλάσμα τους.

Τα πιο γνωστά χαρακτηριστικά της SHBG είναι :

- α. Παράγεται στο ήπαρ.
- β. Το μοριακό της βάρος είναι 100000.
- γ. Αυξάνεται όταν αυξάνονται τα οιστρογόνα και η θυρεοειδική ορμόνη.
- δ. Ελαττώνεται όταν αυξάνονται τα ανδρογόνα και το υποδόριο λίπος.
- ε. Η μεταβολική κάθαρση των στεροειδών είναι αντιστρόφως ανάλογη της δεσμευτικής τους ικανότητας προς την SHBG.

Έχει υπολογισθεί ότι σε ένα φυσιολογικό άνδρα το 78% της τεστοστερόνης είναι δεσμευμένο από την SHBG, το 17% είναι δεσμευμένο από τη λευκωματίνη, ενώ μόνο το 3% είναι ελεύθερο και βιολογικά δραστικό.

Στη φυσιολογική γυναίκα αντίστοιχα, το 80% της τεστοστερόνης είναι δεσμευμένο από την SHBG, το 19% δεσμευμένο χαλαρά από τη λευκωματίνη και μόνο το 1% είναι ελεύθερο. Σε μια γυναίκα με δασυτριχισμό είναι ελεύθερο το 2% της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης. Στο ότι η SHBG αυξάνεται από τα οιστρογόνα, στηρίζεται και η θεραπεία του δασυτριχισμού με τη μακροχρόνια χορήγηση των αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα. Η αυξημένη δηλαδή SHBG δεσμεύει την κυκλοφορούσα τεστοστερόνη ελαττώνοντας έτσι τη δράση της.

2.2. ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Στο ΣΠΩ, όπως θα αναλυθεί στην παθοφυσιολογία, λόγω της αυξημένης LH τα κύτταρα της θήκης παράγουν αυξημένες ποσότητες ανδρογόνων. Τα αυξημένα ανδρογόνα προκαλούν ελάττωση της SHBG. Έτσι τα βιολογικά δραστικά ελεύθερα ανδρογόνα προκαλούν ατρησία στα αναπτυσσόμενα ωθηλακία, αλλά και δασυτριχισμό στην πάσχουσα γυναίκα.

Τα αυξημένα ανδρογόνα έχει δείχθει από το 1975, ότι εμποδίζουν την ωρίμανση των ωθηλακίων και τα οδηγούν σε ατρησία.

Σχετικά πρόσφατα εδείχθη ότι το ΣΠΩ συνοδεύεται από υπερινσουλιναιμία. Η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή των ανδρογόνων στα κύτταρα της θήκης του ωθηλακίου. Επιπλέον ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγων (Insulin like growth factor I - IGF - I) είναι ένας ισχυρός διεγερτικός παράγων της LH σε ότι αφορά την ικανότητά της να προκαλεί σύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα της θήκης. Η ινσουλίνη και ο IGF - I έχουν παρόμοια

δομή. Έτσι η ινσουλίνη έχει την ικανότητα να διεγείρει κύτταρα στόχους συνδεδεμένη με υποδοχείς τόσο της ινσουλίνης, όσο και IGF - I.

2.3. ΕΞΩΑΔΕΝΙΚΗ ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Στο φυσιολογικό άνθρωπο κάποιες ποσότητες των αδενικής προελεύσεως ανδρογόνων αρωματοποιούνται σε οιστρογόνα. Έχουμε δηλαδή φυσιολογική εξωαδενική παραγωγή οιστρογόνων από μεταβολισμό ανδρογόνων στο υποδόριο, στο δέρμα, στις ρίζες των τριχών, στο μυϊκό ιστό, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο, στο μυελό των οστών, στους ινοβλάστες και τον πλακούντα.

Έτσι λοιπόν στον άνδρα ημερησίως το 1,3% της παραγόμενης ανδροστενδιόνης μετατρέπεται σε οιστρόνη ενώ το 0,3% της παραγόμενης τεστοστερόνης μετατρέπεται σε οιστραδιόλη.

Στη γυναίκα το 1,35% της παραγόμενης ανδροστενδιόνης μετατρέπεται σε οιστρόνη, ενώ το 0,15% της τεστοστερόνης μετατρέπεται σε 17β - οιστραδιόλη.

Στη γυναίκα παράγονται ημερησίως 3 mg ανδροστενδιόνης και άρα 40 mg οιστρόνης στην περιφέρεια.

Οι ποσότητες των παραγόμενων εξωαδενικά οιστρογόνων ποικίλουν κατά τη διάρκεια του κύκλου της γυναίκας και τετραπλασιάζονται με την ηλικία και το πάχος.

Τα αυξημένα οιστρογόνα που προέρχονται από την περιφερική μετατροπή των ελεύθερων ανδρογόνων ασκούν πιθανώς τη μιτωτική τους δράση στα λιπώδη κύτταρα του υποδόριου ιστού. Προκαλώντας έτσι αύξηση της παχυσαρκίας και αύξηση επομένως του ιστού που έχει την ικανότητα να αρωματοποιεί εντονότερα ανδρογόνα και οιστρογόνα.

Οπότε, τα αυξημένα ανδρογόνα προκαλούν, όπως αναφέρθηκε, ελάττωση της SHBG πράγμα που σημαίνει αποδέσμευση οιστρογόνων και ανδρογόνων τα οποία θα ασκούν εντονότερα την ανωθυλακιορρηκτική τους δράση, αλλά και τις άλλες δράσεις τους, δηλαδή τα ανδρογόνα δασυτριχισμό και τα οιστρογόνα παχυσαρκία και αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ενδομητρίου και μαστών.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Κατ' αρχάς, όσον αφορά τις ορμόνες, το κατεξοχήν χαρακτηριστικό του ΣΠΩ είναι τα αυξημένα επίπεδα της LH και τα φυσιολογικά ή ελαττωμένα επίπεδα της FSH στο πλάσμα, που δίνουν λόγω μεγαλύτερο από 2. Αλλά τόσο η LH όσο και η FSH δεν εμφανίζουν τις μεσοκυκλικές αιχμές αύξησης, που είναι το χαρακτηριστικό του φυσιολογικού κύκλου που προκαλεί την ωοθυλακιορρηξία.

Η διαδικασία λοιπόν του γεννητικού κύκλου της γυναίκας, μετατρέπεται ως εξής : υπό τη μορφή συνεχούς ροής, ένας αριθμός αρχέγονων ωοθυλακίων μπαίνει συνεχώς στη διαδικασία της ωριμάνσεως. Από κάποιο σημείο, την παραπέρα ανάπτυξη των ωοθυλακίων αναλαμβάνουν οι γοναδοτροπίνες. Η LH προκαλεί παραγωγή ανδρογόνων από τη θήκη και η FSH τα αρωματοποιεί στα κοκκώδη κύτταρα προς οιστρογόνα. Η LH είναι αυξημένη και επιπλέον η δράση της ενισχύεται από την ινσουλίνη που βρίσκεται αυξημένη στις μισές περίπου περιπτώσεις των γυναικών με ΣΠΩ προκαλώντας έτσι αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων. Η FSH όμως είναι ελαττωμένη και η στεροειδογένεση σε μεγάλο βαθμό σταματάει στα ανδρογόνα, που γι' αυτό είναι αυξημένα. Οπότε θα συμβούν τα παρακάτω :

- Τα αυξημένα ανδρογόνα θα προκαλέσουν ελάττωση της SHBG. Η ελάττωση της SHBG θα προκαλέσει αύξηση των ελεύθερων και επομένως δραστηκών ανδρογόνων.
- Τα αυξημένα ελεύθερα ανδρογόνα θα προκαλέσουν δασυτριχισμό.
- Τα αυξημένα ανδρογόνα θα εμποδίσουν, με απ' ευθείας δράση, την ωρίμανση των ωοθυλακίων οδηγώντας τα σε ατρησία.
- Από τα ανδρογόνα που παράγονται στη θήκη, η ανδροστενδιόνη μετατρέπεται στην περιφέρεια σε οιστρόνη.

Τα παραγόμενα στην περιφέρεια οιστρογόνα, κυρίως οιστρόνη, θα προστεθούν στα ούτως ή άλλως παραγόμενα σε ένα βαθμό οιστρογόνα «οιστρόνη και 17β-οιστραδιόλη» από τα περιορισμένης αναπτύξεως ωοθυλακία.

- Η ελεύθερη 17β - οιστραδιόλη, που είναι αυξημένη λόγω ελαττώσεως της SHBG, θα ασκήσει (πιθανώς) τη μιτωτική της δράση στα λιπώδη κύτταρα του υποδορίου, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση της παχυσαρκίας.

- Τα αυξημένα οιστρογόνα θα διεγείρουν (ελαττώνοντας την κατασταλτική δράση των οπιοειδών του εγκεφάλου και της ντοπαμίνης) την έκκριση της GnRH αλλά και την ευαισθησία της υποφύσεως στην GnRH, με αποτέλεσμα ευνοϊκό για την LH σε σχέση με την FSH, γιατί η FSH είναι λιγότερο ευαίσθητη στις ώσεις της GnRH.

- Τα αυξημένα οιστρογόνα θα προκαλέσουν ελάττωση της απ' ευθείας κατασταλτικής δράσεως της ντοπαμίνης στην έκκριση της LH. Η ντοπαμίνη, στις φυσιολογικές γυναίκες, έχει δεχθεί ότι ασκεί και απ' ευθείας κατασταλτική δράση, στην έκκριση της LH, στον πρόσθιο λοβό της υποφύσεως. Η κατασταλτική αυτή δράση της ντοπαμίνης δεν υπάρχει στις γυναίκες με ΣΠΩ.

- Η ελαττωμένη έκκριση της FSH σχετίζεται και με την αυξημένη παραγωγή ινχιμπίνης (inhibin) από τα μετρίου μεγέθους, αλλά πολλά σε αριθμό, τείνοντα προς ωρίμανση ωοθυλάκια. Είναι γνωστό ότι η ινχιμπίνη ασκεί εκλεκτικά κατασταλτική δράση στην έκκριση της FSH.

Συνοπτικά η ελαττωμένη, σε σχέση με την LH, έκκριση της FSH οφείλεται:

α. Στη γνωστή εντονότερη και μόνιμη ανασταλτική δράση των οιστρογόνων πάνω στην FSH ανεξάρτητα από τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία.

β. Σε σχέση με την LH η FSH είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητη στα ερεθίσματα της GnRH.

γ. Οι πολυκυστικές ωοθήκες εκκρίνουν αυξημένα ποσά ινχιμπίνης, η οποία εκλεκτικά καταστέλλει την έκκριση της FSH

4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΠΩ

Τα αίτια που προκαλούν το ΣΠΩ δεν είναι πλήρως διευκρινισμένα ενώ θεωρείται βέβαιο ότι πρόκειται για μια πολυπαραγωγική πάθηση.

- Κάποιοι μελετητές υποστηρίζουν ότι η ωοθήκη είναι το σημείο της πρωταρχικής βλάβης.

- Ο πιθανός ρόλος των επινεφριδίων στην αιτιολογία του ΣΠΩ εξακολουθεί να είναι μια σοβαρή πρόταση.

- Ο υποθάλαμος σαν αίτιο είναι το λιγότερο διερευνημένο και μένει ανοιχτός για λεπτομερέστερη μελέτη.

- Η δυσλειτουργία της υποφύσεως είναι λιγότερο πιθανό να είναι η πηγή της βλάβης.

- Η υπόθεση ότι η υπερινσουλιναμία μπορεί να είναι μία από τις αιτίες του ΣΠΩ κερδίζει συνεχώς έδαφος.

4.1. ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ

Στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται ότι η ωοθήκη είναι ο τόπος όπου γίνεται η εντονότερη παρέκκλιση της στεροειδογενέσεως. Αρκετές ενδείξεις επιβεβαιώνουν την έκκριση υψηλών επιπέδων ανδρογόνων από την ωοθήκη σε περιπτώσεις ΣΠΩ. Αναλύσεις των στεροειδών που περιέχονται στο ωοθυλακικό υγρό και στον ωοθηκικό ιστό πολυκυστικών ωοθηκών, έδειξαν μη ανιχνεύσιμες ποσότητες οιστρογόνων και σημαντική αύξηση της Δ4 - ανδροστενδιόνης. Μελέτες της in vivo βιοσυνθετικής ικανότητας του ωοθηκικού ιστού του ΣΠΩ έδειξαν εξαιρετικά αυξημένη τη σχέση ανδρογόνα/οιστρογόνα (8:1), σε σχέση με εκείνη των φυσιολογικών ωοθηκών (2:1). Μετά από καθετηριασμό των φλεβών της ωοθήκης και των επινεφριδίων, σε ασθενείς με αυξημένα ανδρογόνα, μετρήθηκαν τα ανδρογόνα τους πριν και μετά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης και βρέθηκε ότι η κύρια πηγή παραγωγής αυτών των ανδρογόνων ήταν οι ωοθήκες.

Ο Mahesh (1961) υποστήριξε την παρουσία δύο τύπων πολυκυστικών ωοθηκών. Ο 1^{ος} τύπος χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα Δ4 - ανδροστενδιόνης και 17 - υδροξυπρογεστερόνης. Ο 2^{ος} τύπος από αυξημένα επίπεδα δεϋδροεπιανδροστερόνης.

Ο Erickson (1979) υποστήριξε ότι στις πολυκυστικές ωοθήκες υπάρχει διαταραχή (ελάττωση) της δραστηριότητας του αρωματοποιού συστήματος και έδειξε ότι το αρωματοποιό σύστημα ενεργοποιείται από την FSH.

Στο γεγονός ότι το κύριο χαρακτηριστικό των πολυκυστικών ωοθηκών είναι τα αυξημένα ανδρογόνα, δεν χωράει αμφιβολία. Το εάν η πρωταρχική βλάβη, που οδήγησε στην παρέκκλιση αυτή της στεροειδογενέσεως, βρίσκεται μέσα στις ωοθήκες δεν είχε αποδειχθεί μέχρι πρόσφατα. Το 1980 όμως για πρώτη φορά βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κυκλοφορούσης ινσουλίνης και ανδρογόνων σε γυναίκες με ΣΠΩ πράγμα το οποίο σημαίνει ότι η

αυξημένη ινσουλίνη δρώντας, πιθανώς, συνεργικά με την LH προκαλεί αύξηση της παραγωγής των ανδρογόνων.

4.2. ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ

Εδώ και χρόνια έχει τεθεί επί τάπητος η πιθανότητα ότι το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχει τη ρίζα του σε διαταραχή της λειτουργίας των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της πρώιμης σεξουαλικής ωριμάνσεως.

Η αυξημένη ανάπτυξη τριχώματος, η παχυσαρκία και η ανωθυλακιορρηξία συχνά εντοπίζονται ήδη στην ανάπτυξη της εφηβείας. Η αδρεναρχή είναι μια φάση αύξησεως και αναπτύξεως, η οποία αντανακλά μια προοδευτική αύξηση της εκκρίσεως των επινεφριδικών ανδρογόνων (DHEA, DHEA - S και Δ4 - ανδροστενδιόνη) συνοδευόμενη με την πρώιμη σεξουαλική ωρίμανση.

Αυτά τα γεγονότα δεν συνοδεύονται από αλλαγές της εκκρίσεως της ACTH και της κορτιζόλης και είναι ανεξάρτητα από διέγερση της ACTH. (Αυτά ισχύουν μόνο για τη συγκεκριμένη περίοδο της ζωής της γυναίκας που αναφερόμαστε, την ήβη).

Η αλλαγή στη βιοσύνθεση και την έκκριση των ανδρογόνων κατά την διάρκεια της αδρεναρχής οφείλεται στην ενεργοποίηση της δικτυωτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων όπου υπάρχουν σουλφοτρανσφεράσες.

Μολονότι ο ακριβής μηχανισμός για την ενεργοποίηση της δικτυωτής ζώνης είναι ασαφής, ίσως να μπορεί να εξηγηθεί από τα παρακάτω.

1. Την έκκριση μιας γλυκοπρωτεΐνης με M.B. 60000 από την ανθρώπινη υπόφυση, διαφορετικής από την ACTH, που ονομάζεται Cortical Androgen - Stimulating Hormone (CASH) η οποία εκλεκτικά διεγείρει την έκκριση των επινεφριδικών ανδρογόνων και η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση, ξεχωριστά από τον υπόλοιπο φλοιό, της δικτυωτής ζώνης των επινεφριδίων.

2. Μια αλλαγή στις σχετικές ενζυμικές δραστηριότητες ευνοούσες τη βιοσύνθεση των Δ5 - ανδρογόνων (αύξηση της 17,20 - δεσμολάσης, ελάττωση της 3β - υδροξυστεροειδοδεϋδρογενάσης στη δικτυωτή ζώνη) πιθανώς να έχει να κάνει με τη διαφοροποίηση της εκκρίσεως των ανδρογόνων σε σχέση με την κορτιζόλη κατά την αδρεναρχή.

3. Κατά την αδρεναρχή έχει παρατηρηθεί μια τριπλάσια ή και τετραπλάσια αύξηση των πεπτιδίων που προέρχονται από την προ - οπιομελανοκορτίνη (POMC), μεταξύ των 8 - 10 ετών. Από τα πεπτίδια αυτά η β - λιποτροπίνη και η β - ενδορφίνη παρουσιάζουν μια παράλληλη αύξηση με την DHEA - S.

Η σχέση, αν υπάρχει, μεταξύ της εκκρίσεως αυτών των πεπτιδίων που προέρχονται από την POMC και της αδρεναρχής είναι προς το παρόν μόνο υπόθεση.

Η υπόθεση της αδρεναρχής για τη γένεση του ΣΠΩ προϋποθέτει ότι η δικτυωτή ζώνη διεγείρεται ακανόνιστα (όπως συμβαίνει επί καταστάσεων χρόνιου stress) καταλήγοντας σε μια υπερέκκριση επινεφριδικών ανδρογόνων, πράγμα που έχει σαν αποτέλεσμα, εξωαδενικό σχηματισμό οιστρογόνων στην περιφέρεια, τα οποία προκαλούν με τη σειρά τους αύξηση της αναλογίας LH, FSH που συνοδεύονται από ωοθηκική έκκριση ανδρογόνων. Έτσι η ανδρογονική βάση αυτού του συνδρόμου μεταφέρεται από τα επινεφρίδια στις ωοθήκες.

Η παρέκκλιση της υπερεκκρίσεως των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, που παρατηρείται στις μισές σχεδόν από τις ασθενείς με ΣΠΩ, ίσως να παριστά παραμένουσα ή επιμένουσα υπερλειτουργία της δικτυωτής ζώνης.

Πάντως και οι απόψεις της αδρεναρχής για την αιτιολογική εξήγηση του ΣΠΩ εξακολουθούν να είναι θεωρίες χωρίς ικανοποιητική απόδειξη.

4.3. ΟΨΙΜΗ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ 21 - ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗΣ

Η κατάσταση έχει να κάνει με μια ήπια ελάττωση του ενζύμου, που πιθανώς οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Οι διαταραχές αυτές κληρονομούνται με τα σωματικά χρωμοσώματα κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα και εκδηλώνονται με μια ποικιλία κλινικών εικόνων άλλοτε άλλης βαρύτητας. Βέβαια η μείωση της 21 - υδροξυλάσης είναι παρούσα από την εμβρυϊκή περίοδο. Είναι ήπια όμως και δεν προκαλεί κανένα από τα χαρακτηριστικά της υπερπλασίας των επινεφριδίων. Εκδηλώνεται όμως με την πάροδο της ηλικίας, όταν οι ανάγκες του οργανισμού αυξάνονται και η 21 - υδροξυλάση αρχίζει να μην επαρκεί. Με αποτέλεσμα την εκτροπή της στεροειδογενέσεως προς τα ανδρογόνα. Έτσι τα αυξημένα επινεφριδικά ανδρογόνα θα μετατραπούν στην περιφέρεια σε οιστρογόνα, προκαλώντας ανωοθυλακιορρηξία με τον μηχανισμό που

έχουμε ήδη περιγράψει. Η ελάττωση της 21 - υδροξυλάσης ενοχοποιείται για το 1,5 - 6% των πολυκυστικών ωοθηκών.

4.4. ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ

Οι πρώτες πειραματικές προσπάθειες για τη δημιουργία καταστάσεως πολυκυστικών ωοθηκών έγιναν με τη χορήγηση ανδρογόνων σε νεογέννητους επίμους. Τα ανδρογόνα που χορηγήθηκαν προκάλεσαν κατάργηση της κυκλικότητας της γεννητικής λειτουργίας. Καθώς τα ζώα ωρίμαζαν, η έλλειψη κυκλικότητας συνεχιζόταν, οδηγώντας στην ανάπτυξη πολυκυστικών ωοθηκών, ανωθυλακιορρηξίας και στειρότητας. Ο Knobil χορήγησε GnRH σε πιθήκους και προκάλεσε μια μορφή γοναδοτροπικής εκκρίσεως παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε γυναίκες με ΣΠΩ.

Μελέτες της εκκρίσεως της LH σε κορίτσια 13 με 16 χρονών που είχαν κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά ΣΠΩ έδειξαν ότι, η έκκριση της LH αυξανόταν κατά το μέσον της ημέρας αντί αυτό να συμβαίνει κατά τη νύχτα, όπως είναι φυσιολογικό κατά την ηλικία της ήβης. Η κορτιζόνη και η προλακτίνη βρέθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέτοιες παρατηρήσεις σε νεαρά κορίτσια, στην εφηβεία, ενίσχυσαν τη θεωρία ότι η πρωταρχική βλάβη μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο του υποθαλάμου. Δηλαδή η περί την ήβη «απορρύθμιση του ωρολογίου της LH» καταλήγει σε συνεχή διέγερση της θήκης, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και έναρξη του φαύλου κύκλου. Το 1976 επισημάνθηκε ο ρόλος του υποθαλάμου και της υποφύσεως στην παθοφυσιολογία του ΣΠΩ με τη χρησιμοποίηση E2 και κλομιφαίνης στη μελέτη των feedback μηχανισμών. Χορηγώντας δηλαδή τα φάρμακα αυτά σε ασθενείς με ΣΠΩ διαπιστώθηκε ότι η feedback δράση των οιστρογόνων εξακολουθούσε να υπάρχει άθικτη, έτσι ώστε η χορήγηση E2 σε ορισμένα επίπεδα προκαλούσε ελάττωση της LH.

Τα αυξημένα επίπεδα της LH, πιθανώς να οφείλονται σε αυξημένη ευαισθησία της υποφύσεως στη GnRH, καταλήγοντας έτσι σε αυξημένη κατά ώσεις έκκριση της LH.

Τα αυξημένα επίπεδα της E1 υποτίθεται ότι προκαλούν κατά προτίμηση ελάττωση της εκκρίσεως της FSH.

Στον υποδόριο ιστό προκαλείται η μετατροπή των αυξημένων ανδρογόνων σε οιστρογόνα, κατά προτίμηση σε E1. Έτσι το υποδόριο παριστά μία πηγή για τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων.

Σε γυναίκες με ΣΠΩ χορηγήθηκε βενζοϊκή οιστρόνη (Estron Benzoate) και η έκκριση της LH παρέμεινε αναλλοίωτη ενώ η έκκριση της FSH ελαττώθηκε.

Υποστηρίζεται λοιπόν ότι αυτές οι δράσεις ασκούνται στον υποθάλαμο και προκαλούν διαταραχή της ισορροπίας που οδηγεί σε ανωοθυλακιορρηξία.

Έτσι λοιπόν έχουμε τα συνήθως αυξημένα επίπεδα της LH και τα ελαττωμένα επίπεδα της FSH στις ασθενείς με ΣΠΩ.

Το αυξημένο σωματικό βάρος, που είναι συχνό εύρημα στις ασθενείς με ΣΠΩ, πιθανώς να οφείλεται κατά ένα μέρος στις αναβολικές δράσεις των ανδρογόνων. Η περιφερική μετατροπή της Δ4 - ανδροστενδιόνης σε E1 σχετίζεται με το σωματικό βάρος και την ιδιαίτερη με την αύξηση του υποδόριου ιστού. Τα επίπεδα της E1 αυξάνονται παράλληλα με την Δ4 - ανδροστενδιόνη αντανακλώντας περιφερική σύνθεση οιστρογόνων.

Έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΠΩ, που έχασαν περισσότερο από 15% του βάρους τους, σημαντική ελάττωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων ανδρογόνων και στο 70% αυτών των γυναικών αποκαταστάθηκε κυκλική γεννητική λειτουργία και κύηση.

Στην πάρα πάνω μελέτη δεν δημοσιεύθηκαν τιμές E1 και E2 αλλά θα μπορούσε να υποτεθεί, ότι η απώλεια του βάρους βελτίωσε τις ποσοτικές σχέσεις μεταξύ των στεροειδών ορμονών, επιτρέποντας στους feedback μηχανισμούς να λειτουργήσουν.

Με βάση τα πάρα πάνω αποδίδεται ένας σημαντικός ρόλος στην E1 (οιστρόνη). Θα πρέπει να τονισθεί όμως ότι κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί ποτέ. Υπάρχει η άποψη ότι το δραστικό (ενδοκυττάρια) οιστρογόνο είναι πάντα η 17β - οιστραδιόλη. Επομένως για να δράσει η οιστρόνη θα πρέπει να μετατραπεί σε 17β - οιστραδιόλη. Υποστηρίζεται λοιπόν ότι η οιστρόνη μετατρέπεται σε θειϊκή οιστρόνη, η οποία ανιχνεύεται σε μεγάλες ποσότητες στο αίμα.

Η θειϊκή οιστρόνη μέσα στα κύτταρα των ιστών - στόχων, υδρολύεται σε οιστρόνη και στη συνέχεια, παρουσία του ενζύμου 17β - υδροξυστεροειδήδευδρογενάση, μεταβολίζεται σε 17β - οιστραδιόλη μετατρέπεται πάλι σε οιστρόνη.

Υπολογίζεται ότι το 0.4% της θειϊκής οιστρόνης μεταβολίζεται σε 17β - οιστραδιόλη.

Πολύ πρόσφατα εμφανίστηκε νέα άποψη, που αποδίδει ιδιαίτερα στο ρόλο της ντοπαμίνης. Βρέθηκε λοιπόν ότι ενώ στη φυσιολογική γυναίκα υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ ντοπαμίνης και LH, η σχέση αυτή έχει καταργηθεί στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παρά το ότι η ντοπαμίνη δεν έχει ελαττωθεί.

4.5. ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΘΕΩΡΙΑ

Οι συζητήσεις άρχισαν όταν σε ένα ποσοστό γυναικών με ΣΠΩ βρέθηκε αυξημένη προλακτίνη. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 4.5% μέχρι 41% των περιπτώσεων. Σε πρόσφατη μελέτη 40 γυναικών με ΣΠΩ, αυξημένη προλακτίνη βρέθηκε σε ποσοστό 16%.

Η πιο πιθανή αιτία της υπερπρολακτιναιμίας (η οποία συνήθως είναι ήπια), είναι η διέγερση των υποφυσιακών λακτοτρόφων κυττάρων από τη μη κυκλική παραγωγή των οιστρογόνων, παρά πρωτοπαθής υποφυσιακή βλάβη.

Άλλη πιθανή αιτία είναι μια βλάβη στην υποθαλαμική έκκριση της ντοπαμίνης, που καταλήγει σε αύξηση των επιπέδων τόσο της προλακτίνης όσο και της LH. Ενδοφλέβια χορήγηση ντοπαμίνης προκαλεί οξεία πτώση των επιπέδων της LH σε γυναίκες με ΣΠΩ.

Από την άλλη πλευρά, μέσης βαρύτητας υπερτρίχωση και αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών με πολυκυστική μορφή, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με καθαρά ευρήματα υποφυσιακού όγκου που εκκρίνει προλακτίνη.

Τέτοιες γυναίκες έχουν συνήθως προβλήματα αναπαραγωγής περισσότερο συμβατά με το υπερπρολακτιναιμικό σύνδρομο (αμηνόρροια με ανεπάρκεια των οιστρογόνων και χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα LH) παρά με το ΣΠΩ. Τόσο η υπερπρολακτιναιμία όσο και το ΣΠΩ είναι κοινές αιτίες ανωθυλακιορρηξίας και φαίνεται ότι η εμφάνιση των ωοθηκών είναι συμπτωματικό εύρημα στις γυναίκες με τυπικό υπερπρολακτιναιμικό σύνδρομο.

4.6. ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ

Η ιδέα ότι η υπερινσουλιναίμια παίζει ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου, προήλθε από την εξής παρατήρηση: νεαρές γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια, εμφανίζουν αρρενοποίηση. Ο Taylor ήταν ο πρώτος που υπέθεσε ότι η υπερπαραγωγή της τεστοστερόνης στις γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη, πιθανώς να είναι αποτέλεσμα μιας απευθείας δράσης της υπερινσουλιναίμιας στις ωοθήκες. Δεν είναι γνωστό το αρχικό γεγονός που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια, όμως έχει βρεθεί ότι η φωσφορυλίωση σερίνης αντί τυροσύνης μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της, οδηγεί σε διακοπή του συστήματος που επάγει τις φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης.

Η υπερινσουλιναίμια που παρατηρείται σε μεγάλο αριθμό ατόμων με ΣΠΩ, παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Αυτό είναι βέβαιο ότι ισχύει για άτομο υπέρβαρα ή παχύσαρκα, στα οποία παρατηρείται ανοχή στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια. Ιδιαίτερα επιβαρυντικό στοιχείο αποτελεί η ανδροειδής παχυσαρκία, η εντοπιζόμενη στο άνω μέρος του σώματος.

Πιθανολογείται ότι η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή και τη βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων με τρεις μηχανισμούς:

α) Μειώνει την παραγωγή από το ήπαρ της IGF - BP της πρωτεΐνης που δεσμεύει τον παράγοντα IGF - 1, με αποτέλεσμα να παραμένει στο αίμα προς δράση μεγαλύτερη ποσότητα IGF - 1. Ο IGF - 1 αυξάνει τη δράση της LH στα κύτταρα της θήκης και ευνοεί την υπερπαραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων.

β) Μειώνει την παραγωγή από το ήπαρ της SHBG, της πρωτεΐνης που συνδέει την τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα να αυξάνει το ποσό της ελεύθερης και δραστηκής τεστοστερόνης στο αίμα.

γ) Μειώνει την έκφραση της IGF - BP και έτσι ελευθερώνει περισσότερο IGF - 1 για να δράσει στο ορμονοπαραγωγό σύστημα της θήκης. Η δράση αυτή θεωρείται ουσιώδης, διότι η σχέση IGF - BP προς IGF - 1 παίζει σημαντικό ρόλο στην κανονική ανάπτυξη του ωοθυλακίου, δεδομένου ότι φυσιολογικά η κανονική στάθμη της IGF - BP δεσμεύει τον IGF - 1 και τον εμποδίζει να δημιουργήσει συνθήκες τοπικής υπερανδρογοναιμίας με τη δράση που ασκεί στα κύτταρα της θήκης. Η θεωρία της υπερινσουλιναίμιας επεκτείνεται και στο φαινόμενο της ήβης : κατά την ήβη παρατηρείται φυσιολογική αύξηση της έκ-

κρισης της αυξητικής ορμόνης, του IGF - 1 και της ινσουλίνης. Η παράταση αυτής της σχετικής και φυσιολογικής υπερινσουλιαιμίας πέραν της ήβης θεωρείται ότι καταλήγει στη δημιουργία του ΣΠΩ με τον μηχανισμό που αναφέρθηκε.

4.7. ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Δεν υπάρχει ένα βιοχημικό τεστ ειδικό για τη διάγνωση του συνδρόμου. Η μέτρηση της τεστοστερόνης του πλάσματος είναι η περισσότερο επωφελής δοκιμασία και βρίσκεται αυξημένη με τιμές υψηλότερες των φυσιολογικών γυναικών και πολύ χαμηλότερες του κατώτερου ορίου των ανδρών. Όμως μια φυσιολογική τιμή της τεστοστερόνης δεν αποκλείει τη διάγνωση και δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τεστοστερόνης και της σοβαρότητας της υπερτριχώσεως. Γενικά η τεστοστερόνη είναι αυξημένη σε γυναίκες με υπερτρίχωση, ανεξάρτητα από την παρουσία των πολυκυστικών ωοθηκών.

Για τη διάκριση της πηγής των ανδρογόνων, αν δηλαδή αυτή προέρχεται από την ωοθήκη ή τα επινεφρίδια, εκτελείται δοκιμασία αναστολής με δεξαμεθαζόνη. Αν παρατηρηθεί μείωση της τεστοστερόνης, τότε πηγή θεωρούνται τα επινεφρίδια, ενώ αν αυξηθεί προέρχεται από την ωοθήκη.

Για να υπάρχει απόλυτη βεβαιότητα πρέπει να γίνει καθετηριασμός των φλεβών των επινεφριδίων ή των ωοθηκών. Τα 17 - κετοστεροειδή και η δεϋδροεπιανδροστερόνη δε δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα. Τα οιστρογόνα των ούρων είναι φυσιολογικά. Αλλά έχουν όμως αναφερθεί ελαττωμένα, φυσιολογικά ή και αυξημένα ιδίως μετά από χορήγηση ACTH. Έτσι εξηγείται και η μεγαλύτερη συχνότητα ενδομητριακού καρκίνου στις γυναίκες κάτω των 40 ετών με πολυκυστικές ωοθήκες, λόγω μεγάλης αυξήσεως των οιστρογόνων.

4.8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η μεγάλη ποικιλία των κλινικών, ορμονικών και μορφολογικών αλλοιώσεων του συνδρόμου μπορεί να εξηγηθεί εάν δεχτούμε ότι η γενεσιουργός αιτία, όποια και αν είναι, δρα είτε παρατεταμένα ή μόνιμα και έντονα είτε ήπια και παροδικά. Στην πρώτη περίπτωση θα έχουμε την κλασική μορφή, στην οποία όλα τα χαρακτηριστικά, κλινικά και ορμονικά στοιχεία του συνδρόμου

υπάρχουν, είναι μόνιμα και συνοδεύονται από την επίσης χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα των ωοθηκών. Στη δεύτερη περίπτωση θα έχουμε τις ενδιάμεσες ή ηπιότερες μορφές, στις οποίες η συμπτωματολογία δεν είναι πλήρης, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ελάχιστες, δεν υπάρχουν όλα τα ορμονικά χαρακτηριστικά και η υπερηχογραφική εικόνα δεν είναι μόνιμη.

4.8.1. Κλασσική μορφή

Αυτή χαρακτηρίζεται από τα εξής στοιχεία:

1) Κλινικά, από τις ανωμαλίες του κύκλου, την έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας και τα σημεία υπερανδρογοναιμίας.

Διαταραχές εμμηνορρυσίας: Η συνηθέστερη εκδήλωση του συνδρόμου είναι η αραιομηνόρροια που εγκαθίσταται τις περισσότερες φορές μετά την εμμηναρχή και μπορεί να μεταπέσει παροδικά ή μόνιμα σε δευτεροπαθή αμηνόρροια ή λειτουργικές αιμορραγίες. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στην απουσία ή σπάνια εμφάνιση ωοθυλακιορρηξίας.

Σημεία υπερανδρογοναιμίας: Κυρίως εμφανίζεται δασυτριχισμός του οποίου η ένταση ποικίλει. Τις περισσότερες φορές υπάρχει μέτριος δασυτριχισμός, αλλά μπορεί να είναι σημαντικός και σπάνια πολύ έντονος. Ο δασυτριχισμός προσδιορίζεται από την εμφάνιση τελικών



Εικόνα 2.2. Παθολογική τριχοφυΐα σε νεαρό κορίτσι οφειλόμενη σε ΣΠΩ. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

τριχών, με κατανομή ανδρικού τύπου. Συνήθως εμφανίζονται τελικές τρίχες στις παρειές, στο στέρνο, γύρω από τη θηλή του μαστού, στο άνω ημιμόριο της κοιλιακής χώρας και στη λευκή γραμμή. Η ποσότητα και η ποιότητα της κατανομής των τριχών στα χέρια και τα πόδια δεν είναι από μόνες τους στοιχεία χρήσιμα για να τεθεί η διάγνωση. Άλλα υπερανδρογοναιμικά σημεία που συνήθως συνοδεύουν το δασυτριχισμό είναι η ακμή και η σμηγματόρροια που προκαλεί λιπαρότητα του δέρματος και του τριχωτού της κεφαλής.

Παχυσαρκία: Ενώ έχει θεωρηθεί ως σημαντικό χαρακτηριστικό, η παρουσία της ποικίλει και δεν έχει απόλυτη διαγνωστική αξία. Όταν όμως υπάρχει και ιδίως όταν αφορά το άνω τμήμα του κορμού, αποτελεί επιβαρυντικό στοιχείο, διότι συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια.

Στειρότητα: Σχετίζεται με την ανωθυλακιορρυξία.

2) Ορμονικά, από την υπερέκκριση LH, την υπερβολική απάντησή της στην GnRH, τη φυσιολογική έκκριση FSH και την αύξηση των ανδρογόνων του αίματος.

Στο πλάσμα : Επίπεδα LH υψηλά και κυμαινόμενα σε πολλαπλές λήψεις, με απουσία αιχμιακής αύξησης, Φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα FSH. Αυξημένη αναλογία LH/FSH. Φυσιολογική ή αυξημένη τεστοστερόνη. Ελαττωμένα επίπεδα SHBG. Αύξηση όλων σχεδόν των ανδρογόνων όπου αυξημένα βρίσκονται κυρίως η Δ4 - ανδροστενδιόλη, η διϋδροτεστοστερόνη, η DHEA και η DHEA - S. Επίπεδα οιστρονής αυξημένα και οιστραδιόλης φυσιολογικά ή χαμηλά.

Στα ούρα : Η αύξηση της έκκρισης της LH, η οποία οφείλεται σε συχνότερα ή μεγαλύτερα εκκριτικά κύματα της ορμόνης και θεωρείται δεδομένη, διότι αποτελεί βασικό στοιχείο της παθολογίας του συνδρόμου, αντιπροσωπεύεται στο αίμα με την υψηλή συγκέντρωση της ορμόνης. Οι αιμοληψίες μπορεί να τύχει να γίνουν στο μεσοδιάστημα μεταξύ δύο εκκριτικών αιχμών της LH, με αποτέλεσμα να δώσουν χαμηλές τιμές και ψευδή εικόνα της εκκριτικής ικανότητας της ορμόνης. Για τον λόγο αυτό προτιμάται η δοκιμασία της χορήγησης GnRH, η οποία δείχνει υπερβολική απάντηση της LH με φυσιολογική διέγερση της FSH και αποκαλύπτει την αυξημένη ευαισθησία του γοναδοτρόπου κυττάρου στην GnRH. Η απάντηση αυτή των γοναδοτροπινών είναι χαρακτηριστική του ΣΠΩ. Μεγάλος αριθμός μελετών έχει αποδείξει ότι συχνά στο ΣΠΩ, κάποιο από τα ανδρογόνα είναι αυξημένο δεδομένου ότι στο σύνδρομο αυτό είναι παρούσα κάποια διαταραχή στο μεταβολισμό ή την παραγωγή των ανδρογόνων. Η αύξηση των ανδρογόνων έχει ως συνέπεια και την αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων στην περιφέρεια από μετατροπή των ανδρογόνων. Επειδή οι ποσότητες της Δ4 - ανδροστενδιόνης είναι μεγαλύτερες και η μετατροπή της γίνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό απ' ότι της τεστοστερόνης, το οιστρογόνο που παράγεται σε αφθονία στην περιφέρεια είναι η οιστρονής.

3) Παθολογοανατομικά, από τα πολλαπλά μικρά θυλάκια τα οποία έχουν κοκκιώδη στιβάδα μικρού πάχους και υπερπλασία της θήκης, είναι διατεταγμένα στην περιφέρεια της ωθήκης η οποία έχει άφθονο στρώμα και δίνουν χαρακτηριστική U/S εικόνα.

Λαπαροσκόπηση : Διογκωμένες ωθήκες, με λεία, λευκή και σιλπνή εμφάνιση. Πεπαχυμένος φλοιός.

Διατομή : Στη διατομή των ωθηκών παρατηρείται πάχυνση του ινώδους χιτώνα, πολυάριθμα μικρά ωθυλάκια, κυστικά διευρυμένα που βρίσκονται κοντά στη επιφάνεια. Η έσω κύστη που περιβάλλει τα κυστικά ωθυλάκια εμφανίζει υπερπλασία των κυττάρων και αυτό αποτελεί το σταθερότερο και χαρακτηριστικότερο παθολογοανατομικό εύρημα του συνδρόμου. Η υπερπλασία αυτή οφείλεται στη διέγερση της LH και συνοδεύεται από υπερέκκριση ανδρογόνων. Το πάχος της κοκκιώδους στιβάδας είναι μικρό. Τα ωθυλάκια δεν εμφανίζουν εξέλιξη, υφίστανται ατρησία και ενσωματώνονται στο συνδετικό ιστό του στρώματος, το οποίο για το λόγο αυτό είναι άφθονο. Σε σπάνιες περιπτώσεις υπάρχει εξέλιξη του ωθυλακίου μέχρι την ώριμη μορφή και επομένως ωθυλακιορρηξία.

4) Υπερηχογραφικός έλεγχος

Το σύνδρομο συνοδεύεται από την τυπική υπερηχογραφική εικόνα των ωθηκών, με την παρουσία πολλαπλών, μικρών, κυστικών σχηματισμών στην περιφέρεια των ωθηκών διαμέτρου 2-8 mm αλλά συχνά και μεγαλύτερων, καθώς και με αύξηση του στρώματος. Το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα που προκύπτει είναι ότι το 10 - 25% των φυσιολογικών ωθυλακιορρηκτικών γυναικών διαπιστώνεται κατά την U/S μελέτη, πολυκυστική μορφολογία ωθηκών, ενώ το 10% περίπου διαγνωσθέντων ΣΠΩ, η υπερηχογραφική εικόνα είναι φυσιολογική. Εντούτοις, η παραπάνω χαρακτηριστική εικόνα των ωθηκών, όταν βρίσκεται σταθερά και μόνιμα σε μια περίοδο αμηνόρροιας ή κατά την διάρκεια κύκλων με κανονική διάρκεια, χωρίς ένδειξη ανάπτυξης των ωθηλακίων, μπορεί να θέσει τη διάγνωση, ακόμα και αν δεν υπάρχει το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων και των ορμονικών ανωμαλιών. Όσον αφορά το ενδομήτριο, αυτό είναι παραγωγικό, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται κυστική υπερπλασία, από την επίδραση κυρίως της οιστρονής και λιγότερο της οιστραδιόλης. Τα οιστρογόνα αυτά παράγονται περιφερικά με την αρωματοποίηση αντίστοιχα της ανδροστενδιόνης και της τεστοστερόνης. Η αδιάκοπη

δράση των οιστρογόνων αυξάνει το σχετικό κίνδυνο καρκινώματος του ενδομητρίου και του μαστού.

4.8.2. Μη κλασσική μορφή

Η διάγνωση των μη κλασσικών μορφών του συνδρόμου, που είναι και οι συχνότερες, εμφανίζει δυσκολίες. Οι μορφές αυτές εκδηλώνονται με μεγάλη ποικιλία, ένταση και σταθερότητα των ευρημάτων και είναι εκείνες που δημιουργούν την σύγχυση και την ασυμφωνία ως προς τον ορισμό και την εξέλιξη του συνδρόμου. Είναι επίσης υπεύθυνες, λόγω της ανομοιογένειας των περιπτώσεων, για τα αντιφατικά ευρήματα διαφόρων μελετών.

Στις μορφές αυτές ανήκουν περιπτώσεις με μικρές ανωμαλίες του κύκλου ή με σπάνιες ωοθυλακιορρηξίες ή με παρουσία σε κάποια φάση της εξέλιξης του ωοθυλακίου σε ωριμότερο εξελικτικό στάδιο, με ποικίλου βαθμού κλινική και βιοχημική υπερανδρογοναιμία και άλλοτε με αύξηση της LH στο αίμα και απάντησή της στην GnRH. Ακόμη, μπορεί να υπάρχουν διάφοροι συνδυασμοί των παραπάνω. Σταθερό στοιχείο των περιπτώσεων αυτών είναι η U/S εικόνα των πολυμικροθυλακικών ωοθηκών, διότι αλλιώς δε θα μπορούσε να τεθεί η διάγνωση. Η εικόνα αυτή δεν διατηρείται πάντα διαχρονικά, μπορεί να εμφανίσει εξελικτικά στάδια ωοθυλακίων, αλλά και να μεταπέσει στην αρχική τυπική εικόνα.

Παρ' ότι η U/S εικόνα μπορεί κατά καιρούς να μην είναι τυπική, εάν επί μεγάλο χρονικό διάστημα εμφανίζονται τα τυπικά στοιχεία του συνδρόμου, δικαιολογείται να τεθεί η διάγνωσή του, με το σκεπτικό ότι υπάρχει το χαρακτηριστικό του στοιχείο, δηλαδή η μη ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Ενισχυτικό της διάγνωσης είναι η υπερβολική απάντηση της LH στην GnRH, διότι αποκλύπτει μεγάλη διέγερση των κυττάρων της θήκης, η οποία αργά ή γρήγορα θα προκαλέσει σε μεγάλο βαθμό τις κλινικοεργαστηριακές διαταραχές του συνδρόμου.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στα εξής : α) ιστορικό, β) φυσική εξέταση, γ) εργαστηριακά ευρήματα. Αναλυτικότερα :

α) Ιστορικό : Οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, ατομικό αναμνηστικό.

β) Φυσική εξέταση :

1) Αύξηση αρτηριακής πίεσεως

2) Έλεγχος παχυσαρκίας : κεντρική κατανομή του λίπους, ύψος, βάρος, BMI, WHR > 0,85

3) Έλεγχος δυσλιπιδαιμίας : πρώιμη εμφάνιση γεροντόξου, ξανθελάσματα, ξανθώματα

4) Μελανίζουσα ακάνθωση : πρόκειται για υπερχρωστικές πλάκες με καφεοειδές χρώμα και τραχιά υφή, που παρατηρούνται στις πτυχές του σώματος, όπως οι μασχάλες και ο αυχένας.

γ) Εργαστηριακά ευρήματα : Γλυκόζη ορού νηστείας, από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (θεωρείται παθολογικό όταν η γλυκόζη είναι 140 - 200 mg/dl, 2 ώρες νηστείας, ακριβέστερες μέθοδοι όπως : υπερινσουλιναϊκή ευγλυκαιμική καθήλωση της γλυκόζης, ευγλυκαιμική CLAMP, Minimal model, HOMA, QUICKI, λιπιδαιμικό προφίλ, χοληστερόλη, LDL, HDL, ουρικό οξύ συνήθως αυξημένο.

5.1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

5.1.1. Ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι των ωοθηκών

Οι ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι των ωοθηκών είναι μία πάθηση που μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία της γυναίκας. Είναι εύκολο να μπερδέψουμε την πάθηση αυτή με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών για το λόγο ότι έχουν αρκετές παρόμοιες εκδηλώσεις.

Οι ανδρογονοπαραγωγοί όγκοι συνοδεύονται συνήθως από δευτεροπαθή αμηνόρροια και όχι από πρωτοπαθή και χαρακτηρίζονται από αιφνίδια

έναρξη και ταχέως επιδεινούμενο δασυτριχισμό, όπως και από φανερά σημεία αρρενοποίησης (κλειτοριδομεγαλία, τριχόπτωση, βράγχος φωνής κ.λπ.).

Η ύπαρξη των όγκων αυτών είναι σπάνια. Προέρχονται από τις φυλετικές χορδές και τα κύτταρα του στρώματος και περιλαμβάνουν όγκους από κύτταρα Sertoli, μικτούς όγκους από κύτταρα Sertoli και Leydig (αρρενοβλαστώματα), κύτταρα της πύλης και από λιποειδή κύτταρα.

Για τη διάγνωση του όγκου χρειάζεται :

- α) καθορισμός του βασικού ανδρογόνου που υπερεκκρίνεται,
- β) η συμπεριφορά του κατά τη δοκιμασία αναστολής,
- γ) η αξιολόγηση των υπολοίπων προϊόντων που εκκρίνει ο αδένας και
- δ) ο εντοπισμός του όγκου με μορφομετρικές τεχνικές ή εκλεκτικό καθετηριασμό της απαγωγού κυκλοφορίας.

Στη σωστή θεραπεία των ανδρογοπαραγωγών όγκων της ασθενούς παίζουν ρόλο ο τύπος και ο βαθμός κακοήθειας του όγκου, η ηλικία και το παραγωγικό ιστορικό της.

Μερικές φορές παρατηρείται αρρενοποίηση σε συνδυασμό και με άλλους όγκους των ωοθηκών οι οποίοι διεγείρουν τα παρακείμενα κύτταρα της θήκης και του στρώματος να παράγουν ανδρογόνα.

5.1.2. Ανδρογοπαραγωγοί όγκοι των επινεφριδίων

Οι ανδρογοπαραγωγοί όγκοι των επινεφριδίων, είναι ακόμα μία πάθηση που μοιάζουν οι εκδηλώσεις της με αυτές του ΣΠΩ. Οι όγκοι αυτοί είναι νεοπλασμάτα των επινεφριδίων που παράγουν μεγάλα ποσά ανδρογόνων και προκαλούν ταχεία επιδείνωση της κλινικής εικόνας της αρρενοποίησης. Εκτός από αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και DHEA, παρατηρείται παραγωγή και άλλων ορμονών όπως κορτιζόλη, αλδοστερόνη και οιστρογόνα, αλλά είναι τόσο μεγάλη η έκκριση των ανδρογόνων, η οποία έχει σαν



Εικόνα 2.3. Αρρενοποιητικός όγκος ωοθηκών. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

αποτέλεσμα να υπερκαλύπτει με τις εκδηλώσεις της, τις εκδηλώσεις των υπολοίπων ορμονών. Η απουσία υπερέκκρισης DHEA δεν αποκλείει την ύπαρξη ανδρογονοπαραγωγών όγκων.

Η συμπτωματολογία τους έχει ως εξής : στα κορίτσια πριν την εφηβεία, εκδηλώνεται σαν πρώιμη ήβη και οι συνέπειες είναι τρίχωση στο εφηβαίο, υπερτροφία της κλειτορίδας, τρίχωση της μασχάλης, υπερτρίχωση - δασυτριχισμός και ακμή. Στις ενήλικες γυναίκες, τα συμπτώματα είναι υπερτρίχωση - δασυτριχισμός στο πρόσωπο και στο κορμί που συνεχώς αυξάνεται, σταδιακή αλωπεκία, αραιομηνόρροια, κλειτοριδομεγαλία, ακμή, λιπαρό δέρμα, βράγχος φωνής και ανάπτυξη ανδρικού μυϊκού συστήματος.

Οι όγκοι αυτοί, συνήθως ανιχνεύονται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Η εκκριτική τους αυτονομία δεν αναχαιτίζεται τελείως με δεξαμεθαζόνη. Η θεραπεία τους είναι συμπτωματική.

5.1.3. Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων (ΣΥΕ)

Η Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων, είναι ακόμα μία νόσος που έχει παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις με το ΣΠΩ.

Η ΣΥΕ αποτελεί το πιο συχνό αίτιο που προκαλεί ετερόφυλη πρώιμη ήβη η οποία είναι πάντα περιφερικής αιτιολογίας. Τρεις ενζυμικές ανωμαλίες των επινεφριδίων, η έλλειψη της 21 - υδροξυλάσης, της 11β - υδροξυλάσης και της 3β - αφιδρογονάσης των υδροξυστεροειδών, μπορούν να οδηγήσουν όχι μόνο σε ετερόφυλη πρώιμη ήβη αλλά επίσης σε αρρενοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής ανδρογόνων.

Έλλειψη 21 - υδροξυλάσης. Οι περισσότεροι ασθενείς με κλασσική ΣΥΕ πάσχουν από έλλειψη 21 - υδροξυλάσης. Υπάρχουν διάφορες μορφές της έλλειψης της 21 - υδροξυλάσης, περιλαμβανομένων της κλασσικής ή απλής αρρενοποιητικής μορφής (που τυπικά αναγνωρίζεται κατά τη γέννηση εξαιτίας των γεννητικών οργάνων αμφιβόλου φύλου), μορφής απώλειας άλατος (στην οποία υπάρχει διαταραχή στην έκκριση τόσο αλατοκορτικοειδών όσο και γλυκοκορτικοειδών), και μη κλασσικής μορφής ή όψιμης έναρξης (στον οποίο η ετερόφυλη ανάπτυξη πραγματοποιείται κατά την αναμενόμενη ηλικία της ήβης).

Η έλλειψη της 21 - υδροξυλάσης συνεπάγεται τη διαταραχή της μετατροπής της 17α - υδροξυπρογεστερόνης σε 11 - δεοξυκορτιζόλη καθώς και της

προγεστερόνης σε δεοξυκορτικοστερόνη. Κατά συνέπεια, συσσωρεύονται πρόδρομες ενώσεις και υπάρχει αυξημένη μετατροπή προς επινεφριδιακά ανδρογόνα. Η ΣΥΕ, με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, είναι η μοναδική κληρονομική διαταραχή της φυλετικής διαφοροποίησης στην οποία είναι δυνατή η εγκυμοσύνη και η τεκνοποίηση. Τόσο η κλασσική μορφή της έλλειψης 21 - υδροξυλάσης όσο και η μορφή της έλλειψης άλατος διαγιγνώσκονται εύκολα με βάση την ύπαρξη των γεννητικών οργάνων αμφιβόλου φύλου και τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα 17α - υδροξυπρογεστερόνης.

Βασικά επίπεδα της 17α - υδροξυπρογεστερόνης υψηλότερα των 800 ng/dl είναι ουσιαστικά διαγνωστικά της ΣΥΕ. Επίπεδα μεταξύ 300 και 800 ng/dl απαιτούν την πραγματοποίηση δοκιμασίας διέγερσης με φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH, κορτικοτροπίνη) για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΣΠΩ και ΣΥΕ. Προκειμένου να εμπλακεί η κατάσταση ακόμα περισσότερο, μη κλασσική μορφή ανεπάρκειας 21 - υδροξυλάσης μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και όταν τα βασικά επίπεδα της 17α - υδροξυπρογεστερόνης είναι κάτω των 300 ng/dl, απαιτώντας έτσι την πραγματοποίηση δοκιμασίας διέγερσης επίσης και σε αυτές τις περιπτώσεις.

Αφυδρογονάση των 3β - υδροξυστεροειδών. Η έλλειψη της αφυδρογονάσης των 3β - υδροξυστεροειδών (3β - HSD) επηρεάζει τη σύνθεση των γλυκοκορτικοειδών, των αλατοκορτικοειδών και των φυλετικών στεροειδών. Τυπικά, τα επίπεδα της 17 - υδροξυπρεγνενολόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) είναι αυξημένα. Ο κλασσικός τύπος της διαταραχής, ο οποίος μπορεί να εντοπιστεί κατά τη γέννηση, είναι ιδιαίτερα σπάνιος, και τα κορίτσια που πάσχουν μπορεί να υποστούν μόνο ελαφρά αρρενοποίηση. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί επίσης να υπάρχει και απώλεια άλατος.

Μια μη κλασσική μορφή της διαταραχής αυτής μπορεί να συσχετιστεί με την ετερόφυλη πρώιμη εφηβική ανάπτυξη (όπως η κλασσική μορφή αν μείνει χωρίς θεραπεία), αλλά ο μετεφηβικός υπερανδρογονισμός εμφανίζεται πιο συχνά. Η περίσσεια ανδρογόνων σε άτομα με μη κλασσική μορφή έλλειψης της αφυδρογονάσης των 3β - υδροξυστεροειδών φαίνεται να είναι αποτέλεσμα των ανδρογόνων που προέρχονται από την περιφερειακή μετατροπή των αυξημένων συγκεντρώσεων δεϋδροεπιανδροστερόνης στον ορό.

Ανεπάρκεια της 11 - υδροξυλάσης. Η κλασσική μορφή της ανεπάρκειας της 11 - υδροξυλάσης πιστεύεται ότι αποτελεί το 5 - 8% όλων των περι-

πτώσεων της ΣΥΕ. Η ανεπάρκεια της 11 - υδροξυλάσης έχει επιπτώσεις στη δυνατότητα μετατροπής της 11 - δεοξυκορτιζόλης σε κορτιζόλη, με συσσώρευση των προδρόμων ενώσεων ανδρογόνων. Σε αυτήν τη διαταραχή τα επίπεδα της 11 - δεοξυκορτιζόλης και δεοξυκορτικοστερόνης είναι ιδιαίτερα αυξημένα. Επειδή η δεοξυκορτικοστερόνη δρα ως αλατοκορτικοειδές, πολλά άτομα με αυτήν τη διαταραχή γίνονται υπερτασικά. Μία ήπια μη κλασική μορφή της ανεπάρκειας της 11 - υδροξυλάσης έχει αναφερθεί αλλά είναι προφανώς πολύ σπάνια.

Θεραπεία της Συγγενούς Υπερπλασίας των Επινεφριδίων. Η θεραπεία της ΣΥΕ περιλαμβάνει τη χορήγηση δόσεων υποκατάστασης των στεροειδών ορμονών σε ανεπάρκεια. Η υδροκορτιζόνη (10 - 20 mg/m² επιφάνειας σώματος) ή το ισοδύναμό της χορηγείται καθημερινά σε διαιρεμένες δόσεις για την επίτευξη καταστολής των αυξημένων επιπέδων της υπάρχουσας υποφυσιακής φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και κατά συνέπεια για την επίτευξη καταστολής των αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων. Με τέτοια θεραπευτική αντιμετώπιση, τα σημεία της περίσσειας ανδρογόνων θα υποχωρήσουν.

Η υποκατάσταση των αλατοκορτικοειδών απαιτείται σε γενικές γραμμές σε άτομα με ανεπάρκεια της 21 - υδροξυλάσης είτε παρουσιάζουν απώλεια άλατος είτε όχι. Ο στόχος της θεραπευτικής αγωγής με γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να είναι η καταστολή των πρωινών επιπέδων της 17α - υδροξυπρογέστερόνης μεταξύ των 300 και 900 ng/dl. Επαρκείς δόσεις φθοριοκορτιζόνης θα πρέπει να χορηγούνται καθημερινά για να καταστείλουν την ενεργότητα της ρετίνης πλάσματος σε < 5 mg/ml/ώρα.

5.1.4. Σύνδρομο Cushing

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου Cushing οφείλεται στην υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών και ανδρογόνων και χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, υπέρταση, γλυκοζουρία και ελάττωση της ανοχής στη γλυκόζη, μυϊκή αδυναμία, οστεοπόρωση, ψυχιατρικές διαταραχές, υπερτρίχωση, ραβδώσεις του δέρματος και φεγγαροειδές προσωπίο. Στις γυναίκες παρατηρούνται διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή και αμηνόρροια, ενώ στους άνδρες ανικανότητα.

Η κατάσταση μπορεί να είναι αποτέλεσμα πρωτοπαθούς όγκου του φλοιού των επινεφριδίων. Πολύ πιο συχνά όμως (70%) είναι αποτέλεσμα αδενώματος της υποφύσεως, που αποτελείται από βασεόφιλα κύτταρα καθώς και από κύτταρα που βρίσκονται στην περιοχή που ονομάζουμε διάμεσο λοβό της υποφύσεως. Όταν η κατάσταση οφείλεται σε αδένωμα της υποφύσεως ονομάζεται νόσος Cushing.

Η κατά κανόνα σχεδόν παρατηρούμενες διαταραχές της περιόδου, που φθάνουν μέχρι αμηνόρροια, θα μπορούσαν να εξηγηθούν με βάση τους εξής συλλογισμούς :

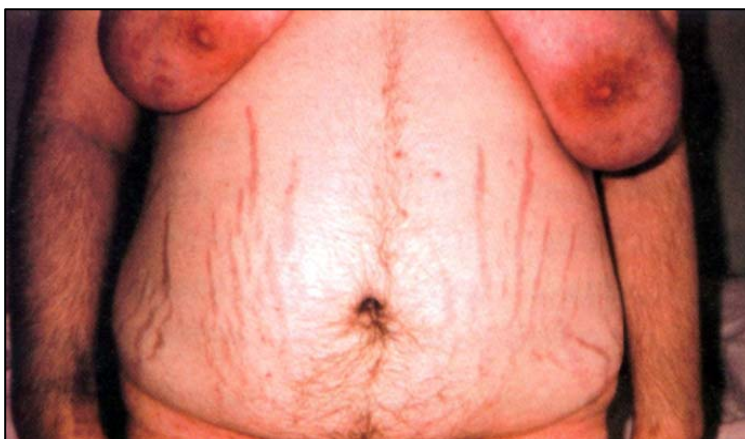
- Σε σύνδρομο Cushing οποιασδήποτε αιτιολογίας παρατηρείται αύξηση των επινεφριδικών ανδρογόνων.

- Τα αυξημένα ανδρογόνα θα προκαλέσουν ελάττωση της σφαιρίνης της συνδεδεμένης με τα στεροειδή του φύλου SHBG.

- Η ελάττωση της SHBG θα προκαλέσει αύξηση των ελεύθερων ανδρογόνων.

- Τα αυξημένα ανδρογόνα δρουν ανασταλτικά στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τα οδηγούν σε ατρησία.

- Τα ελεύθερα ανδρογόνα θα μετατραπούν στην περιφέρεια και μάλιστα στο αυξημένο



Εικόνα 2.4. Κυανέρυθρες ραβδώσεις σε σύνδρομο Cushing. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).



Εικόνα 2.5. Υπερτρίχωση προσώπου σε σύνδρομο Cushing. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

λόγω της παχυσαρκίας υποδόριο λίπος, σε οιστρογόνα.

- Τα μόνιμα αυξημένα οιστρογόνα δρουν κατασταλτικά τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην υπόφυση, έτσι ώστε να μην λαμβάνουν χώρα οι αιχμές των γοναδοτροπινών στο μέσο του κύκλου.

- Συνέπεια της χρόνιας ανωθυλακιορρηξίας, είναι η αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τα μέτριας αναπτύξεως ωοθυλάκια... και ο φαύλος κύκλος συνεχίζεται προκαλώντας εικόνα παρόμοια με εκείνη των πολυκυστικών ωοθηκών.

Εκτός των παραπάνω, ενοχοποιείται και κάποια δράση του υποθαλαμικού εκκριντικού παράγοντος της ACTH (corticotrophin releasing factor CRF). Πιθανολογείται δηλαδή ότι ο CRF προκαλεί ελάττωση της εκκρίσεως της GnRH, με όλα τα επακόλουθα στην πρόκληση ανωθυλακιορρηξίας και αμηνόρροιας.

Η θεραπεία του συνδρόμου είναι αιτιολογική.

5.1.5. Υπερπρολακτιναιμία

Η προλακτίνη αναγνωρίστηκε αρχικά ως προϊόν του πρόσθιου λοβού της υποφύσεως το 1933. Η κύρια λειτουργία της είναι η έναρξη και η διατήρηση της γαλουχίας, αλλά πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ύπαρξη σημαντικού ρόλου για τη δράση της προλακτίνης τόσο εντός όσο και εκτός του γεννητικού συστήματος.

Τα επίπεδα της ανοσολογικά δραστικής προλακτίνης στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ 5 - 27 ng/ml κατά τη διάρκεια του κύκλου. Εκκρίνεται κατά ώσεις με τη συχνότητα των ώσεων να κυμαίνεται από περίπου 14 ώσεις ανά 24ωρό κατά την όψιμη παραγωγική φάση μέχρι 9 ώσεις ανά 24ωρό στην όψιμη ωχρινική φάση.

Τα προλακτινώματα της υπόφυσης είναι σπάνιο φαινόμενο κατά τη διάρκεια της εφηβείας αλλά πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν όταν εμφανίζονται συγκεκριμένα συμπτώματα και σημεία. Το κυριότερο σύμπτωμά της είναι η γαλακτόρροια, σαν μιας γυναίκας στην γαλουχία. Παρατηρήθηκε όμως ότι δεν μπορεί να παρουσιαστεί γαλακτόρροια σε απουσία πλήρους ανάπτυξης των μαστών. Σε μία τέτοια περίπτωση, η υπερπρολακτιναιμία, εκδηλώνεται με τα δευτερεύοντα συμπτώματα που είναι η καθυστέρηση της εμμηναρχής, η αμηνόρροια, ο δασυτριχισμός με αμηνόρροια και η ανωθυλακιορρηκτική αιμορραγία. Επίσης, ο

προσδιορισμός της προλακτίνης αποτελεί βασική εξέταση για τις γυναίκες με πρόβλημα στειρότητας. Τα χαμηλά επίπεδα LH και FSH μπορεί να έχουν σχέση με υπερπρολακτιναιμία. Σε ασθενείς που εμφανίζουν γαλακτόρροια και αμηνόρροια ταυτόχρονα, περίπου τα δύο τρίτα θα πάσχουν από την νόσο αυτή. Από την ομάδα αυτή, περίπου το ένα τρίτο θα εμφανίσουν αδένωμα της υποφύσεως.

Ο συσχετισμός μεταξύ της λήψης συγκεκριμένων φαρμάκων (πιο συχνά ψυχοτρόπων φαρμάκων και οπιοειδών) και υπερέκκρισης προλακτίνης, είναι καλά τεκμηριωμένος. Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός επίσης συσχετίζεται με υπερπρολακτιναιμία επειδή τα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH) διεγείρουν προς έκκριση προλακτίνης. Το σύνδρομο κενού τουρκικού εφιππίου, στο οποίο το τουρκικό εφιπίπιο είναι διευρυμένο, αλλά με την υπόφυση να έχει αντικατασταθεί από εγκεφαλονωτιαίο υγρό, μπορεί επίσης να συσχετίζεται με υπερπρολακτιναιμία.

Γενικότερα σε όλες τις περιπτώσεις καθυστέρησης της ήβης θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και οι ανωμαλίες της υποφύσεως, όπως τα κρανιοφαρυγγιώματα και τα αδενώματα. Συμπληρωματικά, το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 θα πρέπει επίσης να διερευνάται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό πολλαπλών αδενωμάτων.

Με εξαίρεση τον υποθυρεοειδισμό, όλες οι άλλες καταστάσεις υπερπρολακτιναιμίας θεραπεύονται με βρωμοεργοκρυπτίνη, περγολίδη ή λισουρίδη. Η βρωμοεργοκρυπτίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1974. Είναι ένας αγωνιστής της ντοπαμίνης. Δηλαδή, καταλαμβάνει τους υποδοχείς της ντοπαμίνης και μιμείται ευθέως την κατασταλτική της δράση στην έκκριση της προλακτίνης.

Οι περισσότερες εγκυμοσύνες επιτυγχάνονται μέσα σε έξι μήνες θεραπείας. Το 80% των γυναικών με υπερπρολακτιναιμία θα μείνουν έγκυες με τη χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης.

Η μακροχρόνια χορήγηση βρωμοεργοκρυπτίνης ελαττώνει το μέγεθος των μικρών προλακτινωμάτων, αλλά πολλές φορές απαιτούνται μεγάλες δόσεις, πάνω από 10 mg. Όταν ο όγκος είναι ευμεγέθης, και ιδιαίτερα όταν έχει επεκταθεί πέραν της κοιλότητας του τουρκικού εφιππίου, η χορήγηση της βρωμοεργοκρυπτίνης αποτυγχάνει να μικρύνει τον όγκο ακόμα και με δόσεις 80 mg.

Συνοπτικά επί μακροαδενώματος χορηγείται βρωμοκρυπτίνη και ακολουθεί εγχείρηση, ενώ επί μικροαδενώματος μόνο βρωμοεργοκρυπτίνη.

Η περγολίδη είναι παράγωγο της εργοτίνης και έχει τις ίδιες ιδιότητες με την βρωμοεργοκρυπτίνη.

Η λισουρίδη είναι ημισυνθετικό παράγωγο της εργοτίνης, δρα με τον ίδιο τρόπο και έχει τα ίδια αποτελέσματα με την βρωμοκρυπτίνη.

5.1.6. Υπερθήκωση

Η υπερθήκωση του στρώματος ορίζεται ως η παρουσία ωχρινοποιημένων κυττάρων του στρώματος σε μια απόσταση από τα ωθυλάκια. Η υπερθήκωση παρατηρείται σε ήπια μορφή σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας, η υπερθήκωση μπορεί να εκδηλώνεται με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις αρρενοποίησης, παχυσαρκίας και υπέρτασης. Υπερινσουλιναιμία και έλλειψη ανοχής στη γλυκόζη παρουσιάζονται σε ποσοστό μέχρι και 90% των ασθενών με υπερθήκωση και πιθανόν έχουν ρόλο στην αιτιολογία της ωχρινοποίησης του στρώματος και του υπερανδρογονισμού.

Σε ασθενείς με υπερθήκωση, τα επίπεδα των ωθητικών ανδρογόνων, περιλαμβανομένης της τεστοστερόνης, της διϋδροτεστοστερόνης και της ανδροστενεδιόνης αυξάνονται συνήθως στα επίπεδα που παρατηρούνται στους άνδρες. Το κυρίαρχο οιστρογόνο, όπως και το ΣΠΩ, είναι η οιστρόνη, η οποία προέρχεται από αρωματοποίηση που συντελείται στην περιφέρεια. Σε αντίθεση με το ΣΠΩ, τα επίπεδα γοναδοτροπινών είναι φυσιολογικά.

Η σφηνοειδής εκτομή που έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ήπιας υπερθήκωσης υπήρξε επιτυχής επέμβαση και είχε ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της ωθυλακιορρηξίας και ακόμα και κύηση. Όμως σε πιο σοβαρές περιπτώσεις υπερθήκωσης και με υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης, η ανταπόκριση των ωθυλακίων στην σφηνοειδή εκτομή ήταν μόνο παροδική. Σε μια μελέτη στην οποία η αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της σοβαρής αρρενοποίησης, εξαφανίστηκαν η υπέρταση και η δυσανεξία στην γλυκόζη. Εκτός αυτού, όταν ένας αγωνιστής GnRH χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση σοβαρής υπερθήκωσης, τότε η παραγωγή ανδρογόνων από τις ωθήκες υπέστη δραματική καταστολή.

6. ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΟ Σ.Π.Ω.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η κατάσταση στην οποία μια συγκεκριμένη συγκέντρωση ινσουλίνης ,προκαλεί βιολογικό αποτέλεσμα μικρότερο από το αναμενόμενο. Το σύνδρομο έχει ορισθεί ως η ανάγκη χορήγησης > 100 uΙ ινσουλίνης την ημέρα, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος φυσιολογικά. Κλινικά το σύνδρομο αναγνωρίζεται σε ασθενείς που ενώ έχουν κλινικά εμφανή υπεργλυκαιμία, απαντούν με ακατάλληλο τρόπο στις συνήθεις δόσεις ινσουλίνης.

Οι καταστάσεις που συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη συνθέτουν ένα ευρύ κλινικό φάσμα και είναι οι εξής : παχυσαρκία, δυσανοχή στη γλυκόζη, διαβήτη και σύνδρομο Χ (μεταβολικό σύνδρομο). Αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με διάφορες ενδοκρινικές, μεταβολικές και γενετικές ανωμαλίες, ενώ μπορεί επίσης να σχετίζονται με διάφορες ανοσολογικές διαταραχές.

Υπάρχει μεγάλη κλινική ετερογένεια η οποία εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί σε βιοχημική βάση. Η ινσουλίνη συνδέεται και δρα κυρίως μέσω του υποδοχέα της ινσουλίνης αλλά και μέσω του υποδοχέα του IGF - 1. Η β - υπομονάδα του υποδοχέα της ινσουλίνης είναι μια τυροσινική κινάση που ενεργοποιείται όταν η ινσουλίνη συνδέεται με την α - υπομονάδα. Κατόπιν, η β - υπομονάδα αυτοφωσφορυλιώνεται και έτσι ενεργοποιείται το ενδοκυττάριο σήμα μετάδοσης, το οποίο οδηγεί στην έκφραση των δράσεων της ινσουλίνης.

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την αντίσταση στην ινσουλίνη, περιλαμβάνουν γενετικές ή πρωτοπαθείς διαταραχές των κυττάρων - στόχων, αυτόαντισώματα εναντίον της ινσουλίνης, καθώς και ταχεία κάθαρση της ινσουλίνης.

Η παχυσαρκία, που είναι και η συχνότερη αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη, σχετίζεται με μειωμένο αριθμό υποδοχέων, καθώς και με αποτυχία ενεργοποίησης της τυροσινικής κινάσης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στη δημιουργία του μεταβολικού συνδρόμου. Το τελευταίο περιλαμβάνει τα εξής : υπερινσουλιναιμία, δυσανοχή στη γλυκόζη, κεντρικού τύπου παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και υπερπηκτικότητα.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (υπάρχει χαρακτηριστική διαταραχή της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων).

Η ινσουλίνη και οι IGF's είναι σημαντικοί ρυθμιστές της λειτουργίας των ωοθηκών, γι' αυτό ένας ακόμη μηχανισμός παραγωγής ΣΠΩ φαίνεται πως συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η θήκη της ωοθήκης φαίνεται πως έχει υποδοχείς για τον IGF - I, που διεγείρονται από τα υψηλά επίπεδα της ινσουλίνης που κυκλοφορεί, τα οποία μαζί με τα υψηλά επίπεδα της LH, προκαλούν μια υπερανταπόκριση της ωοθήκης με έκκριση ανδρογόνων. Το κλινικό χαρακτηριστικό αυτής της ομάδας ασθενών με ΣΠΩ είναι η μελανίζουσα ακάνθωση που είναι ο δερματολογικός δείκτης για την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο τρόπος δράσης των ορμονών και οι μηχανισμοί ενδοκυττάριας μετάδοσης του μηνύματός τους αποτελούν συνεχές αντικείμενο μελέτης. Ειδικότερα, η ινσουλίνη εκφράζει την δράση της συνδεόμενη με τον αντίστοιχο υποδοχέα της στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων του οργανισμού. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από δυο αλυσίδες α, που βρίσκονται στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης, και δυο β, που διατρέχουν την μεμβράνη. Οι δυο αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με 3 δισουλφιδικούς δεσμούς. Η δέσμευση της ινσουλίνης γίνεται στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα. Ακολούθως, ο δεσμευμένος υποδοχέας της ινσουλίνης συμπεριφέρεται ως μια δυναμική τυροσινική κινάση, η οποία συγχρόνως αυτοφωσφορυλιώνεται και καταλύει την φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης σε πρωτεΐνες - στόχους

. Οι περιοχές με δράση τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα βρίσκονται στις αλυσίδες β, ενδοκυττάρια. Η πολυπλοκότητα όμως της ενδοκυττάριας δράσης της ινσουλίνης στους διάφορους ιστούς οδήγησε στην υπόθεση της ύπαρξης διαφορετικών μεσολαβητών, οι οποίοι συμμετέχουν στη μετάδοση του ενδοκυττάρια μηνύματος της ινσουλίνης. Ο επόμενος στόχος ήταν να καθοριστεί η χημική δομή των μεσολαβητών . Αρχικά θεωρήθηκε ότι ανήκαν στην οικογένεια των κυκλικών νουκλεοτιδίων.

Μεταγενέστερες μελέτες τους κατέταξαν στην κατηγορία των ολιγοπεπτιδίων που περιέχουν αμινοσάκχαρο. Και τα τελευταία δεδομένα υποστηρίζουν ότι ανήκουν στην κατηγορία των ινοσιτολικών φωσφογλυκανών, οι οποίες από-

τελούν υδατοδιαλυτά προϊόντα υδρόλυσης αρχικών μεγαλομοριακών ενώσεων, των γλυκοζυλο - φωσφατίδυλο - ινοσιτολικών λιπιδίων υπό την επίδραση της ινσουλίνης. Τα GPIs βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης ή αποτελούν τμήματα άλλων εξωκυττάριων πρωτεϊνών αγκυροβολημένων στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες. Οι IPGs αποτελούνται από ινοσιτόλες συνδεδεμένες γλυκοζιλιδικά με τις πεντόζες μαννόζη και γαλακτόζη και με αμινοεξόζες, οι οποίες χαρακτηριστικά περιέχουν αμινομάδες που δεν παράγονται από σουλφιδυλική ή ακετυλική ομάδα. Οι σημαντικότερες ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι IPGs λειτουργούν ως δεύτεροι μεταβιβαστές του ενδοκυττάριου μηνύματος της ινσουλίνης μπορεί να συνοψιστούν ως ακολούθως : (α) Μιμούνται, απουσία της ινσουλίνης, ένα σημαντικό μέρος των μεταβολικών δράσεων της *in vivo* και *in vitro*. (β) Τα αντι - IPG αντισώματα εξασθενούν *in vivo* την δράση της ινσουλίνης. (γ) Τα συνθετικά παράγωγα των IPGs παρουσιάζουν *in vivo* και *in vitro* ινσουλινική δραστηριότητα.

6.1. ΣΧΕΣΗ G ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΣΤΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΙΣ IPGs

Η παρουσία του καταρράκτη φωσφορυλίωσης της τυροσίνης, ως αποκλειστικού μηχανισμού μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης, είναι ανεπαρκείς για να εξηγήσει την αντιφατικότητα των δράσεων της στους διάφορους ιστούς. Ύστερα από μελέτες αποδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση της πυροσταφυλικής δεϋδρογονάσης από την ινσουλίνη δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά με την θεωρία της αυτοφωσφορυλίωσης των καταλοίπων τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Αυτό στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι η πυροσταφυλική δεϋδρογονάση δεν ανεστάλη με την χρησιμοποίηση της βορτμανίνης, ενός αναστολέα της φωσφατιδυλινοσιτολικής - 3 - κινάσης, η οποία είναι ένα από τα ένζυμα - κλειδιά της μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης διά της τυροσινικής οδού, υπογραμμίζοντας έτσι την παρουσία ενός εναλλακτικού πρόσθετου μηχανισμού μετάδοσης του σήματος της ινσουλίνης.

Τα δυο συστήματα τροφοδότησης συνυπάρχουν και στον IGF - I υποδοχέα, ο οποίος είναι ένας κλασικός υποδοχέας συνδεδεμένος με την κινάση της τυροσίνης. Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι για την ενδοκυττάρια μετάδοση του μηνύματος της πολυδύναμης ινσουλίνης χρησιμοποιούνται δύο ή

και περισσότεροι μηχανισμοί, είτε μέσω της αυτοφωσφορυλίωσης της τυροσίνης των β - αλυσίδων του υποδοχέα της είτε μέσω της ενεργοποίησης των $\beta\gamma$ - υποομάδων των μεγάλων G - πρωτεϊνών και της κινητοποίησης της απελευθέρωσης των IGP.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τα συστήματα μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης λειτουργούν ενδεχομένως και ως ξεχωριστά μοντέλα, συντονισμένα όμως με κοινό στόχο τη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας γενικά και ειδικά της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του κυττάρου.

6.2. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Προέχον χαρακτηριστικό του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητο όμως από την παχυσαρκία. Υψηλό ποσοστό γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία και το ΣΠΩ παρουσιάζουν αθροιστική βλαπτική επίδραση στην ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Οι μοριακοί μηχανισμοί αυτής της διαταραχής διαφέρουν από εκείνους που παρατηρούνται σε άλλες συχνές καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η παχυσαρκία. Η αντίσταση στην ινσουλίνη με ΣΠΩ έχει ενδεχομένως, γενετική αιτιολογία. Μελέτες σε λιποκύτταρα γυναικών με ΣΠΩ έδειξαν ότι υπάρχει μετά - υποδοχιακή βλάβη στη μεταφορά του μηνύματος της ινσουλίνης. Η παρατήρηση αυτή έχει, πρόσφατα, επιβεβαιωθεί στους σκελετικούς μυς, που αποτελούν τη σημαντικότερη θέση πρόσληψης της γλυκόζης μέσω της ινσουλίνης. Η βλάβη της μεταφοράς του μηνύματος προκαλεί εκλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη, που επηρεάζει τις μεταβολικές, αλλά όχι και τις μιτωτικές δράσεις της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη δρα μέσω του δικού της υποδοχέα, συνεργικά με την LH, διεγείροντας τη στεροειδογένεση στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου σε γυναίκες με ΣΠΩ Έτσι είναι πιθανό ότι η εκλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη στο ΣΠΩ είναι υπεύθυνη για τη συνεχιζόμενη δράση της ορμόνης στη στεροειδογένεση, παρά το γεγονός της ύπαρξης διαταραχής στον μεταβολισμό της γλυκόζης που ρυθμίζεται από την ινσουλίνη στην περιφέρεια. Η ινσουλίνη συμμετέχει, επίσης, στην αύξηση της έκκρισης των επινεφριδικών ανδρογόνων, προάγοντας εν μέρει την ευαισθησία των επινεφριδίων στην ACTH. Πρόσφατα διαπιστώθηκαν ειδικές διαταραχές των αποθηκών του

λίπους στη ρύθμιση της λιπόλυσης στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Σε γυναίκες με πολυκυστικές, μεμονωμένα κύτταρα του υποδόριου κοιλιακού λίπους παρουσιάζουν αντίσταση στη λιπολυτική δράση των κατεχολαμινών ενώ, αντίθετα τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα εμφανίζουν έντονα αυξημένη ευαισθησία. Οι διαταραχές αυτές είναι ανεξάρτητες της παχυσαρκίας. Οι μοριακοί μηχανισμοί των λιπολυτικών διαταραχών στο ΣΠΩ, όπως και των διαταραχών στον μεταβολισμό της γλυκόζης, είναι μοναδικοί. Σε αντίθεση με τις μεταβολές της λιπόλυσης, οι οποίες ρυθμίζονται μέσω των αδρενεργικών υποδοχέων στο μεταβολικό σύνδρομο, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρείται μια μετα - υποδοχιακή αύξηση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης κινάσης A. Η αύξηση της λιπόλυσης του σπλαγχνικού λίπους θα μπορούσε να οδηγήσει στην αύξηση της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων απευθείας στην πυλαία κυκλοφορία. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα της πυλαίας κυκλοφορίας αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Επομένως η αυξημένη λιπόλυση του σπλαγχνικού λίπους θα μπορούσε να είναι ένας μηχανισμός υψηλού κινδύνου για δυσανεξία στην γλυκόζη στο ΣΠΩ

6.3. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΠΩ

Είναι γνωστό ότι όλες οι γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη δεν εμφανίζουν ΣΠΩ. Οι γυναίκες με ΣΠΩ είναι πιθανότερο να προσελκύσουν την προσοχή των γιατρών. Η ευκαιρία να διαγνωσθεί και να αντιμετωπιστεί η αντίσταση στην ινσουλίνη και ενδεχομένως να ελαττωθεί η μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα των γυναικών αυτών είναι σημαντική και δεν πρέπει να παραβλέπεται και να εστιάζεται η προσοχή μόνο στα εμφανισιακά προβλήματα και στα προβλήματα γονιμότητας. Μολονότι οι κοσμητικές εκδηλώσεις, λόγω της υπερανδρογοναιμίας, και η υπογονιμότητα προβληματίζουν τις γυναίκες με ΣΠΩ, η αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και αθηροσκλήρωσης είναι δυνατόν να βραχύνουν το προσδόκιμο της επιβίωσής τους. Κατά συνέπεια σε κάθε γυναίκα με υπερτρίχωση πρέπει να συστήνεται έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, εφόσον υπάρχει, με μετφορμίνη μπορεί να βελτιώσει τη γονιμότητα, να διευκολύνει την απώλεια βάρους, να ομαλοποιήσει το λιπιδικό

προφίλ, να ελαττώσει τη συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη και να προλάβει την αθηροσκλήρωση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο.

6.4. ΤΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ Η ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η σπουδαιότητα της πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών στη διάγνωση του ΣΠΩ αποτελεί αντικρουόμενο θέμα. Η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών παρατηρείται σε πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας εύρημα συμβατό με την άποψη της κληρονομικής διαταραχής. Οι ανωθυλακιορρηκτικές γυναίκες με ΣΠΩ ενδέχεται να έχουν αδελφές με ΣΠΩ και ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Η ύπαρξη αυτών των φαινοτύπων, δηλαδή ωοθυλακιορρηκτικούς και ανωθυλακιορρηκτικούς στην ίδια οικογένεια υποδηλώνει ότι αντανακλούν ποικίλη έκφραση της ίδιας γενετικής διαταραχής. Οι περισσότερες γυναίκες με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών εμφανίζουν υπερανδρογοναιμία και υψηλά επίπεδα LH. Η λειτουργική ωοθηκική υπερανδρογοναιμία μπορεί να αποκαλυφθεί με GnRH - ανάλογα μακράς δράσης σε γυναίκες με ΣΠΩ οι οποίες παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων. Τα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου στις ωοθήκες γυναικών με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες ανδρογόνων, ανεξάρτητα από την ωοθηκική λειτουργία ή από τα κυκλοφορούντα επίπεδα των ανδρογόνων. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών είναι εγγενώς παθολογικές. Μελέτες σε οικογένειες, οι οποίες έχουν κορίτσια με πολυκυστική μορφολογία ωοθηκών ή με υπερανδρογοναιμία, στηρίζουν τη θέση ότι οι διαταραχές αυτές είναι κληρονομικές. Έχει προταθεί ότι η υπερανδρογοναιμία είναι η βιοχημική παράμετρος της πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών.

6.5. ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΩΝ ΜΕ ΣΠΩ

Η εμφάνιση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών σε πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας στηρίζει την άποψη της γενετικής αιτιολογίας του συνδρόμου και επιπλέον, εγείρει την πιθανότητα ύπαρξης ενός ανδρικού

φαινοτύπου. Έχει βρεθεί ότι το 40% περίπου των προεμμηνοπαυσιακών αδελφών γυναικών με ΣΠΩ εμφανίζουν αύξηση της ολικής ή της βιολογικά δραστηκής τεστοστερόνης ορού. Υπάρχουν δυο φαινότυποι : ο ένας φαινότυπος χαρακτηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης και από διαταραχές του εμμηνορυσιακού κύκλου, ενώ ο άλλος χαρακτηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης και από φυσιολογικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους. Μολονότι η ωοθυλακιορρηξία δεν τεκμηριώθηκε στις αδελφές με υπερανδρογοναιμία και φυσιολογικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους, η γονιμοποιητική τους ικανότητα ήταν υψηλότερη από εκείνη των αδελφών με φαινότυπο κλασικού ΣΠΩ ,και παρόμοια με εκείνη των μη προσβεβλημένων αδελφών, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι φυσιολογικοί εμμηνορυσιακοί κύκλοι των αδελφών με υπερανδρογοναιμία ήταν ωοθυλάκιορρηκτικοί. Τα επίπεδα της DHEA - S ήταν επίσης αυξημένα στις προσβεβλημένες αδελφές, εύρημα συμβατό με τη θέση ότι υπήρχε συμμετοχή και των επινεφριδίων στην υπερανδρογοναιμία. Πιθανό υποψήφιο γονίδιο, που ευθύνεται για το εύρημα αυτό, θα ήταν εκείνο, το οποίο θα ρύθμιζε τόσο την ωοθηκική όσο και την επινεφριδιακή στεροειδογένεση.

Οι δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη ήταν παρόμοιοι στις αδελφές με κλασικό ΣΠΩ και στις αδελφές με υπερανδρογοναιμία και φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Αντίθετα οι αδελφές με φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων ορού και φυσιολογικούς εμμηνορυσιακούς κύκλους δεν παρουσίαζαν ενδείξεις αντίστασης στην ινσουλίνη. Επομένως, η υπερανδρογοναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνυπάρχουν στις προσβεβλημένες αδελφές, γεγονός συμβατό με την άποψη της κοινής παθογένειας ή των στενά συνδεδεμένων γονιδίων.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών σε άνδρες που ανήκουν σε οικογένειες στις οποίες εμφανίζεται το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η καθιέρωση ενός ανδρικού φαινοτύπου θα επιτρέψει την πιο αποτελεσματική αξιολόγηση των οικογενειών με ΣΠΩ για γενετική ανάλυση. Επιπλέον η αναγνώριση ενός ανδρικού φαινοτύπου θα διαλύσει το νέφος που υπάρχει γύρω από τον ορισμό του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Σημειώνεται πάντως, ότι δεν είναι δυνατόν να αποδοθεί σε άνδρα μια προφανής παθολογική κατάσταση, στη βάση είτε της χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας είτε της πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών, τα οποία είναι δυο κοινά χαρακτη-

ριστικά των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η καταγραφή ενός ανδρικού φαινότυπου θα συμβάλλει αποφασιστικά στη διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών στις γυναίκες.

Η αντίληψη για τον ανδρικό φαινότυπο έχει βελτιωθεί, από τη στιγμή που η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΣΠΩ έχει γίνει καλύτερη. Η πλειονότητα των τελευταίων αναφορών έχει επικεντρωθεί στις διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος στους άνδρες. Ο όρος «διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος» χρησιμοποιείται ελεύθερα για να περιγράψει τις παθολογικές παρεκκλίσεις των στεροειδών του φύλλου ή και των γοναδοτροπινών, και τις εκτροπές στην κατανομή των τριχών, οι οποίες μιμούνται την κατανομή που παρατηρούνται σε αδελφές με ΣΠΩ. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την γονιμότητα των ανδρών που ανήκουν σε οικογένειες στις οποίες εμφανίζεται το ΣΠΩ. Η υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες σχετίζεται τόσο με τις μεταβολές στο φαινότυπο, όπως είναι η ακμή, η υπερτρίχωση και η αλωπεκία ανδρικού τύπου, όσο και την αύξηση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της DHEA - S είναι σημαντικά υψηλότερα στις υπερανδρογοναιμικές αδελφές, τις συγγενείς εξ αίματος με ΣΠΩ. Πώς θα εκδηλωνόταν λοιπόν η υπερανδρογοναιμία στους άνδρες εάν τα υψηλά ανδρογόνα ήταν πράγματι ο ανδρικός φαινότυπος;

Με τις σκέψεις αυτές, οι συγγραφείς των πρώτων μελετών προσπάθησαν να προσαρμόσουν το παράδειγμα της υπερανδρογοναιμίας των γυναικών με ΣΠΩ σε ένα ανδρικό «μοντέλο». Έτσι ένας ανδρικός φαινότυπος που προτάθηκε ήταν οι διαταραχές στην κατανομή των τριχών, δηλαδή η αύξηση των τριχών του σώματος και η πρώιμη εμφάνιση αλωπεκίας ανδρικού τύπου. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι σε ελάχιστες μελέτες ελέγχθηκαν συστηματικά άνδρες συγγενείς γυναικών με ΣΠΩ και σε καμία μελέτη δεν συμπεριλήφθηκε ταυτόχρονα και μια συγκρίσιμη ομάδα μαρτύρων. Ο ανδρικός φαινότυπος εκτιμήθηκε σε οικογένειες στις οποίες η διάγνωση του ΣΠΩ του προσβεβλημένου μέλους στηρίχθηκε στην πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, όπως διαπιστώθηκε υπερηχογραφικά. Έτσι λοιπόν ο ανδρικός φαινότυπος ορίστηκε ως η πρώιμη εμφάνιση αλωπεκίας ανδρικού τύπου. Τα αγόρια με πρώιμη αλωπεκία ανδρικού τύπου που ήταν αδέρφια γυναικών με ΣΠΩ παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης ορού από ότι τα αγόρια μη προσβεβλημένων οικογενειών. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι οι

παθολογικές τιμές της τεστοστερόνης ορού σε άνδρες με αλωπεκία δεν αποτελούν συχνό εύρημα.

Ο Richard Legro υποστήριξε την υπόθεση ότι οι διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι εγγενείς και τα πρώτα αποτελέσματά του είναι συμβατά με τη θέση ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί το φαινότυπο σε άνδρες που ανήκουν σε οικογένειες στις οποίες εμφανίζεται το ΣΠΩ. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που στήριξαν την παραπάνω υπόθεση σε άνδρες είναι ελάχιστα σε σχέση με εκείνα που εκτίμησαν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε γυναίκες με ΣΠΩ. Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έγινε με τα βασικά επίπεδα ινσουλίνης ορού και με υπολογισμό της σχέσης γλυκόζης προς ινσουλίνη. Σημειώνεται ότι και οι δυο αυτές παράμετροι σχετίζονται σημαντικά με τις περισσότερο πολύπλοκες εκτιμήσεις της ευαισθησίας στην ινσουλίνη των γυναικών με ΣΠΩ. Κατά συνέπεια οι διαταραχές στα επίπεδα ινσουλίνης ορού αποτελούν σημαντική πρόκληση, υπό την έννοια ότι θα μπορούσαν να χρησιμεύουν ως δείκτες του γονότυπου του ΣΠΩ σε άνδρες συγγενείς γυναικών με το σύνδρομο αυτό.

6.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Ο καθορισμός του ποσοστού των γυναικών με ΣΠΩ που παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη εξαρτάται από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται. Η καλύτερη μέθοδος ελέγχου στην αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η τεχνική της ευγλυκαιμικής αντλίας. Η μέθοδος αυτή είναι δύσκολη και χρησιμοποιείται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Η συχνή λήψη δειγμάτων αίματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης, δεν είναι επίσης πρακτική. Η πλέον δημοφιλής κλινική μέθοδος είναι η σχέση γλυκόζης προς ινσουλίνη νηστείας. Η μέθοδος αυτή δίνει πληροφορίες για ελάχιστα δευτερόλεπτα στο χρόνο και επομένως, μπορεί να αποτύχει στην ανίχνευση όλων των ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον η σχέση αυτή δεν είναι χρήσιμη, όταν η λειτουργία των β - κυττάρων του παγκρέατος είναι μειωμένη και έχει ήδη εγκατασταθεί δυσανεξία στη γλυκόζη. Έχει βρεθεί ότι το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την διάγνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Πρόσφατα υποστηρίχθηκε η άποψη ότι η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη από το στόμα αποτελεί πιο ευαίσθητη μέθοδο, από ότι η σχέση γλυκόζης προς ινσουλίνη, στη

διάγνωση των διαταραχών στην ομοιοστασία της γλυκόζης σε έφηβες με ΣΠΩ. Η OGTT ενδέχεται να αποτελεί τη δοκιμασία που παρέχει τις περισσότερες πληροφορίες με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση της ασθενούς. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η συχνότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη σε γυναίκες με ΣΠΩ παρουσιάζει μμεγάλες διακυμάνσεις. Επιπλέον ο έλεγχος για την αντίσταση στην ινσουλίνη σε μια γυναίκα με ΣΠΩ μπορεί να αποβεί αρνητικός όταν η γυναίκα είναι νέα και λεπτόσωμη αλλά να γίνει θετικός με την πάροδο του χρόνου. Η υπερινσουλιναιμία φαίνεται να επιδεινώνεται αυτόματα με την ηλικία στις ενήλικες γυναίκες με ΣΠΩ, χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση της υπερανδρογοναιμίας.

6.7. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη και για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η πρωτοπαθής διαταραχή και ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται, εφόσον τα β - κύτταρα του παγκρέατος καθίστανται ανίκανα να ανταπεξέλθουν. Οι ασθενείς με ΣΠΩ και αντίσταση στην ινσουλίνη διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης με υπερέκκριση ινσουλίνης. Οι ασθενείς αυτές ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο εξάντλησης β - κυττάρων και ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.

7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Σ.Π.Ω.

7.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη θεραπευτική μας δράση η επιλογές και οι εναλλακτικές λύσεις είναι πολύ περιορισμένες, έτσι ώστε αποκαθίσταται μια φαινομενική τάξη μέσα στον κυκλώνα των αιτιολογικών παραγόντων και των εργαστηριακών και κλινικών ευρημάτων.

Η θεραπεία του ΣΠΩ δεν αποβλέπει πάντα στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με σκοπό την εγκυμοσύνη.

Η γυναίκα με ΣΠΩ πρέπει να προστατεύεται από τη συνεχή δράση των οιστρογόνων και επομένως από τον κίνδυνο αναπτύξεως καρκίνου του ενδομητρίου και των μαστών για όσο δεν επιθυμεί εγκυμοσύνη.

Η γυναίκα με ΣΠΩ θα πρέπει να προστατεύεται από ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη. Γιατί παρ' όλα όσα αναφέρονται στο κεφάλαιο αυτό το γεννητικό σύστημα της γυναίκας εξακολουθεί να διατηρεί κάποια δυναμικότητα, ώστε να λαμβάνει χώρα κατά διαστήματα ωοθυλακιορρηξία.

Επομένως η χορήγηση αντισυλληπτικών χαμηλής δοσολογίας είναι η θεραπεία εκλογής στις γυναίκες που δεν επιθυμούν εγκυμοσύνη. Η ευεργετική τους δράση περιλαμβάνει εμφάνιση περιόδου κατά τακτά διαστήματα, προφύλαξη του ενδομητρίου από ανάπτυξη νεοπλασίας και προστασία της γυναίκας από ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη. Πέραν τούτου, τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν αρκετά καλά αποτελέσματα στον δασυτριχισμό και είναι σχετικά ακίνδυνα και ανεκτά από την ασθενή.

Χορήγηση προγεστερινοειδούς για 10 με 14 ημέρες κάθε μήνα, εξασφαλίζει την κυκλική εμφάνιση περιόδου και βάζει ένα φραγμό στη συνεχή δράση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο.

Ο γιατρός θα χορηγήσει το κατάλληλο φάρμακο κατά περίπτωση, εκτιμώντας την κατάσταση ανάλογα με την ηλικία, τον υπάρχοντα δασυτριχισμό, την παχυσαρκία και την επιθυμία της ασθενούς.

Εάν υπάρχει δασυτριχισμός θα χορηγηθούν αντιανδρογόνα, δεξαμεθαζόνη, αντισυλληπτικά ή συνδυασμός αυτών, με παράλληλη τοπική φροντίδα.

Η δίαιτα στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ έχει δείξει ότι έχει πολύ καλά αποτελέσματα, έτσι ώστε σε ένα ποσοστό η απώλεια βάρους προκαλεί την εμφάνιση φυσιολογικού κύκλου. Η απώλεια βάρους όμως απαιτεί μια ιδιαίτερα δύσκολη και επίμονη προσπάθεια. Επιπλέον η διατήρηση του απολεσθέντος βάρους είναι αμφιβόλου διάρκειας.

Αναλυτικότερα :

Αντισυλληπτικά δισκία : Τα αντισυλληπτικά δισκία με συνδυασμό οιστρογόνου - προγεστερινοειδούς ελαττώνουν την παραγωγή στεροειδών από τα επινεφρίδια και την ωοθήκη και ελαττώνουν την ανάπτυξη της τριχοφυΐας σε περίπου 2/3 των δασύτριχων ασθενών. Η από του στόματος αντισυλληπτική θεραπεία προσφέρει τα παρακάτω οφέλη :

- 1) Το προγεστερινοειδές που περιέχεται καταστέλλει την LH, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες.
- 2) Τα οιστρογόνα αυξάνουν την παραγωγή SHBG, με αποτέλεσμα ελαττωμένες συγκεντρώσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης.
- 3) Τα επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων είναι ελαττωμένα, κάτι που σε κάποιο βαθμό, είναι ανεξάρτητο από τις επιδράσεις τόσο της LH όσο και της SHBG.
- 4) Τα οιστρογόνα ελαττώνουν την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη στο δέρμα με αναστολή της 5^α - αναγωγής.
- 5) Η έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια είναι ελαττωμένη.

Όταν χορηγείται ένα αντισυλληπτικό δισκίο για την θεραπεία του δασυτριχισμού, θα πρέπει να διατηρείται μια ισορροπία μεταξύ της ελάττωσης της ελεύθερης τεστοστερόνης και της ενδογενούς ανδρογονικότητας του προγεστερινοειδούς. Πιστεύεται ότι τρία προγεστερινοειδή τα οποία περιέχονται σε αντισυλληπτικά δισκία (νορεθινδρόνη, οξική νορεθινδρόνη και νοργεστρέλη), έχουν ισχυρή ανδρογόνο δράση. Η ανδρογονική βιολογική δράση αυτών των στεροειδών μπορεί να είναι ένας παράγοντας της κοινής δομικής τους ομοιότητας με τα στεροειδή της 19 - νορτεστοστερόνης. Αντισυλληπτικά δισκία τα οποία περιέχουν τα «νέα προγεστερινοειδή» με λίγη έως καθόλου ανδρογονική δράση (π.χ. δεσογεστρέλη, γεστοδένη και νοργεστιμάτη) κυκλοφορούν τώρα στη Β. Αμερική.

Τα αντισυλληπτικά δισκία χαμηλών δόσεων είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τα σκευάσματα υψηλών δόσεων αναφορικά με την βελτίωση του δασυτριχισμού και της ακμής, ελαττώνοντας τα επίπεδα τεστοστερόνης και αυξάνοντας τα επίπεδα της SHBG. Στα υπόλοιπα οφέλη από την λήψη αντισυλληπτικών δισκίων συμπεριλαμβάνονται η αντισύλληψη, η αντιμετώπιση αιμορραγίας από τη μήτρα, της ανεπάρκειας σιδήρου, της δυσμηνόρροιας και ο ελαττωμένος κίνδυνος φλεγμονώδους νόσου της πυέλου από τον καρκίνο των ωοθηκών και του ενδομητρίου.

Μεδροξυπρογεστερόνη (οξική) : Η χορήγηση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης, από του στόματος ή ενδομυϊκά, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία του δασυτριχισμού. Η μεδροξυπρογεστερόνη επιδρά άμεσα στον υποθαλαμο - υποφυσιακό άξονα δια της ελαττώσεως της παραγωγής GnRH και την απελευθέρωση γοναδοτροπινών, μειώνοντας κατά συνέπεια τα επίπεδα

οιστρογόνων και τεστοστερόνης. Παρά την ελάττωση της SHBG, τα επίπεδα ολικών και ελεύθερων ανδρογόνων ελαττώνονται σημαντικά. Η συνιστώμενη δόση από του στόματος είναι 20 - 40 mg ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις ή 150 mg ενδομυϊκώς χορηγούμενα κάθε έξη εβδομάδες για τρεις μήνες σε μορφή ελαιώδους διαλύματος για παρατεταμένη δράση. Μέχρι και 95% των ασθενών παρατηρούν ελάττωση της τριχοφυΐας της κεφαλής. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνονται η αμηνόρροια, οι κεφαλαλγίες, η επίσχεση ούρων, η αύξηση του σωματικού βάρους, η ηπατική δυσλειτουργία και η κατάθλιψη.

Αγωνιστές GnRH : Η χορήγηση αγωνιστών της GnRH μπορεί να επιτρέψει την διαφοροποίηση των ανδρογόνων που παράγονται από τον φλοιό των επινεφριδίων από εκείνα που παράγονται στις ωθήκες. Φαίνεται ότι σε ασθενείς με ΣΠΩ καταστέλλει τα ωθηκικά στεροειδή σε επίπεδα ευνουχισμού. Η θεραπεία με ενδομυϊκή χορήγηση οξικής λευπρολίδης κάθε 28 ημέρες ελαττώνει τον δασυτριχισμό και την διάμετρο της τρίχας τόσο με ιδιοπαθή όσο και με δευτεροπαθή δασυτριχισμό οφειλόμενος σε ΣΠΩ. Τα επίπεδα των ωθηκικών ανδρογόνων είναι εκλεκτικά κατασταλμένα και σε σημαντικό βαθμό.

Γλυκοκορτικοειδή : Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ασθενών με ΣΠΩ οι οποίες εμφανίζουν υπερανδρογονισμό είτε αποκλειστικά επινεφριδιακής αιτιολογίας είτε τόσο επινεφριδιακής όσο και ωθηκικής αιτιολογίας. Οι δόσεις της δεξαμεθαζόνης είναι χαμηλές - αρχικά χρησιμοποιούνται δόσεις της τάξης των 0,25 mg κάθε βράδυ ή νύχτα παρά νύχτα προκειμένου να κατασταλθεί η συγκέντρωση της θειικής δεϋδροεπιανδρο-στερόνης (DHEA - S) σε επίπεδα < 400 ng/ml. Επειδή η δεξαμεθαζόνη έχει κατά 40 φορές ισχυρότερη γλυκοκορτικοειδική δράση σε σχέση με την κορτιζόλη, ημερήσιες δόσεις > 0,5 mg κάθε βράδυ θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω κινδύνου καταστολής του φλοιού των επινεφριδίων και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του Cushing. Προς αποφυγή της υπερβολικής καταστολής του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων, τα επίπεδα της κορτιζόλης ορού θα πρέπει κατά καιρούς να παρακολουθούνται. Έχει αναφερθεί ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης της τριχοφυΐας των μαλλιών, όπως και σημαντική βελτίωση της ακμής που συνδέεται με τον φλοιοεπινεφριδιακής αιτιολογίας υπερανδρογονισμό.

Κετοκοναζόλη : Η κετοκοναζόλη αναστέλλει εκείνα τα κυτοχρώματα που είναι απαραίτητα για την στεροειδογένεση. Χορηγούμενη σε χαμηλές δόσεις (200 mg/ημέρα), μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της ανδροστενεδιόνης, της τεστοστε-ρόνης και της ελεύθερης τεστοστερόνης.

Φλουταμίδη : Η φλουταμίδη, είναι ένα γνήσιο μη στεροειδές αντιανδρογόνο, που αν και έχει μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα των ανδρογόνων σε σχέση με την σπιρονολακτόνη ή την κυπροτερόνη, η επιλογή μεγαλύτερων δόσεων (250 mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα) μπορεί να αντισταθμίσει την ασθενή της ισχύ. Η φλουταμίδη είναι επίσης ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης της τεστοστερόνης.

Σε μια απλή τρίμηνης διάρκειας μελέτη της αποκλειστικής χορήγησης φλουταμίδης, οι περισσότερες ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση του δασυτριχισμού χωρίς καμία μεταβολή των επιπέδων ανδρογόνων. Σημαντική βελτίωση του δασυτριχισμού με σημαντική ελάττωση των επιπέδων ανδροστενεδιόνης, διϋδροτεστοστερόνης, LH και FSH παρατηρήθηκε κατά την οκτάμηνη παρακολούθηση της χορήγησης φλουταμίδης και αντισυλληπτικών δισκίων χαμηλών δόσεων σε γυναίκες που δεν ανταποκρίνονταν στη χορήγηση μόνο αντισυλληπτικών δισκίων. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης φλουταμίδης μαζί με αντισυλληπτικά δισκία χαμηλών δόσεων περιλαμβάνονται η ξηροδερμία, οι εξάψεις, η αυξημένη όρεξη, οι κεφαλαλγίες, η κόπωση, η ζάλη, η ελάττωση της libido και η ευαισθησία των μαστών.

Σιμετιδίνη : Η σιμετιδίνη είναι ένας H₂ - ισταμινεργικός ανταγωνιστής που εμφανίζει ασθενή αντιανδρογονική δράση ως αποτέλεσμα της ικανότητάς της να καταλαμβάνει τους υποδοχείς ανδρογόνων και να αναστέλλει τη σύνδεση διϋδροτεστοστερόνης στο επίπεδο των θυλακίων των τριχών. Αν και έχει αναφερθεί ότι η σιμετιδίνη ελαττώνει την τριχοφυΐα σε γυναίκες με δασυτριχισμό, δύο πιο πρόσφατες μελέτες δεν έδειξαν καμία επωφελή δράση.

Φιναστερίδη : Η φιναστερίδη είναι ένας ειδικός αναστολέας της ενζυμικής δράσης της 5^α - αναγωγάσης. Σε μια μελέτη στην οποία η χορήγηση φιναστερίδης (5 mg ημερησίως) συγκρίθηκε με την χορήγηση σπιρονολακτόνης (100 mg ημερησίως), και τα δύο φάρμακα επέφεραν την ίδια περίπου σημαντική βελτίωση του δασυτριχισμού παρά τις διαφορετικές επιδράσεις στα επίπεδα ανδρογόνων. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να ξεκαθαριστεί ο ρόλος αυτής της οικογένειας φαρμάκων στη θεραπεία του δασυτριχισμού.

Κιτρική κλομιφαίνη : Χημικά, η κιτρική κλομιφαίνη αποτελεί μη στεροειδές παράγωγο του τριφαινυλαιθυλαινίου, το δε σκεύασμα της είναι ρακαιμικό μείγμα δυο ισομερών της *cis* - ή *zu* - και της *trans* - ή *en* -, που περιέχονται σε ποσοστά 38%, και 62% αντιστοίχως. Η πρώτη μορφή έχει ίδια ασθενή, οιστρογονική δράση, ενώ η δεύτερη ασκεί την αντιοιστρογονική δραστηριότητα. Τα δύο ισομερή έχουν έκδηλα διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες που καθορίζουν και την τελική βιολογική τους δράση στα κύτταρα - στόχους. Έτσι η σχέση τους μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου από την λήψη τους (ταχύτερη απομάκρυνση της *trans* -, παρατεταμένη παρουσία της *cis* -, μέχρι και 30 ημέρες) και είναι προφανές ότι η *trans* - μορφή έχει έκδηλη εντεροηπατική ανακύκλωση.

Ο μηχανισμός δράσης της κιτρικής κλομιφαίνης δεν έχει επαρκώς καθορισθεί, φαίνεται όμως ότι επεμβαίνει σε όλα τα επί μέρους επίπεδα του αναπαραγωγικού άξονα της γυναίκας, όπου υπάρχουν υποδοχείς οιστρογόνων με τους οποίους συνδέεται. Τέτοιοι υποδοχείς υπάρχουν κυρίως στον υποθάλαμο, την υπόφυση, τις ωοθήκες και την μήτρα.

Στον υποθάλαμο, η κλομιφαίνη αρχικά συνδέεται με τους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς της οιστραδιόλης, το δε σύμπλεγμα μεταφέρεται στον πυρήνα τον κυττάρου, όπου διεγείρει τα αρχικά στάδια της βιολογικής ανταπόκρισης του κυττάρου - στόχου.

Στη συνέχεια όμως η περαιτέρω εξέλιξη της δράσης του αναστέλλεται ενώ ταυτόχρονα εμποδίζεται η ανακύκλωση - επιστροφή των υποδοχέων στο κυτταρόπλασμα. Έτσι η αντιοιστρογονική δράση της κλομιφαίνης πραγματοποιείται διά του αποκλεισμού της ενδογενούς οιστραδιόλης από τους υποδοχείς της (α) με την ανταγωνιστική κατάληψή τους από την κλομιφαίνη και (β) με την αναστολή της ανακύκλωσής τους στο κυτταρόπλασμα για επαναχρησιμοποίηση. Με τον τρόπο αυτό, τα οιστρογονοευαίσθητα υποθαλαμικά κέντρα διαμορφώνουν μια ψευδή εικόνα οιστρογονοπενίας, με συνέπεια την ενεργοποίηση της έκκρισης γοναδοεκλυτίνης και γοναδοτροπινών, όπως έχει σαφώς επιδειχθεί πειραματικά αλλά και στο κλινικό μοντέλο. Σαν άμεση συνέπεια της χορήγησης κλομιφαίνης σε υγιείς γυναίκες, παρατηρείται εντός 2 - 3 ημερών μια αύξηση της συχνότητας εκκριτικών ώσεων των δύο γοναδοτροπινών, που κορυφώνεται περί το τέλος της αγωγής, προφανώς σαν αποτέλεσμα συχνότερων ώσεων. Ακολουθεί σύντομα πτώση της έκκρισης αλλά περί τις 5 -

7 ημέρες μετά την διακοπή παρατηρείται νέα αύξηση των FSH και LH, την φορά αυτή σε ωορρηκτικές συγκεντρώσεις.

Σε υποφυσιακό επίπεδο, η κιτρική κλομιφαίνη συνδέεται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και ενισχύει την εκκριτική δραστηριότητα των γοναδοτρόπων κυττάρων. Η δραστηριότητα αυτή, έχει βεβαιωθεί από πολλαπλές in vivo και in vitro πειραματικές παρατηρήσεις.

Στις ωοθήκες, έχει διαπιστωθεί από πειραματικές παρατηρήσεις, ότι η κιτρική κλομιφαίνη επιδρά άμεσα και έμμεσα, η δράση της είναι δόσοεξαρτημένη και εκδηλώνεται άμεσα με διευκόλυνση της διεγερτικής δράσης της FSH στην παραγωγή αρωματάσης από το κοκκιώδη κύτταρα, και έμμεσα με ελάττωση της ορμονοευαισθησίας της ωοθήκης, που ίσως σχετίζεται με την αυξημένη έκκριση γοναδοτροπινών.

Τέλος, επίδραση της κλομιφαίνης ασκείται και στο επίπεδο της μήτρας με αντιοιστρογονική δράση που ασκείται στο ενδομήτριο αλλά και στα αδένια του τραχήλου. Σε αυτά περιορίζεται η εκκριτική δραστηριότητα, με δυσμενείς συνέπειες, ποσοτικές και ποιοτικές, στην παραγωγή της βλέννης. Δράσεις της κιτρικής κλομιφαίνης σε άλλα οιστρογονοεξαρτημένα όργανα, όπως π.χ. ο μαστός δεν έχουν λεπτομερώς περιγραφεί.

Θεραπευτικό σχήμα : Η αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη αρχίζει από την 3η έως 5η ημέρα από την αρχή της εμμηνορρυσίας και διαρκεί 5 ημέρες. Ο ακριβής καθορισμός της ημέρας έναρξης της αγωγής, αρχικά είχε σχετισθεί με την διάρκεια των προηγούμενων κύκλων (σύντομοι ή μικροί κύκλοι) καθώς και τον τύπο της εμμηνορρυσίας (μικρή ή μεγάλη ποσότητα / διάρκεια). Φαίνεται όμως ότι τα παραπάνω δεν αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της αγωγής, όπως εξ' άλλου και η βαθμιαία αύξηση της δόσης από 50 έως 100 mg δεν επηρεάζει σημαντικά την ανταπόκριση. Έτσι η αγωγή αρχίζει συνήθως με 100 mg ημερησίως και συνεχίζεται αμετάβλητη για διάστημα έξι κύκλων. Σπάνια, είναι αναγκαίο να χορηγηθεί διαφορετική δόση, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κύστεων της ωοθήκης (50mg) ή σε ασθενείς με παρατεταμένη υποθαλαμική αναστολή ή υπέρβαρες (150 - 200mg). Απαραίτητη προϋπόθεση, αν ο σκοπός της αγωγής είναι η σύλληψη, είναι η κατάλληλη προετοιμασία της μήτρας ιδίως σε περιπτώσεις αραιομηνόρροιας, με συνδυασμό οιστρογόνων - προγεστερόνης, ενώ αν εκτι-

μάται ότι ασκείται μη αντιρροπούμενη οιστρογονική δραστηριότητα στο ενδομήτριο, είναι αναγκαία η χρήση προγεστερονοειδούς.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται σε ποσοστά επιτυχούς ωορρηξίας ή σύλληψης, ανάλογα με τον επιδιωκόμενο σκοπό. Κατά τις διάφορες εκτιμήσεις, τα ποσοστά ανταπόκρισης με ωορρηξία κυμαίνονται μεταξύ 50 και 80%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά σύλληψης περιορίζονται στο ήμισυ εκείνων της ωορρηξίας, δηλαδή περί το 25 - 40%. Συνήθως επιτυχής ανταπόκριση για σύλληψη, επιτυγχάνεται κατά το αρχικό διάστημα θεραπείας (περίπου τα 2/3 του συνόλου) ενώ το ποσοστό περιορίζεται σημαντικά μετά τους πρώτους έξη κύκλους αγωγής, ώστε στη συνέχεια θεωρείται ότι οι απομένουσες πιθανότητες είναι περιορισμένες για να δικαιολογήσουν συνέχιση της θεραπείας. Μετά το διάστημα αυτό, συνήθως, συνιστάται τροποποίηση της θεραπείας, με χρήση εμμηνοπαυσιακών γοναδοτροπινών.

Η διαφορά μεταξύ του υψηλού ποσοστού ωορρηκτικής ανταπόκρισης και του χαμηλού αριθμού συλλήψεων έχει αποτελέσει αντικείμενο κριτικής διερεύνησης. Σαν κύριες αιτίες διαφοροποίησης αναφέρονται η πιθανολογούμενη δυσμενής επίδραση της κλομιφαίνης (αντιοιστρογονική δράση) στη λειτουργία του ωχρού σωματίου την ανάπτυξη του ενδομητρίου, την ποιότητα της τραχηλικής βλέννης αλλά και την εξέλιξη του γονιμοποιημένου ωαρίου. Όμως έχει επίσης προταθεί η άποψη ότι κάτω από σωστές συνθήκες επιλογής με αποκλεισμό άλλων αιτίων υπογονιμότητας, η διαφορά ποσοστών ωορρηξίας - σύλληψης δεν είναι τόσο σημαντική και πάντως δεν υφίσταται από το ποσοστό συλλήψεων σε φυσιολογικούς ωορρηκτικούς κύκλους.

Η αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη συνήθως συμπληρώνεται με χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης, όταν η ανάπτυξη του ωοθυλακίου έχει κριθεί, υπερηχογραφικά, ικανοποιητική (διάμετρος μεγαλύτερη από 18 χιλ.). Η προσθήκη χοριακής γοναδοτροπίνης υποκαθιστά την ενίοτε ελλιπή, προωορρηκτική αύξηση της LH.

Η θεραπεία με κλομιφαίνη συνοδεύεται από σχετικώς μικρό ποσοστό παρενεργειών που σχετίζονται κυρίως με διόγκωση των ωοθηκών από ανάπτυξη απλών κύστεων μέχρι και τυπικού συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Η συχνότητα του συνδρόμου για το σύνολο των ενδείξεων εξαρτάται από την διάρκεια θεραπείας και κυμαίνεται από 2% μέχρι 7 - 8% για τριήμερη έως επταήμερη αγωγή. Είναι φανερό, ότι άτομα με πολυκυστικό σύνδρομο

παρουσιάζουν σε υψηλότερα σχετικά ποσοστά αλλά και με μεγαλύτερη βαρύτητα την υπερδιέγερση, γι' αυτό είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση της ασθενούς. Η υπερδιέγερση συνήθως υποχωρεί μετά διάστημα 1 - 4 εβδομάδων, οι κύστες και το υγρό απορροφώνται. Λιγότερο σοβαρές και συχνές παρενέργειες είναι η ναυτία, οι εξάψεις, η κόπωση, το εξάνθημα και η ξηρότητα του κόλπου.

Αντενδείξεις : Σε σύγκριση με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες η κλομιφαίνη έχει λίγες αντενδείξεις που περιλαμβάνουν :

α) Κύστες ωοθήκης. Η παρουσία κυστικής διόγκωσης στις ωοθήκες έχει υψηλές πιθανότητες να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση των διαστάσεων με απρόβλεπτες συνέπειες.

β) Ηπατική βλάβη. Επειδή η κλομιφαίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ, η χορήγησή της μπορεί να επιβαρύνει την ηπατική λειτουργία.

γ) Μη διαγνωσμένη κύηση. Η σύλληψη μετά χορήγησης κλομιφαίνης δεν έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο, ωστόσο η λήψη της κατά το αρχικό στάδιο της κύησης μπορεί να είναι βλαπτική.

δ) Ανεξήγητη ωορρηκτική στειρότητα. Η χορήγηση του παράγοντα σε περιπτώσεις όπου η ωορρηκτική διαδικασία και η ωχρινική λειτουργία είναι ικανοποιητικές όχι μόνο δεν βοηθά αλλά ενδέχεται να προκαλεί απορύθμιση με δυσμενή επίδραση σε διάφορα επίπεδα.

ε) Οπτικές διαταραχές. Η επίδραση της κλομιφαίνης στην όραση, αν και έχει καταγραφεί δεν έχει επαρκώς ερμηνευθεί.

Η πολλαπλή ωορρηξία είναι συχνά συνέπεια της αγωγής και καταλήγει σε πολλαπλή κύηση σε ποσοστά που ποικίλει από 6 - 10% των περιπτώσεων. Από αυτές το 85% αφορούν σε δίδυμη κύηση και στη μεγάλη πλειοψηφία παρουσιάζονται σε γυναίκες με πολυκυστικό σύνδρομο. Αυξημένος κίνδυνος αυτομάτων αποβολών έχει αναφερθεί αλλά ο κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες δεν υπερέρχει εκείνου επί κυήσεων μετά αυτόματη ωορρηξία.

Εμμηνοπαυσιακές Γοναδοτροπίνες (ΕΓ) : Πρόκληση ωορρηξίας γίνεται με άμεσο τρόπο στο επίπεδο ωοθηκών με την χρησιμοποίηση γοναδοτροπινών που διακρίνονται σε υποφυσιακής, ούρων εμμηνόπαυσης και πλακουντιακής προέλευσης.

Οι υποφυσιακής προέλευσης γοναδοτροπίνες, προερχόμενες από εκχυλίσσεις υποφύσεων ανθρώπου, χρησιμοποιήθηκαν περιορισμένα, σε

χρονική διάρκεια και συχνότητα, όμως έθεσαν τις βασικές αρχές για την θεραπευτική χρησιμοποίηση των γοναδοτροπινών και στη συνέχεια παραχώρησαν την θέση τους στις εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Η εμμηνόπαυση συνδέεται, ως γνωστόν, με κατάργηση της ανασταλτικής επίδρασης των στεροειδών του φύλου στην παραγωγή και έκκριση γοναδοτροπινών με συνέπεια την υψηλή συγκέντρωση FSH και LH στο αίμα και την αυξημένη απέκκρισή τους από τα ούρα. Η ποσότητα των υποφυσιακών γοναδοτροπινών που αποβάλλεται με τον τρόπο αυτό είναι μικρή και για την FSH έχει υπολογισθεί ότι σε ενεργό μορφή αντιστοιχεί μόνο το 5 % περίπου της παραγόμενης ποσότητας. Το μικρό αυτό ποσοστό είναι ενδεικτικό του μεγάλου βαθμού αποδόμησης και μεταβολικής κάθαρσης των γοναδοτροπινών.

Ο ρυθμός εξαφάνισης των FSH και LH από την κυκλοφορία φαίνεται ότι είναι σχετικά γρήγορος και ο χρόνος ημίσειας ζωής υποφυσιακής εξωγενώς χορηγηθείσας FSH και LH έχει υπολογισθεί σε 3 και 1 ώρες αντιστοίχως. Ωστόσο η σχετικά σύντομη παρουσία των ορμονών στη κυκλοφορία δεν περιορίζει την βιολογική τους δραστηριότητα που εκδηλώνεται παρατεταμένα, ώστε εφάπαξ ημερήσια ενδομυϊκή χορήγηση να είναι επαρκής για θεραπευτικούς λόγους.

Ενδείξεις : Χορήγηση γοναδοτροπινών για πρόκληση ωορρηξίας γίνεται μόνο όταν η θεραπεία έχει ως τελικό σκοπό τη σύλληψη. Απαραίτητη και αυτονόητη προϋπόθεση για τέτοιο τύπο θεραπείας είναι η παρουσία ωοθηκών ικανών να ανταποκριθούν με ωορρηξία και ενδομητρίου κατάλληλου να ανταποκριθεί στη δράση των ενδογενών στεροειδών του φύλου.

Θεραπευτικό σχήμα : Η ανταπόκριση στη θεραπεία με ΕΓ παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ διαφόρων ατόμων αλλά και σε επανάληψή της στο ίδιο άτομο, ώστε η περιγραφή ενός γενικού πρότυπου αγωγής να έχει κυρίως εκπαιδευτικό χαρακτήρα, Αντίθετα, η διαμόρφωση ατομικού τύπου αγωγής ανά περίπτωση έχει γίνει γενικά αποδεκτή. Οι κύριες αρχές που πρυτανεύουν στο σχεδιασμό και την εφαρμογή της αγωγής με ΕΓ είναι οι ακόλουθες :

1. Έναρξη της αγωγής γίνεται κατά τις πρώτες ημέρες αυτόματης ή προκλητής εμμήνου ρύσεως, αν και δυνητικά, μπορεί να γίνει οποιαδήποτε ημέρα εφ' όσον έχει αποκλεισθεί κύηση ή επερχόμενη αυτόματη ωορρηξία.

2. Η έναρξη της αγωγής γίνεται με την ελάχιστη αποτελεσματική δόση (συνήθως 75 ως 150 δ.μ.) που βαθμιαία αυξάνεται κατά την εξέλιξη του κύκλου, με βάση την σημειούμενη ανταπόκριση.

3. Η αρχική ημερήσια δόση τροποποιείται, με αύξηση κατά 75 δ.μ., όταν δεν διαπιστώνεται μετά τριήμερη χορήγηση εξέλιξη των παραμέτρων παρακολούθησης, που είναι η συγκέντρωση οιστραδιόλης, η υπερηχογραφική εικόνα και ο δείκτης τραχηλικής ωριμότητας.

4. Κατά την αγωγή διακρίνονται δύο φάσεις: (α) Η αρχική, που αποτελεί το διάστημα από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την πρώτη εκδήλωση της ανταπόκρισης. Η φάση αυτή είναι ενεργός αλλά η εξέλιξη γίνεται σε ρυθμό αργό για να διαπιστωθεί ευχερώς. Στη διάρκεια αυτής, γίνεται βαθμιαία αύξηση της χορηγούμενης δόσης. (β) Η ενεργός, που εκτείνεται από την ημέρα της πρώτης εμφανούς ανταπόκρισης μέχρι την τελική προωορρηκτική αύξηση της οιστραδιόλης. Κατά την φάση αυτή, η ημερήσια δόση ΕΓ συνήθως διατηρείται αμετάβλητη, μέχρι την στιγμή της διακοπής της.

Έλεγχος θεραπείας με ΕΓ : Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ΕΓ έχει σαν σκοπούς (α) τον καθορισμό της ημερήσιας αποτελεσματικής δόσης, (β) την εκτίμηση του κατάλληλου χρόνου για την χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης για πρόκληση ωορρηξίας, (γ) την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ανταπόκρισης (αν έγινε ωορρηξία ή όχι) και της λειτουργίας του ωχρού σωματίου και (δ) την διαπίστωση πιθανών παρενεργειών εκ της θεραπείας και ιδιαίτερα του συνδρόμου υπερδιέγερσης. Ο έλεγχος διεξάγεται με κλινική εκτίμηση και εργαστηριακή παρακολούθηση και περιλαμβάνει :

1. Κλινική εξέταση της ασθενούς και εκτίμηση του μεγέθους των ωοθηκών και του τραχήλου της μήτρας (αξιολόγηση βλέννης).

2. Εκτίμηση της συγκεντρώσεως οιστραδιόλης πλάσματος.

3. Υπερηχογραφική εκτίμηση των ωοθηκών και των διαστάσεων των ωοθυλακίων.

4. Εκτίμηση του δείκτη ωριμότητας τραχηλικής βλέννης.

Πρόκληση της ωορρηξίας και εξέλιξη : Μετά την επίτευξη του στόχου, που είναι η ωρίμανση ενός ή περισσοτέρων ωοθυλακίων με διάμετρο μεγαλύτερη των 18 χιλ., πάχος ενδομητρίου περισσότερο από 8 χιλ. και συγκέντρωση οιστραδιόλης ανάλογης του αριθμού ωρίμων ωοθυλακίων

και πάντως μεγαλύτερης από 500 - 600pg/ml (για 1 - 2 ώριμα ωοθυλάκια), διακόπτεται η χορήγηση ΕΓ. Στη συνέχεια, ακολουθεί εφ' άπαξ χορήγηση 10.000 δ.μ. χοριακής γοναδοτροπίνης για την ρήξη του/των ωοθυλακίου/ων, που συνήθως λαμβάνει χώρα μετά διάστημα 30 - 36 ωρών, όταν ενδείκνυται και η συνεύρεση του ζεύγους για 2 - 3 περίπου διαδοχικές ημέρες. Η περαιτέρω εξέλιξη παρακολουθείται υπερηχογραφικά και με μετρήσεις προγεστερόνης - οιστραδιόλης, ώστε να ελεγχθεί η ρήξη των θυλακίων και να εκτιμηθεί η ωχρινική λειτουργία. Οι περισσότεροι ειδικοί συνιστούν ακόμη και χωρίς ενδείξεις ανεπάρκειας, την ενίσχυση του ωχρού σωματίου με χορήγηση 5000 δ.μ. χοριακής γοναδοτροπίνης περί την έβδομη ημέρα από την ωορρηξία. Μετά την διαπίστωση κυήσεως η χορήγηση συνεχίζεται ανά 48ωρο και μέχρι την όγδοη περίπου εβδομάδα για την υποστήριξη του ωχρού σωματίου της κυήσεως και μέχρι να υπάρξει επαρκής πλακουντιακή λειτουργία. Ανάλογη υποστηρικτική δράση έχουν τα προγεστερονοειδή. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας, η συνήθης εξέλιξη είναι η ακόλουθη :

1. Να μην υπάρξει ανταπόκριση της ωοθήκης με ωρίμανση ωοθυλακίων μετά από τελική δόση 450 - 600 δ.μ. ημερησίως για πέντε συνεχείς ημέρες.

Μία τέτοια εξέλιξη σημαίνει (α) κακή αρχική εκτίμηση του προβλήματος, (β) αντίσταση της ωοθήκης λόγω έλλειψης ωοθυλακίων, απουσίας υποδοχέων ή και παρουσίας αντισωμάτων από προηγηθείσες θεραπείες, (γ) σπανιότατα, ανεπάρκεια της χορηγηθείσας δόσης (σε ημερήσια ποσότητα ή διάρκεια). Σε εξέλιξη του τύπου (α) και (β) συνιστάται επανεκτίμηση της περίπτωσης ενώ στη (γ) μετά αναμονή λίγων εβδομάδων επιχειρείται νέα προσπάθεια.

2. Να υπάρξει ωορρηξία αλλά χωρίς σύλληψη. Στην περίπτωση αυτή ακολουθεί νέος κύκλος θεραπείας αμέσως με την επόμενη εμμηνορρυσία, εφ' όσον δεν υπήρξε κάποιου βαθμού υπερδιέγερση των ωοθηκών.

3. Να υπάρξει σύλληψη, όπως διαπιστώνεται από την παράταση του κύκλου, την διατήρηση της θερμομετρικής ανόδου και την ανεύρεση μετρητής β - υπομονάδας χοριακής γοναδοτροπίνης στο πλάσμα. Τότε επιχειρείται η υποστήριξη της λειτουργίας του ωχρού σωματίου.

Γενικώς, τα ποσοστά επιτυχίας με σύλληψη, διαφέρουν ανάλογα με την αιτιολογία της ανωορρηξίας.

Παρενέργειες : Οι πιθανές παρενέργειες της θεραπείας με ΕΓ σχετίζονται κυρίως με το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, τις συνέπειες της υπεροιστρογοναιμίας και την έκβαση της κύησης.

1. Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Σ.Υ.Ω.):

Αποτελεί την συχνότερη παρενέργεια της αγωγής με ΕΓ και χαρακτηρίζεται από την υπερβολική ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων, που δεν ρήγνυνται σαν αποτέλεσμα της χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης, ώστε να δημιουργείται μεγάλη αύξηση του όγκου των ωοθηκών. Εναλλακτικά ή παράλληλα είναι δυνατό να υπάρξει πολυωορρηξία με ή χωρίς ανάπτυξη κυστικών θυλακίων. Στην πρώτη περίπτωση, δημιουργείται κλινική συμπτωματολογία, που συχνά χρειάζεται αντιμετώπιση, ενώ στην δεύτερη περίπτωση υπάρχει αυξημένη πιθανότητα πολλαπλής σύλληψης και αυτόματων αποβολών.

Πρόληψη του Σ.Υ.Ω. γίνεται κυρίως με προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών με μετρήσεις οιστραδιόλης και υπερηχογραφικό έλεγχο ενώ, όταν υπάρξουν ενδείξεις για υπερδιέγερση, η αναστολή χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης αποτελεί αποτελεσματικό προληπτικό χειρισμό, ακόμα και αν αυτό σημαίνει σπατάλη μόχθου, εξόδων και χρόνου για την ασθενή και τον θεράποντα

2. Υπεροιστρογοναιμία :

Σχετίζεται με σοβαρές επιπτώσεις, όπως θρομβοεμβολικά επεισόδια και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ήδη επιβαρημένα άτομα.

3. Προβλήματα σχετιζόμενα με την κύηση :

Ο κίνδυνος πολλαπλής κύησης είναι συνέπεια πολλαπλής ωορρηξίας. Ανάλογα υψηλά (12 - 31%) είναι τα ποσοστά αποβολών μετά θεραπεία με ΕΓ, για τα οποία ενοχοποιούνται η ανεπάρκεια ωχρού σωματίου και η πολλαπλή κύηση.

4. Αντενδείξεις θεραπείας με ΕΓ :

Απόλυτες αντενδείξεις είναι η παρουσία μακροαδενώματος της υποφύσεως ή όγκου των ωοθηκών, ενώ η θεραπεία με ΕΓ αποτελεί σοβαρό κίνδυνο, λόγω της υπεροιστρογοναιμίας, σε άτομα επιρρεπή σε θρομβοεμβολική νόσο, ή με καρκίνο μαστού, ηπάτωμα κ.λπ.

Συνδυασμός ΕΓ με άλλους παράγοντες : Η αγωγή με ΕΓ μπορεί να συνδυαστεί για βελτίωση της αποτελεσματικότητας με ανάλογα γοναδοεκλυτίνης (LHRHa) κυρίως σε γυναίκες με πολυκυστικό σύνδρομο. Τα ανάλογα έχουν την ιδιότητα να απευαισθητοποιούν τα γοναδοτρόπα κύτταρα της υποφύσεως και να προκαλούν αναστρέψιμη καταστολή των γονάδων, δημιουργώντας μια κατάσταση ανάλογη εκείνης σε υπογοναδατροπικό υπογοναδισμό. Στα σύνδρομα αυτά έχει διαπιστωθεί ποσοστό επιτυχίας στη πρόκληση ωορρηξίας και σύλληψη που είναι περίπου υπερδιπλάσιο από τις άλλες ομάδες ενδείξεων αγωγής (περίπου 80%).

Σκοπός, λοιπόν του συνδυασμού είναι η δημιουργία συνθηκών υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, ώστε η θεραπεία με ΕΓ να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της αγωγής σε ποσοστά ανάλογα εκείνων του υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού.

Η αναστολή της υποφυσιακής έκκρισης έχει σαν αποτέλεσμα :

1. Καλύτερες συνθήκες ανάπτυξης του νέου ωοθυλακίου από την ανασταλτική παρουσία ενδογενών ανδρογόνων και οιστραδιόλης
2. Καλύτερη σχέση των δύο γοναδοτροπινών (FSH:LH), αφού η βιολογική δραστηριότητα των FSH:LH είναι 1:1 στις ΕΓ, σε αντίθεση με τη σχέση των ενδογενών ορμονών σε πολυκυστικό σύνδρομο.
3. Αποφυγή πρώιμης ωχρινοποίησης του ωοθυλακίου από την άκαιρη και πρόωρη εκλυτική αιχμή της ενδογενούς LH, που οφείλεται στη θετική επίδραση της ενδογενούς οιστραδιόλης. Η συνολική συγκέντρωση της ορμόνης αυτής που αποτελεί το άθροισμα συνεισφοράς περισσοτέρων του ενός μη ωρίμων ωοθυλακίων έχει υπερβεί την αναγκαία για την έκλυση προωορρηκτικού κύματος LH, με συνέπεια την πρώιμη ωχρινοποίηση. Αυτή θεωρείται ένας από τους βασικότερους παράγοντες αποτυχίας σε αγωγή με ΕΓ.

Ο συνδυασμός των δύο παραγόντων ακολουθεί διάφορους τρόπους χορήγησης, ένας από τους οποίους είναι : η έναρξη της αγωγής γίνεται από την 21η ημέρα του κύκλου με υποδόρια για 7 ημέρες και μετά με συνεχή διαρρινική χορήγηση LHRHa, που συνεχίζεται μέχρι την ωοθυλακιωρρηξία. Βεβαίωση της καταστολής γίνεται μετά 15 - 20 ημέρες με ανεύρεση συγκεντρώσεων οιστραδιόλης μικρότερης των 50 pg/ml και LH μικρότερη των 5,0 u/l. Η θεραπεία με ΕΓ αρχίζει μετά 20 περίπου ημέρες από την έναρξη LHRHa και ακολουθεί το κλασσικό σχήμα. Η ωχρινική φάση σε τέτοια

αγωγή χρειάζεται πάντα υποστήριξη με χοριακή γοναδοτροπίνη ή προγεστερόνη. Τα ποσοστά επιτυχίας του συνδυασμού παρουσιάζονται μέχρι στιγμής πολύ ικανοποιητικά και εκφράζονται σαν υψηλότερο ποσοστό βιώσιμων κυήσεων (περίπου 60%) σε μικρότερο αριθμό κύκλων θεραπείας. Βεβαίως, η συνολική ποσότητα ΕΓ είναι μεγαλύτερη ανά επιτυχή κύκλο θεραπείας, γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη ενδογενών γοναδοτροπινών. Τέλος, η συχνότητα υπερδιέγερσης δεν διαφέρει από εκείνη στο κλασσικό τύπο θεραπείας με ΕΓ, αν και έχει υποστηριχθεί ότι μπορεί να είναι μικρότερη ή και μεγαλύτερη.

Τροποποίηση του σχήματος χορήγησης L H R H a με αξιοποίηση της αρχικής διεγερτικής δράσης του αναλόγου επιχειρείται με την πρωιμότερη έναρξη αγωγής με ΕΓ, ενώ έχει δοκιμασθεί ελάττωση του χρόνου χορήγησης LHRHa με υποδόρια χορήγηση μεγάλης δόσης αναλόγου. Όπως γίνεται φανερό, ο σχετικά νέος αυτός τρόπος αγωγής αξιολογείται συνεχώς και τροπο-ποιείται κατά την εμπειρία των διαφόρων κέντρων, συνεπώς η προηγηθείσα περιγραφή αποτελεί εισαγωγική ενημέρωση σε μια μορφή θεραπείας, που δεν έχει αποκτήσει την οριστική της μορφή.

Τέλος σημειώνεται ότι κατά ώσεις χορήγηση κανονικής γοναδοεκλυτίνης έχει δοκιμασθεί με μέτρια αποτελέσματα σε ανωορρηξία από πολυκυστικές ωοθήκες.

Οξική κυπροτερόνη (Ο.Κ.) : Αποτελεί συνθετικό στεροειδές που προέρχεται από την υδροξυπρογεστερόνη και αποτελεί ένα πολύ ισχυρό αντιανδρογόνο αλλά με ιδιότητες προγεστερινοειδούς και αντιγοναδοτροπικές. Η Ο.Κ. ανταγωνίζεται στο κύτταρο - στόχο την D H T για την σύνδεση με τον υποδοχέα της, το δε σύμπλεγμα αντιανδρογόνου - υποδοχέα δεν μεταφέρεται στον πυρήνα. Παράλληλα, αυξάνει ηπατικά ένζυμα που προάγουν το μεταβολισμό των ανδρογόνων, ενώ περιορίζει την 5^α - αναγωγή. Η προγεστερινική της δράση είναι πολύ σημαντική και σχεδόν ανάλογη εκείνης της προγεστερόνης στο ενδομήτριο της γυναίκας. Τέλος, η Ο. Κ. ασκεί αντιγοναδοτροπική δράση αναστέλλοντας την ωορρηξία το ίδιο αποτελεσματικά όσο άλλα προγεστερινοειδή στη γυναίκα. Συμπληρωματικά αναφέρεται ότι η Ο.Κ. έχει ασθενή γλυκοκορτικοειδή δράση, που όμως και σε μεγάλες δόσεις (περί τα 100 mg) δεν προκαλεί σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας κατά την διακοπή.

Η Ο.Κ. απορροφάται ταχέως από το έντερο και φθάνει την μέγιστη συγκέντρωση στο περιφερικό αίμα σε διάστημα περίπου 1-2 ωρών από την από του στόματος λήψη. Ακολουθεί σχετικά γρήγορη ελάττωση της συγκέντρωσης, ώστε να έχει φθάσει στο ήμισυ της μέγιστης μετά 5 περίπου ώρες, ενώ μετά ακολουθεί βαθμιαία και αργή κάθοδος κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο. Συνέχιση της ημερήσιας χορήγησης 2 mg Ο.Κ. προκαλεί βαθμιαία αύξηση της βασικής συγκέντρωσης σε επίπεδα σταθερά κατά το διάστημα χορήγησής της. Η ισχυρή προγεστερονοειδική δράση της Ο.Κ. αλλά και η πιθανότητα μη αναστολής της ωορρηξίας κατά την μεμονωμένη χρήση της καθιστά αναγκαίο τον συνδυασμό της με αιθυνλική οιστραδιόλη, ώστε να εξασφαλίζεται τακτική εμμηνορρυσία και απουσία ωορρηξίας. Με το συνδυασμό επιτυγχάνεται αναστολή της έκκρισης γοναδοτροπινών, περιορισμός της παραγωγής ανδρογόνων, ελάττωση της ελεύθερης μορφής της Τ και ανταγωνιστική σύνδεση της Ο.Κ. προς τον υποδοχέα της D H T . Με τον τρόπο αυτό ασκείται η αντιανδρογονική δραστηριότητα του συνδυασμού στα ευαίσθητα κύτταρα - στόχους και συνεπώς και στο τριχοσημηματογόνο θύλακα. Συνέπεια της δράσεως είναι ο περιορισμός της ανάπτυξης της τρίχας αλλά και της παρουσίας ακμής. Το βιολογικό αποτέλεσμα της αντιανδρογόνου δράσεως εκδηλώνεται στο επίπεδο αυτό βαθμιαία με έκδηλη αντιμιτωτική δράση, ελάττωση της διαμέτρου της τρίχας και υποστρόφη των στοιχείων της, ενώ ταυτόχρονα περιορίζεται η παραγωγή σμήγματος.

Η χορηγούμενη δοσολογία ποικίλει ανά περίπτωση μεταξύ 10 mg Ο.Κ. ημερησίως επί 15ήμερο για τις ήπιες μέχρι 50 - 100 mg ημερησίως επί 10ήμερο για τις μέτριες σοβαρές μορφές. Ο συνδυασμός αρχικά γινόταν με αιθυνλική οιστραδιόλη (50 μg ημερησίως επί 21 μέρες) αλλά σήμερα, για λόγους πρακτικούς, γίνεται με ιδιοσκεύασμα που περιέχει 2 mg Ο.Κ. και 35 μg αιθυνλικής οιστραδιόλης ανά δισκίο. Η αγωγή αρχίζει με την πρώτη μέρα του κύκλου και συνεχίζεται για διάστημα αρκετών κύκλων, συνήθως 9 - 12, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα γίνονται συνήθως εμφανή από τον τρίτο μήνα θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της αγωγής εξαρτάται από τη δοσολογία και τη διάρκεια θεραπείας και είναι γενικά αρκετά ικανοποιητική. Η μεταβολή του δείκτη υπερτρίχωσης γίνεται εμφανής συνήθως μετά το πρώτο τρίμηνο αγωγής, με εμφανή ελάττωση των ποσοστών υψηλού βαθμού βαρύτητας και αντίστοιχη

αύξηση εκείνων του χαμηλού βαθμού στις διάφορες περιοχές του προσώπου και σώματος. Μετά τη διακοπή της αγωγής, παρατηρείται διάφορος βαθμός υποτροπής σε ικανό ποσοστό γυναικών, ιδίως των νεαρότερων ηλικιών.

Παρενέργειες που απαιτούν διακοπή της αγωγής συνήθως δεν παρατηρούνται, αλλά είναι αναγκαίο να αναφέρονται λεπτομερώς στη γυναίκα προ της θεραπείας. Οι παρενέργειες είναι η κόπωση, βάρος στους μαστούς, ορογαλακτώδες έκκριμα, οίδημα κάτω άκρων και αναστολή της εμμήνου ρύσεως ή ολιγομηνόρροια.

Εξαιρετικά ικανοποιητική είναι η αποτελεσματικότητα της αγωγής και σε περιπτώσεις ακμής, με σημαντικού βαθμού ελάττωση της παραγωγής σμήγματος και κλινική βελτίωση, που επέρχεται σε διάστημα μικρότερο του απαιτούμενου για τον δασυτριχισμό.

Σπιρονολακτόνη (Σ.Λ.) : Αποτελεί μία από τις 17 - υδροξυ - προπιονυλικές στεροειδείς λακτόνες, με αληθή αντιανδρογονική δράση. Αυτή εκδηλώνεται με ανταγωνιστική σύνδεση της Σ.Λ. με τον υποδοχέα της DHT στα κύτταρα - στόχους. Παράλληλα, η Σ.Λ. ελαττώνει τη βιοσύνθεση της T με ελάττωση του κυττοχρώματος P450 στις ωοθήκες, ενώ αναστέλλει και το ένζυμο 17β - υδρολάση στα επινεφρίδια πειραματόζωων. Συνολικά, η δράση της εκδηλώνεται με ελάττωση της παραγωγής ανδρογόνων και κυρίως, με τον ανταγωνισμό της DHT στους υποδοχείς της στο δέρμα. Η Σ.Λ. απορροφάται σύντομα από το γαστρεντερικό σωλήνα και φτάνει τη μέγιστη συγκέντρωση μετά από 1 - 3 ώρες και ακολουθεί βαθμιαία πτώση της μέσα σε 10 - 12 ώρες. Το σύνθετο δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει ημερήσιες δόσεις από 50 - 200 mg (σε δύο δόσεις) και συνιστάται μακροχρόνια αγωγή, στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Η αγωγή με Σ.Λ. ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις δασυτριχισμού αλλά ιδιαίτερα σε εκείνες, όπου η χορήγηση του συνδυασμού Ο.Κ. - οιστρογόνου αντενδείκνυται για διάφορους λόγους. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της Σ.Λ. είναι η διατήρηση και ενίοτε, η βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας καθώς και το σχετικά χαμηλό κόστος της αγωγής. Η αποτελεσματικότητα της Σ.Λ. ποικίλει ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας, τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής από ικανοποιητική μέχρι πολύ καλή. Συγκριτικά με την Ο.Κ., η Σ.Λ. φαίνεται ότι υπολείπεται ελαφρά στο βαθμό βελτίωσης μετά τον 6^ο μήνα θεραπείας. Η κύρια παρενέργεια της μακροχρόνιας αγωγής με Σ.Λ. είναι η πολυμηνόρροια, που αποδίδεται στην ήπια προγεστε-

ρονική δράση του παράγοντα, ενώ σπάνια αναφέρεται μικρή βιοχημική επιβάρυνση της υπατικής λειτουργίας.

7.2. ΣΦΗΝΟΕΙΔΗΣ ΕΚΤΟΜΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι η σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών, σε ασθενείς με ΣΠΩ, συχνά ακολουθείται από ωοθηλακιορρηκτικούς κύκλους. Τα αποτελέσματα όμως ποικίλουν. Σε ένα ποσοστό, αλλά όχι σε όλες τις ασθενείς, τα αποτελέσματα της σφηνοειδούς εκτομής είναι μόνιμα.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η σφηνοειδής εκτομή προκαλεί την έναρξη ωοθυλακιορρηξίας και κανονικό κύκλο δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Έχει υποτεθεί ότι τρεις παράγοντες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ωοθυλακιορρηξίας μετά τη σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών.

1. Αύξηση της αιματώσεως της ωοθήκης, συνέπεια της διαδικασίας της επουλώσεως, πράγμα που έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της προσαγόμενης FSH στα ωοθυλάκια.
2. Τοπική ελάττωση των ανδρογόνων, που προκαλεί μείωση της ανασταλτικής δράσεως στην ωρίμανση του ωοθυλακίου.
3. Ελάττωση της ινχιμπίνης των ωοθηκών, που επιτρέπει την έκκριση αυξημένης FSH, πράγμα που έχει σαν συνέπεια την επάνοδο στο φυσιολογικό της σχέσεως LH/FSH που είναι απαραίτητη για την ωρίμανση των ωοθυλακίων.

Πάντως η σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών δεν εκτελείται σήμερα τόσο συχνά όσο πριν μερικές δεκαετίες. Αυτό οφείλεται τόσο στη χρήση αποτελεσματικών φαρμάκων για πρόκληση ωορρηξίας όσο και στις συνέπειες της εγχειρήσεως που συχνά προκαλεί δημιουργία ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων, προσθέτοντας ακόμη έναν παράγοντα στο ήδη υπάρχον πρόβλημα.

Οπωσδήποτε όμως εξακολουθεί να είναι μια χρήσιμη μέθοδος και εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που η φαρμακευτική θεραπεία απέτυχε.

Τονίζεται ότι, μετά έξη με οκτώ μήνες ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων χωρίς επιτυχία εγκυμοσύνης, θα πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση της καταστάσεως και λαπαροσκόπηση, οποιαδήποτε θεραπεία και αν έχει εφαρμοσθεί. Η λαπαροσκόπηση επιβάλλεται για να αποκλεισθεί περιτοναϊκός παράγοντας στειρότητας.

7.3. ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΗ

Η λαπαροσκοπική ηλεκτροκαυτηρίαση των ωοθηκών χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση στην σφηνοειδή εκτομή σε ασθενείς με σοβαρό ΣΠΩ οι οποίες είναι ανθεκτικές ως προς την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Στις πρώτες εφαρμογές σε ασθενείς, πέντε έως οχτώ σημεία σε κάθε ωοθήκη καυτηριάστηκαν για 5-6 δευτερόλεπτα με 300 - 400 W. Η θεραπεία αυτή είχε ως αποτέλεσμα ποσοστό ωοθυλακιορρηξίας 94% και ποσοστό συλλήψεων 70%. Για την μείωση του σχηματισμού συμφύσεων, μια τεχνική που καυτηρίαζε τη ωοθήκη μόνο σε τέσσερα σημεία οδήγησε σε παρόμοιο ποσοστό κυήσεων με ποσοστό αποβολών 14%, ποσοστό πολύ χαμηλό από το φυσιολογικό ποσοστό αποβολών για τις ασθενείς με ΣΠΩ.

Τα αποτελέσματα των περισσότερων εφαρμογών αναφέρουν πτώση τόσο στα επίπεδα ανδρογόνων όσο και της LH, καθώς και αύξηση των επιπέδων FSH. Η ετερόπλευρη διαθερμία οδηγεί σε ωοθηκική δραστηριότητα και των δύο ωοθηκών.

Αναμένονται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστούν οι υποψήφιες οι οποίες μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από μια τέτοια επεμβατική διαδικασία. Ο κίνδυνος σχηματισμού συμφύσεων θα πρέπει να συζητείται με την ασθενή.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΛΟΓΩ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Το δέρμα δεν πρέπει να θεωρείται μόνο σαν ένα σημείο δράσης των ανδρογόνων, όπως ο προστάτης και οι όρχεις αλλά σαν σημείο όπου λαμβάνει χώρα μεταβολισμός των ανδρογόνων, σε όλες τις περιοχές του και σε διάφορους βαθμούς. Το κύριο βήμα γι' αυτή την εκτίμηση είναι ο σχηματισμός της διϋδροτεστοστερόνης (DHT), ενός ισχυρού μεταβολίτη της τεστοστερόνης που προκαλεί διέγερση του τελικού οργάνου. Η DHT στους άνδρες παράγεται από την τεστοστερόνη και στις γυναίκες από την ανδροστενδιόνη.

Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η παραγωγή της DHT αυξάνεται σε ειδικές θέσεις του δέρματος με ρυθμό γενετικά καθορισμένο. Για παράδειγμα, η μετατροπή του χνοώδους τριχώματος σε ώριμα στελέχη, αποδίδεται στον αυξημένο μεταβολισμό της DHT στον θύλακα της τρίχας κατά την περίοδο της εφηβείας. Εκτός βέβαια από αυτές τις φυσιολογικές μετατροπές, η δημιουργία της DHT μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες για το δέρμα καταστάσεις, π.χ. ακμή, υπερτρίχωση και άλλες ανδρογεννητικές καταστάσεις.

Τον σημαντικότερο ρόλο στον μεταβολισμό της DHT διαδραματίζει το ένζυμο 5 - α - ρεδουκτάση. Το γεγονός όμως ότι ο στόχος δράσης του ενζύμου βρίσκεται στα μικροσώματα, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η ελεύθερη τεστοστερόνη ή η ανδροστενδιόνη εισχωρεί μέσα στα κύτταρα των οργάνων στόχων, ελαττώνονται δε εκεί κυρίως από την 5 - α - ρεδουκτάση, με την παρουσία ενός ενζύμου νικοτιναμιδο - αδενινο - φωσφορικού - νουκλεοτιδίου (NADPH), ενώνονται τότε με έναν ειδικό πρωτεϊνικό υποδοχέα και μεταφέρονται μέσα στα κύτταρα του πυρήνα σαν ένας ενεργός συνδυασμός πρωτεΐνης-ορμόνης. Ο πρωτεϊνικός αυτός υποδοχέας παίζει σημαντικό ρόλο στην

εμφάνιση της σμηγματόρροιας και τη δημιουργία βλαβών ακμής, μιας και εντοπίζεται μόνο σε σμηγματορροϊκά δέρματα και ποτέ σε υγιή. Τέλος, μέσα στον πυρήνα, οι ορμόνες ενώνονται μ' έναν πρωτεϊνικό υποδοχέα ο οποίος τις μεταφέρει στη χρωματίνη όπου και γίνεται η μεταγραφή των γενετικών πληροφοριών και ο μεταβολισμός της ορμόνης στον πλέον ισχυρό βιολογικά τύπο από μόνη της στο τερματικό όργανο.

Εάν η μετατροπή αυτή λάβει χώρα σε μεγάλο βαθμό στους σμηγματογόνους αδένες, θα διεγερθεί η μιτωτική ενέργεια και η ενδοκυτταρική σύνθεση των λιπιδίων και θα προκληθεί υπερπαραγωγή σμήγματος. Έχουν δε παρατηρηθεί συγκεντρώσεις DHT σε ακνεϊκούς 20 φορές μεγαλύτερες απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Στα ακνεϊκά δέρματα, η δεϋδροεπιανδροστερόνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό σε ανδροστενδιόνη, η οποία παρουσιάζει διεγερτικό αποτέλεσμα στους σμηγματογόνους αδένες πειραματόζωων με τη βοήθεια του ενζύμου 3β - υδροξυστεροειδική - δεϋδρογανάση - 4 - 5 ισομεράση. Τελικά, η ανδροστανδιόλη, προϊόν αποικοδόμησης της DHT που απεκκρίνεται σε αυξημένα ποσά από τα ούρα των ακνεϊκών ασθενών, πιθανά να έχει διεγερτική δράση στους σμηγματογόνους αδένες και πρέπει να είναι σημαντική για την εμφάνιση και ανάπτυξη της ακμής.

Φαρμακολογικές μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι ο σχηματισμός της DHT υπόκειται στον έλεγχο της υπόφυσης, η οποία με τη σειρά της εμφανίζεται να επιδρά στον τύπο και τη δράση του ενζύμου 5 - α - ρεδουκτάση και στους πρωτεϊνικούς υποδοχείς του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος.

Βέβαια, δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί καλά το εάν η αυξημένη παραγωγή σμήγματος από μόνη της ή από την DHT εξαρτώμενη αλλαγή στο πάχος και την ποιότητα της κερατίνης και της διαπερατότητας του δερματικού επιθηλίου, είναι αυτή που προκαλεί τα παραπάνω. Ιστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της τεστοστερόνης λαμβάνει χώρα σε μικρές περιοχές των θυλάκων των τριχών και των εκφορητικών πόρων των σμηγματογόνων αδένων. Τα αυξημένα, τότε, ανδρογεννητικά αποτελέσματα στα σημεία αυτά, οδηγούν σε αύξηση του ρυθμού μίτωσης, επομένως σε σμηγματόρροια και αυξημένη παραγωγή κερατινοποιημένου επιθηλίου.

2. ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ

Ο άνθρωπος είναι το μόνο ζώο από τα πρωτεύοντα που το σώμα του δεν καλύπτεται από πυκνό τρίχωμα. Το γιατί, είναι ένα πανάρχαιο ερώτημα, για το οποίο δεν υπάρχει ακριβής απάντηση μέχρι και σήμερα. Οπωσδήποτε όμως είναι γνωστό ότι η απουσία πυκνού τριχώματος δεν οφείλεται στην έλλειψη τριχών από το ανθρώπινο σώμα. Ο χιμπαντζής έχει λιγότερα θυλάκια τριχών απ' ότι ο άνθρωπος. Θυλάκια τριχών υπάρχουν σε κάθε σημείο του ανθρώπινου δέρματος, εκτός από τις επιφάνειες των παλαμών και των πελμάτων. Οι τρίχες που μαζί με τους σμηγματογόνους αδένες αποτελούν λειτουργική μονάδα, είναι από τα βασικά εξαρτήματα του δέρματος και ανταποκρίνονται σε κληρονομικούς, τροφικούς και ορμονικούς παράγοντες.

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο σε όγκο και σε βάρος όργανο του σώματος. Η επιφάνεια του φθάνει περίπου τα δύο τετραγωνικά μέτρα και το βάρος του αποτελεί το 15% του συνολικού βάρους του σώματος.

Από τις κυριότερες λειτουργίες του δέρματος είναι η προστασία, δεδομένου ότι αποτελεί φυσικό φραγμό μεταξύ του σώματος και του περιβάλλοντος.

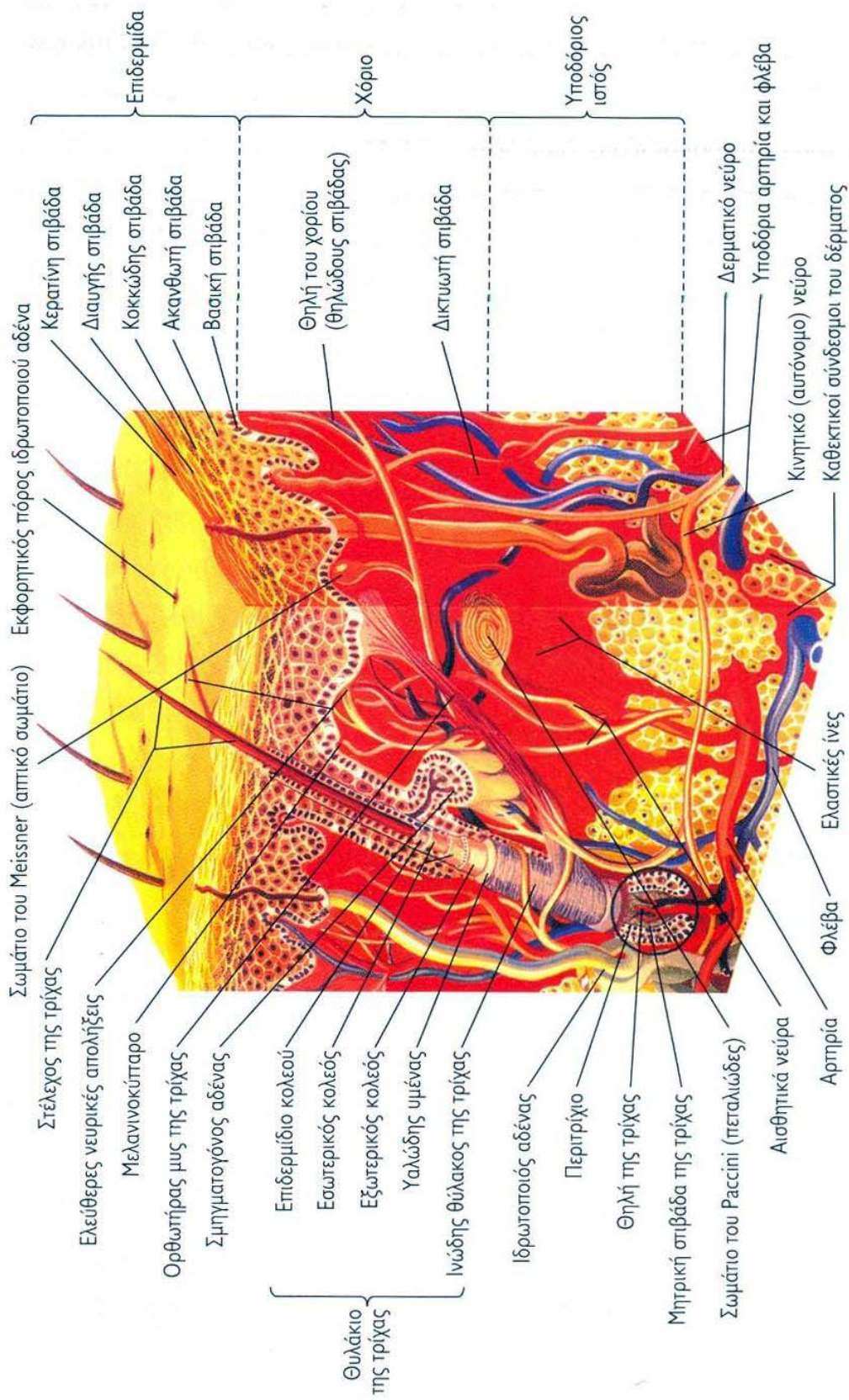
Σε ότι αφορά τις βιοχημικές δραστηριότητες του δέρματος, θα περιοριστούμε στο θέμα μας αναφέροντας ότι :

- Χρησιμοποιεί ορμόνες που προσάγονται με τα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία.
- Μεταβολίζει και συνθέτει ορμόνες που αναπτύσσουν και διατηρούν το τρίχωμα και τα εξαρτήματα του.
- Οι ορμόνες αυτές δεν σχετίζονται μόνο με το δέρμα , επιδρούν στη γενικότερη κατάσταση του οργανισμού και στο γεννητικό σύστημα.

Το δέρμα λοιπόν θα μπορούσε να πει κανείς ότι αποτελεί ένα τεράστιο ενδοκρινή αδέν.

2.1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Η εκκίνηση της ανάπτυξης των τριχών στο έμβρυο συμβαίνει κατά την 8η εβδομάδα της ενδομητρίου ζωής και προέρχεται από εξωδερμικά και μεσοδερμικά στοιχεία. Από το εξώδερμα σχηματίζεται ο βολβός της τρίχας, ενώ η δερματική θηλή, που περιβάλλεται από το βολβό, αποτελεί μεσοδερμικό κυτταρικό



Εικόνα 3.2
Δέρμα: εγκάρσια διατομή (Γκρεκ 1 " αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα")

σχηματισμό. Η ανάπτυξη της τρίχας, αρχίζει με τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του βολβού, που βρίσκεται σε επαφή με τη δερματική θηλή. Κατά την περίοδο αυτή σχηματίζεται ο ανορθωτήρας μυς της τρίχας και ο σμηγματογόνο αδένας.

Ο σχηματισμός της τρίχας και του σμηγματογόνου αδένου τελειοποιείται στο τέλος του 7ου μήνα της κύησης.

Ο αριθμός των βολβών ή των θυλακίων των τριχών ολοκληρώνεται σ' αυτό το στάδιο της εμβρυϊκής ζωής και δεν παράγονται ποτέ πια νέα θυλάκια τριχών.

Οι τρίχες πρώτα εμφανίζονται στα φρύδια, τις παρειές, στο άνω χείλος και στην κεφαλή. Στη συνέχεια εμφανίζονται προοδευτικά και στο υπόλοιπο σώμα ακολουθώντας μια πορεία αναπτύξεως από πάνω προς τα κάτω. Το τρίχωμα που είναι παρόν αυτή την περίοδο αποτελείται από χνούδι, λεπτό σε διάμετρο, βραχύ σε μήκος, ελαφρά κεχρωσμένο και εύθρυπτο.

Η πυκνότητα των θυλακίων των τριχών, κατά τετραγωνικό εκατοστό, δε διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων, διαφέρει όμως από φυλή σε φυλή.

2.2. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΤΡΙΧΩΝ

Ο βιολογικός κύκλος των τριχών αποτελείται από τρεις φάσεις :

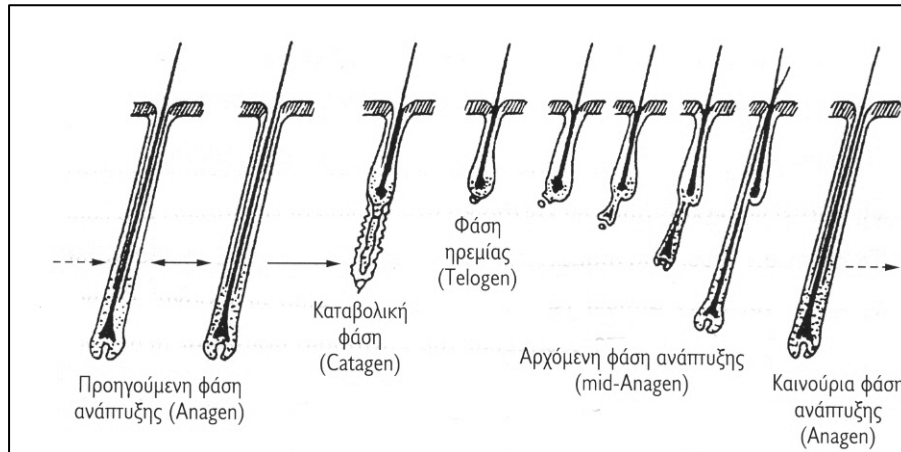
- α . Τη φάση της αναπτύξεως ή αναγενής φάση (anagen)
- β. Τη φάση της παλινδρομήσεως ή καταγενές στάδιο (catagen)
- γ. Τη φάση της ηρεμίας ή τελογενές στάδιο (telogen)

Στη φάση της αναπτύξεως, συμβαίνει πλήρης σχηματισμός του βολβού και εκκίνηση της μιτωτικής αύξησης των κυττάρων της βάσεως της τρίχας. Η αύξηση των κυττάρων ωθεί προς τα πάνω, στην επιφάνεια του δέρματος, τη νεοσχηματιζόμενη τρίχα, προκαλώντας την απόπτωση της προηγούμενης που βρίσκεται στη φάση της ηρεμίας. Έτσι η νεοσχηματιζόμενη τρίχα προβάλλει και βγαίνει από το δέρμα.

Τα επιφανειακά κύτταρα της τρίχας διαφοροποιούνται, κερατινοποιούνται, δημιουργώντας μια κεράτινη κολώνα. Η αύξηση συνεχίζεται όσο διαρκεί η ενεργός μίτωση στα βασικά κύτταρα, στο κάτω άκρο της τρίχας. Όταν τελειώσει η μιτωτική διαδικασία, η κεράτινη κολώνα παύει να αναπτύσσεται, ο βολβός συστέλλεται και η τρίχα φθάνει στο στάδιο της ηρεμίας.

Στη φάση της ηρεμίας, η τρίχα είναι βραχεία και στηρίζεται χαλαρά, θα αποπέσει όταν αρχίσει η νέα φάση αναπτύξεως, παλινδρομήσεως και αναδομήσεως και ηρεμίας.

Οι τρίχες της κεφαλής αυξάνονται ασύγχρονα και γι' αυτό φαίνονται να μεγαλώνουν συνεχώς. Η φάση ηρεμίας, όπου βρίσκεται ένας αριθμός τριχών, δε γίνεται αντιληπτή.



Εικόνα 3.2. Κυκλική ανάπτυξη της τρίχας. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»)

Εάν υπήρχε συγχρονισμός όλων των τριχών, τότε όλες οι τρίχες θα μπορούσαν να βρεθούν στη φάση της ηρεμίας κατά τον ίδιο χρόνο, προκαλώντας έτσι την εμφάνιση μαζικής αποπτώσεως και φαλάκρας.

Το τρίχωμα της κεφαλής, για το οποίο δεν είναι υπεύθυνα τα ανδρογόνα, παραμένει στην αναγεννή φάση για 3 χρόνια και έχει μόνο μια βραχεία φάση ηρεμίας. Στο τρίχωμα του προσώπου, για το οποίο είναι υπεύθυνα τα ανδρογόνα, η φάση αναπτύξεως διαρκεί περίπου 4 μήνες. Η φάση της ηρεμίας έχει παρόμοια διάρκεια, τόσο για το τρίχωμα της κεφαλής, όσο και για το τρίχωμα του προσώπου. Σε άλλα μέρη του σώματος, π.χ. στους βραχίονες, η παραγωγική φάση είναι βραχεία, ενώ η φάση ηρεμίας είναι παρατεταμένη, πράγμα που οδηγεί στην εμφάνιση βραχέος τριχώματος σταθερού και μη αυξανόμενου μήκους.

Όταν το τρίχωμα δεχτεί τη δράση των ανδρογόνων και μετατραπεί σε τελικό τρίχωμα εξακολουθεί να υπάρχει σαν τελικό τρίχωμα και όταν τα ανδρογόνα πάψουν να υπάρχουν.

Οι περισσότεροι ειδικοί υποστηρίζουν ότι η δερματική θηλή προκαλεί την επαναδραστηριοποίηση του βολβού, για την έναρξη της νέας φάσεως αναπτύξεως της τρίχας. Γι' αυτό και όταν ακόμη λάβουν χώρα κακώσεις του δέρματος, όπως τραύμα, έγκαυμα ή και εξαίρεση δέρματος, εάν η δερματική θηλή επιβιώσει, ο βολβός θα αναγεννηθεί και θα αναπτύξει την τρίχα. Τραύμα ή εκφύλιση της δερματικής θηλής είναι οι κρίσιμοι παράγοντες της μόνιμης απώλειας των τριχών.

2.3. ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

- Χνουδωτό τρίχωμα : Είναι το τρίχωμα χωρίς χρώση, βραχύ, μικρού πάχους και εύθρυπτο.
- Τελικό τρίχωμα : Είναι το τρίχωμα που κάτω από τη δράση των ανδρογόνων αυξάνεται σε μήκος και πάχος και είναι κεχρωσμένο.
- Όταν το τρίχωμα δεχτεί τη δράση των ανδρογόνων, όταν δηλαδή γίνει τελικό τρίχωμα, συνεχίζει να υπάρχει σαν τέτοιο και όταν ακόμη τα ανδρογόνα ελαττωθούν ή πάψουν να υπάρχουν.
- Η τρίχα μαζί με το σημηματογόνο αδένα αποτελεί λειτουργική ομάδα (τριχοσημηματογόνος μονάδα).
- Ο δασυτριχισμός, η σημηματόρροια και η ακμή οφείλονται στη δράση των ανδρογόνων.
- Η ποσότητα των ελεύθερων, και επομένως βιολογικά δραστικών, ανδρογόνων επηρεάζεται από την ποσότητα της συνδεδεμένης με τα στεροειδή του φύλου σφαιρίνης SHBG.
- Το δραστικό ανδρογόνο για την ανάπτυξη των τριχών είναι η διϋδροτεστοστερόνη, που προέρχεται από την ελεύθερη τεστοστερόνη.
- Το ένζυμο που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε διϋδροτεστοστερόνη είναι η 5α - αναγωγή.
- Αυξημένη δραστηριότητα της 5α - αναγωγής έχει σαν αποτέλεσμα δασυτριχισμό, σημηματόρροια και συχνά ακμή και όταν ακόμα η τεστοστερόνη βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Ο δασυτριχισμός συχνά συνοδεύεται από επίμονη ανωθυλακιορρηξία.

2.4. ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ ΚΑΙ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΣ

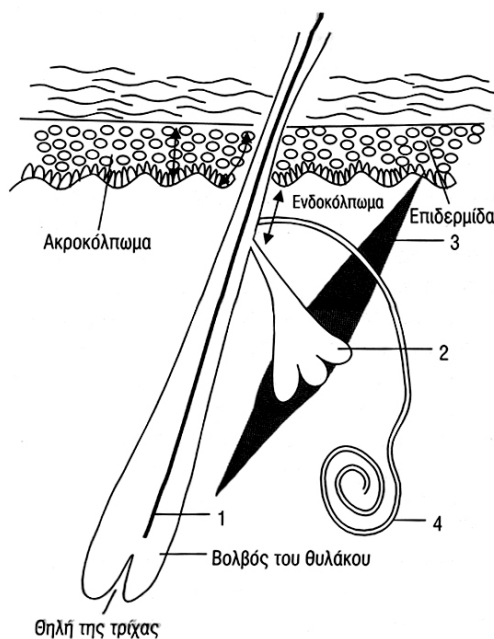
Οι όροι δασυτριχισμός (hirsutism) και υπερτρίχωση (hypertrichosis) χρησιμοποιούνται και οι δύο για να περιγράψουν αύξηση της αναπτύξεως των τριχών στη γυναίκα.

Μολονότι οι όροι χρησιμοποιούνται σαν συνώνυμα και συχνά η διαφοροποίηση είναι δύσκολη, υπάρχει σαφής διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων.

Στο δασυτριχισμό (hirsutism) λαμβάνει χώρα μετατροπή τριχώματος, που στη γυναίκα κανονικά είναι χνούδι, σε τελική τρίχα. Λαμβάνει δηλαδή χώρα μια αύξηση της κυκλικής αναπτύξεως, του βαθμού αναπτύξεως και της διαμέτρου των τριχών, σε περιοχές του σώματος όπου οι τρίχες είναι ιδιαίτερα μικρές σε διάμετρο και ύψος (μοιάζουν με εμβρυικό χνούδι), π.χ. στο πρόσωπο (ανάπτυξη τριχώματος ανδρικού τύπου).

Ο δασυτριχισμός (hirsutism) αναφέρεται μόνο στη γυναίκα. Παρατηρείται αυξημένη τριχοφυΐα, τελικών τριχών, στο πρόσωπο και το σώμα των γυναικών, δηλαδή σε περιοχές, όπου αυτή θεωρείται φυσιολογική μόνο για τους άνδρες. Το τρίχωμα αναπτύσσεται γρηγορότερα και γίνεται μακρύτερο από το φυσιολογικό, αλλά δεν αυξάνει σε διάμετρο και δεν περιορίζεται η ανάπτυξη του, στην ανδρικού τύπου μορφή, όπως στο δασυτριχισμό.

Αντιθέτως, ο όρος υπερτρίχωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον άνδρα και για τη γυναίκα. Περιγράφει την κατάσταση όπου υπάρχει φυσιολογική για το φύλο κατανομή τριχών, αλλά υπάρχει αριθμός μεγαλύτερος του κανονικού. Σημειώνεται με έμφαση ότι και στις δύο περιπτώσεις αναφερόμαστε σε τελικού τύπου τρίχες(τριτογενές τρίχωμα).



Εικόνα 3.3. Η τριχοσημηματογόνος μονάδα. 1. Τρίχα. 2. Σμηγματογόνος αδένας. 3. Ανεκκτήρας της τρίχας. 4. Αποκρινής ιδρωτοποιός αδένας. (Ν.Γ. Σταυριανέας «Σύγχρονη δερματική ογκολογία»).

Αν και δεν υπάρχει δια-φορά στον αριθμό των θυλακίων των τριχών στο σώμα των ανδρών και γυναικών, παρ' όλα αυτά η κατανομή του τριχώματος του φύλου καθορίζεται από γενετικούς, φυλετικούς και ορμονικούς παράγοντες. Οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τη φύση και τις ποσότητες των ορμονών που παράγονται από τους ενδοκρινείς αδένες. Οι εκκρινόμενες ορμόνες επηρεάζουν τον τύπο, την έκταση και την ένταση της ανταπόκρισης των θυλάκων των τριχών σε διάφορες περιοχές του σώματος.

Πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής δασυτριχισμός είναι ο δασυτριχισμός που προκαλείται λόγω αυξημένης ευαισθησίας του βολβού των τριχών στα ανδρογόνα. Τα ανδρογόνα βρίσκονται σε φυσιολογικές ποσότητες στο αίμα. Ο πρωτοπαθής δασυτριχισμός συνήθως αρχίζει κατά την ήβη και η αύξηση αναπτύξεως των τριχών συνεχίζεται μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής, οπότε και σταθεροποιείται.

Δευτεροπαθή ή αληθή δασυτριχισμό είναι ο δασυτριχισμός που οφείλεται σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τους ενδοκρινείς αδένες, δηλαδή τα επινεφρίδια και τις ωοθήκες.

Ο δευτεροπαθής δασυτριχισμός αρχίζει πριν ή μετά από την ήβη, συνέπεια ενδοκρινικής διαταραχής που προκαλεί αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων.

Όπως προκύπτει λοιπόν ότι γενετικοί, φυλετικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες ελέγχουν την τριχοφυΐα της γυναίκας.

Το τρίχωμα του σώματος κατατάσσεται σε τρεις ορμονικές κατηγορίες:

- 1.** Τρίχωμα που δεν έχει σχέση με το φύλο (Asexual hair). Αυτό είναι : I) Το τρίχωμα της κεφαλής, II) Τα φρύδια, III) Τα βλέφαρα, IV) Το τρίχωμα των άνω και κάτω άκρων.
- 2.** Τρίχωμα που αναπτύσσεται κατά την ήβη και στον άνδρα και στη γυναίκα (Am - bisexual hair). Συναντάται : I) Εφήβαιο, II) Μασχάλη, III) Η άκρα χείρα και ο άκρος πους, IV) Υπογάστριο.
- 3.** Αληθές τρίχωμα ανδρικού τύπου (Sexual hair). Το οποίο είναι : I) Γενειάδα, II) Μουστάκια, III) Ρουθούνια, IV) Αυτιά, V) Τρίχωμα του σώματος, στο στήθος, ανάμεσα στους μηρούς και στην πλάτη.

2.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Η εκτίμηση ασθενούς που εμφανίζεται με το πρόβλημα του δασυτριχισμού, κατά ένα μεγάλο μέρος, θα στηριχθεί στο προσεκτικό ιστορικό, στη γενική και γυναικολογική εξέταση.

Το ιστορικό θα μας δώσει πληροφορίες για τα σημεία που εμφανίστηκε ο δασυτριχισμός, το πότε άρχισε, ο αν η περίοδος εμφανίζεται κανονικά ή όχι, αν παίρνει φάρμακα, το αν υπάρχουν άλλες γυναίκες στην οικογένεια με δασυτριχισμό. Τα μέσα που χρησιμοποιήθηκαν μέχρι τώρα για την αντιμετώπιση της καταστάσεως. Το τελικό τρίχωμα θα πρέπει να διαχωρίζεται από το χνούδι.



Εικόνα 3.4. Δασυτριχισμός προσώπου σε ΣΠΩ. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

Σημαντικές πληροφορίες είναι συνοδά φαινόμενα όπως η ακμή, η αλωπεκία και αλλαγές στην εμφάνιση του σώματος.

Για πολλά χρόνια, αλλά και σήμερα ακόμη, η μέτρηση στα ούρα των 17 - κετοστεροειδών, που είναι μεταβολίτες της DHEA και των 17 - Oh στεροειδών, που είναι μεταβολίτες των κορτικοειδών, ήταν το κύριο μέσον διαφοροδιάγνωσης, του κατά πόσο η ανδρογονική δράση οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τις ωθήκες ή από τα επινεφρίδια. Σήμερα τα ανδρογόνα των ωθηκών (T) και των επινεφριδίων (DHEA - S) μετρώνται απ' ευθείας στον ορό του αίματος.

Για την ακριβή εκτίμηση της βαρύτητας του δασυτριχισμού χρησιμοποιείται ειδική βαθμολογική κλίμακα εννέα περιοχών του σώματος. Η καταγραφή με την κλίμακα αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπευτικής προσπάθειας. Για την παρακολούθηση έχει προταθεί και η φωτογράφιση των περιοχών με δασυτριχισμό.

2.6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Ο δασυτριχισμός συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα αιτιών, που κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, μπορεί να συνοδεύεται και από εκδηλώσεις αρρενοποίησης. Στις περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές υπάρχει αυξημένη προδιαθεσιμότητα ανδρογόνων που συνοδεύεται από αραιό ή δευτεροπαθή και σπανιότερα πρωτοπαθή αμηνόρροια. Από το σύνολο των καταστάσεων δασυτριχισμού με ή χωρίς σημεία αρρενοποίησης, η συχνότερη και περισσότερο ενδιαφέρουσα ομάδα με διαταραχή της στεροειδογένεσης είναι εκείνη του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ).

Η παθογένεια του συνδρόμου περιλαμβάνει :

- Αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων
- Ελαττωμένη σύνθεση και κυκλοφορία SHBG
- Αυξημένη διάθεση ελευθέρων ανδρογόνων
- Αύξηση αριθμού υποδοχέων ανδρογόνων
- Αυξημένη μετατροπή T σε DHT
- Ανάπτυξη τελικών τριχών - παραγωγή σμήγματος

Προσεγγίζοντας διαγνωστικά το πρόβλημα, οφείλουμε να λάβουμε λεπτομερές ιστορικό που να περιλαμβάνει το χρόνο εμφάνισης και το ρυθμό εξέλιξης του προβλήματος, να εξετάσουμε κλινικά το ρυθμό βαρύτητας του δασυτριχισμού και τέλος να αξιολογήσουμε ενδοκρινολογικά.

2.7. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο δασυτριχισμός μπορεί να οφείλεται στις παρακάτω καταστάσεις, μεταξύ των οποίων θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση.

1. Δασυτριχισμός από λήψη φαρμάκων.
2. Ύπαρξη Υ χρωμοσώματος.
3. Ήβη - κύηση - εμμηνόπαυση
4. Ιδιοπαθής δασυτριχισμός
5. Σύνδρομο Cushing
6. Όψιμη ελάττωση επινεφριδιακών ενζύμων (Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων)
7. Όγκοι ωοθηκών

8. Όγκοι επινεφριδίων

9. Υπερπρολακτιναιμία

Αναλυτικότερα :

1. Δασυτριχισμός από λήψη φαρμάκων

Τα φάρμακα που συνήθως προκαλούν δασυτριχισμό είναι η μεθυλτεστοστερόνη, τα αναβολικά, η νταναζόλη και σπάνια τα σύγχρονα αντισυλληπτικά.

Ενδιαφέρον είναι ότι οι γυναίκες των οποίων η μητέρα είχε θεραπευθεί με διαιθυλστυλβεστρόλη κατά τη διάρκεια της κυήσεως εμφανίζουν δασυτριχισμό με μηχανισμό που δεν έχει διευκρινισθεί.

2. Ύπαρξη Υ χρωμοσώματος

Γενετικά προβλήματα, όπως η ύπαρξη Υ χρωμοσώματος, θα προκαλέσουν αρρενοποίηση κατά την ήβη. Οι περιπτώσεις αυτές είναι εξαιρετικά σπάνιες, δεδομένου ότι η διάγνωση έχει τεθεί σε μικρότερες ηλικίες.

3. Ήβη - κύηση - εμμηνόπαυση

Σε ορισμένες περιόδους της ζωής της γυναίκας παρατηρείται φυσιολογική αύξηση του τριχώματος. Η αδρεναρχή και η εμμηναρχή συνοδεύονται από αύξηση του τριχώματος, πράγμα που ενώ είναι φυσιολογικό στην πλειονότητα των γυναικών, σε άλλες μπορεί να σημαίνει την πρώτη εκδήλωση όψιμης εμφάνισης του συνδρόμου υπερπλασίας των επινεφριδίων ή πολυκυστικών ωοθηκών.

Η κύηση συχνά συνοδεύεται από αλλαγές στο δέρμα της γυναίκας, συνέπεια των ποικίλων ορμονικών διαφοροποιήσεων. Ο κύκλος της αναπτύξεως του τριχώματος αλλάζει. Εφ' όσον όμως οι αλλαγές δεν είναι υπερβολικές, δεν απαιτείται καμία ιδιαίτερη φροντίδα.

Σημαντικός δασυτριχισμός κατά τη διάρκεια της κυήσεως προκαλεί την υποψία ωχρινώματος. Δεν πρόκειται για πραγματικό όγκο, αλλά για αντίδραση του στρώματος της ωοθήκης στη χοριακή γοναδοτροπίνη. Το συμπαγές ωχρίνωμα είναι συνήθως ετερόπλευρο και συνοδεύει φυσιολογική κύηση, σε αντίθεση με τις αμφοτερόπλευρες ωχρινικές κύστεις, που τις βλέπει κανείς σε τροφοβλαστική νόσο. Δασυτριχισμό οφειλόμενο σε ωχρινικές κύστεις μπορεί να δει κανείς σε δίδυμες κυήσεις, όπου υπάρχει αυξημένη χοριακή γοναδοτροπίνη. Δεδομένου ότι το ωχρίνωμα υποστρέφεται μετά τον τοκετό, ο μόνος κίνδυνος

είναι η αρρενοποίηση θήλεος εμβρύου, πράγμα που συμβαίνει σε ποσοστό 35% περίπου των περιπτώσεων.

Κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, αύξηση του τριχώματος του προσώπου είναι συνηθισμένη κατάσταση ενώ οι αλλαγές των επιπέδων των ανδρογόνων και των οιστρογόνων δε δίνουν ικανοποιητική εξήγηση στο φαινόμενο.

Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί ότι ο δασυτριχισμός στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνοδεύεται από αύξηση της 5^α - αναγωγάσης. Θα πρέπει όμως κανείς να αποκλείσει σε κάθε περίπτωση το ενδεχόμενο ορμονοπαγωγού όγκου.

4. Ιδιοπαθής Δασυτριχισμός

Ο ιδιοπαθής δασυτριχισμός είναι η πιο συνηθισμένη διάγνωση για τις γυναίκες που εμφανίζουν αισθητικά προβλήματα τριχοφυΐας. Η διάγνωση τίθεται ακόμα πιο συχνά σε γυναίκες που δεν παραπονούνται για διαταραχές του κύκλου. Στην πλειονότητα όμως αυτών των γυναικών, λεπτομερής έλεγχος αποδεικνύει παρουσία αυξημένων ανδρογόνων.

Αλλά ακόμα και στις ασθενείς που δεν ανιχνεύονται αυξημένα ανδρογόνα αυτά καθ' αυτά, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα 5^α - αναγωγάσης στο δέρμα και πέραν τούτου, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα «γλυκουρονικής 3^α - ανδροστενδιόλης» στο αίμα. Τα επίπεδα της γλυκουρονικής 3^α - ανδροστενδιόλης είναι αυξημένα στις γυναίκες με ιδιοπαθή δασυτριχισμό για τους εξής λόγους :

Μέσα στα κύτταρα του βολβού των τριχών είναι παρόν το ένζυμο 3^α - κετοαναγωγάση, το οποίο μετατρέπει τη διϋδροτεστοστερόνη (DHT) σε 3^α - ανδροστενδιόλη. Το παράγωγο αυτό αποτελεί τελικό προϊόν του μεταβολισμού της DHT και περνώντας στο πλάσμα ενώνεται με γλυκουρονικές ρίζες, σχηματίζοντας γλυκουρονίδια. Τα γλυκουρονίδια αυτά είναι σταθερές ενώσεις, που εύκολα μπορούν να μετρηθούν. Η ανίχνευση αυξημένης «γλυκουρονικής 3^α - ανδροστενδιόλης» σημαίνει αυξημένη μετατροπή τεστοστερόνης σε DHT στην περιφέρεια, πράγμα που σημαίνει αυξημένη δραστηριότητα της 5^α - αναγωγάσης. Η 5^α - αναγωγάση έχει την ικανότητα να μετατρέπει μεγαλύτερες ποσότητες τεστοστερόνης σε DHT, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται περισσότερες τελικές τρίχες και επιπλέον η φάση αναπτύξεως να διαρκεί για μεγα-

λύτερο χρονικό διάστημα. Αυτά συμβαίνουν κυρίως στις περιοχές του σώματος της γυναίκας όπου αναπτύσσεται τρίχωμα ανδρικού τύπου.

Λογικά θα έπρεπε το ρόλο του καλύτερου δείκτη, της περιφερικής μετατροπής της τεστοστερόνης, να το παίζει τούτο το προϊόν της μετατροπής της, η DHT. Η DHT όμως, επειδή συνδέεται, εν μέρει, με την SHBG και επειδή μεταβολίζεται ταχύτατα, δεν αντανakλά με ακρίβεια το περιφερικό αυτό φαινόμενο.

Ωστόσο υπάρχουν και ασθενείς στις οποίες τόσο τα ανδρογόνα όσο και η 5^α - αναγωγή βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Στις ασθενείς αυτές φαίνεται ότι υπάρχει διαταραχή στη ρύθμιση της κυκλικής αναπτύξεως των τριχών. Ο τρόπος ρυθμίσεως των χρονικών διαστημάτων που διαρκεί η κάθε φάση αναπτύξεως των τριχών είναι άγνωστος. Πιθανολογείται ότι έχει να κάνει με αυξητικούς παράγοντες. Το πεδίο αυτό όμως είναι σχεδόν αδιερεύνητο μέχρι σήμερα.

5. 6. 7. 8. 9. Το σύνδρομο Cushing, η συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, οι όγκοι ωοθηκών, οι όγκοι επινεφριδίων και η υπερπρολακτιναιμία έχουν αναλυθεί στο 2^ο κεφάλαιο, στη διαφορική διάγνωση του ΣΠΩ.

2.8. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΑΣΥΤΡΙΧΙΣΜΟΥ

Θα πρέπει από την αρχή να τονιστεί ότι :

- α) οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα και αν χρησιμοποιηθεί, η εφαρμογή του, για να έχει αποτέλεσμα, πρέπει να είναι μακροχρόνια.
- β) το τρίχωμα που έχει αναπτυχθεί δεν επηρεάζεται σχεδόν καθόλου από τη θεραπεία.
- γ) αυτό που κάνει η θεραπεία είναι να εμποδίζει την ανάπτυξη νέων τριχών.
- δ) η ριζική εξαίρεση των παλαιών τριχών είναι απαραίτητη για να υπάρξει αισθητικό αποτέλεσμα.
- ε) η διαδικασία της ριζικής αποτρίχωσης πρέπει να αρχίσει έξη μήνες τουλάχιστον μετά την έναρξη της ορμονικής θεραπείας.

Όλα αυτά πρέπει να γίνουν γνωστά στον ασθενή, ώστε να αποφεύγεται η πρόωρη απογοήτευση.

2.8.1. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη

Μέχρι πριν λίγα χρόνια η χρήση των οιστρογόνων σε συνδυασμό πάντα με προγεστερόνη, ήταν η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη ορμονική θεραπεία του δασυτριχισμού. Αλλά και σήμερα ακόμη η χρήση των δύο φαρμάκων δεν έχει καταργηθεί.

Σε ότι αφορά τη δόση οιστρογόνων υπάρχουν δύο απόψεις :

- Η πρώτη άποψη υποστηρίζει ότι για να προκληθούν οι ευεργετικές δράσεις στο δασυτριχισμό πρέπει οι δόσεις να είναι υψηλότερες από ότι στη συνήθη αντισυλληπτική χρήση τους.
- Η δεύτερη υποστηρίζει ότι και η συνήθης δόση, που περιέχεται στα κυκλοφορούντα σημεία αντισυλληπτικά, έχει την ίδια θεραπευτική δράση στο δασυτριχισμό όπως και οι μεγαλύτερες δόσεις.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των από του στόματος αντισυλληπτικών στο δασυτριχισμό είναι αποτέλεσμα των εξής δράσεων :

1. καταστολή της γοναδοτροπικής εκκρίσεως.
2. αύξηση της συνθέσεως της SHBG.
3. παρεμπόδιση της συνδέσεως της DHT με τους υποδοχείς της.
4. ελάττωση της 5^α - αναγωγάσης του δέρματος.
5. ελάττωση της ωοθηκικής εκκρίσεως τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης.
6. ελάττωση της επινεφριδιακής εκκρίσεως ανδροστενδιόνης και DHEA - S.

Τα παραπάνω πιθανώς οφείλονται σε συνδυασμένη δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης.

Τα οιστρογόνα δεν χρησιμοποιούνται πια μόνα τους στη θεραπεία του δασυτριχισμού, λόγω του κινδύνου των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Τα προγεστερονοειδή δεν χρησιμοποιούνται πια μόνα τους στη θεραπεία του δασυτριχισμού, λόγω των μετρίων αποτελεσμάτων.

2.8.2. Η δεξαμεθαζόνη

Είναι συνθετικό κορτικοειδές το οποίο δρα απευθείας στην υπόφυση και καταστέλλει την έκκριση της ACTH. Η καταστολή αυτή έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στο δασυτριχισμό, σε κάθε επινεφριδιακής αιτιολογίας αύξηση των

ανδρογόνων. Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται κυρίως όταν έχει διαγνωσθεί ελάττωση των ενζύμων 21 ή 11β - υδροξυλάσης.

2.8.3. Η GnRH

Πολύ πρόσφατα υποστηρίχθηκε η άποψη, ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα της GnRH στη θεραπεία του δασυτριχισμού. Η άποψη αυτή φαίνεται λογική, δεδομένου ότι, όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, η χορήγηση των GnRH αναλόγων σταματά την έκκριση των στεροειδών ορμονών από τις ωοθήκες. Σταματά δηλαδή την έκκριση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων.

Η εξαφάνιση των ανδρογόνων λοιπόν θα ασκήσει βεβαίως την ευεργετική της δράση στο δασυτριχισμό.

2.8.4. Τα αντιανδρογόνα

Τα αντιανδρογόνα είναι παράγοντες που υπεισέρχονται στη σύνθεση και εμποδίζουν τη βιολογική δραστηριότητα των ανδρογόνων.

Πολλά βιολογικά γεγονότα εξαρτώνται από τα ανδρογόνα, όπως η διαφοροποίηση και η λειτουργία των ωοθηκών, η εμφάνιση και η ανάπτυξη του τριχώματος του φύλου, η ακμή και η σμηγματόρροια.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται ευρεία χρήση των αντιανδρογόνων στη θεραπεία του δασυτριχισμού, της ακμής και άλλων χαρακτηριστικών που παρατηρούνται είτε ιδιοπαθώς, είτε σαν συνέπεια παρουσίας πολυκυστικών ωοθηκών ή άλλων ενδοκρinoπαθειών.

Τα αντιανδρογόνα αυτά είναι η οξική κυπροτερόνη, η σπείρονολακτόνη, η σιμετιδίνη καθώς και άλλα στα οποία αναφερθήκαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο στη θεραπεία του ΣΠΩ.

Τα αντιανδρογόνα μπορεί να προστεθούν στη θεραπεία με χορήγηση φαρμάκων, αν μετά το τρίμηνο δεν παρατηρηθεί βελτίωση της καταστάσεως.

Συνιστάται και η τοπική χρήση των αντιανδρογόνων εφόσον είναι διαθέσιμη.

Η ριζική εξαίρεση των παλαιών τριχών θα πρέπει να γίνεται 6 μήνες μετά την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας.

Ο δασυτριχισμός είναι πρόβλημα μακροχρόνιο, συχνά ολόκληρης ζωής και συνδέεται με πολλούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, π.χ. ψυχολογικό άγχος, που επηρεάζουν τη λειτουργική μονάδα «τριχοσμηγματογόνο αδέν» και το κύκλο αναπτύξεως των τριχών. Σπάνια η θεραπεία αποδίδει ριζικά αποτελέσματα. Συνήθως απαιτούνται μακροχρόνιες επανειλημμένες θεραπείες και συνεχής παρακολούθηση.

2.9. ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Αποτρίχωση είναι η αφαίρεση της τρίχας από τη ρίζα ή το στέλεχος της. Στην περίπτωση που η τρίχα αφαιρείται από το στέλεχος, έχουμε επανέκφυση της σε μικρό χρονικό διάστημα, ενώ στην περίπτωση της αφαίρεσής της απ' τη ρίζα, σε μεγαλύτερο διάστημα.

Διακρίνουμε δύο είδη αποτρίχωσης: την προσωρινή και τη μόνιμη. Φυσικά αυτή που προτείνεται για να αποφέρει το καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα είναι η μόνιμη αποτρίχωση.

2.9.1. Προσωρινή αποτρίχωση

Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση της τρίχας από το στέλεχος, είναι : το ξυράφι και η αποτριχωτική κρέμα. Σαν αποτέλεσμα αυτών των δύο μεθόδων έχουμε, την επανέκφυση της τρίχας σε μικρό χρονικό διάστημα, στην ίδια ποσότητα και ποιότητα που υπήρχε πριν, με την ίδια ταχύτητα ανάπτυξης και με το άκρο της τρίχας να εμφανίζεται τετραγωνισμένο.

Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση της τρίχας από τη ρίζα της είναι : οι μεταλλικές λαβίδες, τα ψυχρά και τα θερμά κεριά και η χαλάουα. Ανάλογα με το αν οι μέθοδοι αυτοί χρησιμοποιηθούν σε περιοχή ορμονοεξαρτώμενη ή μη ορμονοεξαρτώμενη, έχουμε και τα αντίστοιχα αποτελέσματα. Σε ορμονοεξαρτώμενες περιοχές εμφανίζεται τρίχωμα περισσότερο από πριν και πιο έντονου σκούρου χρώματος, πολλές φορές δε έχουμε και μετατροπή του χνουδούς τριχώματος σε τελογενές. Αντίθετα, σε μη ορμονοεξαρτώμενες περιοχές έχουμε μείωση του τριχώματος, λόγω των βλαβών που προξενεί το

απότομο τράβηγμα σε κυτταρικά στοιχεία που είναι απαραίτητα για την αναγέννηση της τρίχας.

2.9.2. Μόνιμη αποτρίχωση

Η μόνιμη αποτρίχωση γίνεται με τρεις μεθόδους : την ηλεκτρική, την ενζυμική και το Laser.

Η ηλεκτρική αποτρίχωση χωρίζεται στην ηλεκτρόλυση, τη θερμόλυση και το Blend, το οποίο είναι συνδυασμός και των δύο.

Ηλεκτρόλυση : Στη μέθοδο της ηλεκτρόλυσης, κάνουμε χρήση του συνεχούς ρεύματος. Το ρεύμα επιδρά στο υγρό των ιστών, όπου με τον κατάλληλο χρόνο ηλεκτρόλυσης, παράγεται η απαιτούμενη ποσότητα NaOH, για να καταστρέψει τα κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση της τρίχας. Αυξημένη ποσότητα NaOH μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην επιδερμίδα με ουλές και μελαγχρώσεις. Εάν οι ποσότητες δεν είναι υπερβολικές, εξουδετερώνονται από το ίδιο το δέρμα. Η καυστικότητα του NaOH προκαλεί πόνο κατά τη διάρκεια της ηλεκτρόλυσης και για το λόγο αυτό η βελόνα που θα χρησιμοποιηθεί πρέπει να έχει μεγάλη διάμετρο, εάν το επιτρέπει βέβαια το πλάτος της τρίχας.

Η ηλεκτρόλυση επηρεάζεται αρνητικά από το σμήγμα για το λόγο ότι είναι ελάχιστα αγωγίμο, ενώ επηρεάζεται θετικά από την καλή ενυδάτωση του δέρματος.

Θερμόλυση : Η αποτρίχωση με θερμόλυση γίνεται με τη χρήση υψηλών ρευμάτων (εναλλασσόμενο) και η διαδικασία που ακολουθεί είναι η μετατροπή ηλεκτρικής σε θερμική ενέργεια με αποτέλεσμα να ανυψώνει τη θερμοκρασία των υγρών του κυττάρου σε τέτοιο βαθμό ώστε να προκαλείται μετουσίωση πρωτεϊνών.

Το φαινόμενο αυτό, όσο πιο έντονο, τόσο πιο αγωγίμο είναι το υγρό των ιστών των ηλεκτρολυτών. Η βελόνα της αποτριχωτικής συσκευής πρέπει να συγκεντρώνει το πεδίο υψηλής συχνότητας σε μικρή περιοχή ιστών, όπως και το κατώτερο τμήμα του θυλάκου της τρίχας. Έτσι, το ρεύμα υψηλής συχνότητας

της συσκευής δρα σε μικρό όγκο ιστού με αποτέλεσμα γρήγορα να ανυψώνει τη θερμοκρασία του και να καταστρέφει τα αναγεννητικά κύτταρα της τρίχας.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη θερμόλυση είναι : ο χρόνος εφαρμογής, η ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος, η διάμετρος της βελόνας, το βάθος εισαγωγής της βελόνας και η ποιότητα του δέρματος.

Η διαφορά της θερμόλυσης από την ηλεκτρόλυση είναι ότι η πρώτη, δεν είναι κατάλληλη μέθοδος για την περίπτωση κυρτών ή καμπυλωτών τριχών.

Συσκευή Blend : Συνδυάζει και τα δύο ρεύματα μαζί, το γαλβανικό (συνεχές) και το υψηλής συχνότητας (εναλλασσόμενο), δηλαδή συνδυάζει την ηλεκτρόλυση και τη θερμόλυση μαζί.

Παράγεται το NaOH στους ιστούς λόγω της ηλεκτρόλυσης και παράλληλα, με τη θερμότητα, που προκαλεί η θερμόλυση, επέρχεται η καταστροφή των αναγεννητικών κυττάρων της τρίχας.

Το Blend είναι μία μέθοδος περισσότερο αποτελεσματική, στις περισσότερες περιπτώσεις τριχών, από ότι οι άλλες δύο ξεχωριστά. Το Blend χρειάζεται περίπου 75% λιγότερο χρόνο για να δώσει την ίδια καταστροφή των ιστών με την ηλεκτρόλυση. Είναι πιο γρήγορη μέθοδος από την ηλεκτρόλυση αλλά πιο αργή από τη θερμόλυση.

Η **ενζυμική** αποτρίχωση γίνεται με την εισχώρηση κατάλληλων ενζύμων σε πρόσφατα αποτριχωμένους θυλάκους. Η εισχώρηση γίνεται με ιοντοφόρηση. Κατά την ιοντοφόρηση υπάρχει κίνδυνος εγκαυμάτων. Τα ένζυμα που εισχωρούν καταστρέφουν τα αναγεννητικά κύτταρα της τρίχας, πιθανώς προτεολύουν πρωτεΐνες που βρίσκονται σε μικρές ποσότητες και είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της ζωής των κυττάρων, για την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό τους και πιθανώς να καταστρέφονται και ουσίες πρωτεϊνικής φύσεως που διατηρούν τα κύτταρα ενωμένα και που συνδέουν τα κύτταρα με το θύλακα μεταξύ τους.

Η ενζυμική αποτρίχωση έχει καλύτερα αποτελέσματα σε χνοώδες τρίχωμα. Μπορεί να συνδυαστεί με θερμόλυση, ηλεκτρόλυση, Blend και Laser με άριστα αποτελέσματα.

Το **Laser** θα λέγαμε ότι δεν είναι ακριβώς μια μέθοδος μόνιμης αποτρίχωσης, αλλά μία μέθοδος μακράς διάρκειας αποτρίχωσης, πολύ καλύτερη από τις προσωρινές μεθόδους (κερί κ.λπ.). Υπάρχουν πολλά είδη Laser για αποτρίχωση.

Ο στόχος του Laser είναι είτε η μελανίνη της τρίχας και του θύλακα, είτε κάποια εξωγενής ουσία που εφαρμόζεται τοπικά στο δέρμα και απορροφάται από το θύλακα.

Τα αποτελέσματα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, ανάλογα με το ιστορικό του, την ποιότητα της τρίχας, την ποιότητα του δέρματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Laser είναι : ερύθημα εκ φωτός, επιφανειακό έγκαυμα, υπομελάγχρωση, υπερμελάγχρωση, φλεγμονώδης εξοίδηση, πορφυρή κηλίδα, διαταραχές της υφής του δέρματος, υπερτροφικές ουλές, αντιδραστική υπερτρίχωση, ακμή.

Οι αντενδείξεις της μόνιμης αποτρίχωσης είναι : τα καρδιακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, το άσθμα, η ακμή και οι δερματοπάθειες. Επίσης, απαγορεύεται σε καταστάσεις όπως : αιμοφιλία, πυρετός, υπέρταση, νευροπάθειες, επιληψία. Θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιοχές όπως : ακουστικός πόρος, τρίδυμο νεύρο, μασχάλη, ομφαλός και θηλέα άλως. Τέλος, υπάρχουν και κάποιες περίοδοι στη ζωή της γυναίκας που απαγορεύονται οι μέθοδοι μόνιμης αποτρίχωσης, όπως : στην εφηβεία, στην εγκυμοσύνη και στην έμμηνη ρύση.

Πρέπει να επισημάνουμε ότι στις περιπτώσεις των πολυκυστικών ωοθηκών, όπως και σε όλες τις ενδοκρινολογικές παθήσεις που συνοδεύονται από εκδήλωση δασυτριχισμού, το σωστό είναι να αντιμετωπίζουμε πρώτα το ενδοκρινολογικό πρόβλημα, ούτως ώστε να σταματήσουμε περαιτέρω εξάπλωση του δασυτριχισμού, και μετά από ένα ικανοποιητικό χρονικό διάστημα κάποιων μηνών, να επιληφθούμε του αισθητικού παράγοντα.

3. ΑΚΜΗ

3.1. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΜΗΓΜΑΤΟΣ (ΣΜΗΓΜΑΤΟΠΡΟΙΑ)

Οι σμηγματογόνοι αδένες, και η ακμή είναι πάθηση των αδένων αυτών, αποτελούν όργανο στόχο των ανδρογόνων. Η μέγιστη διέγερση παρατηρείται κατά την εφηβεία και νεαρούς ενήλικες.

Όμως τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων στο άτομο δεν εξηγούν τα πάντα. Έτσι όλοι οι άρρενες δεν εμφανίζουν ακμή. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί με την ευαισθησία ανταπόκρισης των σμηγματογόνων αδένων στα ανδρογόνα μια και είναι γνωστό ότι ορισμένα άτομα έχουν την ικανότητα να μεταβολίζουν και χρησιμοποιούν τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα. Ο περιφερικός αυτός μεταβολισμός των ανδρογόνων επιτυγχάνεται κυρίως με την δράση ενζύμων που υπάρχει στους σμηγματογόνους αδένες δηλαδή της 5α - αναγωγή που μετατρέπει την αδρανή τεστοστερόνη σε διϋδροτεστοστερόνη. Η τελευταία είναι αυτή που ενεργεί στον υποδοχέα. Φαίνεται ότι υπάρχει συχνά γενετική προδιάθεση γι' αυτή την περιφερική υπερκατανάλωση των ανδρογόνων που εξηγεί και τον οικογενή χαρακτήρα της ακμής.

Στη γυναίκα τα πράγματα είναι περισσότερα σύνθετα. Μπορούμε και εδώ να δεχτούμε την περιφερική ανδρογοναιμία με μετατροπή των ανδρογόνων που υπάρχουν σε φυσιολογικά επίπεδα στους σμηγματογόνους αδένες. Όμως μπορεί να υπάρχει επίσης υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τις ωθήκες και τα επινεφρίδια. Μια τέτοια πιθανή υπερπαραγωγή ανδρογόνων πρέπει να αναζητείται όταν συνυπάρχουν άλλα κλινικά ευρήματα υπερανδρογονεμιών. Τέτοια π.χ. είναι η παρουσία δασυτριχισμού, παρατεταμένη διάρκεια της ακμής και μετά τα 25 χρόνια και υποτροπές μετά τη λήψη επαρκώς συστηματικής θεραπείας μάλιστα εάν η αγωγή αυτή είχε γίνει 13 - cis ρετινοϊκό οξύ. Ακόμη οι διαταραχές του κύκλου της γυναίκας του τύπου της αραιομηνόροιας επιβάλλουν τη συστηματικότερη διερεύνηση της γυναίκας από ενδοκρινολογικές - ορμονολογικές διαταραχές π.χ. σύνδρομο μικροπολυκυστικών ωθηκών και υπερλειτουργία επινεφριδίων, λήψη ορμονικών σκευασμάτων.

Όμως ειδικά για τις γυναίκες η αντιστοιχία των ακμών που συνδέονται με υπερανδρογοναιμία ωθηκικής ή επινεφριδιακής προέλευσης αλλά και η

υπερευαισθησία του υποδοχέα προς τα ανδρογόνα παραμένει ανοικτό θέμα συζήτησης. Εξάλλου είναι επιβεβαιωμένο ότι η ένταση της ακμής δεν εξαρτάται άμεσα από την αύξηση της τιμής των ανδρογόνων.

3.2. ΚΟΙΝΗ ΑΚΜΗ

Η κοινή ακμή είναι μια νόσος του τριχοσμηγματογόνου θυλάκου και προσβάλλει το 50% των νεαρών ατόμων. Οι πιο συνήθεις ηλικίες είναι, για τα κορίτσια μεταξύ του 14ου και 17ου έτους της ηλικίας, ενώ για τα αγόρια μεταξύ 16ου και 19ου έτους της ηλικίας. Η ακμή διαρκεί στους άνδρες μέχρι το 25ο έτος της ηλικίας, ενώ στις γυναίκες μπορεί να διαρκέσει και καθ' όλη την τρίτη δεκαετία της ζωής τους. Προσβάλλει όλες τις ανθρώπινες φυλές, είναι λιγότερο συχνή στην κίτρινη φυλή, ενώ η οζώδης κυστική μορφή της είναι συχνότερη στους άνδρες της λευκής φυλής απ' ό,τι στους άνδρες της μαύρης φυλής. Η ακμή εμφανίζεται στα μέρη όπου οι σμηγματογόνοι αδένες έχουν μεγαλύτερη δραστηριότητα, όπως είναι το πρόσωπο, το πάνω μισό του θώρακα και της ράχης και οι ώμοι. Οφείλεται είτε σε απόφραξη του τριχοσμηγματογόνου πόρου, είτε σε μικροβιακό παράγοντα.

3.3. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΚΜΗ

Οι ορμονικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την παραγωγή σμήγματος. Τα ανδρογόνα δηλαδή είναι δυνατόν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην συμπεριφορά του δέρματος. Η βιολογία και ο μεταβολισμός των ανδρογόνων καθώς και ο ρόλος στην παθογένεια της ακμής φαίνεται να αποκαλύπτουν την κλινική εικόνα της ορμονικής ακμής.

3.3.1. Ορμόνες

Οι σμηγματογόνοι αδένες βρίσκονται υπό άμεσο ορμονικό έλεγχο.

1) Τα ανδρογόνα είναι πλέον σημαντικές ορμόνες. Η έκκριση του σμήγματος στο νεογνό είναι ίδια με αυτή που παρατηρείται στον ενήλικα.

Η ακμή εμφανίζεται κατά την εφηβεία και στην πραγματικότητα αποτελεί τον προάγγελο της εφηβείας. Δεν είναι γνωστό ακόμη γιατί η ακμή υποχωρεί μετά τη εφηβεία, αφού τα επίπεδα τεστοστερόνης είναι ίδια. Μπορεί να υπάρχει υπερδραστηριότητα των οργάνων στόχων τέτοια ώστε να παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα της τεστοστερόνης στη πλέον δραστική μορφή της διϋδροτεστοστερόνης από το ένζυμο 5α - αναγωγάση στο επίπεδο των



Εικόνα 3.5. Ακμή επί υπερανδρογοναιμίας. (Γκρεκ Ι. Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα).

υποδοχέων των σμηγματογόνων αδένων. Τα ο κλειδί στην υπόθεση είναι η υπερδραστηριότητα του οργάνου στόχου, και τα ανδρογόνα που κυκλοφορούν στο αίμα είναι αυξημένα. Έτσι, η ακμή είναι μια νόσος του μεταβολισμού των ανδρογόνων, και μπορεί η γυναίκα να αποτελεί χαρακτηριστικό ανδροποιητικής νόσου.

2) Τα οιστρογόνα περιορίζουν το μέγεθος των σμηγματογόνων αδένων. Υψηλές δόσεις απαιτούνται για την επίτευξη της θεραπευτικής δράσης.

3) Η προγεστερόνη προκαλεί κατακράτηση ύδατος με συνακόλουθη διόγκωση της επιδερμίδας και αποκλεισμό των τριχοσμηγματοφόρων πόρων.

4) Η θυροξίνη διεγείρει τους σμηγματογόνους αδένες, γι' αυτό το ξηρό δέρμα αποτελεί χαρακτηριστικό του υποθυρεοειδισμού.

3.3.2. Αιτιοπαθογένεια της ορμονικής ακμής

Οι υποδοχείς των ανδρογόνων στους σμηγματογόνους αδένες είναι ευαίσθητοι, και έχουμε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη παραγωγή σμήγματος. Η υπερέκκριση σμήγματος αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα για την εμφάνιση της ακμής. Η αύξηση της DHEA - S προετοιμάζει τη παραγωγή σμήγματος και την πρώιμη ακμή. Ο μεταβολισμός της DHEA - S στην πιο ισχυρή DHT επηρεάζει την παραγωγή σμήγματος. Κατά την ήβη, οι ωθήκες παράγουν ανδρογόνα, τα οποία επιδρούν στους σμηγματογόνους αδένες και

στη σημηγατόρροια. Η φαγεσωρική ακμή παρατηρείται κατά την αρχή της ήβης. Το πρόσωπο, το στήθος και η πλάτη παρουσιάζουν μεγαλύτερη ενζυμική δραστηριότητα εξαιτίας της 5α - αναγωγάσης και υπερπαραγωγή ανδρογόνων τοπικά.

3.3.3. Αιτιολογική εκτίμηση της ορμονικής ακμής

Θα πρέπει να γίνει η λήψη κάποιου ιστορικού σε γυναίκες που παρουσιάζουν υπόνοια δερματικής υπερανδρογοναιμίας. Η αιτιολογική εκτίμηση είναι η εξής :



Εικόνα 3.6. Ακμή επί υπερανδρογοναιμίας. (Γκρεκ Ι. Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα).

1. Η αυξημένη τοπική παραγωγή ανδρογόνων στο σημηγατογόνο αδένια με έκδηλα κλινικά σημεία όπως διαταραχές της έμμηνης ρύσης, δασυτριχισμός, αραίωση του τριχωτού της κεφαλής, έναρξη της ακμής στην ενήλικη περίοδο με φλεγμονώδη μορφή, παχυσαρκία, στειρότητα, βάθυνση φωνή, αυξημένη μυϊκή μάζα, τότε υποβάλλεται η αξιολόγηση για τυχόν ωοθηκικές διαταραχές.
2. Τα καλλυντικά μπορεί να προκαλέσουν μέσω ερεθιστικής δερματίτιδας βλατίδες που καταλήγουν σε φλύκταινες.
3. Οι αυξημένες τιμές της ελεύθερης τεστοστερόνης, ως πλέον ευαίσθητος δείκτης υπερανδρογοναιμίας, .
4. Το σύνδρομο Cushing, το οποίο οφείλεται σε υπερπαραγωγή κορτιζόλης από τα επινεφρίδια μπορεί να συνοδεύεται και από ακμή.
5. Οι αυξημένες τιμές της DHEA - S συνήθως προσανατολίζουν προς ορμονική διαταραχή προερχόμενη από τα επινεφρίδια.
6. Οι αυξημένες τιμές της τεστοστερόνης, και της Δ4 - ανδροστενεδιόνης, παραπέμπουν σε ορμονική διαταραχή προερχόμενη από τις ωοθήκες.
7. Τα αυξημένα επίπεδα της προλακτίνης.
8. Η υπεραπάντηση της LH.

3.3.4. Κλινική εικόνα της ορμονικής ακμής

Η ορμονική ακμή εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στο πηγούνι και στη γραμμή της κάτω σιαγόνας. Η έναρξη και η έξαρση της ακμής συμβαίνει κυρίως στην ενήλικη ζωή, η οποία συνοδεύεται από διαταραχές στην έμμηνο ρύση και αυξημένη λιπαρότητα. Συχνά παρουσιάζει εξάρσεις και πριν την έμμηνο ρύση. Το άγχος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της ορμονικής ακμής, μέσω της αύξησης των γλυκοκορτικοειδών και των ανδρογόνων των επινεφριδίων με αποτέλεσμα την παραγωγή των ανδρογόνων στο δέρμα.



Εικόνα 3.7. Ακμή ορμονικής αιτιολογίας οφειλόμενη σε ΣΠΩ. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

Η φλεγμονώδης μορφή της ορμονικής ακμής καθώς και της κοινής ακμής συνίσταται σε φαγέσωρες φλύκταινες, βλατίδες, οζίδια, κύστες και ουλές.

Φλύκταινες : Υπάρχουν δύο είδη φλυκταινών. Στο πρώτο είδος έχουμε την εμφάνιση επιφανειακής φλύκταινας που υποχωρεί μέσα σε λίγες μέρες και δεν παρουσιάζει έντονα φλεγμονώδη στοιχεία. Στο δεύτερο είδος η αναπτυσσόμενη φλύκταινα εμφανίζει σαφώς βαθύτερη εντόπιση. Συνήθως αναπτύσσεται σε προϋπάρχον οζίδιο ή βλατίδα. Η υποχώρηση της φλύκταινας συνήθως περνάει μια βλατιδώδη φάση που διαρκεί λίγες εβδομάδες.

Βλατίδες : Αναπτύσσονται σε κλειστούς φαγέσωρες είτε δημιουργούνται στην περίοδο άλλων φλεγμονωδών βλαβών, φλυκταινών και οζιδίων. Η διάμετρός τους είναι από 1 έως 4 mm. Η διάρκεια τους κυμαίνεται από 1 ως 3 εβδομάδες.

Οζίδια : Είναι σχηματισμοί που δημιουργούνται σχετικά βαθιά μέσα στο χόριο. Υποχωρούν περίπου σε διάστημα 2 μηνών.

Κύστες : Δημιουργούνται σπανίως στην ακμή. Έχουν μεγάλο μέγεθος, περιέχουν ιξώδες, κιτρινωπό υλικό. Οι βλάβες μπορεί να συρρέουν σε περιοχές που εμφανίζουν συρίγγια, νεκρωτικά στοιχεία και κοκκιωματώδη τύπο φλεγμονής. Σε αυτή την περίπτωση μιλάμε για συρρέουσα κυστική ακμή.

Ουλές : Αναπτύσσονται στην αποδρομή των εν τω βάθει εντός του χορίου δημιουργουμένων φλεγμονωδών βλαβών της ακμής. Η μορφή τους είναι είτε υπερτροφική, είτε ατροφική εμβάθυνση. Αν και είναι αντιαισθητικές πρέπει να τονιστεί ότι βελτιώνονται συνήθως αρκετά με το πέρασμα του χρόνου.

3.3.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της ορμονικής ακμής με λήψη φαρμάκων

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ορμονικής ακμής περιλαμβάνει τα εξής:

- α)** Αντισυλληπτικά χάπια τα οποία αναστέλλουν την ωθητική έκκριση των ανδρογόνων
- β)** Κορτικοστεροειδή. Τα οποία αναστέλλουν την έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια.
- γ)** Η σπειρονολακτόνη, οξική κυπροτερόνη, βοηθούν ώστε να αποκλεισθεί ο υποδοχέας των ανδρογόνων.
- δ)** Αναστολή των ισοενζύμων 5α - αναγωγή, το οποίο δρα στην τοπική παραγωγή ανδρογόνων.

Τα αντισυλληπτικά χάπια, τα οποία λαμβάνονται από το στόμα, αποτελούν την πρώτη θεραπεία για την αντιμετώπιση της ορμονικής ακμής. Αναστέλλουν την έκκριση της FSH και της LH, με αποτέλεσμα την μείωση των ανδρογόνων και οιστρογόνων από την ωθήκη. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της παραγωγής σμήγματος.

- Στη δράση ως αντιανδρογόνο μειώνει την παραγωγή τεστοστερόνης από τις ωθήκες.

- Αναστέλλει την δραστηριότητα της 5α - αναγωγής, ένζυμο υπεύθυνο για τη μετατροπή της τεστοστερόνης στην ισχυρότερη DHT.

Η οξική κυπροτερόνη είναι ισχυρό αντιαδρογόνο και δρα στον αποκλεισμό του υποδοχέα των ανδρογόνων. Όταν εμπεριέχεται σε αντισυλληπτικό χάπι είναι αποτελεσματικότερο για την θεραπεία του δασυτριχισμού και της ακμής.

Η σπειρονολακτόνη μειώνει τη περιφερειακή δράση με αποκλεισμό του υποδοχέα των ανδρογόνων και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής σμήγματος.

Η προγεστίνη προστατεύει τις γυναίκες από τις επιδράσεις των οιστρογόνων, χωρίς αντίσταση στο ενδομήτριο.

Εν κατακλείδι, ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης είναι ο συνδυασμός της ορμονικής θεραπείας της ακμής με άλλες θεραπευτικές αγωγές. Έτσι επιτυγχάνουμε καλύτερη και γρηγορότερη αποκατάσταση των φλεγμονωδών στοιχείων στην αρχή κυρίως της θεραπείας. Η θεραπεία με τοπικά αντιανδρογόνα δεν έχει αποδώσει ικανοποιητικά, αφού δε επιτυγχάνει μείωση σμήγματος.

3.3.6. Αισθητική αποκατάσταση της ορμονικής ακμής

Η αισθητική αποκατάσταση της ορμονικής ακμής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη συνεργασία Αισθητικού και Δερματολόγου, καθώς και μετά από λεπτομερή ενημέρωση από Ενδοκρινολόγο για την κατάσταση της ασθενούς.

Η παρέμβαση του Αισθητικού ξεκινάει αφού πρώτα έχει προηγηθεί συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση του ενδοκρινολογικού προβλήματος (στην προκειμένη περίπτωση του ΣΠΩ), και κατά συνέπεια, η οφειλόμενη στην ενδοκρινολογική πάθηση, φλεγμονώδης αντίδραση του δέρματος, να έχει αναχαιτιστεί. Τότε, κι αφού έχει σιγουρευτεί ο Αισθητικός για το στάδιο της θεραπείας και έχει λάβει λεπτομερές ιστορικό της ασθενούς, ακολουθεί τα εξής στάδια :

1. Αφαίρεση φαγεσώρων ή και κάποιων ώριμων φλυκταινών μετά από σύμφωνη γνώμη Δερματολόγου
2. Εφαρμογή γαλβανικού ρεύματος εάν κριθεί απαραίτητο από τον Αισθητικό
3. Υποχρεωτική εφαρμογή υψίσυχνων ρευμάτων
4. Εφαρμογή μάλαξης
5. Τοποθέτηση μάσκας
6. Τοποθέτηση υδατικού καλλυντικού προϊόντος

4. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία χρησιμοποιούνται συχνά για να περιγράψουν την ίδια κατάσταση. Αν και οι δύο όροι συμπίπτουν, ο όρος παχυσαρκία αναφέρεται μόνο στην αύξηση λίπους του σώματος, ενώ η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να οφείλεται σε αύξηση της μυϊκής μάζας. Η φυσιολογική αναλογία του σωματικού λίπους ανέρχεται για τους άνδρες σε 12 έως 18% του ολικού βάρους, και για τις γυναίκες σε 20 έως 30%. Η παχυσαρκία ορίζεται ως η αύξηση του σωματικού λίπους επάνω από 22% για νέους άνδρες και πάνω από 25% για μεσήλικες. Στις γυναίκες οι αντίστοιχες αναλογίες είναι πάνω από 30% για τις νέες και 35% για τις μεγαλύτερες. Με βάση αυτό τον ορισμό προκύπτει η ανάγκη της εκτίμησης του σωματικού λίπους, για την οποία χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μέθοδοι κλινικές και εργαστηριακές.

4.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΟΥ

Η εκτίμηση του σωματικού λίπους και της ελεύθερης μάζας λίπους μπορεί να γίνει με πολύπλοκες εργαστηριακές μεθόδους, οι οποίες χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς σκοπούς. Το ενδοκοιλιακό λίπος μπορεί να υπολογισθεί με ακρίβεια με ηλεκτρονική αξονική ή μαγνητική τομογραφία και με υπέρηχους.

4.2. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

4.2.1. Ολικό λίπος

Εκτεταμένες μελέτες έδειξαν ότι η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 20% ή περισσότερο από το ιδανικό, προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Ομάδα ατόμων ηλικίας 20 - 40 ετών που παρουσιάζει αύξηση του σωματικού βάρους κατά 20% έχει 5.6 φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσει υπέρταση, 2.1 φορές υπερχοληστερολαιμία και 3.8 φορές σακχαρώδη διαβήτη, από τα άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Ο δείκτης BMI πρέπει να

είναι 22 με 23. Η αύξηση επομένως του BMI σε 25 - 30 συνεπάγεται μέτριο κίνδυνο παχυσαρκίας ενώ για τις τιμές 30 - 35 ο κίνδυνος είναι μεγάλος.

4.2.2. Κατανομή του λίπους

Εκτός από την αύξηση του σωματικού λίπους, ένας άλλος παράγων που αυξάνει τον κίνδυνο της παχυσαρκίας είναι η κατανομή του λίπους. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος της παχυσαρκίας. Έχει βρεθεί ότι η σχέση του κοιλιακού λίπους (περίμετρος οσφύος) προς το λίπος των γλουτών (περίμετρος ισχίων) αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νόσου για άνδρες και γυναίκες. Η κεντρική κατανομή του λίπους βρέθηκε ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ιατρικών επιπλοκών όπως η στηθάγχη, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ο μη - ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης για το ίδιο βαθμό παχυσαρκίας. Η αύξηση των επιπλοκών παρατηρείται όταν η σχέση της περιμέτρου οσφύος είναι > 1.0 για άνδρες και > 0.85 για γυναίκες.

Η αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους επέρχεται για διαφορετικούς λόγους από ότι η αύξηση του ολικού λίπους του σώματος. Η υπερβολική λήψη τροφής αυξάνει το υποδόριο αλλά όχι το ενδοκοιλιακό λίπος, για το οποίο ευθύνεται η ηλικία, η έλλειψη άσκησης και οι ορμονικοί παράγοντες.

Οι λόγοι για την σχέση της περιοχικής κατανομής του λίπους με τον διαβήτη, την υπέρταση και τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος δεν είναι πλήρως γνωστοί, φαίνεται όμως ότι κύριοι παράγοντες είναι η ενδοκοιλιακή συσσώρευση λίπους και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία καθώς και αύξηση της οξειδωσής τους, που συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην υπεργλυκαιμία και στην αυξημένη τάση για αθηροσκλήρωση. Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία ελαττώνει την ηπατική κάθαρση ινσουλίνης προκαλώντας υπερινσουλιναίμια. Επιπλέον η οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων διεγείρει τη γλυκονογένεση, η οποία προκαλεί υπεργλυκαιμία και περαιτέρω αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνει την έκκριση των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών. Με τον τρόπο αυτό το αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος προκαλεί υπερλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναίμια και υπεργλυκαιμία.

4.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η αύξηση του λίπους του σώματος προκαλείται από την αυξημένη έναποθήκευση τριγλυκεριδίων, τα οποία αποτελούν τη μορφή έναποθηκευμένης καύσιμης ύλης στον άνθρωπο.

Το αποτέλεσμα αυτό είναι εκδήλωση διαταραχής στην «ισορροπία της ενέργειας». Το άτομο προσλαμβάνει με την τροφή του τις περισσότερες θερμίδες για την διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών ηρεμίας (μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας) για την εκτέλεση των φυσικών δραστηριοτήτων (θερμογένεση προκαλούμενη από την άσκηση) και για ενέργεια που δαπανάται και απελευθερώνεται ως θερμότητα κατά την πρόσληψη και το μεταβολισμό της τροφής (θερμογένεση προκαλούμενη από την πρόσληψη τροφής).

Όταν η προσλαμβανόμενη ενέργεια, όπως υπολογίζεται σε θερμίδες, υπερβαίνει την κατανάλωση οι επιπλέον θερμίδες αποθηκεύονται ως τριγλυκερίδια στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την αύξηση του λίπους του σώματος και του ολικού βάρους. Κατά συνέπεια η παχυσαρκία προκαλείται είτε από την υπερβολική λήψη τροφής, είτε από τη ελαττωμένη κατανάλωση ενέργειας, είτε από το συνδυασμό και των δύο.

Η αυξημένη λήψη τροφής σε συνδυασμό με την ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας αποτελούν το κύριο αίτιο παχυσαρκίας. Το ισοζύγιο ενέργειας ρυθμίζεται από μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να επηρεασθούν από διάφορους παράγοντες γενετικούς, περιβαλλοντικούς, ψυχολογικούς, μεταβολικούς, ενδοκρινικούς και από διαταραχές του κεντρικού συστήματος.

4.3.1. Ορμόνες που επηρεάζουν την ομοιόσταση της ενέργειας

Οι πυρήνες του υποθαλάμου, τοξοειδής και παρακοιλιακός, αποτελούν το κεντρικό σημείο του συστήματος που ελέγχει την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση της ενέργειας. Διάφορα ερεθίσματα, νευρικά και ορμονικά, κατάφθάνουν στον υποθάλαμο και ελαττώνουν ή αυξάνουν την όρεξη και την κατανάλωση ενέργειας.

4.3.2. Ερεθίσματα που αυξάνουν την όρεξη ή ελαττώνουν την κατανάλωση ενέργειας

Αυτά είναι :

1. Γαστρικό σύστημα : οπιοειδή - νευροτενσίνη - εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης - σωματοστασίνη
2. Ενδοκρινικό σύστημα : αδρεναλίνη - ανδρογόνα - γλυκοκορτικοστεροειδή - ινσουλίνη - πεππίδιο ΥΥ - προγεστερόνη
3. Περιφερικό νευρικό σύστημα : νοραδρεναλίνη
4. Κεντρικό νευρικό σύστημα : γαλανίνη - οπιοειδή - GH - RH - σωματοστασίνη



Εικόνες 3.8, 3.9. Παχυσαρκία υποθαλαμικής αιτιολογίας σε νεαρό κορίτσι ηλικίας 19 ετών. (Γκρεκ Ι. «Αισθητικά προβλήματα από ενδοκρινολογικά νοσήματα»).

4.3.3. Ερεθίσματα που ελαττώνουν την όρεξη ή αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας.

1. Γαστρικό σύστημα : γλυκαγόνο - χολοκυστοκινίνη - πεπτίδια βομβεζίνης - γλυκόζη
2. Ενδοκρινικό σύστημα : αδρεναλίνη - οιστρογόνα
3. Λιπώδης ιστός : λεπτίνη
4. Περιφερικό νευρικό σύστημα : νοραδρεναλίνη
5. Κεντρικό νευρικό σύστημα : ντοπαμίνη - γ - αμινοβουτυρικό οξύ - σεροτονίνη - χολοκυστοκινίνη

Τα παραπάνω ερεθίσματα φθάνουν στον υποθάλαμο και τροποποιούν την σύνθεση των πεπτιδίων που επηρεάζουν την πρόσληψη της τροφής, ενώ συγχρόνως εκλύουν ερεθίσματα προς τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης και το αυτόματο νευρικό σύστημα. Συγκεκριμένα εκλύονται νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, νευροπεπτιδίο Υ, MSH, πεπτιδίο τύπου γλουκαγόνου I GRH.

Οι κυριότερες ορμόνες που παίζουν ρόλο στην ομοίωση της ενέργειας είναι οι εξής:

1. Ινσουλίνη : η ινσουλίνη του πλάσματος ευρίσκεται σε αναλογία προς τον όγκο του λιπώδους ιστού. Εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω ειδικού συστήματος μεταφοράς και ελαττώνει την πρόσληψη τροφής αναστέλλοντας την έκφραση του νευροπεπτιδίου Υ, ενισχύοντας τις ανορεκτικές επιδράσεις της χολοκυστοκινίνης.
2. Χολοκυστοκινίνη : η ορμόνη εκκρίνεται από το δωδεκαδάκτυλο μετά τη λήψη γεύματος και ασκεί ανορεκτική επίδραση ελαττώνοντας την πρόσληψη τροφής. Δεσμεύεται από δυο τύπους υποδοχέων τους Α που βρίσκονται στο γαστρεντερικό σύστημα και τους Β που βρίσκονται στον εγκέφαλο. Η κυρίως δράση του ασκείται στην περιφέρεια. Επίσης, συντίθεται και στον εγκέφαλο και ενδοκρανιακή χορήγησή του σε πειραματόζωα προκαλεί το αίσθημα του κόρου.

4.3.4. Άλλες ορμόνες

Διάφορες ορμόνες τροποποιούν την συσσώρευση λίπους μέσω της επίδρασης στην πρόσληψη τροφής ή στην κατανάλωση ενέργειας.

1. Λεπτίνη : η ανακάλυψη του γονιδίου της παχυσαρκίας σε ένα είδος ποντικού άνοιξε νέους ορίζοντες στην κατανόηση των μηχανισμών της παχυσαρκίας. Η λεπτίνη είναι πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, σε αναλογία προς το λίπος του σώματος με ισχυρή ανασταλτική επίδραση στην λήψη τροφής. Η λεπτίνη δρα στους πυρήνες του υποθαλάμου και ελαττώνει την παραγωγή του νευροπεπτιδίου Υ, με αποτέλεσμα την υποφαγία και την αυξημένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λίπασης του λιπώδους ιστού. Εκτός από την ελάττωση της πρόσληψη τροφής και την απώλεια λίπους αποκαθιστά τη γονιμότητα. Υποδοχείς της λεπτίνης έχουν εντοπισθεί στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες, στους νεφρούς, στους μυς και στον λιπώδη ιστό. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης στον άνθρωπο συσχετίζονται θετικά με τους δείκτες της παχυσαρκίας, όπως τον δείκτη σωματικής μάζας BMI και το ποσό του σωματικού λίπους. Η προοδευτική απώλεια βάρους με υποθερμιδική διαίτα συνοδεύεται από ελάττωση των επιπέδων της λεπτίνης στο αίμα και του m - RNA της λεπτίνης στα λιποκύτταρα. Αντίθετα τα επίπεδα ανεβαίνουν εκ νέου όταν το άτομο τραφεί με υπερθερμιδική διαίτα. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ανθρώπινη παχυσαρκία προκαλείται από αντίσταση στη δράση της λεπτίνης, που ενδεχομένως προκαλείται από ελάττωση μεταφοράς της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

4.4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

4.4.1. Αυξητική ορμόνη

Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης μετά από πρόκληση υπογλυκαιμίας ή χορήγηση αργινίνης, είναι ελαττωμένη στους παχύσαρκους και αποκαθίσταται μετά την απώλεια βάρους, δείχνοντας ότι είναι δευτεροπαθές φαινόμενο.

4.4.2. Θυρεοειδική λειτουργία

Η θυρεοειδική λειτουργία όπως ελέγχεται με τις συνήθεις εξετάσεις είναι φυσιολογική. Υπάρχει μικρή αύξηση της ολικής T3 και ελάττωση της rT3, οι μεταβολές αυτές αποκαθίστανται μετά την απώλεια βάρους. Ο υποθυρεοειδισμός σπανίως αποτελεί αίτιο παχυσαρκίας και όπως είναι ευνόητο, στην περίπτωση αυτή το άτομο θα παρουσιάζει συμπτώματα και σημεία του υποθυ-

ραιοειδισμού επιπλέον της αύξηση του σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία είναι μικρή και η αποκατάσταση του υποθυρεοειδισμού διορθώνει το πρόβλημα. Πολλές φορές ο υποθυρεοειδισμός και η παχυσαρκία άλλης αιτιολογίας συνυπάρχουν, οπότε η παχυσαρκία θα επιμένει παρά τη διόρθωση του υποθυρεοειδισμού.

4.4.3. Παχυσαρκία και ορμόνες του φύλου

Η εμμηναρχή τείνει να εμφανισθεί νωρίτερα από παχύσαρκα κορίτσια, ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες υποφέρουν συχνότερα από ποικιλία διαταραχών της περιόδου, όπως υπερμηνόρροια, ολιγομηνόρροια, αμηνόρροια, ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους με διαταραχές της περιόδου και πρώιμη εμμηνόπαυση. Η παχυσαρκία συνδυάζεται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, με υπερανδρογοναιμία και υπερτρίχωση.

Οι εκδηλώσεις αυτές είναι δευτεροπαθείς και οφείλονται σε διαταραχές της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης, σε διαταραχές της έκκρισης των ανδρογόνων ή οιστρογόνων από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια ή σε διαταραχές του μεταβολισμού των στεροειδών του φύλου από τους περιφερικούς ιστούς. Συγκεκριμένα παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα πλάσματος LH και ελαττωμένα FSH, καθώς και αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων και οιστρογόνων. Επίσης υπάρχει αυξημένη μετατροπή της ανδροστενδιόνης επινεφριδικής προέλευσης σε οιστρόνη, που παίζει ρόλο στην παθογένεση των διαταραχών του κύκλου και πιθανόν συμβάλλει στην αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού στις παχύσαρκες γυναίκες.

Στους άνδρες με βαριά παχυσαρκία υπάρχει ελάττωση των επιπέδων ορού της ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης και αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων από τα ανδρογόνα, αλλά η libido και η ικανότητα παραμένουν φυσιολογικές.

4.4.4. Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης

Τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν συχνά παθολογική ανοχή υδατανθράκων και αληθή μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, τύπου II, ενώ το 60 έως 90 % των ασθενών είναι παχύσαρκοι.

Η αύξηση του βάρους μπορεί να προηγηθεί και να προκαλέσει διαβήτη, μπορεί να συμπέσει με την εμφάνισή του ή να επιδεινώσει υπάρχοντα διαβήτη ώστε να χρειάζεται προσθήκη ινσουλίνης στο υπάρχον σχήμα ή αύξηση της δόσης της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών δισκίων.

Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου II είναι παχύσαρκοι, αν και αυτό δεν είναι υποχρεωτικό, ούτε και αντίθετα όλοι οι παχύσαρκοι εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη. Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου αλλά μόνο σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση προκαλεί τη νόσο του σακχαρώδους διαβήτη. Τα άτομα που παρουσιάζουν ιδιαίτερο κίνδυνο είναι αυτά με συσσώρευση λίπους στην κοιλιά και με αυξημένη σχέση περιμέτρου οσφύος/ισχίων.

Η παχυσαρκία προκαλεί αφενός μεν αντίσταση στην περιφερική δράση της ινσουλίνης, αφετέρου δε αυξάνει την έκκρισή της. Οι παχύσαρκοι εμφανίζουν ελαττωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς και αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλείται από ελαττωμένη δέσμευση στους υποδοχείς, ελαττωμένη δραστηριότητα της κινάσης και της τυροσίνης των υποδοχέων, ελαττωμένη ικανότητα ενδοκυττάριας μεταφοράς της γλυκόζης και ελαττωμένη οξειδωση της γλυκόζης. Οι διαταραχές αυτές είναι αναστρέψιμες, μετά την απώλεια βάρους, συνηγορώντας ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι δευτεροπαθής στην παχυσαρκία.

Η υπερινσουλιναιμία νηστείας και μετά τη λήψη γλυκόζης ή τροφής οφείλεται κατά βάση σε υπερέκκριση ινσουλίνης από τα β - κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Η έκκριση αυτή διατηρεί τη φυσιολογική σφυγμικότητα είναι δε αντιρροπιστική στην αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς όμως ο μηχανισμός να είναι σαφής. Η υπερέκκριση της ινσουλίνης, σε άτομα που δεν έχουν γενετική προδιάθεση, αποσκοπεί στην υπερνίκηση της αντίστασης που προκαλείται από την παχυσαρκία, για να διατηρηθεί φυσιολογικός ο μεταβολισμός της γλυκόζης. Εάν τα άτομα έχουν γενετική προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη, η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται στη γενετικώς ελαττωματική, εκκριτική ικανότητα των β - κυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, ανοχής στην ινσουλίνη και σακχαρώδους διαβήτη.

4.5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Μπορεί να διαιρεθεί σε ανατομική, αιτιολογική και λειτουργική.

4.5.1. Ανατομική ταξινόμηση

Υπάρχουν τρεις συνιστώσες ανατομικής ταξινόμησης του λίπους του σώματος. Η πρώτη είναι η ιστολογική και κατά αυτήν η παχυσαρκία ταξινομείται ανάλογα με τον τρόπο που προκλήθηκε. Εάν από αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων καλείται υπερτροφική, ενώ εάν προήλθε από αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων καλείται υπερπλαστική. Μια δεύτερη ανατομική ταξινόμηση βασίζεται στο ολικό ποσό του λίπους, η αύξηση του οποίου αντανακλάται στην αύξηση του δείκτης σωματικής μάζας BMI. Η γενικευμένη παχυσαρκία μπορεί να έχει κατεξοχήν περιφερική ή κεντρική κατανομή. Η πρώτη είναι συχνότερη στις γυναίκες. Η κεντρική κατανομή του λίπους παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα νοσηρότητας και θνητότητας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Είναι προφανές ότι το σπλαγχνικό λίπος έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία από το ολικό λίπος ή την κατανομή του υποδόριου λίπους. Η ποσότητα του σπλαγχνικού λίπους σχετίζεται με την ηλικία, τα επίπεδα των ανδρογόνων και οιστρογόνων ορμονών και αυξητικής ορμόνης, με την άσκηση, με το φύλο και γενετικούς παράγοντες. Στην ανατομική ταξινόμηση περιλαμβάνονται και οι εντοπισμένες εναποθέσεις λίπους όπως τα λιπώματα.

4.5.2. Αιτιολογική ταξινόμηση

Στην δεύτερη κατηγορία ταξινόμησης περιλαμβάνονται έξι αιτιολογικές ομάδες παχυσαρκίας. Στην ενδοκρινική ομάδα περιλαμβάνεται το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η ανεπάρκεια των γονάδων. Στην ομάδα των φαρμάκων τα οποία αυξάνουν το σωματικό βάρος περιλαμβάνονται οι φενοθειαζίνες, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιεπιληπτικά και τα γλυκοκορτικοστεροειδή. Τέλος στην ομάδα των γενετικών αιτιών περιλαμβάνονται ορισμένα σπάνια σύνδρομα, τα κυριότερα είναι : Σύνδρομο Prader - Willi, Σύνδρομο Laurence - Moon - Biedl, Σύνδρομο Alstrom.

4.5.3. Λειτουργική ταξινόμηση

Περιλαμβάνει τη διαβάθμιση του κινδύνου από την προοδευτική αύξηση του BMI και τις κυριότερες παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύουν την παχυσαρκία. Πρώτον, η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετριέται σε όλους τους παχύσαρκους. Εάν η παχυσαρκία παρουσιάζει κεντρική κατανομή και συνοδεύεται από άλλα σημεία που εγείρουν υπόνοια συνδρόμου Cushing τότε πρέπει να διενεργείται ο σχετικός ενδοκρινικός έλεγχος. Δεύτερον, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για την ύπαρξη διαβήτη με μέτρηση γλυκόζης νηστείας ή με την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης οπότε μπορούν να προσδιορισθούν και τα επίπεδα της ινσουλίνης προς διαπίστωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τρίτον, προσδιορίζονται τα λιπίδια αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια. Τέταρτον, σε παχύσαρκους με BMI 35 Kg ανά τετραγωνικό μέτρο, πρέπει να εξετάζεται με υπερηχογραφία το ενδεχόμενο καρδιοπάθειας με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και ηλεκτροκαρδιαγραφικές διαταραχές. Πέμπτον, μέτρηση της αρτηριακής Po2 και των υπολοίπων πνευμονικών λειτουργιών σε περιπτώσεις επεισοδίων άπνοιας κατά τον ύπνο. Έκτο, η υπερτρίχωση και οι διαταραχές της περιόδου συνηγορούν για σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

4.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.6.1. Αιτιολογική θεραπεία

Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων τα αίτια της παχυσαρκίας παραμένουν αδιευκρίνιστα και ως εκ τούτου δεν υπάρχει ανάλογη αιτιολογική θεραπεία. Η πρόληψη της παχυσαρκίας πρέπει να εστιάζεται στα παιδιά, όπου πρέπει να γίνει ειδική διαφώτιση των γονέων σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες και την φυσική άσκηση. Σε άτομα τα οποία είναι ήδη παχύσαρκα, η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος θα αποκλείσουν τις κυριότερες ενδοκρिनοπάθειες, όπως τον υποθυρεοειδισμό, το σύνδρομο Cushing, τον υπογοναδισμό και τους όγκους εγκεφάλου που προκαλούν υποθαλαμική δυσλειτουργία.

4.6.2. Μέτρα που ελαττώνουν το σωματικό βάρος

Δεδομένου ότι τα αίτια της παχυσαρκίας δεν είναι γνωστά, η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι ειδική και έχουν δοκιμασθεί πολλά θεραπευτικά σχήματα τα οποία μπορούν να επιτύχουν απώλεια βάρους, η οποία διαρκεί συνήθως για βραχύ χρονικό διάστημα, διότι σε ποσοστό 80% η παχυσαρκία υποτροπιάζει. Προκειμένου να διατηρηθεί η απώλεια βάρους απαιτείται η τήρηση εκ μέρους του ασθενούς ενός μακροπρόθεσμου προγράμματος, το οποίο θα περιλαμβάνει τροποποίηση των συνηθειών ζωής, στις οποίες θα συμπεριλαμβάνεται η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, και η ελάττωση της ποσότητας τροφής.

1. Δίαιτα. Η βάση της θεραπείας της παχυσαρκίας παραμένει η δίαιτα κατά την οποία θα ελαττωθεί το ποσόν, όχι το είδος, των προσλαμβανόμενων θερμίδων σε σχέση με τις θερμίδες που καταναλώνονται. Η ορθολογιστική ελάττωση των θερμίδων είναι ομότιμα κατανεμημένες σε υδατάνθρακες 45 - 50%, λίπος 35% και πρωτεΐνες 15%. Η ταχεία απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται κατά τις πρώτες 2 - 3 βδομάδες με ακραίες δίαιτες, συνήθως οφείλεται σε απώλεια ύδατος, νατρίου, και πρωτεϊνών παρά λίπους και με την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος ο ρυθμός απώλειας είναι απογοητευτικός. Αυτό που είναι σημαντικότερο είναι ότι οι δίαιτες αυτές δεν βοηθούν τον ασθενή να αποκτήσει μακροχρόνιες συνήθειες φυσιολογικής διατροφής που είναι απαραίτητες για την μόνιμη αντιμετώπιση του προβλήματος. Ο περιορισμός των θερμίδων θα πρέπει να εξατομικευθεί και κατά κανόνα θα πρέπει να δημιουργεί ένα έλλειμμα 1000 θερμίδων ημερησίως, το οποίο θα προκαλεί την απώλεια ενός κιλού περίπου την εβδομάδα. Σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις όπως το σύνδρομο Pickwick, σε βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, σε υπεργλυκαιμία, ή σε παραμορφωτική αρθρίτιδα των γονάτων απαιτείται δραστικότερη ελάττωση τροφής, για ταχύτερη απώλεια βάρους.

2. Άσκηση. Απαραίτητο συμπλήρωμα της δίαιτας είναι η καθημερινή φυσική κατάσταση, η οποία θα εξατομικευθεί ώστε να μην διαταράξει τον τρόπο ζωής του ασθενούς. Κατά προτίμηση συνιστάται ήπια φυσική άσκηση, όπως βόλτα, κολύμπι ή ποδήλατο.

3. Μεταβολές του τρόπου ζωής. Η μακροπρόθεσμη επιτυχία της θεραπείας της παχυσαρκίας απαιτεί όπως το άτομο μεταβάλλει ή τροποποιήσει τις αντιλήψεις, τις πεποιθήσεις και την συμπεριφορά του, όσον αφορά τη φυσική

του δραστηριότητα. Μόνο εάν το άτομο αποδεχθεί αυτές τις αλλαγές μπορεί να εφαρμόσει τη δίαιτα και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας που θα οδηγήσουν στην απώλεια βάρους και σε διατήρηση του χαμένου βάρους. Το άτομο πρέπει να συνειδητοποιήσει ότι ο μέχρι τότε τρόπος ζωής και οι αντιλήψεις του για την άσκηση γενικώς, είχαν ως αποτέλεσμα την βαθμιαία αύξηση του σωματικού βάρους και ότι αυτά θα πρέπει να αντιστραφούν. Το σημείο αυτό είναι και το δυσκολότερο της θεραπείας, διότι κατά κανόνα τα άτομα επιθυμούν να χάσουν βάρος με κάποια ιατρική παρέμβαση χωρίς να αλλάξουν τις συνήθειες που τους δημιούργησαν το πρόβλημα.

4. Φαρμακευτική θεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας έχει περιορισμένη αξία. Τα φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικά ως μόνη θεραπεία της παχυσαρκίας και δεν είναι σαφές εάν τα οφέλη από την χορήγησή τους αντισταθμίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα (φεντερμίνη, φενμετραζίνη, φενδιμετραζίνη, διεθυλπροπιόνη, μαζιντόλη και φενυλπροπανολαμίνη). Τα φάρμακα αυτά είτε αυξάνουν την συγκέντρωση κατεχολαμινών στον εγκέφαλο, είτε δρουν στους υποδοχείς κατεχολαμινών, αυξάνουν την β - αδρενεργική δραστικότητα με αποτέλεσμα την ελάττωση της όρεξης ή την αύξηση της κατανάλωσης της ενέργειας. Η χορήγησή τους όμως συνεπάγεται επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος και για το λόγο αυτό η χρήση τους έχει πρακτικώς καταργηθεί. Από τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς για την καταστολή της όρεξης, αυτά τα οποία παρουσιάζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ ελαττώνουν την πρόσληψη τροφής είναι τα σεροτονινεργικά τα οποία εισέρχονται στον εγκέφαλο και αυξάνουν την απελευθέρωση της σεροτονίνης στις νευρικές απολήξεις ή αποκλείουν την επαναπρόσληψή τους. Τέτοια φάρμακα είναι η D - φενφλουραμίνη και η φλουοξετίνη, η χορήγηση των οποίων για βραχύ διάστημα τριών περίπου μηνών υποβοηθά τον ασθενή για την εφαρμογή ενός προγράμματος δίαιτας και άσκησης. Η d - φενφλουραμίνη πρόσφατα αποσύρθηκε από την κυκλοφορία διότι βρέθηκε ότι προκάλεσε βαλβιδοπάθειες. Άλλα φάρμακα όπως οι θυροειδικές ορμόνες, τα διουρητικά, η δακτυλίτιδα, και η ανθρώπινη χοριονική γοναδοτροπίνη δεν έχουν θέση στην θεραπευτική της παχυσαρκίας και η χορήγησή τους απαγορεύεται.

5. Εγχειρητικές τεχνικές. Τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες εγχειρήσεις οι οποίες έχουν σκοπό να ελαττώσουν την έκταση του εντέρου ή

του στομάχου, όπως η νησιδο - ειλείκη παράκαμψη και η γαστρική παράκαμψη. Οι εγχειρήσεις αυτές, έχουν ένα ποσοστό επιτυχίας, πρέπει να διενεργούνται σε ασθενείς μετά από πολύ προσεκτική επιλογή για τη δυνατότητα συμμόρφωσή τους στη μετεγχειρητική παρακολούθηση.

Συμπερασματικά η θεραπεία της παχυσαρκίας δεν είναι ικανοποιητική και σε μεγάλο βαθμό ανεπιτυχής,

4.7. ΡΑΒΔΩΣΕΙΣ

Μια κλινική εκδήλωση που πολύ συχνά εμφανίζεται κατά την παχυσαρκία είναι οι ραβδώσεις. Οι ραβδώσεις χαρακτηρίζονται από επιμήκεις ή κυματοειδείς γραμμώσεις, παράλληλες και συνήθως συμμετρικές, με χρώμα ερυθρό που αργότερα μεταβάλλεται σε λευκωπό. Εντοπίζονται συνήθως στην κοιλιά, στο στήθος, στους γλουτούς, στους μηρούς, στους βραχίονες και στους βουβώνες.

Οι ραβδώσεις συμβαίνουν λόγω της αύξησης του μεγέθους των προαναφερθέντων σημείων από αύξηση βάρους, με συνέπεια το δέρμα να τεντώνεται και να σπάει μέχρι το χόριο.

Η χρήση των Laser μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση των ραβδώσεων, αλλά όχι ολοκληρωτικά. Η καλύτερη αντιμετώπιση είναι η πρόληψη της παχυσαρκίας και η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων νερού για την καλύτερη ενυδάτωση του δέρματος, που έχει σαν συνέπεια μεγαλύτερη ελαστικότητα. Η πλαστική χειρουργική, είναι μια αποτελεσματική μέθοδος, για την εξάλειψη των ραβδώσεων, αλλά μπορεί να εφαρμοσθεί μετά από ελάττωση του βάρους της ασθενούς. Πρέπει όμως πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν η επικινδυνότητα ενός τέτοιου χειρουργείου.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών είναι μία πάθηση των ημερών μας. Εμείς σαν Αισθητικοί θα πρέπει να συμβάλουμε στο ήδη τεράστιο έργο των Ενδοκρινολόγων και των Δερματολόγων για την ουσιαστική βοήθεια αυτών των γυναικών που νοσούν, περισσότερο ψυχολογικά παρά κλινικά λόγω του συνδρόμου αυτού.

Η ζωή είναι γεμάτη προκλήσεις και εμείς ανά πάσα στιγμή θα πρέπει να είμαστε έτοιμοι να τις αντιμετωπίσουμε επιστημονικά, αλλά και με αγάπη και ανθρωπιά απέναντι στον συνάνθρωπό μας.

Ας ελπίσουμε το μέλλον να μας βρει περισσότερο έτοιμους για την επίλυση τέτοιου είδους προβλημάτων, αλλά και πιο σώφρονες απέναντι στην καθημερινή φροντίδα του εαυτού μας καθώς και του περιβάλλοντός μας που σίγουρα συμβάλει στην καλύτερη ψυχική και σωματική μας υγεία.

Φοιτήτριες τμήματος Αισθητικής και Κοσμετολογίας

Ανδριανοπούλου Νικολέτα

Μάνθιου Χριστίνα

Τσακωνιάτη Παρασκευή

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πρώιμη εφηβεία : φταίει το περιβάλλον; (Scientific American)

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερα μικρά παιδιά, συνήθως κορίτσια, εμφανίζουν σημάδια πρόωρης ανάπτυξης. Η κατάσταση που εξελίσσεται σε μάλιστα, καλείται πρώιμη εφηβεία και ίσως τελικά να οφείλεται στο περιβάλλον.

Λέγοντας ότι τα σημερινά παιδιά αναγκάζονται να μεγαλώσουν γρήγορα σε έναν κόσμο, που αποδεικνύεται εξαιρετικά δύσκολος, μπορεί να θεωρηθεί κάτι περισσότερο από κλισέ.

Πρόσφατες έρευνες αποδεικνύουν ότι τα παιδιά φτάνουν στην εφηβεία σε μικρές ηλικίες και οι επιστήμονες αρχίζουν να διαβλέπουν σχέσεις ανάμεσα σε αυτή την τάση και άλλες κοινωνικές παρεκκλίσεις, όπως η μόλυνση του περιβάλλοντος και ο καθιστικός τρόπος ζωής.

Σε μια αναφορά του 2007 από το κέντρο Breast Cancer Fund, με τίτλο “The Falling Age of Puberty in U.S. Girls : What We Know, What We Need to Know” η οικολόγος Sandra Steingraber επισημαίνει ότι τα τελευταία 30 χρόνια η ευρεία πρόσβαση στους υπολογιστές και τις τηλεοράσεις έχει οδηγήσει σε ένα όλο και πιο νωχελικό τρόπο ζωής.

Τα δραστήρια παιδιά παράγουν περισσότερη μελατονίνη, μια φυσική ορμόνη που έχει το ρόλο του βιολογικού ρολογιού στον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει το λόγο για τον οποίο τα παιδιά που κάνουν καθιστική ζωή μπαίνουν συντομότερα στην εφηβεία. Το ανθρώπινο σώμα θεωρεί ότι η μειωμένη παραγωγή μελατονίνης αποτελεί ένδειξη έναρξης της εφηβείας.

« Η μελατονίνη αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την εφηβεία. Όσο περισσότερη μελατονίνη παράγεται τόσο περισσότερο καθυστερεί η έναρξη της εφηβείας » σχολιάζει η Steingraber.

Βέβαια, ο καθιστικός τρόπος ζωής συνδέεται και με την παιδική παχυσαρκία, μια κατάσταση η οποία συνήθως διαιωνίζεται μαζί με πολλά άλλα προβλήματα υγείας έως και την ενηλικίωση.

Μια πρόσφατη έρευνα, National Health and Nutrition Examination Survey, αποκάλυψε ότι κατά το 2001 και 2004, το 17,5% των παιδιών από ηλικίες 6 έως 11 ήταν υπέρβαρα, μια θεαματική αύξηση για τις τρεις τελευταίες

δεκαετίες.

Μια μελέτη από την μη - κερδοσκοπική Obesity Society κατέληξε πρόσφατα σε ένα ελαφρώς υψηλότερο νούμερο, 20%, με τα υψηλότερα ποσοστά να αναλογούν σε παιδιά από την Ισπανία και την Αμερική.

Η παχυσαρκία δρα οπωσδήποτε ως καταλυτικός παράγοντας στην αποκαλούμενη πρώιμη εφηβεία, όμως τα χημικά θεωρείται ότι παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο.

Σύμφωνα με τον Erin Barnes, μια μελέτη η οποία συγκρίνει τον σωματικό δείκτη κοριτσιών από Δανία και Αμερική, έδειξε ότι η μια ομάδα έφτασε στην εφηβεία ένα χρόνο νωρίτερα σε σχέση με την άλλη, παρότι το σωματικό βάρος τους κυμαινόταν στα ίδια επίπεδα.

Μια νέα μελέτη έδειξε επίσης ότι τα πλούσια κορίτσια από την Νότια Αφρική φτάνουν στην εφηβεία ένα χρόνο αργότερα σε σχέση με Αφροαμερικάνες συνομήλικές τους.

« Πολλοί ερευνητές », γράφει ο Barnes, « μελετούν τη σχέση ανάμεσα στους χημικούς ρυπαντές όπως PCBs (πολυχλωριωμένα διφαινύλια) και την πρόωρη ανάπτυξη ».

Ορισμένοι πιστεύουν ότι η υπεροχή των συνθετικών χημικών στις αναπτυσσόμενες χώρες σχετίζεται με την ανάπτυξη ενδοκρινικών κυττάρων και στην ουσία « εξαπατά » το σώμα των παιδιών, οδηγώντας σε μια πρόωρη εφηβεία.

Επίσης, η πρόωρη εφηβεία στα κορίτσια έχει συνδεθεί με τον καρκίνο του στήθους, όπως και με υψηλά ποσοστά κατάχρησης ουσιών, χρήσης βίας, ανεπιθύμητων εγκυμοσύνων, προβλήματα στο σχολείο και θέματα ψυχικής υγείας.

« Η σύμπτυξη της χρονικής διάρκειας της παιδικής ηλικίας σηματοδοτεί την μείωση του χρόνου πριν από την ολοκλήρωση του σχηματισμού του ανθρώπινου εγκεφάλου » σχολιάζει η Steingraber.

« Εφόσον συμβεί, ο εγκέφαλος δεν επιτρέπει πολύπλοκες διαδικασίες μάθησης ». Τέλος προσθέτει ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος μπορεί να χτίσει τις συνδέσεις που χρησιμοποιούνται για την μάθηση μιας γλώσσας, το παίξιμο ενός μουσικού οργάνου ή την οδήγηση ενός ποδηλάτου πριν γεμίσει με τις σεξουαλικές ορμόνες που έρχονται με την εφηβεία.

Πηγή : www.pathfinder.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Γκρεκ Ι. *Αισθητικά Προβλήματα από Ενδοκρινολογικά Νοσήματα*. Εκδόσεις Βήτα. Αθήνα 2005
- Γκρεκ Ι. *Αισθητική και Αισθητικοί*. Εκδόσεις Παπαζήση. Αθήνα 2003
- Καλογερόπουλος Α. *Γυναικολογία*. University studio press. Θεσσαλονίκη 1996
- Κατσάμπας Α. *Μαθήματα Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2001
- Κεφαλά Β. *Η Θεραπευτική της Ακμής και η Συμπτωματική Αντιμετώπιση της Ακμής από τον Αισθητικό*. 1999
- Κούτρας Δ. - Αδαμόπουλος Δ. - Ράπτης Σ. - Σουβατζόγλου Α. *Βασική Ενδοκρινολογία*. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιανός - Μαρία Γρ. Παρισιανού. Αθήνα 1994
- Πλέσσας Σ. *Ειδικές Δίαιτες*. Εκδόσεις Φάρμακον - Τύπος. Αθήνα 1994
- Πρωτόπαππα Ε. *Φυσιοπαθολογία και θεραπευτική Διαταραχών της Τριχοφυΐας*. Εκδόσεις Παπαζήση. Αθήνα 2004
- Σέγκος Χ. - Μανιάς Ν. *Γυναικολογική Ενδοκρινολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. 1992
- Σταυριανέας Ν. *Σύγχρονη Δερματική Ογκολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2001
- Χαρσούλης Φ. *Κλινική ενδοκρινολογία*. University studio press. Θεσσαλονίκη 1998
- Anthony du Vivier. *Δερματολογία στην Πράξη*. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιανός - Μαρία Γρ. Παρισιανού. Αθήνα 1997
- Katsambas A.D. - Lotti T.M. *Θεραπευτική των Δερματικών Νοσημάτων*. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε. 2001
- Novak's : Berek J. - Adashi E. - Hilliard P. Επιμέλεια - Πρόλογος : Κρέτσας Γ. *Γυναικολογία*. 12^η Έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

ΠΗΓΕΣ

- από ηλεκτρονικές μηχανές αναζήτησης ([www. google.gr](http://www.google.gr)) -

- Δρακοπούλου Χ. *Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και διατροφή.*
- Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρία. *Φυσιολογική Εφηβική Ανάπτυξη - Μηχανισμοί Πρόωρης και Καθυστερημένης Ενήβωσης*
- Ξένος Κ. *Η διατροφή στη Θεραπεία Νοσημάτων*
- Ξένος Κ. *Το Μεταβολικό Σύνδρομο*
- Παπανδρέου Α. *Ορμόνες και Ακμή*
- Σκρέκας Γ. *Παχυσαρκία και Διαταραχές της Γονιμότητας στις Γυναίκες*
- Χηνιάδης Χ. *Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών*
- GreekMeds.gr. *Αντίσταση στην Ινσουλίνη*