

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αθηροσκλήρωση σε προ εμμηνόπαυσιακές γυναίκες

Polycystic ovary syndrome and atherosclerosis in premenopausal women

Abstract at the end of the article

Χριστίνα Βλαχογιάννη¹, Κωνσταντίνος Γιακουμιδάκης²,
Νικόλαος Φώτος², Ηρώ Μπροκαλάκη³

¹Νοσηλεύτρια, MSc. Τμήμα

Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών
Υγείας, Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών, Αθήνα.

²Αναπληρωτής Καθηγητής. Τμήμα
Νοσηλευτικής, Ελληνικό Μεσογειακό
Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης.

³Αναπληρωτής Καθηγητής. Τμήμα
Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών
Υγείας, Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών, Αθήνα.

Ομότιμη Καθηγήτρια. Τμήμα
Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών
Υγείας, Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών, Αθήνα.

Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Εθνικών και
Καποδιστριακών Πανεπιστημίων
Αθηνών

Υποβλήθηκε:25/01/2024
Επανυποβλήθηκε:19/09/2024
Εγκρίθηκε:22/01/2025

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Χριστίνα Βλαχογιάννη
τηλ.: (+30) 6983670174
e-mail: kristinavlahogianni@gmail.com

Εισαγωγή: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από πολλούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η ανάδειξη της σχέσης μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και της αθηροσκλήρωσης σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά σε συνδυασμό: «polycystic ovarian syndrome», «premenopausal women», «atherosclerosis». Τα κριτήρια επιλογής περιλάμβαναν: α) άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα, β) μελέτες σε ανθρώπους και συγκεκριμένα γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, γ) άρθρα δημοσιευμένα από το 2010 και μετά.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν n=312 μελέτες και τελικά συμπεριλήφθηκαν n=13 μελέτες. Μελετήθηκαν οι εξής δείκτες αθηροσκλήρωσης σε συνάρτηση με το σύνδρομο: πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας, ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, σφυροβραχιόνιος δείκτης, αθηρωματική πλάκα κοιλιακής αορτής, πάχος έσω-μέσου χιτώνα κερκιδικής αρτηρίας, εξαρτώμενη από το ενδοθηλίο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία, δείκτες φλεγμονής του ενδοθηλίου. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση φάνηκε να υπάρχει μεταξύ γυναικών με το σύνδρομο και των δεικτών: πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας, ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, εξαρτώμενη από το ενδοθηλίο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία καθώς και δείκτες φλεγμονής του ενδοθηλίου. Οι περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν τη μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας και η πλειονότητά τους έδειξε ότι οι γυναίκες με σύνδρομο εμφανίζουν υψη-

λότερες τιμές του συγκεκριμένου δείκτη σε σύγκριση με τις υγιείς, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.

Συμπεράσματα: Οι νεαρές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης σε σχέση με τις υγιείς. Συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου που το συνοδεύουν έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική υγεία των γυναικών αυτών.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αθηροσκλήρωση

Εισαγωγή

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι η πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η παθοφυσιολογία του είναι αποτέλεσμα ποικίλων αιτιολογικών παραγόντων, καθώς η βασική αιτία που το πυροδοτεί δεν έχει καθοριστεί.¹ Υπάρχει ωστόσο μια σχετική συμφωνία ότι οι γυναίκες με τη διαταραχή χαρακτηρίζονται από χρόνια ανωθυλακιορρηξία η οποία σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, περίσσεια ανδρογόνων, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία.² Έτσι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζονται από παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης.

Η αθηροσκλήρωση είναι το αποτέλεσμα της δυσλιπιδαιμίας και της οξειδωσης των λιπιδίων και αποτελεί σημαντική αιτία θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Αποτελεί μια διαταραχή η οποία προσβάλλει το σύνολο των αρτηριών, τόσο την αορτή όσο και τις στεφανιαίες αρτηρίες και χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στον αγγειακό αυλό.³

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάδειξη της σχέσης μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσω της κατανόησης των μεταβολικών και ορμονολογικών χαρακτηριστικών που το συνοδεύουν.

Υλικό και Μέθοδος

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed. Χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό οι εξής λέξεις κλειδιά: «Polycystic ovarian syndrome», «premenopausal women», «atherosclerosis» και τέθηκαν τα εξής κριτήρια επιλογής:

- Άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα
- Μελέτες σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση

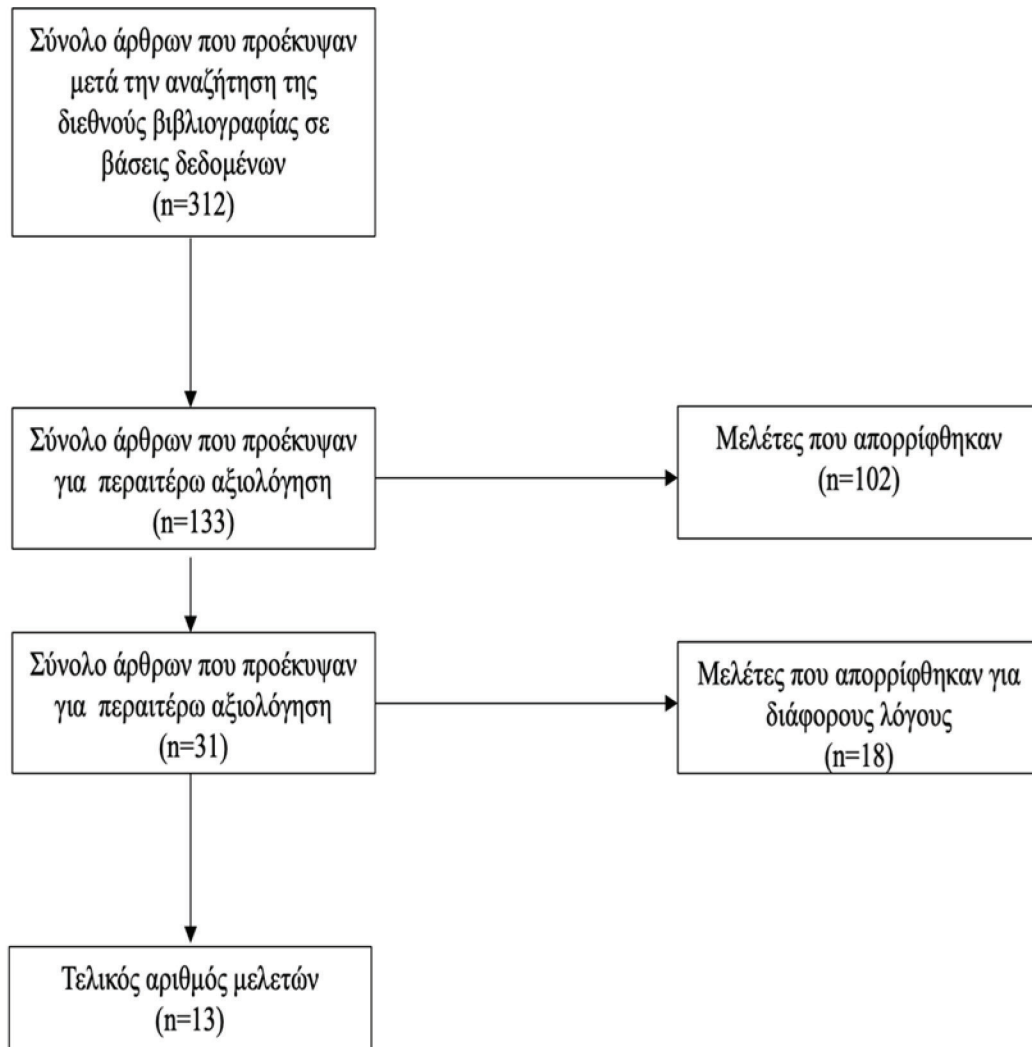
- Άρθρα δημοσιευμένα από το 2010 και μετά
- Από τον συνολικό αριθμό άρθρων που προέκυψε από την αναζήτηση αρχικά απορρίφθηκαν όσες δεν ήταν συμβατός ο τίτλος. Εν συνέχεια έγινε ανάγνωση της περίληψης και απορρίφθηκαν όσα άρθρα δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Ύστερα αξιολογήθηκαν ολόκληρα τα άρθρα ως προς το περιεχόμενό τους, τελικά συμπεριλήφθηκαν μόνο εκείνα των οποίων το περιεχόμενο ήταν σχετικό με το θέμα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

Αποτελέσματα

Από την ηλεκτρονική αναζήτηση εντοπίστηκαν 312 μελέτες από τις οποίες οι 102 απορρίφθηκαν από την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης και 18 επειδή δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Από το σύνολο των 13 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, οι 6 ήταν μελέτες κοόρτης, 4 ήταν συγχρονικές και 3 ήταν μελέτες ασθενών μαρτύρων.

Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής το οποίο αντικατοπτρίζει τη διαδικασία επιλογής των μελετών. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα γενικά χαρακτηριστικά των μελετών και στον πίνακα 2 τα κυριότερα ευρήματα.

Προκειμένου να τεκμηριωθεί η συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και της αθηροσκλήρωσης στα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση μετρήθηκαν: το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας, η ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, ο σφυροβραχιόνιος δείκτης, η αθηρωματική πλάκα κοιλιακής αορτής, το πάχος έσω-μέσου χιτώνα κερκιδικής αρτηρίας, η εξαρτώμενη από το ενδοθελίο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία και δείκτες φλεγμονής του ενδοθελίου. Τα παραπάνω αποτελούν δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.



Εικόνα 1 Διάγραμμα ροής

Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας

Στις περισσότερες μελέτες οι οποίες μέτρησαν τον συγκεκριμένο δείκτη αθηροσκλήρωσης πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ γυναικών που φέρουν το σύνδρομο και υγιών γυναικών, αποτελώντας τις 2 κατηγορίες του προσδιοριστή. Στην πλειοψηφία των μελετών οι γυναίκες που φέρουν το σύνδρομο παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές του συγκεκριμένου δείκτη αθηροσκλήρωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, με στατιστικά σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα οι Allameh et al.⁴, μέτρησαν το πάχος έσω-μέσου χιτώνα τόσο στην έσω όσο και στην κοινή καρωτίδα αλλά και συνδυαστικά. Παρατηρήθηκε

στατιστικά σημαντική διαφορά και στις 3 αυτές μετρήσεις μεταξύ των 2 ομάδων με $p < 0,001$. Οι Jaboor et al.⁵, μέτρησαν το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας μεταξύ των 2 ομάδων. Παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με $p < 0,001$. Επιπλέον όταν μελετήθηκαν χωριστά οι ασθενείς με σύνδρομο, η ανάλυση συσχέτισης αποκάλυψε σημαντική θετική συσχέτιση του CIMT με τη διάρκεια της νόσου, $p < 0,001$. Επιπλέον η ανάλυση παλινδρόμησης που πραγματοποιήθηκε χωριστά σε άτομα με ΣΠΩ και ολιγομηνόρροια ($n=38$), αποκάλυψε τη διάρκεια της νόσου ως ανεξάρτητο θετικό προγνωστικό παράγοντα του CIMT, $p=0,021$. Οι Guleria et al.⁶, μελέτησαν

μεταξύ των άλλων το πάχος έσω- μέσου χιτώνα καρωτίδας. Η ομάδα των πασχόντων παρουσίασε υψηλότερη τιμή του συγκεκριμένου δείκτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, με στατιστικά σημαντική ισχύ $p=0,001$. Προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση της παχυσαρκίας στις τιμές του CIMT στις 2 ομάδες, οι ερευνητές χώρισαν κάθε μια από τις ομάδες σε 2 υποομάδες βάσει του ΔΜΣ τους. Το CIMT στις 2 υποομάδες των γυναικών με σύνδρομο παρουσίασε υψηλότερες τιμές από τις αντίστοιχες των υγιών με στατιστικά σημαντική ισχύ, $p=0,001$. Οι Kaya et al.⁷, μελέτησαν μεταξύ άλλων το πάχος έσω μέσου χιτώνα καρωτίδας. Παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές στην ομάδα των πασχόντων σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, με στατιστικά σημαντική διαφορά $p<0,001$. Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνεί και η μελέτη των Gursoy et al.⁸, καθώς παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας στην ομάδα με το σύνδρομο. Το γεγονός αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό με $p<0,001$.

Επιπλέον υπήρξαν μελέτες των οποίων οι ερευνητές κατέληξαν σε εκ διαμέτρου αντίθετα αποτελέσματα από τα παραπάνω. Συνεπώς δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων, πάσχοντες και υγιείς ως προς τον συγκεκριμένο δείκτη αθηροσκλήρωσης. Η μελέτη των Kim et al.⁹, επιβεβαιώνει τα παραπάνω καθώς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ως προς το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας με $p=0,562$. Εν συνεχεία οι ερευνητές διερεύνησαν εάν υπάρχει διαφορά ως προς το συγκεκριμένο δείκτη αθηροσκλήρωσης στον φαινότυπο του υπερανδρογονισμού σε σχέση με τους υπόλοιπους φαινοτύπους του συνδρόμου. Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας μεταξύ των 2 φαινοτύπων του συνδρόμου, καθώς $p=0,913$ και $p=0,360$ για την υποομάδα με και χωρίς υπερανδρογονισμό αντίστοιχα. Στη μελέτη των Ramoglu et al.¹⁰, επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ως προς το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας, καθώς $p=0,626$. Ύστερα οι ερευνητές διερεύνησαν εάν υπάρχει διαφορά στις τιμές του συγκεκριμένου δείκτη αθηροσκλήρωσης μεταξύ των 3 διαφορετικών κλινικών χαρακτηριστικών που παρουσίαζε η ομάδα των πασχόντων. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, καθώς $p>0,05$. Οι Calderon-Margalit et al.¹¹, ερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του πάχους έσω-μέσου βολβού και έσω καρωτίδας, τόσο με το ίδιο το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, όσο και με τους φαινοτύπους του (μεμονωμένο υπερανδρογονισμό, ολιγομηνόρροια και

συνδυασμό τους). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, καθώς $p>0,05$.

Ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας

Από το σύνολο των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση μόνο σε 2 παρουσιάζεται η μέτρηση του συγκεκριμένου δείκτη αθηροσκλήρωσης. Οι Calderon- Margalit et al.¹¹, μελέτησαν τον κίνδυνο ανάπτυξης ασβεστοποίησης της στεφανιαίας αρτηρίας σε ένα σύνολο 982 γυναικών, το οποίο χωρίστηκε σε 4 ομάδες. Παρουσιάστηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών και του συγκεκριμένου δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, καθώς το odds ratiον στην ομάδα των πασχόντων ήταν 2,69. Στις υπόλοιπες ομάδες, η συσχέτιση ήταν μικρή.

Από την άλλη πλευρά, οι Chang et al.¹² μελέτησαν την ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας σε μια ομάδα γυναικών που φέρει το σύνδρομο σε σύγκριση με μια αντίστοιχη υγιών γυναικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων, καθώς $p=0,74$.

Σφυροβραχιόνιος δείκτης

Από το σύνολο των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, μόνο 1 μελέτησε το συγκεκριμένο δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Οι Kim et al.¹³, σύγκριναν μια ομάδα γυναικών που φέρουν το σύνδρομο με μια αντίστοιχη υγιών γυναικών ως προς το συγκεκριμένο δείκτη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων καθώς $p=0,452$.

Αθηρωματική πλάκα κοιλιακής αορτής

Η μέτρηση της αθηρωματικής πλάκας κοιλιακής αορτής αποτελεί έναν επιπλέον δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Οι Chang et al.¹², μελέτησαν μεταξύ άλλων τον επιπολασμό της αθηρωματικής πλάκας κοιλιακής αορτής συγκρίνοντας μια ομάδα γυναικών με ΣΠΩ με μια αντίστοιχη υγιών γυναικών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ως προς το συγκεκριμένο δείκτη, καθώς $p=0,13$.

Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κερκιδικής αρτηρίας

Από το σύνολο των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν μόνο 1 μελέτησε τον συγκεκριμένο δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Οι Yilmaz et al.¹⁴, σύγκριναν ένα σύνολο γυναικών που φέρουν το σύνδρομο με ένα αντίστοιχο σύνολο υγιών γυναικών ως προς τον συγκεκριμέ-

νο δείκτη. Η κάθε ομάδα χωρίστηκε σε υποομάδες βάσει του ΔΜΣ. Συνεπώς η κάθε υποομάδα των πασχόντων συγκρίθηκε με την αντίστοιχη των υγιών ως προς την τιμή του πάχους έσω-μέσου χιτώνα κερκιδικής αρτηρίας. Οι τιμές του rIMT ήταν υψηλότερες στις ομάδες με το σύνδρομο σε σχέση με τις υγιείς με στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,007$. Ύστερα από προσαρμογή που πραγματοποιήθηκε για τον ΔΜΣ, οι τιμές του rIMT στις υποομάδες 1 και 3 των ατόμων με το σύνδρομο ήταν υψηλότερες παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,007$ και $p=0,042$) αντίστοιχα. Επιπλέον παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πάχους έσω-μέσου χιτώνα κερκιδικής αρτηρίας και του τροποποιημένου μοντέλου Ferriman-Gallway, ελεύθερης τεστοστερόνης σε όλα τα άτομα με το σύνδρομο βάσει του συντελεστή συσχέτισης Pearson με στατιστικά σημαντική ισχύ $p=0,012$.

Εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία

Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία αποτελεί δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Οι Guleria et al.⁶, σύγκριναν μια ομάδα γυναικών που φέρουν το σύνδρομο με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου ως προς τον συγκεκριμένο δείκτη. Οι τιμές του FMD ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των πασχόντων σε σχέση με τις υγιείς, με στατιστικά σημαντική ισχύ $p=0,001$. Επιπλέον οι ερευνητές προκειμένου να διερευνήσουν την επίδραση της παχυσαρκίας χώρισαν την κάθε ομάδα σε 2 υποομάδες βάσει του ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι υποομάδες των ατόμων που φέρουν το σύνδρομο σε σύγκριση με τους ελέγχους παρουσίαζαν χαμηλότερο ποσοστό της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία με και χωρίς παχυσαρκία με στατιστικά σημαντική διαφορά, $p=0,001$ και $p=0,002$ αντιστοίχως.

Δείκτες φλεγμονής του ενδοθηλίου

Έχουν αναφερθεί αρκετοί δείκτες φλεγμονής του ενδοθηλίου αποτελώντας δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, μερικοί από τους οποίους εξετάζονται στην παρούσα ανασκόπηση. Οι Kaya et al.⁷, μελέτησαν τους δείκτες φλεγμονής ιντερλευκίνη-18 και ομοκυστεΐνη σε συνάρτηση με το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε μια αρχική σύγκριση ατόμων που φέρουν το σύνδρομο με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου ως προς τις τιμές της ιντερλευκίνης-18. Η ομάδα των πασχόντων παρουσίασε υψηλότερες τιμές με στατιστικά σημαντική ισχύ, $p<0,05$. Προκειμένου να

διερευνηθεί η επίδραση της παχυσαρκίας πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ ατόμων με και χωρίς παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ}\leq 30\text{kg/m}^2$ και $\Delta\text{ΜΣ}>30\text{kg/m}^2$) χωρίς να ληφθεί υπόψη η παρουσία του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών. Τα επίπεδα IL-18 ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία με στατιστικά σημαντική διαφορά, $p<0,001$. Επιπλέον προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ομοκυστεΐνης με το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών και την παχυσαρκία συγκρίθηκαν οι υποομάδες με παχυσαρκία με την αντίστοιχη χωρίς, για κάθε κατηγορία. Στην ομάδα των γυναικών με το σύνδρομο παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με και χωρίς παχυσαρκία ως προς τα επίπεδα ομοκυστεΐνης με υψηλότερη τιμή στην ομάδα με $\Delta\text{ΜΣ}>30\text{kg/m}^2$, $p=0,01$.

Οι Gul et al.¹⁵, μελέτησαν τους εξής δείκτες φλεγμονής: νεοπτερίνη, ιντερλευκίνη-6, παράγοντας νέκρωσης όγκου-α, CRP, βιταμίνη Β-12 και αναλογία Ν/Λ. Πραγματοποιήθηκε μια αρχική σύγκριση μεταξύ ατόμων που φέρουν το σύνδρομο με μια ομάδα υγιών γυναικών αντίστοιχης ηλικίας και ΔΜΣ ως προς τους συγκεκριμένους δείκτες. Παρότι παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές των δεικτών στην ομάδα των πασχόντων σε σχέση με τους ελέγχους, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων μόνο στη βιταμίνη Β-12 και στο λόγο Ν/Λ. Στους υπόλοιπους δείκτες φλεγμονής δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων καθώς $p>0,05$ για κάθε μεταβλητή. Προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση της παχυσαρκίας, οι ομάδες χωρίστηκαν σε υποομάδες βάσει του ΔΜΣ. Τα άτομα με $\Delta\text{ΜΣ}>25\text{kg/m}^2$ θεωρήθηκαν παχύσαρκα. Αφού συγκρίθηκε η κάθε υποομάδα που έφερε το σύνδρομο με την αντίστοιχη των ελέγχων για τον κάθε δείκτη φλεγμονής, μόνο μεταξύ των υποομάδων με παχυσαρκία παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβλητή CRP με $p=0,007$. Επιπλέον μεταξύ των υποομάδων χωρίς παχυσαρκία, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στον δείκτη φλεγμονής ιντερλευκίνη-6 με $p=0,021$. Και στις 2 περιπτώσεις οι τιμές στην ομάδα των πασχόντων ήταν υψηλότερες από τους ελέγχους.

Οι Gursoy et al.⁸, μελέτησαν τα επίπεδα κυκλοφορούσας αδιψίνης σε συνάρτηση με το σύνδρομο, καθώς αποτελεί δείκτη φλεγμονής του ενδοθηλίου. Αρχικά συγκρίθηκαν γυναίκες που φέρουν το σύνδρομο με υγιείς παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ ως προς τα επίπεδα αδιψίνης. Παρατηρήθηκε υψηλότερη τιμή στην ομάδα με το σύνδρομο σε σχέση με τους υγιείς, με στατιστικά σημαντική ισχύ, $p<0,001$. Για την εξουδετέρωση πιθανών συγ-

χυτών πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης. Συνεπώς ύστερα από την εισαγωγή των δεδομένων στο μοντέλο παλινδρόμησης το odds ratio για το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του 1^{ου} και 4^{ου} τεταρτημόριου αδιψίνης (OR=3,25 με $p=0,016$) ενώ στο 2^ο και 3^ο τεταρτημόριο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Επιπλέον τα αποτελέσματα έδειξαν πως παρά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτές τα επίπεδα αδιψίνης αποτελούν ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας με $p=0,001$.

Οι Dawood et al.¹⁶, μελέτησαν τα επίπεδα ορού ιντερλευκίνης-18 σε συνάρτηση με το σύνδρομο. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ ατόμων που φέρουν το σύνδρομο και υγιών γυναικών ως προς το συγκεκριμένο δείκτη. Η ομάδα των πασχόντων χωρίστηκε σε 2 υποομάδες βάσει του ΔΜΣ. Τα άτομα με $\Delta\text{ΜΣ}\geq 25\text{kg/m}^2$ θεωρήθηκαν παχύσαρκα. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν $\Delta\text{ΜΣ}<25\text{kg/m}^2$. Η υποομάδα των ατόμων με το σύνδρομο και παχυσαρκία αρχικά συγκρίθηκε με τις υπόλοιπες 2 και εν συνεχεία συγκρίθηκε η υποομάδα των ατόμων με σύνδρομο και $\Delta\text{ΜΣ}<25\text{kg/m}^2$ με τους ελέγχους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα IL-18 μεταξύ όλων των ομάδων με $p<0,001$ και οι υψηλότερες τιμές του συγκεκριμένου δείκτη παρουσιάστηκαν στην ομάδα των ατόμων με το σύνδρομο και $\Delta\text{ΜΣ}\geq 25\text{kg/m}^2$.

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν, στην πλειονότητά τους ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης σε σχέση με γυναίκες της ίδιας ηλικίας χωρίς το σύνδρομο. Αναλυτικότερα, στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες εκ των οποίων οι περισσότερες (8 μελέτες) μέτρησαν το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας. Από αυτές σε μόνο δύο μελέτες δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου πάχους τοιχώματος της έσω καρωτίδας σε γυναίκες με σύνδρομο.^{9,10} Η μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας ως μη επεμβατικός δείκτης είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως η αύξηση της ηλικίας, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, όπως παρατηρείται συνήθως και στην περίπτωση του συν-

δρόμου πολυκυστικών ωθηκών.^{17,18} Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών αντιμετωπίζουν διπλάσιο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τον μη προσβεβλημένο πληθυσμό των γυναικών στην κοινωνία. Σε μια συστηματική ανασκόπηση που διεξήχθη το 2012 από τους Meyer et al.¹⁹, η αξιολόγηση του συνόλου 36 άρθρων συμπεριλαμβανομένων 1.123 γυναικών με το σύνδρομο και 923 υγιών γυναικών έδειξε ότι το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας στις γυναίκες με το σύνδρομο ήταν υψηλότερο σε σχέση με τις υγιείς με στατιστικά σημαντική ισχύ.

Σε ότι αφορά την ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας μόνο 2 μελέτες ασχολήθηκαν με τον συγκεκριμένο δείκτη, με τα αποτελέσματά τους να είναι αντικρουόμενα.^{11,12} Οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών αυτών θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν είτε διαφορές στον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου είτε διαφορές στους φαινότυπους του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών. Μέχρι σήμερα λίγες μόνο μελέτες έχουν περιγράψει τη συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών και της ασβεστοποίησης στεφανιαίας αρτηρίας. Σε μια μελέτη από τους Talbott et al.²⁰, η αναλογία πιθανοτήτων ύστερα από προσαρμογή για την ηλικία και τον ΔΜΣ για το $\text{CAC}\geq 10$ ήταν 1,90 μεταξύ 149 γυναικών με σύνδρομο και 166 υγιών ατόμων.

Μια από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκε ασχολήθηκε με την μέτρηση της νεοπερίνης ως δείκτη φλεγμονής του ενδοθηλίου, όμως δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδά της μεταξύ των ομάδων.¹⁵ Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να προκλήθηκε από τον περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Οι Barutcuoglu et al.²¹, διαπίστωσαν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της νεοπερίνης μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με σύνδρομο. Εκτός από τους ευρέως γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία), το σύνδρομο έρχεται στο προσκήνιο ως ένας νέος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Αποδείχτηκε για πρώτη φορά από αυτή τη μελέτη ότι άτομα με σύνδρομο είχαν υψηλότερα επίπεδα νεοπερίνης στον ορό σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Το γεγονός αυτό παρουσιάζει στατιστικά σημαντική ισχύ.

Σε 3 από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση μετρήθηκαν οι ιντερλευκίνες 6 και 18.^{7,15,16} Στις 2 από αυτές τις μελέτες βρέθηκαν υψη-

λότερα επίπεδα ιντερλευκινών στην ομάδα των γυναικών με το σύνδρομο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με στατιστικά σημαντική ισχύ.^{7,16} Αντιθέτως στην τρίτη μελέτη δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων,¹⁵ γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο περιορισμένο δείγμα που συμπεριλήφθηκε. Η φλεγμονή του ενδοθηλίου θεωρείται αιτία αθηρογένεσης και η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας

νέκρωσης όγκου-α θεωρούνται επίσης κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.²² Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης είναι ένα από τα πιο πρακτικά εργαλεία για τη μη επεμβατική αξιολόγηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Μια μελέτη ασχολήθηκε με τη μέτρηση του συγκεκριμένου δείκτη σε γυναίκες με σύνδρομο και χωρίς.¹³ Η μέση τιμή του σφυροβραχιόνιου δείκτη ήταν παρόμοια μεταξύ των γυναικών με σύνδρομο και των

Πίνακας 1: Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφείς, έτος	Τόπος διεξαγωγής	Είδος μελέτης	Μελετώμενος πληθυσμός	Ερευνητικό αντικείμενο
Kaya et al. (2010)	Τουρκία Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο	Κοόρτης	n=60 ΣΠΩ (κριτήρια Ρότερνταμ) και n=60 υγιείς εθελόντριες	-Προσδιορισμός επιπέδων IL-18. -Συσχέτιση μεταξύ IL-18 και CIMT, IL-6, Hcy, MDA, CRP.
Chang et al., (2011)	ΗΠΑ Ιατρικό κέντρο	Κοόρτης (μέρος της μελέτης Dallas)	n=144 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) n=170 υγιείς εθελόντριες	-Αξιολόγηση της βαθμολογίας CAC -Αξιολόγηση της αθηρωματικής πλάκας στην κοιλιακή αορτή.
Kim et al., (2013)	Κορέα Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο	Συγχρονική	n=56 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) υποομάδες ΣΠΩ: 1η n=33 φαινότυπος υπερανδρογονισμού, 2η n=23 χωρίς υπερανδρογονισμό n=56 υγιείς εθελόντριες	Αξιολόγηση του CIMT σε νεαρές γυναίκες με ΣΠΩ και ομάδα ελέγχου.
Allameh et al., (2013)	Ιράν Τυχαία δειγματοληψία	Συγχρονική	n=44 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων NIH) n=44 υγιή άτομα	Αξιολόγηση του CIMT σε νεαρές γυναίκες με ΣΠΩ και ομάδα ελέγχου
Guleria et al., (2014)	Ινδία Ενδοκρινολογική κλινική	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	n=50 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων NIH) n=50 υγιείς γυναίκες Υποομάδες με: -ΔΜΣ≥25kg/m ² n=25 ΣΠΩ & n=24 υγιείς -ΔΜΣ<25kg/m ² n=25 ΣΠΩ & n=25 υγιείς	-Αξιολόγηση του CIMT και FMD σε ασθενείς και μάρτυρες - Συσχέτιση μεταξύ FMD, CIMT και βιοχημικών, κλινικών παραγόντων.
Calderon-Margalit et al., (2014)	ΗΠΑ Ιατρικό κέντρο	Κοόρτης	Από το αρχείο της μελέτης CARDIA χρησιμοποιήθηκαν: -n=982 για την αξιολόγηση CAC - n=988 για την αξιολόγηση CIMT	Συσχέτιση μεταξύ της υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου και των αντίστοιχων κατηγοριών του ΣΠΩ (υπερανδρογονισμός, ολιγομηνόρροια) μέσω της αξιολόγησης CAC και CIMT.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πολυκυστικές ωθήκες και αθηροσκλήρωση

Yilmaz et al., (2015)	Τουρκία Ιατρική σχολή	Κοόρτης	n=91 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του NIH) n=72 υγιείς γυναίκες Υποομάδες βάσει ΔΜΣ: -ΔΜΣ 18-22,49 kg/m ² : n=25 ΣΠΩ & n=31 υγιείς -ΔΜΣ 22,5-24,99 kg/m ² : n=21 ΣΠΩ & n=15 υγιείς -ΔΜΣ 25-30 kg/m ² : n=45 ΣΠΩ & n=26 υγιείς	-Αξιολόγηση του rIMT σε γυναίκες με ΣΠΩ και ομάδα ελέγχου. -Συσχέτιση μεταξύ κλινικής περίσσειας ανδρογόνων και του rIMT σε άτομα με ΣΠΩ.
Gul, (2015)	Τουρκία Πανεπιστημιακό νοσοκομείο	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	n=30 ασθενείς με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) n=30 μάρτυρες Υποομάδες βάσει ΔΜΣ: -ΔΜΣ>25 kg/m ² n=15 ΣΠΩ & n=15 μάρτυρες -ΔΜΣ<25 kg/m ² n=15 ΣΠΩ & n=15 μάρτυρες	-Αξιολόγηση των δεικτών φλεγμονής (IL-6, νεοπτερίνης, αναλογία N/L, TNF-α και βιταμίνης B-12 μεταξύ παχύσαρκων και μη. -Συσχέτιση μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και καρδιομεταβολικών, ορμονικών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων.
Gursoy Calan et al., (2016)	Τουρκία Ενδοκρινολογική κλινική	Συγχρονική μελέτη	n=144 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) n=144 υγιείς γυναίκες Υποομάδες βάσει του ΔΜΣ: -ΔΜΣ<25 kg/m ² : n=50 άτομα με ΣΠΩ & n=58 υγιείς γυναίκες -ΔΜΣ≥25 kg/m ² : n=94 άτομα με ΣΠΩ & n=86 υγιείς γυναίκες	-Αξιολόγηση των επιπέδων κυκλοφορούσας αδιψίνης σε άτομα με ΣΠΩ και υγιείς. -Συσχέτιση μεταξύ της αδιψίνης με το CIMT και μεταβολικές διαταραχές.
Ramoglu et al., (2017)	Τουρκία Πανεπιστημιακό νοσοκομείο	Κοόρτης	n=52 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) n= 45 υγιείς γυναίκες	-Αξιολόγηση του CIMT σε άτομα με ΣΠΩ και χωρίς ως δείκτης αθηροσκλήρωσης
Dawood et al., (2018)	Αίγυπτος Πανεπιστημιακό νοσοκομείο	Κοόρτης	n=40 γυναίκες με ΣΠΩ και ΔΜΣ <25kg/m ² n=70 γυναίκες με ΣΠΩ και ΔΜΣ ≥25kg/m ² Βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ n=50 υγιείς γυναίκες	Η ανάδειξη της σχέσης μεταξύ της IL-18 και του κινδύνου ανάπτυξης ASCVD σε αδύνατα άτομα με ΣΠΩ.
Kim et al., (2019)	Κορέα Κέντρο υγείας	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	n = 26 γυναίκες με ΣΠΩ (Βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) n = 59 υγιή άτομα	-Αξιολόγηση του CAVI σε γυναίκες με και χωρίς ΣΠΩ. -Συσχέτιση μεταξύ του CAVI και των φαινοτύπων του ΣΠΩ.
Jabbour et al., (2020).	Αυστρία Γενικό νοσοκομείο	Συγχρονική	n=41 γυναίκες με ΣΠΩ (βάσει των κριτηρίων του Ρότερνταμ) n=43 υγιή άτομα	-Αξιολόγηση του CIMT σε άτομα με και χωρίς ΣΠΩ . -Συσχέτιση μεταξύ του CIMT και μεταβολικών, ορμονικών προφίλ.

Πίνακας 2: Κύρια ευρήματα των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης

Συγγραφείς, έτος	Μέση ηλικία ± τυπική απόκλιση	Παρέμβαση	Αποτελέσματα
Kaya et al. (2010)		-Μέτρηση επιπέδων: IL-18, IL-6, CRP, Hcy, MDA. -Μέτρηση CIMT.	-Επίπεδα IL-18 (214±102 ΣΠΩ vs 170±78 pg/ml ομάδα ελέγχου), p<0,05. -Επίπεδα IL-18 μεταξύ παχύσαρκων ατόμων και μη χωρίς να ληφθεί υπόψη η παρουσία ΣΠΩ (275±89 vs 36,5±19 pg/ml) αντίστοιχα, p<0,001. -Υψηλότερα επίπεδα Hcy σε άτομα με ΣΠΩ και παχυσαρκία σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα των ελέγχων, p<0,001. -CIMT υψηλότερο στα άτομα με ΣΠΩ σε σχέση με τους ελέγχους, p<0,001.
Chang et al., (2011)	Άτομα ηλικίας 35 έως 49 ετών	-Μέτρηση CAC -Μέτρηση αθηρωματικής πλάκας κοιλιακής αορτής	- Τιμές CAC: 5,4% ΣΠΩ vs 6,3% ομάδα ελέγχου, p=0,74. -Παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην κοιλιακή αορτή: 23,3% ΣΠΩ vs 34,4% ομάδα ελέγχου, p=0,13.
Kim et al., (2013)	Άτομα με ΣΠΩ ηλικίας 30,9 ± 4,6 έτη Ομάδα ελέγχου ηλικίας 30,8 ± 4,8 έτη	Μέτρηση του CIMT	-Τιμές CIMT (0,49 ± 0,09 mm ΣΠΩ vs 0,50 ± 0,11 mm υγιείς), p= 0.562. -Σύγκριση τιμών CIMT μεταξύ υποομάδων του ΣΠΩ με τους ελέγχους: (0,49 ± 0,10 mm ΣΠΩ με υπερανδρογονισμό vs 0,50 ± 0,11 mm , p=0,913), (0,47 ± 0,08 mm χωρίς υπερανδρογονισμό vs 0,50 ± 0,11 mm, p=0,360)
Allameh et al., (2013)	Άτομα με ΣΠΩ ηλικίας 37,8±3,8 έτη Ομάδα ελέγχου 38,3±3,5 έτη	-Μέτρηση IMT στις κοινές καρωτίδες. - Μέτρηση IMT στις έσω καρωτίδες. - Μέτρηση IMT στις κοινές και έσω καρωτίδες.	-Τιμές IMT κοινής καρωτίδας (56,8±7,6 mm ΣΠΩ vs 49,8± 7,3 mm έλεγχου), p<0,0001 -Τιμές IMT έσω καρωτίδας (56,9±6,03 mm ΣΠΩ vs 49,6±6,9 mm έλεγχου), p<0,0001. -Τιμές IMT κοινών και έσω καρωτίδων (56,6±6,7 mm ΣΠΩ vs 49,7±6,9 mm έλεγχου), p<0,0001.
Guleria et al., (2014)	Άτομα με ΣΠΩ ηλικίας 24,3 ± 4 έτη Ομάδα ελέγχου ηλικίας 24,6 ± 5 έτη	-Μέτρηση του CIMT -Μέτρηση του FMD	-Τιμές CIMT (0,55±0,09 mm ΣΠΩ vs 0,40±0,09 mm έλεγχου), p=0,0001. -Τιμές FMD (9,39±4,3 % ΣΠΩ vs 13,8±4,7 % έλεγχου), p=0,0001. -Τιμές CIMT με ΔΜΣ≥25kg/ m2 (0,56±0,07 mm ΣΠΩ vs 0,44±0,10 mm έλεγχου), p<0,001. -Τιμές CIMT με ΔΜΣ<25kg/m2 (0,54±0,11 mm ΣΠΩ vs 0,37±0,08 mm έλεγχου), p<0,001. -Τιμές FMD με ΔΜΣ≥25kg/m2 (8,9±4,6 % ΣΠΩ vs 12,9±3,9% έλεγχου), p<0,05. - Τιμές FMD με ΔΜΣ<25kg/m2 (9,8±4 % ΣΠΩ vs 14,7±5,3% έλεγχου), p<0,001.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πολυκυστικές ωθήκες και αθηροσκλήρωση

Calderon-Margalit et al., (2014)	<p>ΙΟ ηλικίας 45,0±3,79 έτη</p> <p>ΙΗ ηλικίας 45,1±3,76 έτη</p> <p>Άτομα με ΣΠΩ ηλικίας 45,4±3,44 έτη</p> <p>Ομάδα ελέγχου ηλικίας 45,4±3,57 έτη</p>	<p>-Μέτρηση CAC</p> <p>-Μέτρηση CIMT</p>	<p>-Odds ration για CAC: ΣΠΩ 2,69, ΙΗ 0,59, ΙΟ 1,15 και ομάδα ελέγχου 1,00.</p> <p>-Τιμές ICA-IMT: 0,83 mm ΣΠΩ, 0,78 mm ΙΗ, 0,76 mm ΙΟ, 0,77 mm ομάδα ελέγχου.</p> <p>- Τιμές Bulb-IMT: 1,05 mm ΣΠΩ, 0,93 mm ΙΗ, 0,98 mm ΙΟ, 0,96 mm ομάδα ελέγχου.</p>
Yilmaz et al., (2015)	<p>Άτομα με το σύνδρομο:</p> <p>Ομάδα 1 ηλικίας 21,8±3,61 έτη</p> <p>Ομάδα 2 ηλικίας 24,5±4,4 έτη</p> <p>Ομάδα 3 ηλικίας 24,06±4,5 έτη</p> <p>Ομάδα ελέγχου:</p> <p>Ομάδα 1 ηλικίας 24,19±5 έτη</p> <p>Ομάδα 2 ηλικίας 23,2±3,42 έτη</p> <p>Ομάδα 3 ηλικίας 26,15±5 έτη</p>	Μέτρηση rIMT	<p>-Τιμές rIMT (0,23±0,06 mm ΣΠΩ vs 0,19±0,03 mm ομάδα ελέγχου), p=0,007.</p> <p>-Τιμές rIMT στις ομάδες: 1η (0,23±0,06 mm ΣΠΩ vs 0,19±0,03 mm ομάδα ελέγχου), p1=0,007, 2η (0,23±0,06 mm ΣΠΩ vs 0,21±0,03 mm ομάδα ελέγχου), p2=0,304, 3η (0,24±0,05 mm ΣΠΩ vs 0,21±0,04 mm ομάδα ελέγχου), p3=0,041.</p> <p>-Στα άτομα με ΣΠΩ βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του rIMT και της βαθμολογίας mFG, fT.</p>
Gul, (2015)	<p>-ΔΜΣ<25 kg/m2:</p> <p>Άτομα με ΣΠΩ ηλικίας 24,4±4 έτη & μάρτυρες ηλικίας 26±3 έτη</p> <p>-ΔΜΣ>25 kg/m2:</p> <p>Άτομα με ΣΠΩ ηλικίας 28±4 έτη & μάρτυρες ηλικίας 30±4,5 έτη</p>	Μέτρηση των: IL-6, νεοπτερίνη, αναλογία N/L, TNF-a, βιταμίνη B-12	<p>-IL-6: ΣΠΩ 173,2±143,4 ng/L vs μάρτυρες 165,5±119,3 ng/L, p=0,818</p> <p>-Νεοπτερίνη: ΣΠΩ 12,1±11 nmol/l vs 11±9,4 nmol/l, p=0,464</p> <p>-CRP: ΣΠΩ 1±1,1 mg/dl vs μάρτυρες 1±1,4 mg/dl, p=0,121</p> <p>-TNF-a: ΣΠΩ 262,2±246,0 ng/L vs μάρτυρες 254,1±263 ng/L, p=1,000</p> <p>-Βιταμίνη B-12: ΣΠΩ 256,3±203,3 pg/ml vs μάρτυρες 265±99 pg/ml, p=0,033</p> <p>-Αναλογία N/L: ΣΠΩ 9±9,4 vs μάρτυρες 3,3±56, p=0,045</p> <p>-Τιμές CRP στις ομάδες με ΔΜΣ>25 kg/m2: ΣΠΩ 1,5±1,3 mg/dl vs μάρτυρες 0,3±0,3 mg/dl, p=0,007</p> <p>-Τιμές IL-6 στις ομάδες με ΔΜΣ<25 kg/m2: ΣΠΩ 232±148,1 ng/L vs μάρτυρες 172,5±140 ng/L, p=0,021</p>

Gursoy Calan et al., (2016)	Άτομα με το σύνδρομο ηλικίας 26,97±3,85έτη Ομάδα ελέγχου ηλικίας 26,72 ± 3,57έτη	-Μέτρηση των επιπέδων αδιψίνης -Μέτρηση CIMT	-Επίπεδα αδιψίνης: (ΣΠΩ 91,52±14,11 ng/ml vs 60,31±9,71 ng/ml ομάδα ελέγχου), p<0,001. -CIMT: (ΣΠΩ 0,82±0,26 mm vs 0,57±0,18 mm υγιείς γυναίκες), p<0,001. -OR στο υψηλότερο τεταρτημόριο αδιψίνης σε σύγκριση με το χαμηλότερο σε άτομα με ΣΠΩ: (OR=3,25, 95% CL=2,64-4,00), p=0,016. -Η αδιψίνη αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για CIMT.
Ramoglu et al., (2017)	Άτομα με σύνδρομο ηλικίας 23,28±3,39 έτη Ομάδα ελέγχου ηλικίας 23,82±4,53έτη	Μέτρηση CIMT	-Τιμές CIMT: ΣΠΩ 0,49±0,07mm vs ομάδα ελέγχου 0,50±0,07 mm , p>0,05
Dawood et al., (2018)	Ομάδα ελέγχου ηλικίας 26,8±4,3έτη Αδύνατες γυναίκες με σύνδρομο ηλικίας 25,1±4,1 έτη Παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο ηλικίας 27,1±4,8 έτη	Μέτρηση IL-18	-Τιμές IL-18 στις ομάδες: 654,1±129,1 pg/ml παχύσαρκές γυναίκες με ΣΠΩ vs 322±41,5 pg/ml αδύνατες γυναίκες με ΣΠΩ vs 151,2± 27,8 pg/ml ομάδα ελέγχου, p<0,001.
Kim et al., (2019)	Άτομα με σύνδρομο ηλικίας 33,3±6,6 έτη Ομάδα ελέγχου ηλικίας 33,1±5,9 έτη	Μέτρηση CAVI	Τιμές CAVI: 6,49±0,41 ΣΠΩ vs 6,39±0,65 ομάδα ελέγχου, p=0,452.
Jabbour et al., (2020).	Άτομα με σύνδρομο ηλικίας 24±4 έτη Ομάδα ελέγχου ηλικίας 25±4 έτη	Μέτρηση CIMT	-Τιμές CIMT: 0,49±0,04 mm ΣΠΩ vs 0,37±0,04 mm ομάδα ελέγχου, p<0,001. -Το ΣΠΩ αποτέλεσε ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για το CIMT με p<0,001. --Τα άτομα που παρουσίαζαν ολιγομηνόρροια από την ομάδα με ΣΠΩ (n=38) αποκάλυψαν πως η διάρκεια της νόσου αποτελεί προγνωστικό παράγοντα του CIMT με p=0,021.

CIMT: πάχος έσω-μέσου καρωτίδας, Hcy: Ομοκυστεΐνη, MDA: Μαλονδιαλδεΐδη, CAC: Ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, FMD: Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία, ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, rIMT: πάχος έσω-μέσου κερκιδικής αρτηρίας, mFG: Τροποποιημένο μοντέλο Ferriman-Gallwey, N/L: αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης όγκων α, ASCVD: κίνδυνος αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, CAVI: Σφυροβραχιόνιος δείκτης, IH: Μεμονωμένος υπερανδρογονισμός, IO: Μεμονωμένη ολιγομηνόρροια,

υγιών, υποδηλώνοντας ότι οι σχετικά νεαρές γυναίκες με σύνδρομο μπορεί να μην παρουσιάζουν αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία. Στο αποτέλεσμα αυτό συνηγορούν και άλλες μελέτες, καθώς δεν παρουσιάστηκε διαφορά στην αρτηριακή δυσκαμψία μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.^{23,24,25}

Περιορισμοί της μελέτης

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση συμπεριέλαβε 13 μελέτες, οι οποίες είχαν κάποιους περιορισμούς. Συγκεκριμένα το μέγεθος του δείγματος των ασθενών δεν ήταν σε όλες τις μελέτες αρκετά μεγάλο και άρα αντιπροσωπευτικό. Επιπλέον τα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών είναι πολλά και διαφορετικά. Τέλος χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά εργαλεία μέτρησης της αθηροσκλήρωσης στο δείγμα της κάθε μελέτης.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έδειξαν, στην πλειονότητά τους ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σύνδρομο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε μια σειρά διαφορετικών δεικτών. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση φάνηκε να υπάρχει μεταξύ γυναικών με ΣΠΩ και των δεικτών: πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας, ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία καθώς και οι δείκτες φλεγμονής. Οι περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αφορούσαν τη μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας και η πλειονότητά τους έδειξε ότι οι γυναί-

κες με ΣΠΩ εμφανίζουν υψηλότερες τιμές του συγκεκριμένου δείκτη σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες, γεγονός που υποδηλώνει υποκλινική αθηροσκλήρωση. Συνεπώς το αποτέλεσμα αυτό τονίζει τη σημασία της έγκαιρης εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες αυτές. Σε ότι αφορά τους δείκτες φλεγμονής όπως είναι η IL-18, IL-6, TNF-α κ.α. φάνηκε επίσης να υπάρχει σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων των δεικτών αυτών σε γυναίκες με ΣΠΩ σε αντίθεση με υγιείς γυναίκες. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η φλεγμονώδης δραστηριότητα είναι αυξημένη σε άτομα με ΣΠΩ αποτελώντας μηχανισμό έναρξης της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία φαίνεται να σχετίζεται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες με ΣΠΩ, παρόλα αυτά δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες πάνω στο συγκεκριμένο θέμα.

Παράλληλα επειδή το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών χαρακτηρίζεται από πολυμορφικότητα λόγω των διαφορετικών φαινοτύπων, η μελέτη ομάδων ασθενών με παρόμοια διαγνωστικά κριτήρια για τη διερεύνηση της επίδρασης του συνδρόμου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι δύσκολη. Η τυποποίηση των χαρακτηριστικών των ασθενών ιδιαίτερα όσον αφορά τον φαινότυπο του συνδρόμου, είναι επίσης δύσκολη. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Ρότερνταμ του 2003, υπάρχουν 4 διαφορετικοί φαινότυποι. Επομένως μελλοντικά θα είναι σκόπιμο ένας μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων να συμπεριληφθεί σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη, η οποία να είναι σε θέση να καταστήσει πιο κατανοητό τον προσδιορισμό του τρόπου με τον οποίο το σύνδρομο επηρεάζει μελλοντικά συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome and atherosclerosis in premenopausal women

Christina Vlachogianni¹, Konstantinos Giakoumidakis², Nikolaos Fotos², Hero Brokalaki³

¹RN, MSc. Department of Nursing, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Athens.

²Associate Professor. Department of Nursing, Hellenic Mediterranean University, Heraklion Crete.

³Associate Professor. Department of Nursing, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Athens.

³Emeritus Professor. Department of Nursing, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Athens.

Introduction: Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder among women of reproductive age, characterized by many factors that may increase the risk of atherosclerosis.

Aim: The aim of this systematic review is to highlight the relationship between polycystic ovary syndrome and

atherosclerosis in premenopausal women.

Material and method: A systematic literature review was performed in the online database PubMed. The following keywords were used in combination: <<polycystic ovarian syndrome>>, <<premenopausal women>>, <<atherosclerosis>>. Selection criteria included: a) articles published in the English language, b) human studies and specifically premenopausal women, c) articles published from 2010 onwards.

Results: The literature search yielded n=312 studies and finally n=13 studies were included. The following markers of atherosclerosis were studied in relation to the syndrome: carotid intima-media thickness, coronary artery calcification, cardio-ankle vascular index, abdominal aortic atherosclerotic plaque, radial artery intima media thickness, brachial artery flow mediated dilation, markers of endothelial inflammation. A statistically significant association appeared to exist between women with the syndrome and the markers: carotid intima-media thickness, coronary artery calcification, brachial artery flow mediated dilation and markers of endothelial inflammation. Most of the included studies concerned the measurement of carotid intima-media thickness, and the majority of them showed that women with the syndrome show higher values of this index compared to healthy women, which suggests the existence of subclinical atherosclerosis.

Conclusions: Young women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of developing atherosclerosis compared to healthy women. Therefore, early diagnosis and recognition of the accompanying cardiovascular disease risk factors have a significant impact on the overall health of these women.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, premenopausal women, atherosclerosis

✉ **Corresponding Author:** Christina Vlachogianni, National and Kapodistrian University of Athens, Athens.

Address: 1 Themistokleous Street, Postal Code: 16343, Athens, Greece, Mobile: (+30)6983670173 e-mail: xristinavlachogianni@gmail.com

References

- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995 Jun;16(3):322-53. doi: 10.1210/edrv-16-3-322. PMID: 7671850.
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999 Aug;20(4):535-82. doi: 10.1210/edrv.20.4.0374. PMID: 10453357.
- Hennekens CH, Gaziano JM. Antioxidants and heart disease: epidemiology and clinical evidence. *Clin Cardiol.* 1993 Apr;16(4 Suppl 1):I10-3; discussion I13-5. doi: 10.1002/clc.4960161305. PMID: 8472392.
- Allameh Z, Rouholamin S, Adibi A, Mehdipour M, Adeli M. Does Carotid Intima-media Thickness have Relationship with Polycystic Ovary Syndrome? *Int J Prev Med.* 2013 Nov;4(11):1266-70. PMID: 24404360; PMCID: PMC3883250.
- Jabbour R, Ott J, Eppel W, Frigo P. Carotid intima-media thickness in polycystic ovary syndrome and its association with hormone and lipid profiles. *PLoS One.* 2020 Apr 24;15(4):e0232299. doi: 10.1371/journal.pone.0232299. PMID: 32330202; PMCID: PMC7182264.
- Guleria AK, Syal SK, Kapoor A, Kumar S, Tiwari P, Dabadghao P. Cardiovascular disease risk in young Indian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jan;30(1):26-9. doi: 10.3109/09513590.2013.831835. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24020937.
- Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil Steril.* 2010 Mar 1;93(4):1200-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.070. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19131059.
- Gursoy Calan O, Calan M, Yesil Senses P, Unal Kocabas G, Ozden E, Sari KR, Kocar M, Imamoglu C, Senses YM, Bozkaya G, Bilgir O. Increased adiponin is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Dec;85(6):910-917. doi: 10.1111/cen.13157. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27434652.
- Kim JJ, Choi YM, Kang JH, Hwang KR, Chae SJ, Kim SM, Ku SY, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Carotid intima-media thickness in mainly non-obese women with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *Obstet Gynecol Sci.* 2013 Jul;56(4):249-55. doi: 10.5468/ogs.2013.56.4.249. Epub 2013 Jul 15. PMID: 24328010; PMCID: PMC3784140.
- Ramoglu S, Yoldemir T, Atasayan K, Yavuz DG. Does cardiovascular risk vary according to the criteria for a diagnosis of polycystic ovary syndrome? *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Dec;43(12):1848-1854. doi: 10.1111/jog.13455. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892255.
- Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Davignus ML, Schreiner PJ, Sternfeld B, Williams OD, Lewis CE, Azziz R, Schwartz SM, Wellons MF. Prospective association

- of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Dec;34(12):2688-94. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304136. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359859.
12. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA, Wild RA, Auchus RJ. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jan;74(1):89-96. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03907.x. PMID: 21044112.
 13. Kim J, Choi SY, Park B, Park HE, Lee H, Kim MJ, Kim SM, Hwang KR, Choi YM. Arterial stiffness measured by cardio-ankle vascular index in Korean women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;39(5):681-686. doi: 10.1080/01443615.2018.1561654. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30983450.
 14. Yilmaz SA, Kebapcilar A, Koplay M, Kerimoglu OS, Pekin AT, Gencoglu B, Dogan NU, Celik C. Association of clinical androgen excess with radial artery intima media thickness in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jun;31(6):477-82. doi: 10.3109/09513590.2015.1014783. PMID: 26213862.
 15. Agacayak E, Tunc SY, Sak S, Basaranoglu S, Yüksel H, Turgut A, Gul T. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Monit.* 2015 Aug 20;21:2446-55. doi: 10.12659/MSM.894368. PMID: 26292090; PMCID: PMC4548699.
 16. Dawood A, Alkafrawy N, Saleh S, Noreldin R, Zewain S. The relationship between IL-18 and atherosclerotic cardiovascular risk in Egyptian lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Apr;34(4):294-297. doi: 10.1080/09513590.2017.1395835. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29105530.
 17. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002 Feb;20(2):159-69. doi: 10.1097/00004872-200202000-00001. PMID: 11821696.
 18. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, D'Agostino RB, O'Donnell CJ. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Oct 1;22(10):1662-7. doi: 10.1161/01.atv.0000034543.78801.69. PMID: 12377746.
 19. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr;18(2):112-26. doi: 10.1093/humupd/dmr046. Epub 2011 Nov 22. PMID: 22108382; PMCID: PMC3383099.
 20. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):453-62. doi: 10.2147/vhrm.s1452. PMID: 18561521; PMCID: PMC2496969.
 21. Barutcuoglu B, Bozdemir AE, Dereli D, Parildar Z, Mutaf MI, Ozmen D, Bayindir O. Increased serum neopterin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Lab Sci.* 2006 Summer;36(3):267-72. PMID: 16951267.
 22. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001 Oct 26;89(9):763-71. doi: 10.1161/hh2101.099270. PMID: 11679405.
 23. Rees E, Coulson R, Dunstan F, Evans WD, Blundell HL, Luzio SD, Dunseath G, Halcox JP, Fraser AG, Rees DA. Central arterial stiffness and diastolic dysfunction are associated with insulin resistance and abdominal obesity in young women but polycystic ovary syndrome does not confer additional risk. *Hum Reprod.* 2014 Sep;29(9):2041-9. doi: 10.1093/humrep/deu180. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25035436.
 24. Fruzzetti F, Ghiadoni L, Virdis A, De Negri F, Perini D, Bucci F, Giannarelli C, Gadducci A, Taddei S. Adolescents with Classical Polycystic Ovary Syndrome Have Alterations in the Surrogate Markers of Cardiovascular Disease but Not in the Endothelial Function. The Possible Benefits of Metformin. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 Oct;29(5):489-495. doi: 10.1016/j.jpog.2016.03.004. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27018756; PMCID: PMC5003746.