



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ – ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Αθήνα, 29–30 Ιανουαρίου 2011

Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αίθουσες Horizon-Athens View

ΟΡΓΑΝΩΣΗ – ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ



fsakka@free-spirit.gr
www.free-spirit.gr



Qlaira[®]
E2V/dienogest

Για πρώτη φορά,
ένα αντισυλληπτικό χάπι
που παρέχει
φυσική οιστραδιόλη

LGRWH.01.2011.0014



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Ελλάς ABEE
Σαρού 18-20, 15125 Μαρούσι
Τηλ: 210 6187500

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ – ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Αθήνα, 29–30 Ιανουαρίου 2011

Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αίθουσες Horizon-Athens View

Η συμμετοχή στο Συνέδριο βαθμολογείται με οκτώ (8) μόρια σύμφωνα με την απόφαση της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας και του Συλλόγου Μαιευτήρων-Γυναικολόγων Ελλάδος καθώς και με εννέα (9) μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.

ΕΠΙΤΙΜΟΙ ΠΡΟΕΔΡΟΙ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ Καθηγητής Βασίλειος Κουτήφαρης
Αν. Καθηγητής Χριστόδουλος Σέγκος
ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ Καθηγητής Γεώργιος Κρεατσάς

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ Αθανάσιος Χρυσικόπουλος
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ Ιωάννης Μεσσίνης
ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ Νικόλαος Βιτωράτος
ΤΑΜΙΑΣ Ευθύμιος Δεληγεώρογλου
ΜΕΛΗ Οδυσσέας Γρηγορίου
Γεώργιος Ιατράκης
Σωκράτης Κονιδάρης

ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Δ. Αδαμόπουλος, Ν. Ανάγνου, Γ. Βλάσσης, Α. Δάκου, Α. Καλογερόπουλος,
Ε. Κουμαντάκης, Μ. Μαμόπουλος, Σ. Μανταλενάκης, Γ. Μαρούλης, Κ. Μοίρας,
Μ. Μπατρίνος, Γ. Τόλης

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Ν. Βιτωράτος, Ν. Βλάχος, Ο. Γρηγορίου, Ε. Δεληγεώρογλου, Σ. Δενδρινός,
Γ. Ιατράκης, Δ. Καλογήρου, Γ. Κιντής, Σ. Κονιδάρης, Α. Κοντοράβδης, Γ. Κρεατσάς,
Δ. Μπότσης, Ι. Σουκληρή-Φωκά, Α. Χρυσικόπουλος

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Δ. Γουλής, Α. Γουμένου, Ε. Διαμαντή-Κανδαράκη, Δ. Κασσάνος, Ε. Κούκου,
Γ. Κουκούλης, Γ. Κουρούνης, Ε. Λαμπρινουδάκη, Γ. Μαστοράκος, Ν. Νικολέτος,
Ι. Παπαδήμας

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή του 3ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, ευχαριστεί τους παρακάτω χορηγούς για την πολύτιμη συνεισφορά τους στη διεξαγωγή του Συνεδρίου:

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
bayer hellas
eipen Α.Ε.
msd hellas
vianex msd



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ**

Μαιάνδρου 23, 11528 Αθήνα
Τηλ 210 7211845 | Fax 210 7215082
info@hsge.gr, www. hsge.gr

ΟΡΓΑΝΩΣΗ – ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ 210 6048260, 210 6047476 | Fax 210 6047457
fsakka@free-spirit.gr, www.free-spirit.gr

Περιεχόμενα

7	Θέματα Συνεδρίου
8	Ομιλητές και Πρόεδροι Συνεδρίου
10	Επιστημονικό Πρόγραμμα
14	Η διενόγηση στη θεραπεία της ενδομητρίωσης stefano luisi
21	Οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων: θεραπεία και πρόληψη ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΑΓΟΡΑΣΤΟΣ
26	Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης ΓΕΩΡΓΙΟΣ Λ. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ
29	Πρόωρη εκσπερμάτιση ΧΑΡΗΣ ΑΣΒΕΣΤΗΣ
32	Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΒΙΤΩΡΑΤΟΣ
34	Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Φ. ΓΚΡΙΜΠΙΖΗΣ
37	Αντισυλληπτικά δισκία και καρδιαγγειακός κίνδυνος ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΤΣΙΜΑΡΗΣ
42	GARDASIL®: Προλαμβάνοντας νοσήματα που σχετίζονται με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ, ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΤΣΙΜΑΡΗΣ, ΙΩΑΝΝΑ ΤΣΙΑΟΥΣΗ
47	Διατήρηση γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με κακοήθεια ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ
52	Επικουρική Ορμονοθεραπεία στον Καρκίνο του Μαστού ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΕΡΑΜΟΠΟΥΛΛΟΣ
53	Ενδομητρίωση: η σύγχρονη αντίληψη για την φύση της νόσου ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΤΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ

-
- 59 Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης 5: Νέοι Ορίζοντες
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΟΦΙΚΙΤΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΑΛΤΟΓΙΑΝΝΗΣ
-
- 60 Corifollitropin alfa: Παρουσιάζοντας μετά από μία δεκαετία τον πρώτο νέο διεγέρτη των ωοθηκών
ΒΑΣΙΛΗΣ Κ. ΤΑΡΛΑΤΖΗΣ
-
- 63 Αλενδρονάτη & Βιταμίνη D: Η Ολοκληρωμένη Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΡΟΒΑΣ
-
- 70 **Βραβευθείσα Εργασία**
Ανάπτυξη συστήματος διάχυσης για τη διέγερση και ωρίμανση ωοθηκικού ιστού
ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, palmer giles, ΣΟΦΟΥΔΗΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ, ΓΑΛΑΝΗ ΙΩΑΝΝΑ, winkler katharina, wildt ludwig
-
- 80 EA1: Ο ρόλος των κυτταροκινών στο αμνιακό υγρό του δευτέρου τριμήνου της κύησης ως προγνωστικός δείκτης πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των υμένων.
Χ. ΙΑΒΑΤΣΟ, Κ. ΠΟΥΧΝΕΡ, Δ. ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ, Μ. ΜΠΟΥΤΣΙΚΟΥ, Σ. ΜΠΑΚΑ, Δ. ΧΑΣΙΑΚΟΣ, Α. ΜΑΛΑΜΙΤΣΗ-ΠΟΥΧΝΕΡ, Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ
-
- 84 EA2: Ανωμαλίες μεταβολισμού γλυκόζης σε Ελληνίδες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Ε. ΤΡΑΚΑΚΗΣ, Γ. ΜΠΑΣΙΟΣ, Μ. ΠΕΠΠΑ, Γ. ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ, Γ. ΛΑΜΠΟΣ, Μ. ΚΡΕΑΤΣΑ, Μ. ΜΗΣΑΗΛΙΔΟΥ, Ε. ΜΠΟΥΤΑΤΗ, Β. ΒΑΓΓΟΠΟΥΛΟΣ, Χ.ΧΡΕΛΙΑΣ ΚΑΙ Δ. ΚΑΣΣΑΝΟΣ
-
- 88 EA3: Αυξημένη συχνότητα του πολυμορφισμού προσθήκης (I) /έλλειψης (D) του γονιδίου του Αγγειο-Μετατρεπτικού Ενζύμου (ACE) σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).
Ν. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ, Β. ΚΟΪΚΑ, Α. ΠΙΟΥΚΑ, Ν. ΡΟΥΠΑΣ, Α. ΚΑΡΕΛΑ, Α. ΑΡΜΕΝΗ, Δ. ΜΑΡΙΟΛΗ, Ε. ΚΑΤΣΑΝΤΩΝΗ, Γ. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ, Γ. ΔΕΚΑΒΑΛΑΣ, Δ. ΠΑΝΙΔΗΣ
-
- 93 EA4: Η επίδραση του ψυχολογικού στρες στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μια προοπτική μελέτη.
Κ. ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ, Ν. ΠΑΠΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ, Φ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Κ. ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ, Γ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
-
- 94 EA5: Οι φαινότυποι του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, που καθορίσθηκαν με τα κριτήρια του 1990, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα βασιπίνης ορού, από εκείνους που προστέθηκαν με τα κριτήρια του 2003
Α. ΚΟΪΟΥ, Κ. ΔΙΝΑΣ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Κ. ΤΟΥΛΗΣ, Ε. Α. ΚΑΝΔΑΡΑΚΗ, Ε. ΚΑΛΑΪΤΖΑΚΗΣ, Η. ΚΑΤΣΙΚΗΣ, Δ. ΠΑΝΙΔΗΣ
-

Θέματα:

- Θεραπευτική αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης

- Πρόληψη του καρκίνου του Τραχήλου

- Νέοι ορίζοντες στους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5

- Πρόωρη εκσπερμάτιση

- Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

- Ορμονικοί χειρισμοί στον καρκίνο του μαστού

- Διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με κακοήθεια

- Αντισύλληψη στη νέα Εποχή (Διαδραστική Συνεδρία)

- Ενδομητρίωση: Εξελίξεις στη θεραπευτική προσέγγιση
(Επιστημονική Συνεδρία)

- Ειδικοί απαντούν σε ερωτήματα της
Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Επιστημονική Συνεδρία)

- Νέος διεγέρτης των ωοθηκών

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ

ΚΡΕΑΤΣΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	M-Γ, Καθηγητής, Διευθυντής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΧΡΥΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας

ΕΙΣΗΓΗΤΕΣ & ΠΡΟΕΔΡΟΙ

ΑΓΟΡΑΣΤΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ	M-Γ, Καθηγητής, Διευθυντής Δ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Λ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ	M-Γ, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών
ΑΣΒΕΣΤΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ	Ουρολόγος-Ανδρολόγος, Diplôme Universitaire d'Andrologie, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Παρίσι
ΒΑΪΔΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	Ψυχίατρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Α' Ψυχιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
ΒΙΤΩΡΑΤΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΓΚΡΙΜΠΙΖΗΣ Φ. ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ	Επικ. Καθηγητής Α' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ ΚΛΕΑΝΘΗ	MSc, MMedSc, PhDc, Μαιευτήριο Έλενα Βενιζέλου, Τμήμα Μαιευτικής ΤΕΙ Αθήνας
ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΟΔΥΣΣΕΑΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ ΕΥΘΥΜΙΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	M-Γ, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Βόννης
ΙΑΒΑΤΣΟ ΧΡΗΣΤΟΣ	Διδάκτωρ Μαιευτικής-Γυναικολογίας Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΙΑΤΡΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	M-Γ, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας
ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ ΣΟΦΙΑ	M-Γ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
ΚΑΝΑΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	M-Γ, Δρ Πανεπιστημίου Χαϊδελβέργης, Υπεύθυνος του Κέντρου Εξωσωματικής Γονιμοποίησης «Embryoland»
ΚΑΣΣΑΝΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής, Διευθυντής Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ Αττικών
ΚΕΡΑΜΟΠΟΥΛΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	M-Γ, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος του τμήματος μαστού, Μαιευτήριο «Ιασώ»
ΚΛΕΝΤΖΕΡΗΣ ΛΟΥΚΑΣ	MD FRCOG, Δρ Πανεπιστημίου Sheffield, Ακόλουθος Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων & Γυναικολόγων, Διευθυντής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Cardiff, Τμήμα Εξωσωματικής γονιμοποίησης Μαιευτηρίου «Μητέρα»
ΚΟΪΚΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	Βιολόγος, PhD, Τμήμα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

ΚΟΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝ/ΝΤΙΝΟΣ	M-Γ, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών
ΚΟΝΙΔΑΡΗΣ ΣΩΚΡΑΤΗΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΚΟΝΤΟΡΑΒΔΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΚΡΕΑΤΣΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	M-Γ, Καθηγητής, Διευθυντής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	M-Γ, Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΑΚΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	M-Γ, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης
ΜΑΝΤΖΑΒΙΝΟΣ ΘΕΜΗΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών
ΜΑΣΤΡΟΜΗΝΑΣ ΜΗΝΑΣ	M-Γ, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών
ΜΑΤΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής, Διευθυντής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης
ΜΕΣΣΗΝΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	M-Γ, Καθηγητής, Διευθυντής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
ΜΠΑΛΤΟΓΙΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	Ουρολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
ΜΠΑΣΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	Ειδικευόμενος Μαιευτικής-Γυναικολογίας Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα
ΠΑΠΑΔΙΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	M-Γ, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
ΣΟΦΙΚΙΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	Ουρολόγος, Καθηγητής, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
ΤΑΡΛΑΤΖΗΣ Κ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ	M-Γ, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Διευθυντής Α' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
ΤΖΑΦΕΤΤΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	M-Γ, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
ΤΡΑΚΑΚΗΣ ΕΥΤΥΧΗΣ	Επιμελητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ Αττικόν
ΤΡΟΒΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	Ενδοκρινολόγος, Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος Πανεπιστημίου Αθηνών «Θ. Γαροφαλίδης»
ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΜΑΡΙΝΟΣ	M-Γ, FRCOG, Διευθυντής κέντρου Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «ΑΚΕΣΩ»
ΧΑΣΙΑΚΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
ΧΡΕΛΙΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ	M-Γ, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ Αττικόν
ΧΡΥΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ	M-Γ, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας
luisi stefano	M.D., Ph.d, Res Associate, Department of Pediatrics, Obstetrics & Reproductive Medicine, University of Siena, Italy

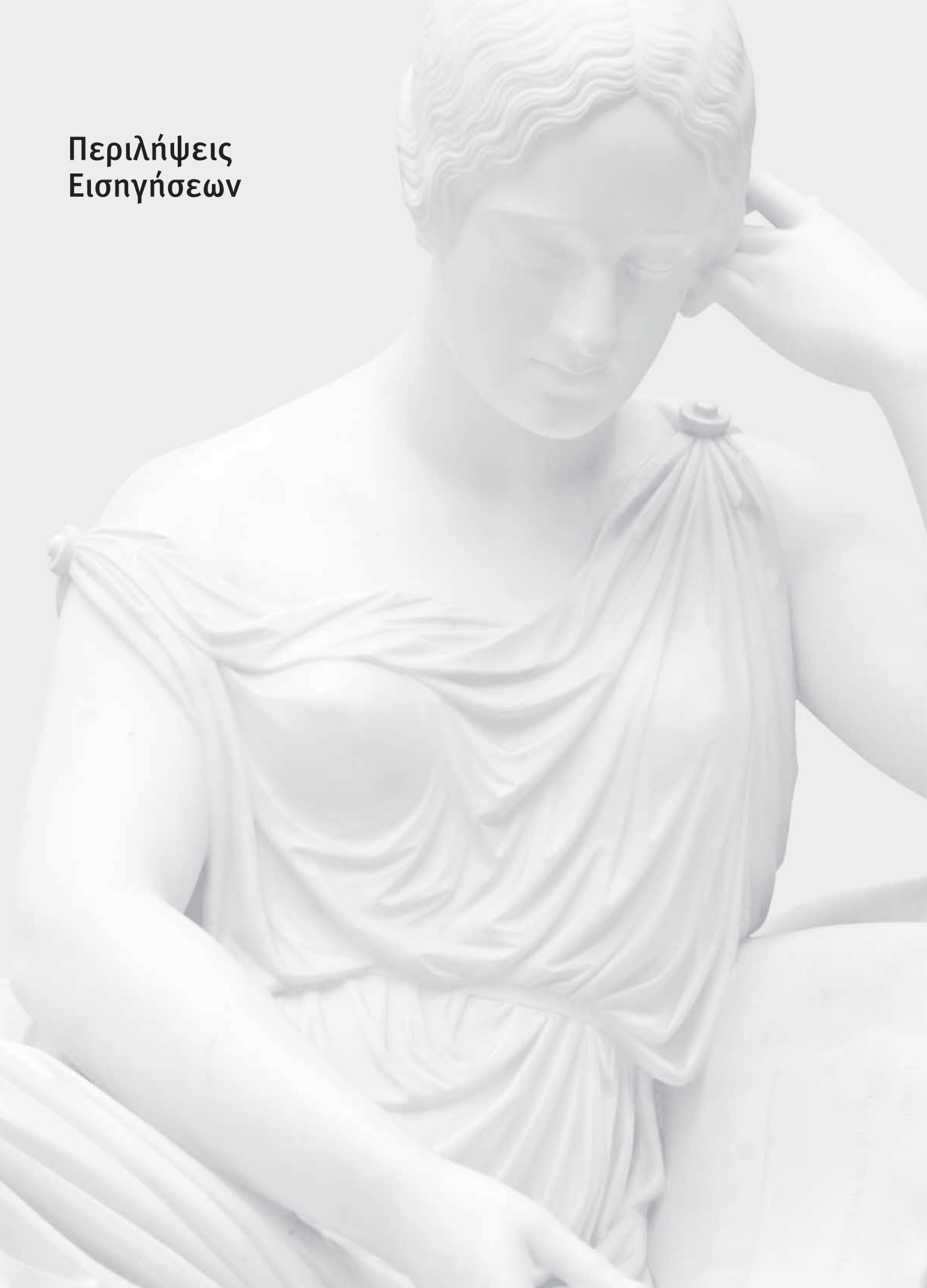
Επιστημονικό Πρόγραμμα

ΣΑΒΒΑΤΟ 29 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2011	
08:00–09:00	Προσέλευση – Εγγραφές
09:00–10:00	Ελεύθερες Ανακοινώσεις (ΕΑ1–ΕΑ2) ΠΡΟΕΔΡΟΙ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΑΣΙΑΚΟΣ, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΧΡΕΛΙΑΣ
10:00–10:30	Επίσημη Έναρξη Συνεδρίου ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΡΕΑΤΣΑΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ: ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΧΡΥΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ
10:30–10:50	Βραβευθείσα Εργασία ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΧΡΥΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ
10:50–11:10	Διάλειμμα
11:10–11:40	Αλενδρονάτη & Βιταμίνη D: Η Ολοκληρωμένη Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΟΝΤΟΡΑΒΔΗΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΡΟΒΑΣ
11:40–12:10	Gardasil®: Προλαμβάνοντας νοσήματα που σχετίζονται με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΟΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ
12:10–12:40	Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης 5: Νέοι Ορίζοντες ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΜΠΑΛΤΟΓΙΑΝΝΗΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΟΦΙΚΙΤΗΣ

12:40–13:10	Πρώρη Εκσπερμάτιση ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΑΪΔΑΚΗΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΑΣΒΕΣΤΗΣ
13:10–16:00	Διάλειμμα, μεσημεριανή διακοπή
16:00–16:30	Διατήρηση της γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με κακοήθεια ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ
16:30–17:00	Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΣΣΑΝΟΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΒΙΤΩΡΑΤΟΣ
17:00–17:30	Επικουρική Ορμονοθεραπεία στον Καρκίνο του Μαστού ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΠΑΔΙΑΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΑΝΤΩΝΗΣ ΚΕΡΑΜΟΠΟΥΛΛΟΣ
17:30–18:00	Διάλειμμα
18:00–20:00	Αντισύλληψη στην νέα εποχή Διαδραστική συνεδρία ΠΡΟΕΔΡΟΙ: ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΧΡΥΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΙΑΤΡΑΚΗΣ • Αντισυλληπτικά δισκία και καρδιαγγειακός κίνδυνος ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ • Οφέλη από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων: Θεραπεία και πρόληψη ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΑΓΟΡΑΣΤΟΣ • Αντισυλληπτικά δισκία & πρακτικά θέματα – Παρουσίαση περιστατικών ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ: ΣΟΦΙΑ ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ
21:30	Η Εταιρεία παραθέτει δείπνο προς τιμήν των Εισηγητών και Προέδρων του Συνεδρίου

ΚΥΡΙΑΚΗ 30 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2011	
09:00–10:00	Ελεύθερες Ανακοινώσεις (ΕΑ3–ΕΑ4) ΠΡΟΕΔΡΟΙ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΝΑΚΑΣ, ΕΥΤΥΧΗΣ ΤΡΑΚΑΚΗΣ
10:00–12:00	Ενδομητρίωση: Εξελίξεις στη θεραπευτική προσέγγιση ΠΡΟΕΔΡΟΙ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΡΕΑΤΣΑΣ, ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΚΟΝΙΔΑΡΗΣ • Ενδομητρίωση: Η σύγχρονη αντίληψη για τη φύση της νόσου ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΤΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ • Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Φ. ΓΚΡΙΜΠΙΖΗΣ • Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Λ. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ • Η διενογέστη στη θεραπεία της ενδομητρίωσης ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: stefano Iuisi
12:00–12:15	Διάλειμμα
12:15–12:40	Corifollitropin alfa: Παρουσιάζοντας μετά από μια δεκαετία τον πρώτο νέο διεγέρτη των ωοθηκών ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΖΑΦΕΤΤΑΣ ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Κ. ΤΑΡΛΑΤΖΗΣ
12:40–14:40	Ειδικόι απαντούν σε κρίσιμα ερωτήματα αναφορικά με τη μέθοδο της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής ΠΡΟΕΔΡΟΙ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΕΣΣΗΝΗΣ, ΜΗΝΑΣ ΜΑΣΤΡΟΜΗΝΑΣ ΕΙΣΗΓΗΤΕΣ: ΛΟΥΚΑΣ ΚΛΕΝΤΖΕΡΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ, ΑΝΤΩΝΗΣ ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΑΚΗΣ, ΘΕΜΗΣ ΜΑΝΤΖΑΒΙΝΟΣ, ΜΑΡΙΝΟΣ ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ
14:15	Λήξη Συνεδρίου • Αποχαιρετισμός Προέδρου • Ανακοίνωση των τεσσάρων νικητών της επετειακής προσφοράς • Επίδοση Πιστοποιητικού Παρακολούθησης

Περιλήψεις
Εισηγήσεων



Dienogest in Endometriosis Therapy

stefano luisi, lorenzo sabbioni, lucia lazzeri, valentina ciani,
gabriele centini, felice petraglia
department of pediatrics, obstetrics and reproductive medicine,
section of obstetrics and gynecology, university of siena,
policlinico 'santa maria alle scotte', siena, italy.

introduction

Endometriosis is a benign sex hormone-dependent gynaecological disease, characterized by the presence and growth of endometrial tissue outside the uterus and affects women on reproductive age, causing infertility^{1,2}. Because it is accurately diagnosed only by surgical biopsy with histologic confirmation, the true prevalence and incidence of endometriosis are difficult to determine the estimated prevalence in the population of EU member states is approximately of 16 million women³. Sex steroid hormones are critical because there is no disease before menarche or after menopause: estrogens and progesterone stimulate cell proliferation and differentiation in women with altered immune function⁴. Endometriosis develops because endometrial cells are transported by various routes (transtubal, hematogenous, or lymphogenous) and implant in peritoneum or affected organs. In these women the progressive pathologic process results by a chronic inflammation which ends with a clear disease condition⁵. Guidelines don't usually recommend any one specific therapy and the usual main treatment options are NSAIDs or other pain medications, hormonal therapies and laparoscopic surgery^{1,6,7}. Commonly used hormonal therapies include combined oral contraceptives (albeit off-label), progestogens, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, androgens and antiprogestogens, all of which are considered to have similar efficacy, but different tolerability profiles, which are often sub-optimal⁸.

Dienogest is a hybrid of these two categories. It is an orally active, synthetic 19-nortestosterone derivative that exhibits selective binding to the progesterone receptor⁹. It differs from other 19-norprogestogens by having a cyanomethyl group rather than an ethinyl group at the 17a position. Dienogest thereby combines the pharmacological properties of 19-norpro-

gestogens and 17a-hydroxyprogesterone derivatives⁹. Dienogest was first shown to be effective in the treatment of endometriosis in 1987 in an uncontrolled, phase II study in which it produced marked improvement in over three-quarters of patients and complete regression of endometriotic lesions in two thirds of patients, with few adverse effects¹⁰. It is currently approved for this indication in the EU, Japan and Australia. Dienogest is a progestogen with moderate affinity for human progesterone receptors in vitro, about 10% that of progesterone (50% effective concentration of 3.4–10.5 nmol/L vs 0.4–0.8 nmol/L for progesterone)^{12,13}. Apart from antagonistic activity on the androgen receptor, dienogest is highly selective for the progesterone receptor. It displays neither agonist nor antagonist activity on glucocorticoid or mineralocorticoid receptors, and does not activate estrogen receptor alpha or estrogen receptor beta^{11–13}. While dienogest does not display agonist activity on the androgen receptor, it does display antagonistic activity on this^{12–14}.

In vivo, dienogest displayed strong progestational effects and moderate antigonadotrophic effects, but no androgenic, glucocorticoid or mineralocorticoid activity^{11,13}. At dosages of 2mg/day, dienogest fully inhibited ovulation in healthy young women with normal ovulatory cycles^{15,16}. Dienogest, being a progestogen, is believed to be effective in treating endometriosis by creating a hypoestrogenic and hyperprogestogenic endocrine environment that initially causes decidualization of ectopic endometrial tissue and atrophy of the lesions with continued treatment¹⁷. Dienogest appears to inhibit rises in serum estradiol by inhibiting the development of ovarian follicles and hence the production of estradiol by the follicles^{13,16}. However, dienogest only moderately suppresses serum estradiol levels. In a placebo controlled clinical trial mean serum estradiol levels decreased by 70 pmol/L (from

273 pmol/L at baseline) after 12 weeks of therapy with dienogest 2mg/day and increased by 70 pmol/L (from 247pmol/L at baseline) in the placebo group, with the levels in both groups remaining within normal limits¹⁸. In most clinical trials of dienogest, serum estradiol levels during treatment were reduced from baseline (272–341 pmol/L) to levels considered appropriate to be effective in the treatment of endometriosis (110–184 pmol/L), but remained within normal limits (92–1652 pmol/L) of the follicular phase of the menstrual cycle^{19–22}. In comparative trials, the mean reduction in serum estradiol levels observed during treatment with dienogest appeared to be less than that with buserelin (-176 vs -242 pmol/L)²¹ and much less than that with leuprorelin (-6.4 vs -230.5 pmol/L) (statistical analyses not stated)²³.

Dienogest has demonstrated *in vivo* antiproliferative activity on animal endometrial implants and direct *in vitro* antiproliferative activity on isolated animal and human endometrial stromal cells^{9,13,24}. In rat endometrial cells *in vitro*, the dose-dependent inhibitory effect of dienogest on proliferation was only slightly reduced by the presence of the progesterone receptor antagonist RU-486, suggesting that the antiproliferative activity of dienogest was only partially the result of the drug's progestational effects and mostly the result of other actions²⁴.

Danazol and progesterone had no effect on protein kinase C²⁴. A separate study assessing the action of dienogest and progesterone in inhibiting the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells found that both agents produced a lasting suppression of cyclin D1 gene expression²⁵. In addition, dienogest was found to normalize natural killer cell activity, the number of cells in peritoneal fluid and interleukin-1b production by peritoneal macrophages²⁴.

Dienogest had no effect on bone mineral density and when administered together with buserelin prevented ($p < 0.01$) the decrease in bone mineral density that was observed when buserelin was administered alone²⁴. Oral dienogest has also been shown in mouse and rat models to inhibit angiogenesis, suggesting an additional potential mechanism of action of the drug in endometriosis^{26,27}. Studies in otherwise healthy adult women with endometriosis suggest that dienogest 2mg/day for 24 weeks has only minor effects on liver²⁸, lipid²⁹ and carbohydrate³⁰ metabolism, making it suitable for long-term use.

dienogest pharmacokinetic properties

Data on the pharmacokinetic properties of oral dienogest 2mg tablets, predominantly in healthy adult women, are derived from the Netherlands summary of product characteristics¹⁷, the Netherlands public assessment report¹⁴, the Japanese drug interview form¹³ and a previous review¹¹. The pharmacokinetics of orally administered single-dose dienogest are dose-proportional over the 1–8mg dose range^{11,14,17}. Dienogest is almost fully absorbed after oral administration of a 2mg tablet; the oral bioavailability being approximately 91%¹⁴. Absorption is rapid, with peak serum concentrations (C_{max}) of about 47 ng/mL being attained at a time of approximately 1.5 hours after oral administration of a dienogest 2mg tablet¹⁷. Approximately 90% of dienogest in plasma is bound to albumin¹⁴. Dienogest does not bind to sex hormone binding globulin or corticoid binding globulin¹⁴. The apparent volume of distribution of dienogest is 40 L¹⁷. Dienogest is fully metabolized by the known pathways of steroid metabolism (predominantly hydroxylation) to a number of metabolites that are relatively endocrinologically inactive^{11,13,17}. Cytochrome P450 (CYP) 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of dienogest¹³. The metabolites are rapidly cleared from the plasma, such that unchanged dienogest predominates in the plasma¹⁷.

The terminal elimination half-life of dienogest after single- or multiple-dose administration is 9–10 hours^{14,17}. The metabolic clearance rate from serum is 64mL/min (3.84L/h)¹⁷. The main route of excretion is the urine, with the bulk of metabolites eliminated in the first 24 hours¹⁷. The half-life for excretion of urinary metabolites is approximately 14 hours¹⁷. In women administered a single oral 0.1 mg/kg dose of [3H] dienogest, 63% of the dose was eliminated in the urine and 23% in the faeces by 144 hours after administration¹³. In one study, unchanged dienogest was not detected in urine during the 72 hours following administration¹³, while another study suggested that unchanged dienogest accounted for 1% of the radioactivity in the urine during the first 48 hours postdose¹⁴. The pharmacokinetics of the oral dienogest 2mg tablet have not been determined in subjects with renal or hepatic impairment^{14,17}. It is not known if dienogest is excreted in human breast milk, although it is excreted in rat milk¹⁷. The steady-state plasma concentration and the AUC of dienogest decreased by 50% and 80%, respectively, when dienogest (3mg in combination with estradiolvalerate 2 mg) was coadministered with the CYP3A4 inducer rifampicin (ri-

fampin) and the exposure to dienogest increased up to 3-fold when dienogest was given concomitantly with the CYP3A4 inhibitors ketoconazole or erythromycin¹⁴. Since dienogest is mainly metabolized by CYP3A4, such effects are to be expected when given concomitantly with other inducers or inhibitors of CYP3A4¹⁷.

therapeutic efficacy

The therapeutic efficacy of oral dienogest in the treatment of endometriosis has been assessed in a number of randomized, dose-ranging^{19,31} or controlled^{18,21,23,32} trials, plus two noncomparative, long-term studies^{20,33}. The randomized, double-blind^{18,21} or open-label^{23,32} controlled trials consisted of a 12-week comparison with placebo¹⁸ and three 16³² or 24-week^{21,23} comparisons with the GnRH agonists leuprorelin (leuprolide acetate)²³, buserelin (buserelin acetate)²¹ and triptorelin³². Of the two long-term (52-week) efficacy studies^{20,33}, one³³ was an extension of the 12-week, placebo-controlled trial.

Where stated, enrolled women were between menarche and menopause with histologically confirmed endometriosis, usually defined according to the four-stage revised classification of the American Fertility Society (rAFS) (subsequently renamed to the American Society for Reproductive Medicine) and determined by diagnostic laparoscopy^{18,23,31,32}. The rAFS stages of endometriosis and the associated severity scores were I (minimal; 0–5), II (mild; 6–15), III (moderate; 16–40), IV (severe; >40 to ≤70). In studies conducted in Japan, endometriosis could be confirmed by laparotomy, laparoscopy or imaging analysis (combination of magnetic resonance imaging and ultrasonography)^{19–21}. Patients were aged ≥20 years^{20,21}, 18–40 years [32], 18–45 years [18,23], or had a mean age per treatment group of 28 or 32 years³¹.

The primary efficacy endpoints in the various studies included the change from baseline in stage of endometriosis (change in proportions of patients at each endometriosis stage³¹ and change in median implant subscore³²) according to the rAFS classification, the change in endometriosis associated pelvic pain (EAPP), normally measured on a 100mm visual analogue scale (VAS)^{18,23,33} or, for the Japanese studies, the change in global efficacy rating derived from scores for seven symptoms/signs^{19–21}. The primary efficacy parameter in the Japanese studies was the change from baseline in the total symptom/sign score (global efficacy score), which was derived from the subgroup and individual scores for five subjective

symptoms (lower abdominal pain, lumbago, defecation pain, dyspareunia and pain on internal examination) and two objective signs (induration of pouch of Douglas and limited uterine mobility) each scored on a 5-point scale (0 = none to 4 = severe)²¹ or according to five categories (marked improvement, moderate improvement, slight improvement, no change, or worse).

Higher scores represent more severe disease and reductions in scores during treatment represent improvements^{19,20}. For the determination of EAPP using a 100mm VAS in women with endometriosis, a change of approximately 10mm was determined to be the minimal clinically important difference (published as an abstract)³⁴. Secondary efficacy parameters included: Biberoglu and Behrman (B&B) scale scores assessing the severity of symptoms (pelvic pain, dysmenorrhoea and dyspareunia) and signs (pelvic tenderness and induration); Clinical Global Impressions (CGI) scale scores; and health-related quality of life (HR-QOL) using the Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire.

dosage comparisons

A randomized, open-label, multicentre study in Germany (n = 68)³¹ and a randomized, double-blind, multicentre study in Japan (n = 187)¹⁹ each compared the efficacy of oral dienogest 1, 2 and 4mg/day for 24 weeks in the treatment of patients with endometriosis. Dienogest was administered once daily in the German study and in two divided daily doses in the Japanese study. Some data were obtained from the Japanese drug interview form¹³. The 1mg/day arm of the German study was discontinued prematurely after the first four patients were enrolled, owing to unacceptable irregular menstrual bleeding in all four patients; therefore, only the 2 (n = 29) and 4mg/day (n = 35) treatment arms were formally assessed³¹. After 24 weeks of treatment, the severity of endometriosis in the full analysis set (all randomized patients receiving at least one dose of study medication and with at least one post-dose observation) had improved from baseline in both dosage groups. The mean rAFS severity scores at 24 weeks were significantly (p < 0.001) lower than at baseline with both dienogest 2 mg (3.6 vs 11.4) and 4mg (3.9 vs 9.7), with no significant difference between the two treatment groups³¹. At 24 weeks, dienogest 2 or 4 mg/day were associated with reductions from baseline in the proportions of patients experiencing dyspareunia (p < 0.05), dysmenorrhoea (p < 0.05), premenstrual pain (p < 0.05), diffuse pelvic pain (p < 0.05 except for di-

enogest 2mg/day) or pain during examination³¹. For instance, 6.9% and 5.7% of patients on dienogest 2 or 4 mg/day had dyspareunia at 24 weeks compared with 51.7% and 57.1% at baseline³¹. Based on this dose-ranging study, oral dienogest 2mg once daily was recommended in Europe as the optimal dosage for the treatment of endometriosis³¹.

In the Japanese study, the proportions of patients in the per-protocol population treated with oral dienogest 1 (n = 58), 2 (n = 57) or 4 (n = 56) mg/day who showed marked or moderate improvement (reduction) in the total symptom/sign score at 24 weeks compared with baseline were 63.8%, 66.7% and 73.2%, respectively^{13,19}. There was no statistically significant dose-response relationship for this parameter. However, a dose-response relationship ($p < 0.001$) was observed for the reductions in serum estradiol; the mean serum levels from week 8 to the end of treatment with dienogest 1, 2 or 4 mg/day were 310, 137 and 96 pmol/L, respectively, compared with respective baseline levels (estimated from a graph) of 337, 312 and 275 pmol/L^{13,19}. On the basis of the reductions in serum estradiol levels, the 2mg/day dosage (administered in two divided doses) was recommended as the optimal dosage in Japan¹⁹. The efficacy of oral dienogest 2mg once daily in the treatment of EAPP was compared with that of placebo in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, 12-week study in 198 adult patients (full analysis set), aged 18–45 years, with laparoscopically confirmed endometriosis, of whom approximately 70% had stage III or IV disease¹⁸. EAPP was reduced from baseline significantly ($p = 0.00165$) more with dienogest (n = 102) than with placebo (n = 96) at 12 weeks. The benefits with dienogest compared with placebo related to the mean reduction in VAS score (-27.4 vs -15.1 mm; $p < 0.0001$) rather than to any change in supportive analgesic medication (-4.4 vs -3.7 tablets/28 days; between-group difference not significant), which was modest at baseline¹⁸. The efficacy of oral dienogest 2mg/day in the treatment of endometriosis has been shown in randomized, double-blind²¹ or open-label^{23,32}, multicentre, controlled trials of 16³² or 24^{21,23} weeks duration to be no less than that of intramuscular depot leuprorelin²³ and not significantly different from those of intranasal buserelin²¹ and intramuscular depot triptorelin³². The long-term efficacy of oral dienogest 2mg/day in the treatment of endometriosis has been assessed in a 52-week non-comparative, multicentre study (n = 135)²⁰ conducted in Japan and in a 1-year open-label extension³³ (pub-

lished as an abstract) of the 12-week placebo-controlled trial discussed before. Of the evaluable patients at each timepoint receiving oral dienogest 1mg twice daily in the Japanese study, 72.5% (95 of 131) experienced marked or moderate improvement in the global efficacy rating at 24 weeks, while 90.6% (106 of 117) experienced marked or moderate improvement at 52 weeks²⁰. Mean changes in abdominal pain and lumbago scores assessed by VAS were -22.5mm and -16.5mm at 24 weeks and -28.4mm and -19.8mm at 52 weeks. The proportion of patients with $\geq 25\%$ shrinkage of chocolate cysts increased from 76.9% at 24 weeks to 84.7% at 52 weeks²⁰. Dienogest treatment improved HRQOL measured using the SF-36 questionnaire, as exemplified by the bodily pain subscale score which increased (improved) from 46.5 at baseline to 70.15 at 24 weeks and 74.67 at 52 weeks. At the end of treatment, approximately 89% of patients stated that they would prefer or would certainly be willing to use dienogest again²⁰. At the completion of the 12-week, placebo-controlled trial, 168 women entered the open-label extension in which they received oral dienogest 2mg once daily for an additional year (overall duration of treatment of up to 65 weeks); 152 women completed the extension study³³. The mean EAPP VAS score decreased from 56.9 at the baseline of the placebo-controlled trial to 11.5 at the end of the open-label extension study.

tolerability

Data on the tolerability of dienogest in the treatment of endometriosis are derived from the clinical trials reviewed in section 4 and pooled analyses of recent trials reported in the summary of product characteristics¹⁷ and public assessment report¹⁴ for dienogest. Dienogest, as with other progestogens, causes endometrial regression with continuous use, leading to abnormal menstrual bleeding patterns, such as spotting, irregular bleeding or amenorrhoea, in the majority of patients^{14,17,34}. However, bleeding events were not reported with a high incidence as adverse events in clinical trials. Several clinical trials monitored irregular menstrual bleeding in patients' daily diaries^{18,23,33}, which presumably resulted in under-reporting of bleeding events as discrete adverse events¹⁴. In an open-label study in nine patients treated for 16 weeks with dienogest, the irregular genital bleeding was determined to result mainly from breakthrough bleeding from the pseudodecidua, reflecting a direct progestational effect of dienogest³⁴.

dosage and administration

Dienogest was approved for the treatment of endometriosis in the EU (as Visanne®) in December 2009 under the decentralized procedure, with the Netherlands as the reference member state¹⁷. It was also recently approved in Australia (April 2010; as Visanne®)⁴¹ and has been approved for this indication in Japan (as Dinagest Tab. 1 mg) since October 2007¹³. The recommended dosage of oral dienogest is 2mg once daily (two divided doses in Japan)¹³ taken at the same time each day, with or without food¹⁷. Treatment must be continuous without regard to vaginal bleeding¹⁷. Although dienogest 2mg/day induces an anovulatory state, this dosage has not been studied for contraceptive efficacy.

rationale for using dienogest in endometriosis

Suppression of ovarian function, and suppression of estrogens as a result, for extended periods of time reduces endometriosis-associated pain and results in atrophy of endometrial tissue, making hormonal therapy a commonly used treatment approach^{1,8}.

Hormonal therapies include combined oral contraceptives, progestogens (including the levonorgestrel-releasing intrauterine system), GnRH agonists (e.g. leuprorelin, buserelin, triptorelin, goserelin and nafarelin), androgens (e.g. danazol) and antiprogestogens (e.g. gestrinone)^{1,36}.

The diagnosis and treatment guidelines from the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) acknowledges that the treatment of symptomatic endometriosis can involve analgesics, hormones, surgery, assisted reproduction or a combination of these approaches⁶. The ESHRE guidelines recommend individualization of treatment using the least invasive, least expensive, effective therapy with the least risks, and considers that the hormonal therapies (combined oral contraceptives, danazol, gestrinone, medroxyprogesterone and GnRH agonists) have similar efficacy, but differ in their adverse effects and costs^{1,6}. The guideline on the investigation and management of endometriosis from the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) provides very similar recommendations⁷. Both guidelines recommend adequate analgesia, combined oral contraceptives or progestogens as the primary medical treatments of pain presumed to be related to endometriosis without a definitive diagnosis^{6,7}.

Dienogest is a synthetic oral progestogen with unique pharmacological properties. It is rapidly ab-

sorbed, displays almost full bioavailability after oral administration and has a half-life suitable for once-daily administration without regard to food. Apart from having antagonistic activity on the androgen receptor, dienogest is highly selective for the progesterone receptor and binds to human progesterone receptors *in vitro* with an affinity only 10% that of progesterone, yet displays strong progestational effects *in vivo*.

It does not have significant androgenic effects, but instead displays antiandrogenic activity about one-third that of cyproterone¹⁴. It does not have any significant mineralocorticoid or glucocorticoid activity. Dienogest 2mg/day inhibits ovulation and produces a hypoestrogenic and hyperprogestational endocrine environment, yet it only moderately suppresses estradiol levels. The exact mechanism of action of dienogest is not certain. While alteration of the endocrine environment to cause atrophy of endometriotic lesions is generally considered to be the primary action of dienogest, it has been shown to have direct antiproliferative activity on endometrial cells *in vitro* and *in vivo*, and this action appears to be independent of progesterone receptors.

Dienogest has also shown inhibitory activity on various components of the inflammatory response, as well as inhibiting angiogenesis. Oral dienogest 2mg once daily for 12 weeks was shown to be significantly better than placebo in reducing pelvic pain in patients with endometriosis in a double-blind trial and in trials comparing oral dienogest 2mg/day for 16 or 24 weeks with GnRH agonists that are commonly used in the treatment of endometriosis, dienogest was noninferior to depot leuprorelin in reducing pelvic pain and was not significantly different from intranasal buserelin and depot triptorelin in improving combined symptoms/signs scores or rAFS staging scores, respectively. Dienogest was generally well tolerated in clinical trials, with <5% of patients discontinuing therapy as a result of adverse events (section 5). The most common adverse drug reactions were headache, breast discomfort, depressed mood and acne. There were few serious adverse events that were considered to be related to dienogest therapy.

Considering that combined oral contraceptives and progestogens (particularly medroxyprogesterone and norethisterone) are used more commonly than GnRH agonists for the medical treatment of endometriosis in many regions, head-to-head comparative trials between dienogest and these agents, along with associated well designed cost-utility analyses,

would seem to be essential to clearly define the place of dienogest in the treatment of endometriosis.

conclusion

In conclusion, oral dienogest was significantly more effective than placebo in reducing pelvic pain associated with endometriosis. The efficacy of dienogest in improving the symptoms/signs or rAFS staging scores of endometriosis was noninferior to that of leuprorelin and not significantly different from those of buserelin and triptorelin. Dienogest appeared to have few-

er hypoestrogenic adverse effects than the GnRH agonists, and, in particular, did not produce clinically significant reductions in bone mineral density. Dienogest was not considered to be associated with significant androgenic effects and was generally well tolerated. The efficacy and tolerability of dienogest were sustained during long-term therapy for more than 1 year. Therefore, oral dienogest 2mg/day offers an effective, generally well tolerated therapeutic option for the long-term treatment of endometriosis.

references

- Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2389–98.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268–79.
- European network on endometriosis [online]. Available from URL: <http://www.endonetwork.eu/> [Accessed 2010 Oct 1]
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007 Aug;28(5):521–74. Epub 2007 Jul 19.
- Yutaka Osuga, Kaori Koga, Yasushi Hirota, Testuya Hirata, Osamu Yoshino, Yuji Taketani. Lymphocytes in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun 24. [Epub ahead of print]
- European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis (online update 2007 Jun) [online].
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis (Green-top guideline no. 24). 2006 Oct [online].
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009; 69 (6): 649–75.
- Paul L. McCormack. Dienogest: A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs* 2010; 70 (16): 2073–2088.
- Köhler G, Göretzlehner G, Amon I. Therapy of endometriosis with dienogest [in German]. *Zentralbl Gynakol* 1987; 109 (12): 795–801.
- Foster RH, Wilde MI. *Dienogest*. *Drugs* 1998 Nov; 56 (5): 825–33; discussion 834–5.
- Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008 Feb; 73 (2): 222–31.
- Mochida Pharmaceutical Co. Ltd. Drug interview form: DINagest Tab. 1 mg (dienogest film-coated tablets) for the treatment of endometriosis. 2007 Dec, 1–82.
- Medicines Evaluation Board (Netherlands). Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands: Visanne (dienogest), tablets, 2mg. 2010 Mar [online].
- Moore C, Carol W, Gärser T, et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Investig* 1999; 18 (4): 271–8.
- Klipping C, Duijkers I, Faustmann S, et al. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest [abstract no. P-304]. *Fertil Steril* 2010 Sep; 94 (4 Suppl. 1): S181
- Medicines Evaluation Board (Netherlands). Visanne® (dienogest 2mg tablet): summary of product characteristics [online].
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Aug; 151 (2): 193–8.

19. Momoeda M, Taketani Y. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis [in Japanese]. *J Pharmacol Ther* 2007; 35: 769–83.
20. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 Dec; 35 (6): 1069–76.
21. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis: a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009 Mar; 91 (3): 675–81.
22. Schindler AE, Christensen B, Henkela A, et al. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2006 Jan; 22 (1): 9–17.
23. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010 Mar; 25 (3): 633–41.
24. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998 Feb; 138 (2): 216–26.
25. Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *MolHumReprod* 2009 Oct; 15 (10): 693–701.
26. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999 Dec 10; 386 (1): 33–40.
27. Katayama H, Katayama T, Uematsu K, et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod. Epub* 2010 Sep 2.
28. Köhler G, Lembke S, Brachmann K, et al. Behavior of parameters of liver metabolism in intermediate-term use of the gestagen dienogest in the treatment of endometriosis [in German]. *Zentralbl Gynakol* 1989; 111 (12): 807–10.
29. Köhler G, Göretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68 (7): 633–5.
30. Nikschick S, Köhler G, Männchen E. Carbohydrate metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Exp Clin Endocrinol* 1989 Sep; 94 (1–2): 211–4.
31. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 Jan; 108 (1): 21–5.
32. Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002 Apr; 77 (4): 684–92.
33. Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Long-term experience with dienogest for the treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study [abstract no. O835]. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 107 Suppl. 2: S332.
34. Irahara M, Harada T, Momoeda M, et al. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007; 6 (4): 223–8.
35. Australian Government: Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Advisory Committee on Prescription Medicines 269th meeting recommendations. 2010 Apr [online].
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008 Nov; 90 Suppl. 3: S260–9.

Οφέλη από τη Χρήση των Αντισυλληπτικών Δισκίων: Θεραπεία και Πρόληψη

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΑΓΟΡΑΣΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Δ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ Α.Π.Θ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα αποτελούν την πλέον αξιόπιστη μορφή αντισύλληψης και η χρήση τους έχει διάφορα οφέλη που δεν σχετίζονται με την αντισυλληπτική τους δράση. Η ελάττωση τόσο της δόσης του οιστρογόνου όσο και του προγεσταγόνου, την τελευταία δεκαετία, έχει οδηγήσει σε μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση τους, καθώς και των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα. Ενώ στο παρελθόν η χρήση τους περιοριζόταν σε γυναίκες ηλικίας έως 35 ετών, εφόσον κάπνιζαν, και 40 ετών για τις μη καπνίστριες, εδώ και 12 χρόνια έχουν αρθεί όλοι οι περιορισμοί που αφορούν την ηλικία για τις υγιείς γυναίκες που δεν καπνίζουν. Κατά συνέπεια, τα αντισυλληπτικά δισκία μπορούν να χορηγούνται σε αυτές τις γυναίκες μέχρι την εμμηνόπαυση.¹ Επιπρόσθετα, το 2009 κυκλοφόρησε το πρώτο αντισυλληπτικό χάπι που απελευθερώνει φυσική οιστραδιόλη (Qlaira), την ίδια ορμόνη που παράγεται τακτικά από τις ωοθήκες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μετά από δεκαετίες χρήσης αιθινυλοιστραδιόλης, το χάπι αυτό (βαλεριανική οιστραδιόλη και διενογέστη) αποτελεί μια πραγματική επανάσταση στον τομέα της ορμονικής αντισύλληψης και καθιερώνει μια νέα κατηγορία στα αντισυλληπτικά χάπια συνδυασμού².

ΟΦΕΛΗ ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ

ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

Τα αντισυλληπτικά δισκία εκτός από τη ρύθμιση του εμμηνορρυσιακού κύκλου και την υψηλή αποτελεσματικότητά τους στην αντισύλληψη χρησιμοποιούνται τόσο για τη θεραπεία όσο και για τα μη αντισυλληπτικά τους οφέλη στις παρακάτω καταστάσεις¹:

1. Διαταραχές που σχετίζονται με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο

- Μηνορραγία
- Δυσμηνόρροια
- Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο

2. Υπερανδρογοναιμία

- Ακμή
- Δασυτριχισμός

3. Γυναικολογικές διαταραχές

- Αιμορραγία λόγω ινομυωμάτων
- Πυελικό άλγος λόγω ενδομητρίωσης
- Εμφάνιση ωοθηκικών κύστεων

4. Ελάττωση του κινδύνου για γυναικολογικούς καρκίνους

ΜΗΝΟΡΡΑΓΙΑ

Τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα που περιέχουν 30–35μg αιθινυλικής οιστραδιόλης ρυθμίζουν την αιμορραγία ελαττώνοντας τη ροή του αίματος. Η μείωση, όμως, της δόσης της αιθινυλικής οιστραδιόλης σε 20μg ανά δισκίο δε φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική στη μείωση της αιμορραγίας. Η μηνορραγία μπορεί να ρυθμιστεί με τη χορήγηση των αντισυλληπτικών δισκίων με 30–35μg αιθινυλικής οιστραδιόλης είτε σε κυκλικό (με αιμόρροια εκ διακοπής κάθε μήνα) ή συνεχές (χωρίς αιμόρροια) σχήμα.

Η οξεία μέτρια ή βαριά αιμορραγία μπορεί να υποχωρήσει μέσα σε 48 ώρες, εφόσον χορηγηθούν υψηλές δόσεις αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα σε δόση 2–4 φορές ημερησίως. Το σχήμα αυτό μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματικό όσο η χορήγηση μόνο οιστρογόνων από το στόμα, δεδομένου ότι το προγεσταγόνο που περιέχουν τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα αναστέλλει τη σύνθεση των υποδοχέων των οιστρογόνων και αυξάνει την αφυδρογόνωση της οιστραδιόλης, με αποτέλεσμα την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού του ενδομητρίου, ο οποίος επιφέρει τη σύγκλιση των τριχοειδών των σπειροειδών αρτηριδίων.

Σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, ο συνδυασμός βαλεριανικής οιστραδιόλης και διενογέστης έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση της έντονης και παρατεταμένης

αιμορραγίας και έχει λάβει ένδειξη για αυτή τη διαταραχή. Ιστορικά, ενώ είναι γνωστό πως τα αντισυλληπτικά χάπια συνδυασμού μειώνουν την απώλεια αίματος στις γυναίκες που υποφέρουν από μηνορραγία σε ένα ποσοστό 40–50% παρόλα αυτά, κανένα έως τώρα δεν είχε καταφέρει να λάβει τη σχετική ένδειξη.³

Συγκεκριμένα, το χάπι E2V/DNG επιτυγχάνει σημαντική, ραγδαία και διατηρήσιμη μείωση της μηνορραγίας κατά 76,2% μετά τον πρώτο κύκλο ενώ η απώλεια αίματος μειώνεται κατά 88% μετά από 6 κύκλους.⁴ Επιπλέον, βελτιώνει σημαντικά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης, και επιδρά θετικά στην ποιότητα ζωής των πασχόντων γυναικών (εργασία, καθημερινές δραστηριότητες).^{4,5}

ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ

Τα αποτελέσματα ανασκόπησης τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αντισυλληπτικά δισκία για την αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας έδειξαν ότι τα αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν προγεσταγόνα τρίτης γενεάς (δεσογεστρέλη και γεστοδέννη) θα μπορούσαν να είναι πιο αποτελεσματικά από εκείνα που περιέχουν προγεσταγόνα πρώτης και δεύτερης γενεάς (νοργεστρέλη, λεβονοργεστρέλη, νορεθιστερόνη).⁶ Επιπλέον, τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης, όπως και εκείνα τυχαιοποιημένων μελετών, έχουν δείξει ότι ακόμη και τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα με πολύ χαμηλή δόση οιστρογόνου ή εκείνα με τα νεότερα προγεσταγόνα (δροσπιρενόνη) είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία της δυσμηνόρροιας.⁷ Κατά συνέπεια, οποιοδήποτε αντισυλληπτικό από το στόμα μπορεί να είναι αποτελεσματικό όταν χορηγείται για το σκοπό αυτό. Η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα στην αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας μπορεί να ερμηνευθεί ως εξής: τα συνθετικά προγεσταγόνα που περιέχουν τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα ελαττώνουν βαθμιαία το πάχος του ενδομητρίου με αποτέλεσμα την ελάττωση των συγκεντρώσεων του αραχιδονικού οξέος. Συνεπώς, τα δισκία αυτά εκτός από την ελάττωση της εμμηνορρυσίας, προκαλούν και ελάττωση των συσπάσεων του ενδομητρίου, ελαττώνοντας τη δυσμηνόρροια.⁸

Η αποτελεσματικότητα του νέου αντισυλληπτικού χαπιού με βαλεριανική οιστραδιόλη και διενογέστη στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας αποτελεί αντικείμενο τρέχουσας κλινικής μελέτης (CALM). Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων αναμένεται το 2012.

ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των αρχικών μελετών δεν έδειξαν ότι τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα υπερτερούν έναντι των placebo για τη θεραπεία του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου, τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης υποδηλώνουν ότι τα αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν δροσπιρενόνη καθώς και η χρήση 24 δισκίων, αντί για 21, είναι πιο αποτελεσματικά για τη συμπτωματική ανακούφιση των γυναικών με προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο.⁹

ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ

Η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων ελαττώνει τα επίπεδα των ανδρογόνων με τους εξής μηχανισμούς¹⁰:

- Αναστολή της έκκρισης της ωχρινότροπου ορμόνης (LH) από την υπόφυση.
- Διέγερση της ηπατικής παραγωγής της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και, κατά συνέπεια, αύξηση της δέσμευσης των ανδρογόνων στον ορό και ελάττωση των επιπέδων των ελεύθερων ανδρογόνων.
- Μικρή ελάττωση της επινεφριδιακής παραγωγής ανδρογόνων και μέτρια αναστολή της δέσμευσης των ανδρογόνων στον υποδοχέα τους.

Τα συνήθη προγεσταγόνα στα αντισυλληπτικά δισκία περιλαμβάνουν τη νορεθινδρόνη, την οξική νορεθινδρόνη, τη νορεθιστερόνη, τη νορεθινοδρέλη, τη διοξική αιθινοδιόλη, τη νοργεστρέλη και τη λεβονοργεστρέλη. Τρία νεότερα προγεσταγόνα (τρίτης γενεάς), τα οποία είναι παράγωγα της λεβονοργεστρέλης, είναι η δεσογεστρέλη, η γεστοδέννη και η νοργεστιμάτη, προγεσταγόνα που έχουν λιγότερη ανδρογόνο δραστηριότητα από τα άλλα προγεσταγόνα, αλλά, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο. Η διενογέστη είναι ένα σύγχρονο προγεσταγόνο με καλό προφίλ ασφάλειας και έντονη αντιανδρογόνο δράση που φθάνει στο 40% αυτής της οξικής κυπροτερόνης.¹¹ Το πιο νέο προγεσταγόνο που είναι διαθέσιμο είναι η δροσπιρενόνη, παράγωγο της σπιρονολακτόνης, που έχει τόσο αντιαλατοκορτικοειδική, όσο και αντιανδρογόνο δράση.

ΑΚΜΗ

Τα αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν προγεσταγόνα με αντιανδρογόνο δράση μπορούν να χορηγηθούν ως θεραπεία για αντιμετώπιση της ακμής στις γυναίκες στη βάση του παθογενετικού μηχανισμού της οποίας ευρίσκεται η ανδρογόνος δράση στο δέρμα και τα εξαρτήματά του. Τα αντισυλληπτικά αυτά ως προγεσταγόνο έχουν την οξική κυπροτερόνη, διενογέστη ή δροσπιρενόνη.

ΑΙΜΟΡΡΟΙΕΣ ΛΟΓΩ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΩΝ

Παρά το γεγονός ότι στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα αντισυλληπτικά δισκία αντενδείκνυνται σε ινομυώματα της μήτρας, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι ορισμένες γυναίκες με μεγάλη απώλεια αίματος, που αποδίδεται σε ινομυώματα, μπορούν να ωφεληθούν από τη θεραπεία αυτή. Το γεγονός αυτό, όπως και δεδομένα ότι τα αντισυλληπτικά δισκία σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ινομυωμάτων και ύφεση των συμπτωμάτων από άλλες γυναικολογικές παθήσεις, υποδηλώνουν ότι τα δισκία αυτά θα μπορούσαν να χορηγηθούν πριν από οποιαδήποτε παρεμβατική αντιμετώπιση.¹²

ΠΥΕΛΙΚΟ ΑΛΓΟΣ ΛΟΓΩ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα προκαλούν φθαρτοποίηση και επακόλουθη σχετική ατροφία του ενδομητρίου, κάτι που μπορεί να συμβεί και σε έκτοπο ενδομητρικό ιστό. Για τις περισσότερες γυναίκες με ήπιο πόνο μόνο έχει βρεθεί ότι τα αντισυλληπτικά δισκία ανακουφίζουν από τη δυσμηνόρροια. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα, όσον αφορά την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, είναι αντικρουόμενα. Επίσης, δεν έχει ξεκαθαριστεί ποιο σχήμα (κυκλικό ή συνεχές) είναι το πιο αποτελεσματικό. Προτείνεται, πάντως, η έναρξη με κυκλικό σχήμα και επί μη ανταπόκρισης στη θεραπεία η μετάβαση σε συνεχές σχήμα.¹³

Το νεότερο αντισυλληπτικό που περιέχει βαλεριανική οιστραδιόλη και διενογέστη φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό για τις περιπτώσεις που ο ιατρός χορηγεί αντισυλληπτικά στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης. Η αποτελεσματικότητα του έναντι των υπολοίπων αντισυλληπτικών συνδέεται με το ειδικό του προγεσταγόνο (διενογέστη) που έχει αποδειχθεί να αντιμετωπίζει εξαιρετικά τα συμπτώματα αλλά και την επιδείνωση της ενδομητρίωσης. Η διενογέστη κατέχει την ισχυρότερη δράση ενδομητρικού μετασχηματισμού σε σύγκριση με όλα τα άλλα προγεσταγόνα (διυδρογεστερόνη, νορεθιστερόνη, οξική μεδροξυπρογεστερόνη) Ως αποτέλεσμα, δρα αντιμυτωτικά στο ενδομήτριο μην επιτρέποντας την ανάπτυξη του η οποία επιδεινώνει τα συμπτώματα της πάθησης.^{14,15}

Η διενογέστη στα 2 mg ως μονοθεραπεία per os κυκλοφορεί ήδη σε κάποιες Ευρωπαϊκές χώρες ενώ αναμένεται σύντομα και στην Ελλάδα.

ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ

Τα αντισυλληπτικά δισκία έχουν συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για ορισμένους τύπους γυναικολογικού καρκίνου και ελάττωση για άλλους τύπους. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι τα δισκία δε σχετίζονται με συνολικό αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, γεγονός που καταδείχθηκε από τα αποτελέσματα μελέτης στο Ηνωμένο Βασίλειο στην οποία συμμετείχαν περίπου 50000 γυναίκες, οι οποίες παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα περίπου 24 ετών.¹⁶ Οι κίνδυνοι για καρκίνο του παχέος εντέρου, καρκίνο της μήτρας και καρκίνο των ωοθηκών ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στις γυναίκες που λάμβαναν τα δισκία, συγκριτικά με εκείνες που δεν έλαβαν ποτέ. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες των γυναικών, αλλά παρατηρήθηκε σημαντική τάση για αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες που λάμβαναν τα δισκία.

Καρκίνος των ωοθηκών

Τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών έχουν σταθερά δείξει ότι η παρατεταμένη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα ελαττώνει τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών. Πρόσφατη ανάλυση 45 επιδημιολογικών μελετών από 21 χώρες έδειξε ότι λήψη οποιασδήποτε μορφής και διάρκειας αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα σχετίστηκε με σημαντική ελάττωση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών (σχετικός κίνδυνος 0,73, 95%CI 0,7–0,76).¹⁷ Είναι αξιοσημείωτο ότι η προστατευτική δράση της χρήσης των αντισυλληπτικών δισκίων παρέμεινε για τριάντα χρόνια ύστερα από τη διακοπή τους. Τα αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα με χαμηλή δόση οιστρογόνου είναι εξίσου αποτελεσματικά με τα αντισυλληπτικά δισκία με υψηλότερες δόσεις (30–35μg) αιθινυλικής οιστραδιόλης.

Καρκίνος του ενδομητρίου

Η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα φαίνεται ότι ελαττώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου κατά 50–80%. Οι γυναίκες που έλαβαν αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα για χρονικό διάστημα τουλάχιστον δώδεκα μηνών εμφάνισαν σχετικό κίνδυνο 0,6 για καρκίνο του ενδομητρίου (95% CI 0,3–0,9) συγκριτικά με τις μη χρήστριες. Η προστατευτική δράση των αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα παρέμεινε για τουλάχιστον 15 χρόνια ύστερα από τη διακοπή της χρήσης τους. Το όφελος αυτό φαίνεται να αποδίδεται στη δράση του προγεσταγόνου, το οποίο καταστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου.¹⁸

Καρκίνος του μαστού

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού είναι αντικρουόμενα. Τα αποτελέσματα από τις τρεις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση ανάμεσα στα αντισυλληπτικά δισκία και τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού, για παράδειγμα, σε μία από αυτές τις μελέτες ήταν 1,0 (95% CI 0,8–1,2) και 0,9 (95% CI 0,8–1,2) για τις χρήστριες και τις πρώην χρήστριες, αντίστοιχα.¹⁹ Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης έδειξαν μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου 1,07 σε χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων από το στόμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη έχει δεχθεί αρκετή κριτική δεδομένου ότι, αφενός αυτή η μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου αντιπροσωπεύει πολύ μικρή αύξηση του συνολικού κινδύνου για καρκίνο και, αφετέρου, οι γυναίκες δεν παρακολούθηθηκαν για αρκετό χρονικό διάστημα για να εξαχθούν συμπεράσματα για τις μακροχρόνιες δράσεις των αντισυλληπτικών δισκίων.²⁰

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Όσον αφορά στον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία από το στόμα φαίνεται να είναι αυξημένος. Τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης 28 μελετών, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν >12.000 γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου έδειξαν ότι ο κίνδυνος αυξανόταν όσο παρατεινόταν η διάρ-

κεια χρήσης των αντισυλληπτικών δισκίων.²¹ Η ανάλυση των αποτελεσμάτων από 24 επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν >16.500 γυναίκες, έδειξε ότι ο κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου αυξανόταν με την παρατεταμένη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων (σχετικός κίνδυνος για χρήση ≥ 5 έτη: 1,9, 95%CI 1,69–2,13). Τονίζεται ότι ο κίνδυνος ελαττωνόταν ύστερα από τη διακοπή της χρήσης τους, και γινόταν παρόμοιος με εκείνον των μη χρηστριών ύστερα από 10 έτη.²²

Παραμένει αδιευκρίνιστο το γεγονός εάν η συσχέτιση ανάμεσα στη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων και στον καρκίνο τραχήλου είναι αιτιολογική, δεδομένου ότι η λήψη των δισκίων έχει, επίσης, συσχετιστεί με την έκθεση στον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), που αποτελεί γνωστό αίτιο καρκίνου του τραχήλου. Αξίζει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών δείχνουν ότι οι HPV (-) χρήστριες δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο τραχήλου. Είναι εύδηλο το ότι η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων συνδέεται συνήθως με εντονότερη σεξουαλική δραστηριότητα, γεγονός το οποίο με την σειρά του αυξάνει τις πιθανότητες προσβολής από τον ιό των θηλωμάτων. Από την άλλη πλευρά, ο μηχανισμός με τον οποίο ερμηνεύεται ο αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του τραχήλου σε HPV (+) χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων θα μπορούσε να σχετίζεται με τον μεταβολίτη της οιστραδιόλης, την 16α-OH-οιστρόνη, που δρα μαζί με τον ογκογόνο HPV για την προαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.^{23,24}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Petitti, DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349:1443.
2. Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Römer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1): 57–62
3. ACOG bulletin practice, *Obstet Gynecol* 2010; 115:206–208)
4. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. An oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest is effective for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic pathology: a pooled analysis (abstract and poster presented at the 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility: 2010, Nov 4–7, Berlin).
5. Radoslaw Wasiak, Anna Filonenko, Ian Fraser, James Ryan, Joern Hanusch, Donald E. Stull Impact of estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG) on work productivity and activities of daily living impairment in European/Australian women with heavy and/or prolonged menstrual bleeding (HPMB) (abstract and poster presented at the 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility: 2010, Nov 4–7, Berlin).

6. Wong, CL, Farquhar, C, Roberts, H, Proctor, M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;:CD002120.
7. Davis, AR, Westhoff, C, O'Connell, K, Gallagher, N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106:97.
8. Callejo, J, Díaz, J, Ruiz, A, García, RM. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol and 150 microg desogestrel on dysmenorrhea. *Contraception* 2003; 68:183.
9. Lopez, LM, Kaptein, AA, Helmerhorst, FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;:CD006586.
10. Koulouri, O, Conway, GS. Management of hirsutism. *BMJ* 2009; 338:b847.
11. Oettel M, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4 (Suppl.1):2–13
12. Wise, LA, Palmer, JR, Harlow, BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 113.
13. Kennedy, S, Bergqvist, A, Chapron, C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698.
14. Okada H, et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stroma cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001;7(4):341–7
15. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010.
16. Hannaford, PC, Selvaraj, S, Elliott, AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335:651.
17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral, V, Doll, R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
18. Vessey, M, Painter, R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385.
19. Marchbanks, PA, McDonald, JA, Wilson, HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025.
20. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347:1713.
21. Smith, JS, Green, J, Berrington de Gonzalez, A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159.
22. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, Cancer, Appleby, P, Beral, V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16, 573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609.
23. Moreno, V, Bosch, FX, Muñoz, N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085.
24. de Villiers, EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:705.

Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της Ενδομητρίωσης

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Λ. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ενδομητρίωσικός ιστός παρά το ότι εμφανίζει ιστολογικές και βιοχημικές διαφορές από το φυσιολογικό ενδομήτριο ανταποκρίνεται στις στεροειδείς ορμόνες με παρόμοιο τρόπο. Η κλασική φαρμακευτική θεραπεία έχει ως στόχο την παρεμπόδιση της διέγερσης και της επόμενης αιμορραγίας του ενδομητρίωσικού ιστού.

Η ενδομητρίωση εκτός από οιστρογονοεξαρτώμενη είναι και χρόνια φλεγμονώδης νόσος (*Giudice L. N Engl J Med 2010*). Η ριζική χειρουργική θεραπεία δεν είναι αποδεκτή από τις περισσότερες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση, τις περισσότερες φορές έχει ως αποτέλεσμα μερική μόνο ανακούφιση των συμπτωμάτων και εμφάνιση υποτροπών, γεγονότα που κάνουν επιτακτική την ανάγκη για μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή όπως και σε όλες τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους (*Vercellini P et al, Hum Reprod Update, 2009 & Vercellini P et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009*)

Practice Committee of the ASRM, 2008

«... endometriosis should be viewed as a chronic disease that requires a life-long management plan with the goal of maximizing the use of medical treatment and avoiding repeated surgical procedures».

Πολλές μελέτες σχετικά με νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, και ιδιαίτερα αν αυτές επικορηνούνται από φαρμακευτικές εταιρείες, δεν δημοσιεύονται λόγω προβλημάτων στην αποτελεσματικότητα ή/και στην ασφάλεια του φαρμάκου (*Guo SW et al, Hum Reprod, 2009*).

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Ανακούφιση από τα συμπτώματα.
2. Βελτίωση της γονιμότητας.

Αρχές φαρμακευτικής θεραπείας της ενδομητρίωσης

- Θεωρητικά θα ήταν προτιμότερη μια θεραπεία που θα εκρίζωνε την νόσο από μία που απλώς θα ανακούφιζε από τα συμπτώματα.
- Πρόβλημα: «Endometriosis appears to originate from intrauterine endometrium, and the receptor pattern and the biologic behaviour of the 2 mucosae are substantially similar» (*Noel JC et al, Fertil Steril, 2010*)
- Όλες οι διαθέσιμες φαρμακευτικές ουσίες έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή και ατροφία του ενδομητρίου και των έκτοπων εστιών.
- Η μέχρι σήμερα φαρμακευτική αγωγή κατά της ενδομητρίωσης στηρίζεται στους ορμονικούς χειρισμούς, γεγονός που δημιουργεί και τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των οποίων και η αδυναμία σύλληψης κατά την διάρκεια της θεραπείας.
- Πολλά από τα νέα φάρμακα έχουν δοκιμασθεί μόνο σε ογκολογικούς ασθενείς και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι αποδεκτές σε τέτοιους ασθενείς δεν μπορεί να είναι αποδεκτές σε νέες γυναίκες.
- Ακόμη και φάρμακα που είναι σε ευρεία χρήση για άλλες ενδείξεις πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, λόγω της μεγάλης διάρκειας της αγωγής στην ενδομητρίωση.

«ΚΛΑΣΣΙΚΗ» ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Τεστοστερόνη & Μεθυλτεστοστερόνη (5–10mg /d) για 6 μήνες. Ανακούφιση από τα συμπτώματα: 80%. Συχνότητα κύησης: 11–16%. Υπερτρίχωση, ακμή, βράγχος φωνής, κλειτοριδομεγαλία: 20%. Επιβάρυνση του ηπατικού μεταβολισμού, αθηρωματικό λιπιδαιμικό profile (*Schweppe KW, 1984*). Σήμερα πλέον έχουν εγκαταλειφθεί.

OCS-ΨΕΥΔΟΚΥΗΣΗ

Χορήγηση χωρίς διακοπή αντισυλληπτικών δισκίων (μονοφασικών) για 6–12 μήνες. Προσθήκη επιπλέον οιστρογόνου για 1 εβδομάδα σε περίπτωση αιμορραγίας εκ διαφυγής. Φθαρτοποίηση του ενδομητριοσικού ιστού. Συχνότητα κύησης: 40–50%. Μεταβολικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως λόγω της αυξημένης μηνιαίας δόσης οιστρογόνου, μόνο με τα υψηλής περιεκτικότητας σε οιστρογόνο (*Olive DL, Semin Reprod Med, 2003 & Vercellini et al, Fertil Steril, 2002*)

ΠΡΟΓΕΣΤΑΓΟΝΑ

MPA: 30 mg/d p.o ή 150 mg i.m. / 3 μήνες. Megestrol acetate: 40 mg/d. Προκαλούν φθαρτοποίηση και ατροφία του ενδομητριοσικού ιστού και καταστολή των matrix metalloproteinases (*Olive DL, Semin Reprod Med, 2003*). Ανακούφιση από τα συμπτώματα: 50–94%. Σε προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη δεν υπερέιχε της ομάδος του placebo στην συχνότητα κύησης μετά από θεραπεία (*Tellima S, Fertil Steril, 1988*). Ανεπιθύμητες ενέργειες: αύξηση βάρους, κατακράτηση υγρών, κατάθλιψη, αιμορραγία εκ διαφυγής (*Vercellini et al, Fertil Steril, 1997*).

iud me Levonorgestrel

Ελαττώνει την δυσμηνόρροια των γυναικών με ενδομητρίωση, λόγω της αμννόρροιας ή της ολιγομηνόρροιας που προκαλεί (*Vercellini et al, Fertil Steril, 1999*). Ελαττώνει την δυσμηνόρροια και δυσπαρέυνεια μετά από επεμβατική λαπαροσκόπηση για θεραπεία της ενδομητρίωσης (*Vercellini et al, Fertil Steril, 2003 & Lokhat et al, Hum Reprod, 2004*).

danazol

Μηχανισμός δράσης

Ισοξαζολικό παράγωγο της 17α-αιθυθυλοστεροστερόνης. Αναστέλλει τις μεσοκυκλικές αιχμές των FSH & LH. Αναστέλλει την στεροειδογένεση στο ωχρό σώμα. Η χορήγηση της έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη υπερανδρογονικού και υποοιστρογονικού περιβάλλοντος, καθώς και αμννόρροιας (*Greenblatt & Tzingounis, Fertil Steril, 1979*).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αύξηση βάρους
- Κατακράτηση υγρών
- Κόπωση
- Ακμή
- ↓ του μεγέθους των μαστών
- Σμηγματόρροια

- Υπερτρίχωση
- Βράγχος φωνής
- Ατροφική κολπίτιδα
- Εξάψεις
- Κράμπες
- ↑ CHL, ↑ LDL
- Ηπατοτοξικότητα;

Αποτελέσματα

Παρόμοια αποτελέσματα με την χορήγηση placebo για την υπογονιμότητα. Επιτυχής αντιμετώπιση των υπολοίπων συμπτωμάτων: 90%. Λαπαροσκοπική επιβεβαίωση περιορισμού της νόσου: 85%. Ποσοστό υποτροπής: 30% (*Cobellis et al, Fertil Steril, 2004*).

GnRH-αγωνιστές

Μηχανισμός δράσης

Προκαλούν αμννόρροια και προϊούσα ατροφία του ενδομητρίου, μέσω down-regulation και απευαισθητοποίησης των υποδοχέων της GnRH της υπόφυσης. Τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν: E2 < 40 pg/ml.

Αποτελέσματα

Σε πολλές καλά σχεδιασμένες μελέτες, με μεγάλο αριθμό ασθενών όπου συγκρίθηκαν διάφοροι GnRH-agonists τόσο με την Danazol, όσο και με τα προγεσταγόνα, τα αποτελέσματα δεν διέφεραν ούτε στην επίτευξη κύησης μετά την θεραπεία, ούτε στον λαπαροσκοπικά επιβεβαιωμένο περιορισμό της νόσου. Όμως οι GnRH-agonists δεν εμφανίζουν τις ανδρογονικές ανεπιθύμητες ενέργειες της Danazol (*Rock et al, Obstet Gynecol, 1993*).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ελάττωση οστικής μάζας κατά 6–8%.
 - Σε μερικές περιπτώσεις δεν επανέρχεται στην προηγούμενη κατάσταση, ενώ σε άλλες επανέρχεται μετά 2 έτη από την διακοπή (*Sagsveen et al, Cochrane Database Syst Rev, 2003*).
- Add-back treatment.
 - Προγεσταγόνο (*Gargiulo & Hornstein, Seminars Reprod Endocrinol, 1997*).
 - HRT (*Friedman & Hornstein, Fertil Steril, 1993*).
 - Tibolone (*Taskin et al, Fertil Steril, 1997*).
 - Διφωσφονικά (*Ulrich et al, Fertil Steril, 1998*).

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ

5–20% / έτος => αθροιστική συχνότητα 5ετίας=40%. Ελαχίστη ενδομητρίωση: 37% υποτροπή μετά 5ετία. Βαρεία ενδομητρίωση 74% υποτροπή μετά 5ετία

(Waller & Shaw, *Fertil Steril*, 1993). Παρόμοια συχνό-
τητα υποτροπής με όλα τα είδη της θεραπείας!

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ» ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Dienogest

Η Dienogest είναι ένα προγεσταγόνο που χρησιμοποιείται ήδη σε αντισυλληπτικά χάπια. Οι ειδικές του φαρμακολογικές ιδιότητες το καθιστούν ιδανικό για την χορήγησή του σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης, όπου το μακροχρόνιο της αγωγής επιβάλλει πέρα από την αποτελεσματικότητα του χορηγούμενου φαρμάκου να εκτιμάται ιδιαίτερα και η ασφάλεια, καθώς και η ανοχή και η συμμορφωσιμότητα των ασθενών στη λήψη του φαρμάκου.

Η διενογέστη είναι παράγωγο της 19-νογ-τεστοστερόνης αλλά με αντιαδρογονικές ιδιότητες.

Η αγωγή με 2 ή 4 mg dienogest ημερησίως οδήγησε σε ανακούφιση από τα συμπτώματα (δυσμηνόρροια, δυσπαρέυνεια, διάχυτο άλγος υπογαστρίου και προεμμηνορρυσιακό άλγος) στις πρώτες δημοσιευμένες μελέτες (dose-finding).

Συγκριτικά με τους GnRH-αγωνιστές εμφάνισε μικρότερη συχνότητα εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων όπως: εξάψεις, διαταραχές του ύπνου, ελάττωση της libido και κολπική ξηρότητα. Επίσης, σε αντίθεση με τους GnRH-αγωνιστές δεν εμφάνισε ουδεμία ελάττωση της οστικής πυκνότητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φαρμακευτική αγωγή προσφέρει στην θεραπεία των συμπτωμάτων που προκαλεί η ενδομητρίωση, αλλά ελάχιστα ή καθόλου έχει να προσφέρει στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας που οφείλεται στην ενδομητρίωση. Η αποτελεσματικότητα των κλασικών φαρμάκων είναι συγκρίσιμη.

Όσο προοδεύουμε στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου, τόσο θα μπορούμε να εισάγουμε σύγχρονες μορφές φαρμακευτικής αγωγής με την προσδοκία καλύτερων αποτελεσμάτων και λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Anti-angiogenetic agents
Cabergoline
Endostatin
Sunitinib
Thalidomide
Vascular endothelial growth factor inhibitors
Antioxidants
N-acetylcysteine
Vitamin E succinate
Aromatase inhibitors
Anastrozole
Fadrozole
Formestane
Exemestane
Letrozole
Anastrozole plus oral contraceptive
Anastrozole plus GnRH analogue
Anastrozole plus progesterone, calcitriol and rofecoxib
Letrozole plus norethindrone acetate, calcium citrate and vitamin D
COX-2 inhibitor
Celecoxib
Indomethacin
Nimesulide
Rofecoxib
Valdecoxib
GnRH antagonists
Abarelix
Cetrorelix
Histone deacetylase inhibitors
Trichostatin A
Valproic acid
Valproic acid plus retinoic acid
Immunomodulators
Acetylcholine nicotinic receptor analogue—Levamisole
Cytokines interleukin -12
Guanosine analogue—Loxoribine
Interferon- $\alpha_2\beta$
Rapamycin
Xantine analogue—Pentoxifylline
Mitogen-activated protein kinase inhibitors
FR167653
p38 inhibitor
Matrix metalloproteinases inhibitors
ONO-4817
Nuclear factor kappa B inhibitors
Caffeic acid phenethyl ester
Capsaicin
SN-50
Perossisome proliferator-activated receptor- γ (Thiazolidinediones)
Rosiglitazone
Troglitazone
Progesterone antagonists
Mifepristone (RU 486)
Onapristone
Selective PR modulators
Asoprisnil
J-956 (asoprisnil ecamate)
J-1042 (megestrolone)
Selective estrogen receptor β agonists
ERB-041
Selective estrogen receptor modulators
Fulvestrant
Raloxifene
Tamoxifen
Statins
Atorvastatin
Lovastatin
TNF blockers
Chimeric anti-TNF- α monoclonal immunoglobulin—Infliximab
TNF- α receptor-immunoglobulin fusion protein—Etanercept

Table 1 Side effects of GnRH agonists

Hot flashes (80%–90%)
Sleep disturbances (60%–90%)
Vaginal dryness (30%)
Joint pain (30%)
Breakthrough bleeding (20%–30%)
Headaches (20%–30%)
Mood change (10%)
Bone loss (decrease bone density 5%–6%)
Adverse lipid changes (increase LDL, decrease HDL)

GnRH = gonadotropin-releasing hormone.

Data from Fedele and Berlanda (2004), Olive et al. (2004), Attar and Bulun (2006), Chlouber et al. (2006), Fedele et al. (2008), Guo (2008), Panay (2008), Vercellini et al. (2009c) and Ferrero et al. (2010a).

Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2003;30:133–150

Πρόωρη εκσπερμάτιση

ΧΑΡΗΣ ΑΣΒΕΣΤΗΣ

ΑΝΔΡΟΛΟΓΟΣ – ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

Ως πρόωρη εκσπερμάτιση (Π.Ε.) ορίζεται η εκσπερμάτιση, που συμβαίνει σταθερά και κατ'επανάληψη σε ελάχιστο χρόνο μετά την διείσδυση του πέους στον κόλπο και πριν από την στιγμή που την επιθυμεί ο σύντροφος¹.

Η Αμερικάνικη Ουρολογική Εταιρεία συνιστά να τίθεται η διάγνωση της πρόωρης εκσπερμάτισης με βάση μόνο το σεξουαλικό ιστορικό τους ασθενούς, που αναφέρει μειωμένο χρόνο εκσπερμάτισης και ειδικότερα: α) Ο ασθενής να αναφέρει μικρό ή καθόλου έλεγχο της εκσπερμάτισης, β) Ο ασθενής ή η σύντροφος να αναφέρουν μειωμένη ικανοποίηση από τη σεξουαλική πράξη και γ) Ο ασθενής ή η σύντροφος να αναφέρουν έντονο άγχος λόγω της κατάστασης αυτής².

Η Π.Ε. αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλική δυσλειτουργία του άρρενα και αφορά στο 1/3 των ανδρών ηλικίας 18–59 ετών³.

Παρά την υψηλή συχνότητα εμφάνισης, οι πάσχοντες δεν αναζητούν εύκολα την ιατρική συμβουλή και την επίλυση του προβλήματος τους. Η μη παραδοχή της πάθησης πιθανότατα λόγω άρνησης ή αισθήματος ντροπής του πάσχοντος προσλαμβάνεται από την σύντροφο του ως εγωιστική ερωτική συμπεριφορά του «αρσενικού» και η σχέση μεταβάλλεται σε δυσλειτουργική⁴. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η δυσχερής επίλυση του προβλήματος διότι το ζευγάρι καταφεύγει για βοήθεια όταν η επικοινωνία ανάμεσα τους είναι ανύπαρκτη.

Η πρώτη αναφορά περιστατικού πρόωρης εκσπερμάτισης συναντάται στην Ελληνική Μυθολογία και αφορά τον θεό Ήφαιστο που καθώς προσπαθούσε να συννευρεθεί ερωτικά με την θεά Αθηνά είχε μία πρόωρη εκσπερμάτιση. Από το σπέρμα που έπεσε στη γη (Γαία), γεννήθηκε ο Ερεχθέας ο μετέπειτα πρώτος Βασιλιάς της πόλης της Αθήνας⁵.

Κλασικά η πρόωρη εκσπερμάτιση ταξινομείται σε πρωτοπαθή και σε δευτεροπαθή⁶.

Πρωτοπαθής είναι η πρόωρη εκσπερμάτιση που εμφανίζεται από τις πρώτες σεξουαλικές εμπειρίες κατά την εφηβεία. Η μορφή αυτή θεωρείται ότι είναι ένα φυλογενετικό χαρακτηριστικό το οποίο «κληρονομείται» και αποτελούσε ένα αναπαραγωγικό πλεονέκτημα στον πρωτόγονο άνδρα, διότι το «προικισμένο» με τα χαρακτηριστικά της πρόωρης εκσπερμάτισης αρσενικό, μπορούσε να γονιμοποιήσει το θηλυκό, όταν το κυρίαρχο αρσενικό της ομάδας απουσίαζε έστω και για μικρό χρονικό διάστημα από την κοινότητα.

Η δευτεροπαθής πρόωρη εκσπερμάτιση (επίκτητη) εμφανίζεται σε κάποια φάση της σεξουαλικής ζωής του άνδρα χωρίς προηγούμενα περιστατικά. Η δευτεροπαθής πρόωρη εκσπερμάτιση μπορεί να οφείλεται σε υπερθυρεοειδισμό, σε νευροπάθειες, κακώσεις της σπονδυλικής στήλης, καθώς επίσης και μετά από φλεγμονές των παραγεννητικών αδένων (προστατίτιδα).

Ο Liang και συν. σε επιδημιολογική έρευνα με δείγμα 1768 ατόμων στην Κίνα διαπίστωσαν, ότι το 26,2% των ασθενών με προστατίτιδα παρουσίαζαν ταυτόχρονα πρόωρη εκσπερμάτιση, το 15% παρουσίαζε στυτική δυσλειτουργία και το 7,7% παρουσίαζε αρχόμενες σεξουαλικές δυσλειτουργίες⁷.

Μία μικρότερης έκτασης μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Τουρκία, που αφορούσε σε 66 άνδρες διαπίστωσε πρόωρη εκσπερμάτιση στο 77,3% των ασθενών που έπασχαν από το σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους, ενώ στο 15,2% συνυπήρχε πρόωρη εκσπερμάτιση με στυτική δυσλειτουργία⁸.

Άλλη έρευνα, που αφορούσε σε 46 ασθενείς με πρόωρη εκσπερμάτιση, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μάλαξη του προστάτη αδένου και καλλιέργεια του προστατικού υγρού διαπίστωσε προστατική φλεγμονή στο 56,5% του δείγματος, και χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα στο 47,8%⁹. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από τους Shanlou και συν. σε 153 ασθενείς, ηλικίας 29–51 ετών που έπασχαν από πρό-

ωρη εκσπερμάτιση και υποβλήθηκαν σε καλλιέργεια προστατικού υγρού κατά Stamey-Meares¹⁰. Διαπιστώθηκε στο 64% του δείγματος, προστατική φλεγμονή και στο 52% χρόνια βακτηριδιακή προστατίτιδα. Παραταύτα, αποτελεί αξιοσημείωτο γεγονός, ότι η μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη PEPA (Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes), που αφορούν σε 12.133 άνδρες ηλικίας 18–70 ετών και πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του διαδικτύου στις Η.Π.Α., την Γερμανία και την Ιταλία, αγνόησε την πιθανή συσχέτιση της χρόνιας προστατίτιδος/συνδρόμου χρονίου πυελικού άλγους με την πρόωρη εκσπερμάτιση¹¹.

Τα δεδομένα που προαναφέρθηκαν, αναδεικνύουν τη σημασία της συστηματικότερης διερεύνησης της χρόνιας προστατίτιδος και του συνδρόμου χρονίου πυελικού άλγους καθώς και τον πιθανό ρόλο που μπορεί να έχουν οι παθήσεις αυτές στη σεξουαλική λειτουργία και ιδιαίτερα στην πρόωρη εκσπερμάτιση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Βασίζεται:

- στην λήψη ενός λεπτομερέστατου σεξουαλικού ιστορικού
- στην κλινική εξέταση με προσεκτικό έλεγχο των έξω γεννητικών οργάνων ιδιαιτέρως της ακροποσθίας
- εργαστηριακό έλεγχο που περιλαμβάνει γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, μέτρηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (για τους άνω των 40 ετών), TSH και Free T4, καθώς επίσης και καλλιέρ-

γεια του προστατικού υγρού για κοινά μικρόβια, μυκόπλασμα, ureoplasma, urealyticum και Chlamydia trachomatis στις δευτεροπαθείς περιπτώσεις που υποψιαζόμαστε συνυπάρχουσα προστατίτιδα. Ένα άλλο χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο είναι το ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε από τον Althof και συν¹².

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αυτή περιλαμβάνει την φαρμακευτική προσέγγιση και την ψυχοθεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να είναι:

- **A) Τοπική** με χρήση κρέμας Λιδοκαΐνης/Πριλοκαΐνης που κυκλοφορεί και στην Ελληνική αγορά, της κρέμας SS (Severance Secret) και spray με λιδοκαΐνη 9,6% που όμως κυκλοφορεί παράνομα στην αγορά χωρίς την ύπαρξη ανάλογων κλινικών μελετών.
- **B) Συστηματική**, με χορήγηση από του στόματος φαρμάκων της ομάδας των αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Η ιδιαίτερη αναφορά χρειάζεται στην δαποξετίνη που είναι το μόνο φάρμακο που έχει λάβει έγκριση με ένδειξη την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης και κυκλοφορεί σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, αλλά όχι στην Ελλάδα και τέλος την χορήγηση της Βαρδεναφίλης¹³, ενός αναστολέα της 5 φωσφοδιεστεράσης που έχει δείξει την επιμήκυνση του χρόνου εκσπερμάτισης σε κλινικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Broderick GA. Premature ejaculation: On defining and quantifying a common male sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006, 3 Suppl 4:295–302.
2. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med*, 2006 Sep;3 Suppl 4:318–23.
3. Epperly TD, Moore KE. Health issues in men: part I: Common genitourinary disorders. *Am Fam Physician* 2000,15,61,12:3657–64.
4. Perelman et al. Drivers and barriers to treatment-seeking behaviour in men with premature ejaculation. *Montreal, Canada: World Congress of Sexology;2005*.
5. **Ελληνική Μυθολογία**, Εκδοτική Αθηνών, Αθήνα, 1987.
6. Aschka et al. Sexual problems of male patients in family practice. *J Fam Pract* 2001;50:773–8.
7. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*, 2004,93,4:568–70.
8. Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl* 2005, 26,5:601–3.
9. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001, 58,2:198–202.
10. Shamlou R, El-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *Sex Med* 2006,3,1:150–4.
11. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007, 51,3:816–23; discussion 824. Epub 2006 Jul 26.
12. Althof S, Rosen R, Synonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control and distress associated with premature ejaculation. *Sex Med* 2006,3:465–75.
13. Aversa A, Pili M, Francomano D, Bruzziches R, Spera E, La Pera G, Spera G. Vardenafil in patients with life-long-Premature Ejaculation. *International Journal of Impotence Research* (2009)21, 221–227.

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΒΙΤΩΡΑΤΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια επίκτητος ανοσοβιολογική θρομβοφιλία που αναφέρεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ορισμένες κλινικές εκδηλώσεις παράλληλα με τη παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (aCL) ή και αντιπηκτικού του λύκου (LA). Συγχρόνως ανιχνεύονται αντισώματα και έναντι πρωτεϊνών που συνδέονται με φωσφολιπίδια, όπως είναι η βήτα 2 γλυκοπρωτεΐνη 1 (β2GP1), ο αιμοπεταλιακός παράγων 4 (PF4), η προθρομβίνη και η αννεξίνη V5.

Το σύνδρομο μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές στις περιπτώσεις που συνυπάρχει και με άλλα αυτόνοσα νοσήματα, κυρίως με τον ερυθηματώδη λύκο.

Η ακριβής συχνότητα του πρωτοπαθούς APS στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη. Η φυλή δεν σχετίζεται με τη συχνότητα αν και το APS έχει προτίμηση στις γυναίκες. Η συχνότητα aCL αντισωμάτων σε ασθενείς με φλεβική θρόμβωση είναι 3–7%, ενώ αυτή σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση είναι 5–46%.

Οι συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου και σε ποσοστό >20% των ασθενών είναι η φλεβική θρόμβωση, η θρομβοκυτταροπενία, η αρτηριακή θρόμβωση και οι μαιευτικές επιπλοκές. Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις είναι η αιμολυτική αναιμία, οι βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς, η στεφανιαία νόσος, ενώ πολύ σπάνια επιπλοκή αναφέρεται το καταστροφικό σύνδρομο με θρομβώσεις πολλαπλών οργάνων και θνησιμότητα που φθάνει το 50% των περιπτώσεων.

Αναφορικά με τις μαιευτικές επιπλοκές το APS θεωρείται ότι προκαλεί απώλεια του κυήματος κυρίως στο α΄ αλλά και στο β΄ τρίμηνο και δευτερευόντως πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία και πλακουντιακή ανεπάρκεια.

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται, όταν υπάρχει τουλάχιστον ένα κλινικό σύμπτωμα και η παρουσία είτε αντικαρδιολιπιδικών αντισωμάτων (IgG ή IgM) είτε/και αντιπηκτικού του λύκου.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το APS προκαλεί τις αναφερόμενες μαιευτικές επιπλοκές είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν:

- βλάβη του αγγειακού επιθηλίου με αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης, αυξημένη παραγωγή μορίων προσκόλλησης και μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης.
- αναστολή ενεργοποίησης πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη πήξη του αίματος, όπως είναι οι πρωτεΐνες C και S
- ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και
- αναστολή της δράσης της β2-GP1 που συμμετέχει στην ομαλή διείσδυση της τροφοβλάστης στο φθαρτό και της αννεξίνης που αποτελεί φυσιολογικό αναστολέα της πήξης του αίματος στον πλακούντα.

Σχετικά με τη συσχέτιση του APS με υπό ανεξήγητη στειρώση και την αποτυχία εμβρυικής εμφύτευσης και γενικά της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα πειστικά ευρήματα. Επιπλέον η θεραπευτική χορήγηση ασπιρίνης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή ανοσοσφαιρινών δεν φαίνεται να βελτιώνει το ποσοστό εγκυμοσύνης ή τα ποσοστά ζώντων νεογνών σ΄ αυτές τις περιπτώσεις.

Η θεραπεία του APS στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποσκοπεί στη βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος, ελαττώνοντας κυρίως το κίνδυνο εμβρυικής απώλειας και θρόμβωσης και λιγότερο το κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και πλακουντιακής ανεπάρκειας. Μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης και μικρής δόσης ασπιρίνης είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της απώλειας του κυήματος κατά 50%. Αυτή η συνδυασμένη θεραπεία φαίνεται να υπερτερεί της χορήγησης μόνο ασπιρίνης ή μόνο ηπαρίνης.

Οι περισσότεροι ερευνητές συστήνουν τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης. Σε ασθενείς με ιστορικό

θρόμβωσης πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θεραπευτική δόση ηπαρίνης όπως και έξι εβδομάδες μετά το τοκετό.

Η αποτελεσματικότητα της πρενδιζόνης στις κυήσεις που επιπλέκονται με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι αβέβαιη, ενώ μια πρόσφατη μελέτη δεν δείχνει μεγάλη ωφέλεια από τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geis W and Branch DW: Antiphospholipid Antibodies and Reproductive problems, *clin obstet gynecol* 2001;44(1):1–59
2. La Skin CA, Spitzer A, Clark CA, Crowthez MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J and Gent M: Low Molecular weight Heparin and aspirine for recurrent pregnancy loss: Results from the randomized controlled HepASA trial & phematol 2009;36:279–287
3. Ziakas PD, Pavlon M, Vonlgazelis M: Heparin treatment in Antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss Ameta- Analysis, *ostet gynecol* 2010;115:1256–1262
4. Van os GU, Urbanns RT, Agar C, Meijers JC, de Groot PG: Antiphospholipid diagnosis and pathophysiology, *Hamostaseologie* 2010;30(3):139–143
5. Regan AV: Antiphospholipid syndrome in pregnancy an update, *JR Coll physicians Ediuol*: 2005; 35:337–339
6. The practice committee of the American Society for reproductive medicine – Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success – *Fertil-steril* 2008;90:5 172–173
7. Caccavo D, Pallegriano NM, Lorusso F, Capotorto M, Vacca M, Vinercati A, Depalo R – Anticardiolipin antibodies loucls in women undergoing first in vitro fertilization/ embryo transfer – *human reprod* 2007;22(a): 2494–2500
8. Buckingham KL, Chamlex LW – A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility *Fertil steril* 2009;80:132–145
9. Sauer R, Rousev R, Jeyendran RS – Prevalence of antiphospholipid antibodies among women with experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure – *fertile steril* 2010;93:2441-2443
10. Vlachoyiannopoulos PG and Routsias JG – A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome – *j of autoimmunity* 2010;35: 248–255
11. Asherson RA – the catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome – *Autoimmune Rev* 2006; 6:64–67
12. Vlachoyiannopoulos PG, Samarkos M, Sikara M, Tsiligros P – Antiphospholipid antibodies: laboratory and pathogenetic aspects – *Grit Rev Clin Lab Sci* 2007;44:271–338
13. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I – guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome – *Br J Haematol* 2000; 109:704–715
14. Blank M, Shoenfeld Y – Antiphospholipid antibody – Mediated Reproductive failure in Antiphospholipid syndrome – *Clin Rev Allerg immunol* 2010;38:141–147
15. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M – Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment – *obstet gynecol* 2002;100:408–413

Λαπαροσκοπική Αντιμετώπιση της Ενδομητρίωσης

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Φ. ΓΚΡΙΜΠΙΖΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ

Ως ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται η παρουσία ενδομητρίου σε έκτοπη θέση εκτός της μήτρας. Η παρουσία ενδομητρίου σε έκτοπη θέση στο μυομήτριο χαρακτηρίζεται ως αδενομύωση. Ανάλογα με την θέση εμφύτευσης και το «βάθος» διήθησης διακρίνουμε τις ακόλουθες τρεις μορφές: (1) την περιτοναϊκή ενδομητρίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί ως λευκή, ερυθρά ή μαύρη βλάβη (εμφυτεύσεις ενδομητρίου στο περιτόναιο), (2) την ωθηκική ενδομητρίωση με την μορφή ωθηκικών κύστεων ή ενδομητριομάτων και, τέλος, (3) την εν τω βάθει ενδομητρίωση στην περιοχή του ορθοκολπικού διαφράγματος η οποία μπορεί να διηθεί εκτός από τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, το έντερο και την ουροδόχο κύστη/ουρητήρες.

Η χειρουργική θεραπεία της νόσου δεν είναι αιτιολογική, δεδομένου ότι δεν διαφοροποιεί την παθοφυσιολογία της νόσου, αλλά συνίσταται στην αντιμετώπιση της ήδη εγκατεστημένης νόσου και διέπεται από τις αρχές της «ογκολογικής» χειρουργικής, αποσκοπώντας στην πλήρη εξαίρεση ή την καταστροφή των εστιών της νόσου. Έτσι, δεν μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση στο μέλλον νέων εστιών της νόσου, ενώ η πλήρης εξαίρεση ή καταστροφή της νόσου δεν είναι πάντα εφικτή. Θεωρητικά, λοιπόν, η παρουσία μιας «αιτιολογικής» θεραπείας θα μπορούσε να αποτελέσει ιδανική μετεγχειρητική συμπληρωματική αγωγή στις ασθενείς με ενδομητρίωση.

Η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει είτε πυελικό πόνο (επιδεινούμενη δυσμηνόρροια, δυσπαρέυνοια, χρόνιο πυελικό πόνο), είτε υπογονιμότητα που αποτελούν και την κύρια κλινική συμπτωματολογία της. Όμως, σε πολλές περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική και ανακαλύπτεται τυχαία είτε στον υπερηχογραφικό έλεγχο (κυρίως ενδομητρίωματα) είτε σε λαπαροσκόπηση για άλλη ένδειξη (π.χ. διερεύνηση υπογονιμότητας, ινομυωματεκτομή κ.λ.π.). Οι κύριες, λοιπόν, ενδείξεις αντιμετώπισης της νόσου είναι το πυελικό άλγος και η υπογονιμότητα.

Η αναγκαιότητα, το είδος και η θέση της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των ασθενών με ενδομητρίωση εξαρτώνται από τα αποτελέσματά της στην αντιμετώπιση της κλινικής ένδειξης για την οποία αποφασίστηκε, δεδομένου μάλιστα ότι υπάρχουν διαθέσιμες φαρμακευτικές εναλλακτικές προτάσεις, ενώ η υπογονιμότητα μπορεί να αντιμετωπιστεί με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΥΕΛΙΚΟ ΠΟΝΟ

Στις περιπτώσεις ασθενών με πυελικό πόνο φαίνεται ότι η χειρουργική θεραπεία της νόσου συνοδεύεται από σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ύφεσης της συμπτωματολογίας (60–80%) σε σχέση με τις ασθενείς που δεν αντιμετωπίστηκε χειρουργικά η νόσος (≈30%). Έτσι, φαίνεται να αποτελεί θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης, φαίνεται ότι στις περιπτώσεις ενδομητριομάτων, η εξαίρεσή τους (κυστεκτομή) συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την εξάχνωση της ενδομητριοσικής επιφάνειας της και θα πρέπει να αποτελεί την χειρουργική θεραπεία εκλογής.

Όμως, σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, ο πυελικός πόνος θα συνεχίσει να υφίσταται ή θα υποτροπιάσει παράλληλα με την επανεμφάνιση σε ορισμένες περιπτώσεις της νόσου. Τα ποσοστά υποτροπής ή επανεμφάνισης της νόσου κυμαίνονται ανάλογα με την μελέτη και το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών μεταξύ 20 και 50%, ενώ στην απόλυτη πλειοψηφία τούτο συμβαίνει κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την επέμβαση.

Φαίνεται ότι, η μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή (GnRH ανάλογα, προγεστερινοειδή) βελτιώνει τα αποτελέσματα όμως απαιτούνται περισσότερες μελέτες για το είδος και το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Η χειρουργική αντιμετώπιση των περιπτώσεων υποτροπής ή επανεμφάνισης της νόσου δεν φαίνεται να αποτελεί θεραπεία εκλογής γιατί τα αποτελέσμα-

τα είναι πτωχότερα (ύφεση της συμπτωματολογίας ≈20%) και θα πρέπει να προτείνεται σε αυστηρά επιλεγμένες περιπτώσεις.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Στις περιπτώσεις ασθενών με υπογονιμότητα, η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ενδομητρίωση σταδίων I–II (εξάχνωση ή θερμική καταστροφή των εστιών) συνοδεύεται από αύξηση του ποσοστού αυτόματης κύησης σε σύγκριση με την μη θεραπεία (αποκατάσταση της γονιμότητας). Επίσης, σε ασθενείς με νόσο σταδίων III–IV (ενδομητρίωματα, εν τω βάθει ενδομητρίωση), η χειρουργική αντιμετώπιση συνοδεύεται από ποσοστά αυτόματης κύησης 30–65% (αναμενόμενο μέσο ποσοστό ≈50%). Επίσης, στις περιπτώσεις ενδομητρίωμάτων, η αφαίρεσή τους συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την εξάχνωση της ενδομητριοειδούς επιφάνειας, ενώ η χορήγηση μετεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής συμβάλλει θετικά στο αποτέλεσμα. Έτσι, φαίνεται ότι η χειρουργική θεραπεία της νόσου αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση των ασθενών με ενδομητρίωση.

Όμως, η χειρουργική αντιμετώπιση της ωοθηκικής ενδομητρίωσης συνοδεύεται από ελάττωση του ωοθηκικού δυναμικού λόγω της συναφαίρεσης ωοθηκικού ιστού κατά την αφαίρεση της νόσου. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν διαφέρουν στις ασθενείς με ενδομητρίωση που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά σε σχέση με αυτές που δεν αντιμετωπίστηκαν και υποβλήθηκαν εξ αρχής σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Έτσι, με δεδομένο το υψηλό μέσο αναμενόμενο ποσοστό αποκατάστασης της φυσικής γονιμότητας μετά από την χειρουργική θεραπεία, η εξωσωματική γονιμοποίηση θα

πρέπει να συνιστάται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής με εξαίρεση τις ασθενείς >37 ετών όπου θα μπορούσε να προτείνεται παράλληλα με την χειρουργική αντιμετώπιση.

Στις περιπτώσεις υποτροπής ή επανεμφάνισης της νόσου, η επανεγχείρηση της ασθενούς με υπογονιμότητα δεν συνιστάται, γιατί: (1) τα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας είναι πτωχά, (2) ελαττώνεται ακόμη περισσότερο το ωοθηκικό δυναμικό που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ωοθηκική ανεπάρκεια, (3) απαιτείται επιπλέον αναμονή για να ελεγχθεί η αποκατάσταση της φυσικής γονιμότητας το οποίο οδηγεί σε επιπλέον απώλεια χρόνου και αύξηση της ηλικίας που θα επιχειρηθεί πιθανόν εξωσωματική γονιμοποίηση και (4) η παρουσία της νόσου δεν φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Έτσι, σε αυτές τις ασθενείς θα πρέπει να προτείνεται εξωσωματική γονιμοποίηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται λοιπόν ότι, η χειρουργική θεραπεία αποτελεί θεραπεία εκλογής ασθενών με ενδομητρίωση τόσο για την αντιμετώπιση του πυελικού πόνου όσο και της υπογονιμότητας. Η αφαίρεση των ενδομητρίωμάτων είναι προτιμότερη από την εξάχνωση της ενδομητριοειδούς επιφάνειας. Η μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή συμβάλλει μάλλον θετικά στην βελτίωση του αποτελέσματος. Στις περιπτώσεις υποτροπής ή επανεμφάνισης της νόσου, εκ νέου χειρουργική αντιμετώπιση δεν συνιστάται: συντηρητικές επιλογές ή άλλες εναλλακτικές λύσεις ανάλογα με την κλινική ένδειξη έχουν προτεραιότητα και η χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να προτείνεται σε εξαιρετικά επιλεγμένες περιπτώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Berlanda N, Vercellini P and Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 22: 320–325, 2010
- Busacca M, and Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Min Invas Gynecol*, 16: 142–148, 2009
- Donnez J, Pirard C, Smets M, Jadoul P, Squifflet J. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18: 329–348, 2004
- de Hondt A, Meuleman C, Tomassetti C, Peeraer K, D’Hooghe TM. Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18: 374–379, 2006
- de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 376: 730–38, 2010
- Frishman GN, and Salak JR. Conservative surgical management of endometriosis in women with pelvic pain. *J Min Invas Gynecol*, 13: 546–558, 2006

7. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*, 15: 441–461, 2009
8. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 90: 247–57, 2008
9. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004992.
10. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001398
11. Jacobson TZ, Duffy JMN, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009, 4: CD001300
12. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S, for the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med*, 337: 217–22, 1997
13. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 92: 75–87, 2009
14. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P, Fedele L. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: What to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 146: 15–21, 2009
15. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 24: 254–69, 2009
16. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*, 15: 177–188, 2009
17. Yeung Jr PP, Shwayder J, Pasic RP. Laparoscopic management of endometriosis: comprehensive review of best evidence. *J Min Invas Gynecol*, 16: 269–81, 2009

Αντισυλληπτικά δισκία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ figij (international federation of pediatric – adolescent gynecology)

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ eurapag (european association of pediatric – adolescent gynecology)

ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΤΣΙΜΑΡΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ifepag fellow (international fellowship on pediatric – adolescent gynecology)

Τα απαραίτητα χαρακτηριστικά ενός σύγχρονου αντισυλληπτικού είναι: υψηλή αποτελεσματικότητα και αξιοπιστία, ασφάλεια, ακριβής έλεγχος αιμόρροιας, υψηλή συμμορφωσιμότητα και ταχεία επάνοδος της γονιμότητας. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία (ΑΔ) λαμβάνονται από εκατομμύρια υγιείς γυναίκες παγκοσμίως. Συνολικά το 15–49% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας λαμβάνουν ΑΔ στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη^{1,2}. Τα ΑΔ αποτελούν μια από τις καλύτερα διερευνηθείσες κατηγορίες φαρμάκων, προσφέροντας την πλέον αξιόπιστη και ασφαλή μέθοδο αποφυγής μιας ανεπιθύμητης κύησης. Το προφίλ ασφαλείας τους βελτιώνεται συνεχώς μέσω: α) μείωσης των εμπεριεχομένων δόσεων οιστρογόνου και προγεσταγόνου και β) εισάγοντας νεώτερα και βελτιωμένα προγεσταγόνα.

Η πλειοψηφία των ληπτριών ΑΔ έχουν θετική άποψη σε ότι αφορά τα οφέλη συγκρινόμενα με τους κινδύνους. Στα μη αντισυλληπτικά οφέλη των ΑΔ περιλαμβάνονται: η μείωση του κινδύνου έκτοπης κύησης³, η μείωση του κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών και του ενδομητρίου^{4,5}, και η διόρθωση των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως. Επιπροσθέτως, συγκεκριμένα ΑΔ χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της δυσμηνόρροιας, της ακμής⁶, του δασυτριχισμού και του προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου⁷. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία σκευασμάτων στην κατηγορία αυτή με αποτέλεσμα κάθε γυναίκα να ανακαλύπτει το καταλληλότερο σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό της και τις ανάγκες της. Σίγουρα πρέπει να προσφέρεται ενδελεχής ενημέρωση των γυναικών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΔ προ της έναρξης λήψης τους.

Όλα τα ΑΔ αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), η οποία αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια νόσο. Οι λήπτριες ΑΔ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης VTE σε σχέση με τον

γενικό πληθυσμό αλλά σαφώς μικρότερο κίνδυνο από τις έγκυες και τις λεχωίδες. Αναλυτικότερα οι φλέβες των κάτω άκρων εμφανίζουν ένα εκτεταμένο παράπλευρο δίκτυο με αποτέλεσμα ένα επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης να χαρακτηρίζεται από ήπια αν όχι απύουσα σημειολογία και συμπτωματολογία. Το αντίθετο συμβαίνει στη αρτηριακή απόφραξη κατά την οποία η κλινική εικόνα είναι πολύ θορυβώδης και χαρακτηριστική. Σημαντικό πρόβλημα στην φλεβοθρόμβωση αποτελεί η περίπτωση αποκόλλησης τμήματος θρόμβου και μεταφοράς του στην πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την δυνητικά θανατηφόρο πνευμονική εμβολή ή/και την δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Η συχνότητα εμφάνισης VTE στις λήπτριες ΑΔ είναι μικρότερη από 10 επεισόδια (8,9 επεισόδια) ανά 10.000 γυναίκες εντός 1 έτους^{8,9}. Αντίθετα στις έγκυες και στις λεχωίδες η συχνότητα ανέρχεται σε περίπου 30 περιπτώσεις (29,5 επεισόδια) ανά 10.000 γυναίκες ανά 1 έτος. Τέλος, η συχνότητα VTE στον γενικό πληθυσμό των γυναικών (μη εγκύων, μη λαμβανουσών οιστρογόνα) είναι 4,4 επεισόδια ανά 10.000 γυναίκες ανά έτος. Για να γίνει αντιληπτή η πιθανότητα αυτή αρκεί να αναφερθεί ότι είναι πολύ πιο πιθανός ο τραυματισμός ενός δικυκλιστή με ανάγκη νοσοκομειακής περίθαλψης, επίσης πιθανότερη είναι η εμπλοκή ενός ατόμου σε αυτοκινητιστικό ατύχημα και τέλος πολύ πιο πιθανή η γαστρορραγία σε έναν λήπτη ΜΣΑΦ (μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα)⁹.

Προκειμένου να γίνει αντιληπτός ο κίνδυνος VTE στην μαιευτική – γυναικολογία αρκεί να αναφερθεί ότι όλα τα παρακάτω εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο (με αύξουσα πιθανότητα): θάνατος μετά από κοιλιακή υστερεκτομή (η λιγότερο πιθανή επιπλοκή), θάνατος μετά από κοιλιακή υστερεκτομή, κάκωση ουρητήρα

κατά την εκτέλεση κολπικής υστερεκτομής, θάνατος μετά από μαιευτική υστερεκτομή, θάνατος μετά από υστερεκτομή για καρκίνο, κάκωση ουρητήρα κατά την κοιλιακή υστερεκτομή, διαπύση χειρουργικού τραύματος κατά την κολπική υστερεκτομή, διαπύση χειρουργικού τραύματος κατά την κοιλιακή υστερεκτομή (η πιθανότερη επιπλοκή). Κατά αντιστοιχία η θνησιμότητα παρουσιάζει ολοένα αυξανόμενη πιθανότητα στις παρακάτω καταστάσεις: νόμιμη έκτρωση, τοκετός, στειρωποίηση, εγκυμοσύνη, καισαρική τομή, έκτοπη κύηση.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τον κίνδυνο VTE προκύπτει ένα υποσύνολο γυναικών, στις οποίες η λήψη ΑΔ αντενδείκνυται. Όσες γυναίκες έχουν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό VTE αντενδείκνυται να λαμβάνουν ΑΔ. Επιβαρυντικοί παράγοντες για εκδήλωση VTE, με σειρά σπουδαιότητας, αποτελούν: η μεγαλύτερη ηλικία, ο υψηλότερος δείκτης σωματικής μάζας (BMI), η κύηση &/ή η λοχεία, οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν την ημικρανία, το οικογενειακό ή ατομικό αναμνηστικό VTE, η λήψη συνδυασμένης αγωγής οιστρογόνου & προγεσταγόνου, η παρατεταμένη ακινητοποίηση μετά από χειρουργείο ή ατύχημα, οι πτήσεις ή τα οδικά ταξίδια μεγάλων αποστάσεων. Στο σημείο αυτό αξίζει να τονισθεί ο πολλαπλάσιος κίνδυνος που προκύπτει όταν συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός επιβαρυντικοί παράγοντες.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) αποτελεί ένα εξαιρετικά σπάνιο νόσημα για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αρκεί να αναφερθεί ο σχετικός κίνδυνος ο οποίος στις γυναίκες 30–34 ετών είναι μόλις 0,2 ανά 100.000 και αυξάνεται σε 2 ανά 100.000 γυναίκες στις ηλικίες 40–44 ετών¹⁰. Η χρήση ΑΔ με χαμηλές δόσεις οιστρογόνων ($\leq 30\mu\text{g}$) διπλασιάζει τον κίνδυνο για MI στις γυναίκες αυτές, ακόμα και μετά από διόρθωση του κινδύνου λόγω συνυπαρχόντων επιβαρυντικών παραγόντων όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης¹¹. Η λήψη ΑΔ όταν συνδυάζεται με κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για MI ειδικότερα στις μεγαλύτερες των 35 ετών γυναίκες. Αναλυτικότερα, οι γυναίκες ηλικίας κάτω των 35 ετών εμφανίζουν 10πλάσιο κίνδυνο για MI όταν καπνίζουν (3,5 ανά 100.000) έναντι αυτών που δεν καπνίζουν (0,3 ανά 100.000). Οι γυναίκες άνω των 35 ετών έχουν αυξημένο κίνδυνο για MI είτε καπνίζουν (40 ανά 100.000) είτε όχι (3,5 ανά 100.000)¹². Στις καπνίστριες ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών η χορήγηση ΑΔ πρέπει να εκτελείται με μεγάλη προσοχή.

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παθαίνουν πολύ σπάνια ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισό-

διο (IS=Ischemic Stroke). Η ετήσια επίπτωση αυξάνει με την ηλικία (6 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο γυναίκες 20–24 ετών ετησίως, 10 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο γυναίκες 30–34 ετών, 16 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο γυναίκες 40–44 ετών)¹³. Στα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης, 5 αναδρομικών μελετών, στην οποία συμπεριελήφθησαν 257 επεισόδια IS, αναφέρεται αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2,2 φορές των γυναικών που λαμβάνουν ΑΔ με αιθινυλ-οιστραδιόλη < 50μg, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν λάμβαναν ΑΔ. Στην ίδια μετα-ανάλυση δεν αποδείχθη διαφορετικός σχετικός κίνδυνος για IS ανάλογα με το προγεσταγόνο των ΑΔ¹⁴. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν και άλλες 2 μελέτες η πρώτη από το Ηνωμένο Βασίλειο στην οποία συσχετίζεται η λήψη ΑΔ και οι ημικρανίες με αυξημένη επίπτωση για IS¹⁵, και η δεύτερη¹⁶ από την Ατλάντα των ΗΠΑ στην οποία και πάλι αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για IS όταν συνδυάζονται ημικρανίες και λήψη ΑΔ. Αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή όχι αύξηση της επίπτωσης IS μεταξύ των γυναικών που ελάμβαναν ή όχι ΑΔ με χαμηλά οιστρογόνα, δημοσιεύθηκε στην μελέτη των Schwartz SM, και συν¹⁷.

Είναι αδιαμφισβήτητη η σχέση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (IS) και των ημικρανιών που συνοδεύονται από αύρα^{18,19,20}. Αντίθετα δεν υπάρχει ομοφωνία στην παγκόσμια επιστημονική κοινότητα για την σχέση IS και ημικρανιών χωρίς αύρα. Ως αύρα των ημικρανιών χαρακτηρίζονται οι παροδικές οπτικές διαταραχές οι οποίες προηγούνται της ημικρανίας, και κατά τις οποίες γίνονται αντιληπτές γραμμές τεθλασμένες (ζικ-ζακ) που λαμπιρίζουν καθώς και σκοτώματα που δίνουν την αίσθηση σπινθηρισμού²¹. Η θάμβωση-θόλωση οράσεως δεν θεωρείται αύρα. Σε ορισμένες δημοσιεύσεις υποστηρίζεται ότι η σχέση IS και ΑΔ είναι ανεξάρτητη από την συνύπαρξη απλής ημικρανίας (χωρίς αύρα) ή σύνθετης ημικρανίας (με αύρα)^{15,16,22}. Η πολυκεντρική μελέτη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο από την Χρήση Στεροειδών Ορμονών (The WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Use) απέδειξε ότι δεν επηρεάζεται ο κίνδυνος εμφάνισης IS μετά από χρήση ΑΔ ανάλογα με το είδος της ημικρανίας που προϋπάρχει¹⁵. Σύμφωνα με άλλους ερευνητές ο σχετικός κίνδυνος για εκδήλωση IS είναι 2πλάσιος έως 4πλάσιος στις γυναίκες με ημικρανίες που λαμβάνουν ΑΔ σε σχέση με εκείνες που πάσχουν από ημικρανίες αλλά δεν λαμβάνουν ΑΔ²³. Δεν πρέπει να χορηγούνται ΑΔ στις γυναίκες με ημικρανίες και αύρα ή άλλη νευρολογική σημειολογία όπως αδυναμία-τρόμος ή διαταραχές

λόγου²¹. Παρομοίως δεν πρέπει να χορηγούνται αντισυλληπτικά σε γυναίκες με ημικρανία χωρίς αύρα εφόσον καπνίζουν ή είναι ηλικιακά μεγαλύτερες από 35 έτη διότι ήδη έχουν αυξημένο κίνδυνο για IS από το κάπνισμα ή την ηλικία¹⁵.

Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνει με την ηλικία των γυναικών και εμφανίζει μια επίπτωση 13, 24 και 46 περιπτώσεων ανά ένα εκατομμύριο γυναίκες ανά έτος, για τις ηλικίες 20–24, 30–34 και 40–44 ετών αντίστοιχα. Δυστυχώς δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που να εκτιμούν την σχέση λήψης ΑΔ με το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μελέτη της δεκαετίας του 1990 αναφέρει ότι η λήψη ΑΔ δεν αυξάνει την επίπτωση αιμορραγικού εγκεφαλικού σε γυναίκες μικρότερες των 35 ετών, ενώ αντίθετα η λήψη ΑΔ από γυναίκες > 35 ετών, αυξάνει κατά 2,2 φορές τον κίνδυνο για αιμορραγικό εγκεφαλικό όταν αυτές συγκρίθηκαν με γυναίκες που δεν ελάμβαναν ΑΔ¹³.

Η επίπτωση της VTE (φλεβικής θρομβοεμβολής) ανάμεσα σε νεαρές υγιείς γυναίκες είναι πολύ χαμηλή, αλλά αυξάνει παράλληλα με την ηλικία. Η επίπτωση αυτή έχει υπολογισθεί σε 32, 46 και 59 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο γυναίκες ανά έτος για ηλικίες 20–24, 30–34 και 40–44 ετών αντίστοιχα¹³. Η χρήση ΑΔ αυξάνει κατά 3 φορές τον προαναφερόμενο κίνδυνο σύμφωνα με την ίδια μελέτη. Ο σχετικός κίνδυνος τροποποιείται ανάλογα με την ποσότητα αιθινυλοιστραδιόλης (ΕΕ) που εμπεριέχει το ΑΔ (όσο μεγαλύτερη η ποσότητα της ΕΕ τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για VTE)²⁴. Ο κίνδυνος για VTE τροποποιείται και ανάλογα με το εμπεριέχον προγεσταγόνο. Τα ΑΔ που εμπεριέχουν δεσογεστρέλη (desogestrel) και γεστοδέννη (gestodene) εμφανίζουν διπλάσιο σχετικό κίνδυνο για VTE σε σχέση με αυτά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (levonorgestrel)²⁵.

Σε μία μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριελήφθησαν 3 προοπτικές και 9 αναδρομικές μελέτες εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος για VTE ανάλογα με το εμπεριέχον προγεσταγόνο²⁶. Διεπιστώθη ένας συνολικός τροποποιημένος σχετικός κίνδυνος 1,7 φορές μεγαλύτερος για τα σύγχρονα προγεσταγόνα. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη τα ΑΔ που εμπεριέχουν δεσογεστρέλη (desogestrel) και γεστοδέννη (gestodene) εμφανίζουν 1,5 περιπτώσεις VTE περισσότερες ανά 10.000 γυναίκες ανά ένα έτος λήψης ΑΔ. Όπως προαναφέρθηκε ο τελικός κίνδυνος για VTE των ληπτριών ΑΔ έναντι των μη λαμβανουσών, παραμένει σαφώς υψηλότερος ανεξάρτητα από την μικρή ή μεγάλη διάρκεια λήψης και ανεξάρτητα από την ηλικία. Ο κίνδυνος

όμως αυτός, επίσης προαναφέρθηκε, ότι παραμένει μικρότερος από αυτόν που προκύπτει κατά την διάρκεια μιας κύησης. Ο αυξημένος κίνδυνος για VTE είναι στατιστικά σημαντικός αλλά παραμένει στην πραγματικότητα χαμηλός με μια έως δύο περιπτώσεις ανά 10.000 λήπτριες ΑΔ ανά ένα έτος²⁷.

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δεν έχει προτείνει τροποποίηση των οδηγιών συνταγογράφησης²⁸. Τα ΑΔ τα οποία έχουν προγεσταγόνο την νοργεστιμάτη (norgestimate) και την λεβονοργεστρέλη (levonorgestrel), έχουν παρόμοιο κίνδυνο για μη θανατηφόρο επεισόδιο VTE. Τα προαναφερθέντα αυτά ΑΔ έχουν χαμηλότερο κίνδυνο σε σχέση με αυτά που εμπεριέχουν δεσογεστρέλη (desogestrel). Η επίπτωση των μη θανατηφόρων VTE για 100.000 γυναίκες ανά έτος ήταν 27,1, 30,6, και 53,5 για την λεβονοργεστρέλη (levonorgestrel), την νοργεστιμάτη (norgestimate), και την δεσογεστρέλη (desogestrel) αντίστοιχα²⁹.

Ο κίνδυνος για VTE αυξάνει όταν συνυπάρχουν προθρομβωτικές συνθήκες (θρομβοφιλία) και γίνεται έναρξη λήψης ΑΔ. Η συχνότερη αιτία θρομβοφιλίας είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden η οποία οδηγεί σε αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Ο κίνδυνος για VTE είναι 7πλάσιος για τους ετεροζυγώτες της μετάλλαξης αυτής σε σχέση με αυτούς που δεν φέρουν την μετάλλαξη. Ο κίνδυνος για VTE στις γυναίκες ομοζυγώτες της μετάλλαξης αυτής και οι οποίες λαμβάνουν ΑΔ έχει υπολογισθεί 35 φορές μεγαλύτερος, σύμφωνα με μία εργασία³⁰, και μόλις 10 φορές μεγαλύτερος σύμφωνα με μία μεταγενέστερη³¹. Ο επιπολασμός της μετάλλαξης αυτής έχει υπολογισθεί στο 5% της Καυκάσιας φυλής, ενώ είναι πολύ μικρότερος στην Ασιατική και στην Αφρικανική φυλή³². Μια γενετική τροποποίηση (γονιδιακή ατέλεια) της προθρομβίνης αυξάνει την προδιάθεση για VTE, και η ταυτόχρονη λήψη ΑΔ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για VTE³³. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης III είναι γνωστό ότι προάγουν την VTE και έτσι πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ΑΔ³⁰. Η ταυτόχρονη ύπαρξη περισσότερων της μίας μετάλλαξης, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για VTE και πρέπει να αποφεύγεται αυστηρώς η χορήγηση ΑΔ.

Η διενέργεια ελέγχου για την μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden πρέπει να πραγματοποιείται μόνο στις γυναίκες με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης. Η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής αναφέρει στο Εκπαιδευτικό Δελτίο που δημοσίευσε το 2008 ότι: η πλειοψηφία των φορέων της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden καθώς και

των υπολοίπων μεταλλάξεων, δεν θα εκδηλώσουν ποτέ κλινικά μια φλεβική θρομβοεμβολή παρά την χρήση ΑΔ²¹.

Παρότι διενεργούνται πολλαπλές πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες που ελέγχουν την ασφαλή χρήση των νεώτερων ΑΔ τα οποία εμπεριέχουν την βαλεριανική οιστραδιόλη και την διενογέστη, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηρίξουν την ασφάλεια ή την επικινδυνότητά τους για την εκδήλωση VTE.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ. Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982–2002. *Adv Data*. 2004; (350): 1–36.
2. Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13(4): 362–75.
3. MoI BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995; 52(6): 337–41.
4. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006; 95(3): 385–9.
5. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335(7621): 651.
6. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4): 773–81.
7. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72(6): 414–21.
8. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007; 75(5):344–54.
9. Stallings SP, Paling JE. New tool for presenting risk in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(2):345–9.
10. Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update* 1999;5:721–35.
11. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787–93.
12. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1997;349:1202–9.
13. Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update* 1999;5:721–35.
14. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33: 1202–8.
15. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999;318:13–8.
16. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB; WHO Programme for Mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002;99:1100–12.

17. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Sidney S, Raghunathan TE, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998;29: 2277–84.
18. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020–6.
19. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005;64:1573–7.
20. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case control study of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830–3.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2008;90:S103–13.
22. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
23. Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002;99:1100–12.
24. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;133:32–7.
25. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1582–8.
26. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131–4.
27. Pymar HC, Creinin MD. The risks of oral contraceptive pills. *Semin Reprod Med* 2001;19:305–12.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee revises recommendations on OCs with third-generation progestins. *ACOG Today* 1998;42:5.
29. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006;73:566–70.
30. Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453–7.
31. Spannagl M, Heinemann LA, Schramm W. Are factor V Leiden carriers who use oral contraceptives at extreme risk for venous thromboembolism? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:105–12.
32. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527–35.
33. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:700–3.

GARDASIL®: Προλαμβάνοντας νοσήματα που σχετίζονται με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων

ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ figij (international federation of pediatric – adolescent gynecology)
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ euragag (european association of pediatric – adolescent gynecology)

ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΤΣΙΜΑΡΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ, ifepag fellow (international fellowship on pediatric – adolescent gynecology)

ΙΩΑΝΝΑ ΤΣΙΑΟΥΣΗ

ΜΑΙΕΥΤΗΡ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ, medical affairs manager – vaccines vianex/sanofi pasteur msd

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα εμβόλια έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων έλαβαν έγκριση πρώτης κυκλοφορίας, στις ΗΠΑ, τον Ιούνιο του 2005 και έκτοτε έχουν συμπληρώσει μία 5ετία επιτυχούς κυκλοφορίας παγκοσμίως. Στο χρονικό αυτό διάστημα υπήρξε κλινική επιβεβαίωση όλων των ευεργετημάτων του τετραδύναμου εμβολίου, ενώ ταυτόχρονα ανακαλύφθηκαν νεότερα στοιχεία αφορούντα στην αποτελεσματικότητα, στην ασφάλεια, και στη διάρκεια προστασίας. Ο εμβολιασμός εκατομμυρίων κοριτσιών ανά τον κόσμο επισφράγισε την κλινική δυναμική του καινοτόμου αυτού εμβολίου.

Το Gardasil® είναι ένα τετραδύναμο εμβόλιο έναντι των τύπων 6, 11, 16, 18 του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV). Ο σχεδιασμός του εμβολίου αυτού είχε πρωταρχικό στόχο την προστασία από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον καρκίνο του αιδοίου, και του κόλπου. Δευτερεύοντες στόχοι απετέλεσαν και επετεύχθησαν οι κάτωθι: προστασία από τις προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του κόλπου. Επιπλέον το τετραδύναμο εμβόλιο σχεδιάστηκε και επέτυχε την προστασία από τα οξυτενή γεννητικά κονδυλώματα^{1,2,3}.

Στις μέρες μας έχει επιβεβαιωθεί κλινικοεργαστηριακά ότι το 75% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη έχει αιτιολογική συσχέτιση με τους ορότυπους 16 και 18 του HPV. Οι ίδιοι τύποι HPV ευθύνονται για το 95% των καρκίνων

του αιδοίου και του κόλπου, για το 70% των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3) και για το 80% των υψηλού βαθμού προκαρκινικών αλλοιώσεων του αιδοίου και του κόλπου. Οι τύποι 6 και 11 ευθύνονται για το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων στην Ευρώπη και το 15% των χαμηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (CIN 1)⁴. Τα γεννητικά κονδυλώματα εμφανίζουν ταχύτατους ρυθμούς εξάπλωσης με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα το Ηνωμένο Βασίλειο, στο οποίο έχει υπολογισθεί αύξηση 600% την τελευταία εικοσαετία⁴.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΤΕΤΡΑΔΥΝΑΜΟΥ HPV ΕΜΒΟΛΙΟΥ – gardasil®

Το κλινικό πρόγραμμα μελέτης του τετραδύναμου εμβολίου ξεκίνησε τη δεκαετία του 1990 και συμπεριέλαβε περισσότερες από 25.000 γυναίκες, ηλικίας 16-26 ετών από 33 διαφορετικές χώρες. Το 44% των συμμετεχουσών προερχόταν από την Ευρώπη, και το Τμήμα Παιδικής-Εφηβικής Γυναικολογίας και Επανορθωτικής Χειρουργικής της Β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Αρεταιείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου απετέλεσε κέντρο αναφοράς στην ελληνική επικράτεια. Πρωταρχικός στόχος του κλινικού προγράμματος απετέλεσε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του τετραδύναμου HPV εμβολίου Gardasil® στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς

και στην πρόληψη των προκαρκινικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών του^{5,6,7}.

Στους επιπλέον στόχους της ίδιας κλινικής μελέτης συμπεριελήφθησαν η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των καρκίνων και των προκαρκινικών βλαβών του αιδοίου και του κόλπου καθώς και η αποτελεσματικότητα του ίδιου εμβολίου έναντι των γεννητικών κονδυλωμάτων που προκαλούνται από τους τύπους 6 και 11. Στις μέρες μας έχει ήδη συμπληρωθεί και δημοσιευθεί το βασικό σκέλος της μελέτης αυτής ενώ συνεχίζεται η εκτέλεση επιμέρους ερευνητικών πρωτοκόλλων για την τελική διαμόρφωση διαφόρων παραμέτρων του εμβολιασμού. Το κλινικό αυτό πρόγραμμα περιλαμβάνει τέλος την πλέον μακροχρόνια παρακολούθηση εμβολιασθέντων ατόμων, η οποία διενεργείται στις Σκανδιναβικές χώρες και τα αποτελέσματά της αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον στα προσεχή έτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Οι κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για το τετραδύναμο εμβόλιο Gardasil® απέδειξαν υψηλή και σταθερή αποτελεσματικότητα:^{6,7}

- 99% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (CIN 2/3) του τραχήλου οι οποίες προκαλούνται από τους τύπους 16 & 18 του HPV
- 100% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υψηλού βαθμού προκαρκινικών αλλοιώσεων του αιδοίου (VIN 2/3) που οφείλονται στους τύπους 16 και 18 του HPV
- 100% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υψηλόβαθμων προκαρκινικών αλλοιώσεων του κόλπου (VAIN 2/3) που προκαλούνται από τους τύπους 16 και 18 του HPV
- 98,9% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των οφειλόμενων στους τύπους 6 και 11, γεννητικών κονδυλωμάτων

Αξίζει να τονισθεί ότι όταν μελετήθηκαν γυναίκες προσβληθείσες από έναν ή και περισσότερους από τους 4 τύπους HPV του εμβολίου, η αποτελεσματικότητα του τελευταίου ήταν εξίσου υψηλή στην πρόληψη των νοσημάτων από τους υπόλοιπους τύπους του HPV που εμπεριέχοντο⁸.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Αναμφίβολα τα δεδομένα ασφάλειας ενός εμβολίου προηγούνται της έγκρισής και αδειοδότησής του. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητά του έχουν μελετηθεί σε εφήβους και των δύο φύλων, 9–15 ετών. Πέραν όμως της εκτεταμένης προαναφερθείσας μακρο-

χρόνιας κλινικής μελέτης η οποία εξασφάλισε την άδεια κυκλοφορίας του^{9,10}, το τετραδύναμο εμβόλιο έχει πλέον χορηγηθεί σε 70 εκατομμύρια δόσεις, οι οποίες καταδεικνύουν την αδιαμφισβήτητη ασφάλειά του. Τα δεδομένα επισφαλείας του εμβολίου καταγράφονται στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνισης του FDA (Food and Drug Administration) και του EMEA (European Medicines Agency). Οι αναφορές ασφάλειας που έχουν συλλεχθεί μετά την κυκλοφορία του τετραδύναμου εμβολίου Gardasil® είναι σύμφωνες με αυτές, που είχαν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών που προηγήθηκαν της έγκρισής του. Πολύ πρόσφατα (Οκτώβριο 2010) το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) εξέδωσε την τελευταία αναφορά στην οποία δηλώνεται ότι μέχρι σήμερα καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει τεκμηριωμένα συσχετισθεί με το τετραδύναμο εμβόλιο¹¹.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το Gardasil® είναι ένα εμβόλιο που χρησιμοποιείται από την ηλικία των 9 ετών για την προφύλαξη από τις προκαρκινικές γεννητικές αλλοιώσεις (του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του κόλπου) και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με συγκεκριμένους ογκογονικούς τύπους του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV), τους ακροχορδόνες των έξω γεννητικών οργάνων (οξυτενές κονδύλωμα) που σχετίζονται με συγκεκριμένους τύπους HPV.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), λαμβάνοντας υπ' όψιν του τα νεότερα κλινικά δεδομένα του τετραδύναμου εμβολίου, επέκτεινε τις ενδείξεις του¹². Σύμφωνα με τις νεώτερες επίσημες ενδείξεις το τετραδύναμο εμβόλιο (Gardasil®), είναι αποτελεσματικό και σε γυναίκες μεγαλύτερες των 26 ετών, επεκτείνοντας το ηλικιακό φάσμα χορήγησης από 9 έως και 45 ετών. Το εμβόλιο χορηγείται επίσης σε αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών. Ο ίδιος οργανισμός (EMA) μελετώντας την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε άλλους ογκογενετικούς τύπους εμπλεκόμενους στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αναγνώρισε την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην πρόληψη νοσημάτων πέραν αυτών που προκαλούνται από τους τύπους 6, 11, 16 & 18.

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων εξηγεί και θέτει κριτήρια με τα οποία αξιολογείται η διασταυρούμενη προστασία των HPV εμβολίων δηλώνοντας ότι απαιτούνται 3 στοιχεία αξιολόγησης:

1. Τα αποτελέσματα έναντι βλαβών από συγκεκριμένο τύπο θα πρέπει να παρουσιάζουν ομοιογένεια

- σε όλους τους πληθυσμούς, που εξετάζονται και μελετώνται.
2. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας θα πρέπει να έχουν ομοιογένεια και να διέπονται από επιστημονική συνέχεια σε όλα τα κλινικά σημεία εξέλιξης της λοίμωξης. Δηλαδή τα στοιχεία αποτελεσματικότητας θα πρέπει να παρουσιάζουν επιστημονική ομοιογένεια στην 6μηνη, 12μηνη λοίμωξη και στην κλινική νόσο CIN 3.
 3. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι στατιστικά σημαντικά στους υποπληθυσμούς εξέτασης και στα επιμέρους κλινικά σημεία αξιολόγησης.

Οι μελέτες δείχνουν ότι παρότι υπάρχει ένας βαθμός προστασίας έναντι και άλλων 10 ογκογενετικών τύπων που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, τα παραπάνω 3 κριτήρια πληρούνται μόνον για τον τύπο HPV 31. Αυτό ισχύει και για τα 2 εμβόλια έναντι του HPV και εξηγείται από το γεγονός ότι ο τύπος 31 ομοιάζει φυλογενετικά πάρα πολύ με τον τύπο 16, με αποτέλεσμα να καλύπτεται από την ανοσολογική απάντηση που προκαλούν τα HPV εμβόλια έναντι του τύπου 16.

Εξαιρετικά σημαντικό σημείο, αναφερόμενο στην αναθεωρημένη μονογραφία του προϊόντος, αποτελεί η πρόληψη υποτροπής που προσφέρει το τετραδύναμο εμβόλιο. Σύμφωνα με τα νεώτερα επιστημονικά δεδομένα, η HPV λοίμωξη δεν καταλείπει φυσική ανοσία, και αυτό σημαίνει ότι οποιοδήποτε τύπου λοίμωξη έχει υποστρέψει μπορεί να επανεργοποιηθεί ή να υποτροπιάσει στο μέλλον. Το τετραδύναμο εμβόλιο προσφέρει 100% προστασία στην πρόληψη της υποτροπής εμφάνισης νοσήματος από τύπο του ιού που η γυναίκα ήταν θετική και στη συνέχεια υπέστρεψε. Έτσι προλαμβάνεται αποτελεσματικά όχι μόνον η ανάπτυξη μίας βλάβης αλλά και η υποτροπής της¹².

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης του τετραδύναμου εμβολίου έχει παρατηρηθεί μακροχρόνια, πολύ υψηλή, αποτελεσματικότητα¹². Η δοκιμασία απόδειξης της ανοσολογικής μνήμης, αποδείχθηκε μέσω διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος 5 χρόνια μετά την 1η δόση του εμβολίου. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, υπήρξε ισχυρή και άμεση αναμνηστική απάντηση, γεγονός το οποίο εισηγείται ότι το εμβόλιο πιθανότατα παρέχει μακροχρόνια προστασία, αν όχι εφόρου ζωής, τουλάχιστον για 10 χρόνια. Επιπλέον για τη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του τετραδύναμου εμβολίου, έχει σχεδιασθεί και διενεργείται στις Σκανδιναβικές χώρες μακροχρόνιο κλινικό πρόγραμμα παρακολούθησης 5500 γυναικών, οι οποίες υπεβλήθησαν σε εμβολιασμό 4 χρόνια προ της κυκλοφορίας του εμβολίου, ενώ ανα-

μένεται να συνεχισθεί η παρακολούθηση για τουλάχιστον 10 επιπλέον χρόνια. Όλα τα δεδομένα που διατίθενται μέχρι σήμερα, εισηγούνται ότι η προστασία από τον εμβολιασμό θα είναι μακροχρόνια.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Κατά την φάση της αδειοδότησης του εμβολίου διενεργήθηκαν οικονομοτεχνικές μελέτες αφορούσες στο κόστος του εμβολιασμού και στα οφέλη που θα προέκυπταν στον γενικό πληθυσμό. Η προσθήκη των τύπων 6 και 11 σε ένα εμβόλιο που ήδη εμπεριείχε τους τύπους 16 & 18 αποδείχθηκε ότι επέφερε πρώιμα οικονομικά οφέλη στην Δημόσια Υγεία. Ο εμβολιασμός με το τετραδύναμο εμβόλιο επέφερε άμεση μείωση των περιστατικών των γεννητικών ακροχορδών και επιπλέον μείωση των χαμηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών βλαβών οι οποίες οφείλονταν στους τύπους 6 και 11, ήδη από την 1η πενταετία εφαρμογής του συστηματικού εμβολιασμού. Συγκεκριμένα τα μοντέλα οικονομικών της υγείας απέδειξαν ότι το 97% των περιστατικών και το 95% του οικονομικού κόστους που αποφεύγονται, οφείλονται στην πρόληψη λοιμώξεων από τους τύπους 6 και 11. Επιπλέον, μετά τα 5 χρόνια, η πρόληψη νοσημάτων από τους τύπους HPV 6 και 11 υπολογίζεται ότι θα έχει ένα πρόσθετο οικονομικό όφελος της τάξης του 45% ετησίως συγκριτικά με την πρόληψη μόνο των νοσημάτων που οφείλονται στους τύπους 16 και 18¹³.

Πέραν των οικονομικών μοντέλων, σήμερα, διαθέτουμε στοιχεία από την πραγματική επίδραση του εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό. Τα στοιχεία προέρχονται από τη μελέτη του εμβολιασμού στην Αυστραλία όπου φαίνεται ότι εντός του 1ου έτους εμβολιασμού κατεγράφη μία σημαντική μείωση, κατά 48%, στην επιδημιολογική εικόνα των γεννητικών κονδυλωμάτων¹⁴. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν την υψηλή κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εμβολιασμού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

1. Το τετραδύναμο εμβόλιο έχει επιδείξει υψηλή (ως 100%) αποτελεσματικότητα έναντι των νοσημάτων που οφείλονται στους τύπους 16 και 18.
2. Εμπεριέχει τους τύπους 6, 11 και προφυλάσσει από τα γεννητικά κονδυλώματα με αποτελεσματικότητα που προσεγγίζει το 100 %.
3. Έχει αποδείξει, μέσω ερευνητικών και κλινικών μελετών, 100% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υψηλόβαθμων προκαρκινικών αλλοιώσεων και του καρκίνου του αιδοίου-κόλπου.

4. Έχει καταγράψει αποτελέσματα διασταυρούμενης προστασίας στην πρόληψη υψηλόβαθμων προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που οφείλονται σε άλλους 10 τύπους του ιού HPV, οι οποίοι ευθύνονται για το 16% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.
5. Έχει υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι του τύπου 31, σύμφωνα με τα αυστηρά κριτήρια του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
6. Διαθέτει επιστημονικές εργασίες οι οποίες καταδεικνύουν μακροχρόνια προστασία
7. Λόγω του τεραστίου αριθμού χορηγηθεισών δόσεων (70 εκατομμύρια) απολαμβάνει ευρυτάτης κλινικής εμπειρίας και παραθέτει εκτεταμένα δεδομένα ασφάλειας.
8. Ο EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) απεδέχθη την αναβάθμιση και ανανέωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος επεκτείνοντας το ηλικιακό εύρος χορήγησης του εμβολίου καθώς και την αποτελεσματικότητά του έναντι ευρύτερου αριθμού νοσημάτων σχετιζομένων με τον HPV.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002; 347(21):1645–51.
2. **FUTURE II Study Group.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356(19):1915–27.
3. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):80–8.
4. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121(3):621–32.
5. **Gardasil®**, quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine. *EPAR, 16-8-07.* www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm
6. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papilloma virus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1693–1702.
7. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007; 369(9576):1861–8.
8. **FUTURE II Study Group.** Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007; 196(10):1438–46.
9. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, Puchalski D, Giacoletti KE, Sings HL, Lukac S, Alvarez FB, Barr E. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(3):201–9.
10. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007 Mar 23;56(RR-2):1–24.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Reports to VAERS Following HPV Vaccination. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasil.html>

12. Gardasil®. Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf
13. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007; 25(26): 4931–9.
14. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009; 85(7):499–502.

Διατήρηση γονιμότητας σε νεαρές γυναίκες με κακοήθεια

ΔΡ. ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΡΑΠΕΖΑΣ ΙΣΤΩΝ ΩΘΗΚΗΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΜΗΤΕΡΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πιθανότητα επιβίωσης νεαρών γυναικών μετά από χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση μιας κακοήθειας ή αυτοάνοσης νόσου κυμαίνεται γύρω στο 50%. Ωστόσο, στο παρελθόν δόθηκε λίγη σημασία στις συνέπειες της χημειοθεραπείας για αυτή την κατηγορία γυναικών. Η ωθηκική ανεπάρκεια που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία έχει συνέπειες για τη γονιμότητα και οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής οιστρογόνων, με συνέπεια την εμφάνιση κλιμακηριακών συμπτωμάτων. Στο άρθρο αυτό εξετάζονται οι συνέπειες της κυτταροτοξικής θεραπείας στην ωθηκική λειτουργία και οι πιθανότερες θεραπείες για διατήρηση της ωθηκικής λειτουργίας.

Τα τελευταία τριάντα χρόνια η χρήση καινούριων χημειοθεραπευτικών σχημάτων οδήγησε σε σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης νεαρών γυναικών με καρκίνο. Ο αριθμός των καινούριων καρκινικών παθήσεων στις ΗΠΑ κυμάνθηκε στις 650.000 το έτος 2003¹. Υπολογίζεται ότι μία στις 715 γυναίκες θα έχει επιβιώσει μετά από καρκίνο στη Μεγάλη Βρετανία το 2010². Στη Γερμανία, παιδιά με καρκίνο ηλικίας μέχρι τα 14 έτη εμφανίζουν συχνότερα λευχαιμίες (34%), νευρολογικές ασθένειες (21%) και λεμφώματα (13%), ενώ γυναίκες με όγκους στην αναπαραγωγική ηλικία πάσχουν κυρίως από καρκίνο του μαστού (26%) ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (15%)³. Στην Ελλάδα, περίπου 5.000 Ελληνίδες κάθε χρόνο προσβάλλονται από τον καρκίνο του μαστού, από τις οποίες υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό γύρω στο 20% βρίσκονται ακόμη σε αναπαραγωγική ηλικία και στην πλειοψηφία τους δεν έχουν ολοκληρώσει ακόμη τον οικογενειακό τους προγραμματισμό.

Η προστασία από την πρόωρη εμμηνόπαυση αποτελεί μεγάλη σημασία. Στο λέμφωμα Hodgkin, τη συχνότερη κακοήθεια στην κατηγορία γυναικών ηλικίας μεταξύ 15 και 24 ετών, αναμένεται μια πιθανότητα επιβίωσης άνω του 90% μετά από χρήση των χημειο-

θεραπευτικών σχημάτων MOPP (Μεχλωραιθαμίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη και Προκαρβαζίνη) ή ABVD (Αδριαμυκίνη, Μπλεομυκίνη, Βινμπλαστίνη και Δακαρβαζίνη) και των παραλλαγών τους. Μια αντίστοιχα μεγάλη πιθανότητα επιβίωσης παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με λέμφωμα Non-Hodgkin⁴. Παράλληλα χορηγούνται χημειοθεραπευτικά, όπως η κυκλοφωσφαμίδη για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), ρευματοειδής αρθρίτιδα ή στα πλαίσια προετοιμασίας για μεταμόσχευση οργάνων⁵.

ΠΡΩΡΗ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πρόωρη ωθηκική ανεπάρκεια (premature ovarian failure, POF) παρατηρείται συχνά ως μακροπρόθεσμη συνέπεια της χημειοθεραπείας. Η κυτταροτοξικότητα είναι αναστρέψιμη σε όργανα με υψηλή συχνότητα διαίρεσης των κυττάρων, π.χ. το μυελό των οστών, το γαστρεντερικό σωλήνα ή το θύμο. Ωστόσο, η κυτταροτοξικότητα είναι έντονη στις ωθηκές λόγω περιορισμένου αριθμού κυττάρων και ελαττωμένη κυτταρική ανάπλαση⁶. Αυτό οδηγεί σε μια μόνιμη στειρότητα των ασθενών. Ο αριθμός των ωαρίων μειώνεται σταθερά μετά την 20^η εβδομάδα κύησης της εμβρυϊκής ηλικίας της γυναίκας. Μετά από την 34^η-35^η εβδομάδα δεν πραγματοποιούνται άλλες μιτώσεις. Από τα 7 εκατομμύρια αρχέγονα ωοθυλάκια επιβιώνουν μέχρι τη γέννηση της γυναίκας 1-2 εκατομμύρια, στην εφηβεία 300000-500000 και στην εμμηνόπαυση 100-1000 αρχέγονα ωοθυλάκια. Σε αντίθεση με τα σωματικά κύτταρα, στα οποία το στάδιο της πρόφασης διαρκεί μερικές ώρες, στα ωάρια η πρόφαση Ι της πρώτης μείωσης διαρκεί εβδομάδες ως χρόνια⁷.

Ασθενείς που δέχονται χημειοθεραπεία πάσχουν από πρόωρα κλιμακηριακά συμπτώματα. Η πρόωπη ωθηκική ανεπάρκεια συνδέεται με συμπτώματα αγγειοδιαστολής όπως εξάψεις, εφιδρώσεις, ζάλη και

**Παράγοντες εκτίμησης της πιθανότητας
ωθηκικής ανεπάρκειας**

- Ηλικία
- Τιμές FSH και αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας
- Προεφηβικό ή μετεφηβικό στάδιο ανάπτυξης
- Ουσία και δόση των κυτταροστατικών φαρμάκων
- Μονοθεραπεία ή συνδυασμός κυτταροστατικών φαρμάκων
- Αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας
- Δόση ακτινοβολίας, τρόπος χορήγησης και πεδίο της ακτινοβολίας

Πίνακας 1

Παράγοντες εκτίμησης της πιθανότητας ωθηκικής ανεπάρκειας ⁶.

**Ουσίες με αυξημένο κίνδυνο
πρόωρης ωθηκικής ανεπάρ-
κειας:**

- Κυκλοφωσφαμίδη
- Χλωραμβουκίλη
- Μελφαλάνη
- Μπουσουλφάνη
- Προκαρβαζίδη
- Ιφωσφαμίδη

Ουσίες με μέσο κίνδυνο:

- Σισπλατίνη
- Αδριαμικίνη
- Επिरουμικίνη

Ουσίες με χαμηλό κίνδυνο:

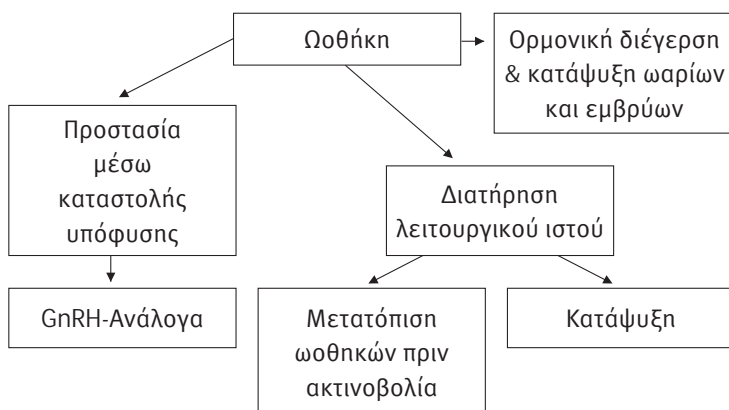
- Μεθοτρεξάτη
- 5-Φθοροουρακίλη
- Βινκριστίνη
- Μπλεομυκίνη
- Ακτινομυκίνη

Ουσίες με άγνωστο κίνδυνο:

- Ταξάνες
- Μονοκλωνικά αντισώματα
- π.χ. Herceptin

Πίνακας 2

Τοξική δράση διαφορετικών κυτταροστατικών πάνω στην ωθηκική λειτουργία ^{1,2,8,9}.



Πίνακας 3

Στρατηγική διατήρησης γονιμότητας ¹⁰.

κεφαλαλγίες. Επιπλέον, οι ασθενείς πάσχουν από οργανικές νόσους που συνδέονται με την έλλειψη οιστρογόνων όπως οστεοπόρωση, καρδιαγγειακές νόσους, ατροφία του ουρογεννητικού συστήματος και δυσπαρέυνεια. Οι ψυχικές συνέπειες είναι δύσκολο να ελεγχθούν και για το λόγο αυτό συχνά υποτιμούνται. Απώλεια της libido, διαταραχές της διάθεσης, αϋπνίες, φοβίες, ευερεθιστότητα, διαταραχές της μνήμης και της συγκέντρωσης επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής της γυναίκας και εμποδίζουν την επανενσωμάτωσή της στην κοινωνική της ζωή. Μια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, που μπορούσε να βοηθήσει τις ασθενείς αυτές, αντενδίδικνυται σε αρκετές περιπτώσεις ⁶.

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, είναι ιδιαίτερα τοξικοί, ενώ τα υπόλοιπα χημειοθεραπευτικά, π.χ. οι αντιμεταβολίτες, όπως η μεθοτρεξάτη, προκαλούν προσωρινές διαταραχές.

**ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΗΣ
ΩΘΗΚΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια δεν υπήρχαν αποτελεσματικά μέτρα διατήρησης γονιμότητας. Μέσα από την πρόοδο της Αναπαραγωγικής Ιατρικής αναπτύχθηκε ένα ευρύ πλαίσιο θεραπευτικών δυνατοτήτων, έτσι ώστε να υπάρχει ένα πρόγραμμα θεραπείας προσαρμοσμένο στις ανάγκες της νόσου της κάθε ασθενούς.

- Η ορμονική διέγερση, η ωοληψία, η γονιμοποίηση και η κατάψυξη γονιμοποιημένων ωαρίων αποτελούν εδώ και χρόνια μια αξιόπιστη λύση διατήρησης της γονιμότητας. Η θεραπεία αυτή απαιτεί χρονικό διάστημα περίπου 2 εβδομάδων.
- Η κατάψυξη αγονιμοποίητων ωαρίων αποτελεί μια εναλλακτική λύση για νεαρές γυναίκες χωρίς σύντροφο.
- Αν ο διαθέσιμος χρόνος είναι λιγότερος από 2 εβδομάδες, μέρος της μιας ωοθήκης μπορεί να αφαιρεθεί λαπαροσκοπικά και στη συνέχεια να καταψυχθεί, για να επαναμεταμοσχευτεί αργότερα μετά το τέλος της θεραπείας.
- Η δράση των GnRH-Αναλόγων ως χημειοπροστατευτικών παραμένει αντικείμενο συζήτησης.
- Σε περίπτωση ακτινοβολίας της πυέλου υπάρχει η δυνατότητα μετατόπισης των ωοθηκών και τοποθέτησής τους κάτω από το διάφραγμα.

ΧΑΜΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (0.2%)	ΜΕΣΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (0.2–11%)	ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (>11%)
Λ. Hodgkin	Ca μαστού	Λευχαιμία
Λ. Non-Hodgkin	Αδeno-Ca τραχήλου	Νευροβλάστωμα
Όγκος Wilms		
Ραβδομυοσάρκωμα		
Οστεοσάρκωμα		
Ca πλακώδους επιθηλίου τραχήλου		

Πίνακας 4

Κίνδυνος μετάστασης καρκινικών κυττάρων στις ωθήκες⁸.**ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΙΣΤΩΝ****ΩΘΗΚΗΣ ΓΙΑ ΕΠΑΝΑΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ
ΜΕΤΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η λαπαροσκόπηση και κατάψυξη ιστών ωθήκης για επαναμεταμόσχευση μετά το τέλος της θεραπείας εφαρμόζεται ήδη στο Νοσοκομείο Μπτέρα, όπου οργανώθηκε η πρώτη Τράπεζα Ιστών Ωθήκης στην Ελλάδα. Μετά από συνεννόηση με τους θεράποντες ογκολόγους για τη δυνατότητα υποβολής της ασθενούς στη λαπαροσκοπική επέμβαση, πραγματοποιείται ο ορμονικός έλεγχος και η γυναικολογική και υπερηχολογική εξέταση της ασθενούς. Στη συνέχεια προγραμματίζεται η αφαίρεση του 50% του ιστού της μιας ωθήκης. Ένα μέρος του ιστού αποστέλλεται στο εργαστήριο, για να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας και να εκτιμηθεί η πυκνότητα των ωοθυλακίων. Ο υπόλοιπος ιστός καταψύχεται σύμφωνα με το αργό πρωτόκολλο κατάψυξης (πρωτόκολλο «slow-freezing»)¹¹.

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σε περίπτωση επιθυμίας για απόκτηση παιδιών και εφόσον έχουν προηγηθεί τουλάχιστον δύο χρόνια ελεύθερα νόσου, τοποθετείται ο ωοθηκικός ιστός με ορθότοπη επαναμεταμόσχευση, είτε στην επιφάνεια της ωθήκης ή σε μια περιτοναϊκή θήκη που δημιουργείται για το σκοπό αυτό. Με τη μέθοδο αυτή έχουν ήδη επιτευχθεί 14 τοκετοί ως τον Ιανουάριο του 2011 μετά από 60 δημοσιευμένες επαναμεταμοσχεύσεις σε ιατρικά περιοδικά ή ιατρικά συνέδρια παγκόσμια, χωρίς να έχει υπάρξει σε καμία ασθενή υποτροπή του καρκίνου, παρά τον θεωρητικό κίνδυνο μετάστασης καρκινικών κυττάρων στις ωθήκες, όπως φαίνεται στον πίνακα 4^{8,12,13,14}. Στην Ελλάδα, η ομάδα μας πραγματοποίησε επιτυχώς την πρώτη επαναμεταμόσχευση ωοθηκικού ιστού το Δεκέμβριο του 2010 σε ασθενή με ιστορικό ακτινοβολίας λόγω σαρκώματος στην αριστερή βουβωνική χώρα.

**ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΩΘΗΚΩΝ
ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ**

Σε ασθενείς με Λέμφωμα Hodgkin ή Non-Hodgkin, καρκίνο τραχήλου μήτρας, σάρκωμα ή καρκίνο παχέος εντέρου, μπορούν να μετατεθούν οι ωθήκες με λαπαροσκόπηση έξω από το πεδίο της ακτινοβολίας. Οι ωθήκες κινητοποιούνται στο ύψος του ανελκτήρα συνδέσμου της ωθήκης και στερεοποιούνται με clips από τιτάνιο ή ράμματα στην υποδιαφραγματική χώρα, για να είναι ορατά από τους ακτινοθεραπευτές¹⁵.

ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΩΑΡΙΩΝ

Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατή η γονιμοποίηση των ωαρίων κατά την ωοληψία, υπάρχει η δυνατότητα κατάψυξης αγωνιμοποίητων ωαρίων. Αν και ο πρώτος τοκετός μετά από γονιμοποίηση κατεψυγμένου ωαρίου πραγματοποιήθηκε τη δεκαετία του 80, ήταν απαραίτητη η τελειοποίηση των εργαστηριακών μεθόδων κατάψυξης και απόψυξης. Η μέθοδος υαλοποίησης των αγωνιμοποίητων ωαρίων υπόσχεται ακόμη μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης, ιδιαίτερα μετά την ανάπτυξη ειδικών άσηπτων τεχνικών κατάψυξης. Σήμερα αναφέρονται πιθανότητες επιβίωσης ως 90%, εμφύτευσης ως 16% ανά ωάριο και κύησης ως 26% ανά ωοληψία¹⁶. Τόσο η ποιότητα των ωαρίων όσο και οι τοκετοί δε συνδέονται με αυξημένα ποσοστά ανωμαλιών¹⁷.

ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς πριν την κυτταροτοξική θεραπεία. Μετά από ορμονική διέγερση ακολουθεί η διακοπτική ωοληψία και γονιμοποίηση. Η κατάψυξη των εμβρύων που αναπτύσσονται μετά τη γονιμοποίηση έχει το πλεονέκτημα της σχετικά υψηλής πιθανότητας κύησης. Υποθέτοντας ότι ο αριθμός ωαρίων

που λαμβάνονται ανά ωοληψία είναι άνω των 10 και ότι η πιθανότητα γονιμοποίησης κυμαίνεται στο 55%, μετά από εμβρυομεταφορά 2 εμβρύων η πιθανότητα κύησης αγγίζει το 20%. Η συνολική πιθανότητα κύησης μετά από εμβρυομεταφορά όλων των εμβρύων μετά από μια ωοληψία αγγίζει το 40%. Η ορμονική διέγερση διαρκεί δύο εβδομάδες και μπορεί να αρχίσει ακόμη και στην ωχρινική φάση¹⁸.

Εκτός αυτού, αξίζει να συζητηθεί η διέγερση σε ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο, όπως ο καρκίνος του μαστού, που εμφανίζει θετικούς υποδοχείς σε 50% νεαρών ασθενών. Θεωρητικά είναι πιθανή μια επιτάχυνση της ανάπτυξης του όγκου κάτω από την επίδραση της ορμονικής διέγερσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπολειμματικής νόσου. Κατά της θεωρίας αυτής μπορεί να ειπωθεί ότι οι νεαρές γυναίκες εμφανίζουν έτσι κι αλλιώς μια αύξηση των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως χωρίς προηγούμενη ορμονική διέγερση. Είναι εξαιρετικά απίθανο να προκληθεί μια επιτάχυνση της ανάπτυξης του όγκου μετά από τόσο βραχύ διάστημα διέγερσης. Επιπλέον, γυναίκες που έμειναν έγκυες μετά από καρκίνο του μαστού δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνι-

σης του καρκίνου. Παράλληλα, υπάρχει η δυνατότητα διατήρησης μιας χαμηλής στάθμης οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της διέγερσης, π.χ. σε καρκίνο μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, μέσω της ταυτόχρονης λήψης αναστολέων αρωματάσης. Η τεχνική αυτή είναι νέα αλλά πολλά υποσχόμενη¹⁹.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η συνεχής εξέλιξη στο χώρο της Ογκολογίας και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο επιβάλλει τη λήψη μέτρων διατήρησης γονιμότητας για αυτή την κατηγορία των ασθενών. Εκτός της εξωσωματικής γονιμοποίησης και κατάψυξης ωαρίων ή εμβρύων πριν τη χημειοθεραπεία, συζητούνται η χρήση GnRH αναλόγων κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, η λαπαροσκοπική αφαίρεση ωθηκικού ιστού για κατάψυξη και απώτερη επαναμεταμόσχευση, η μετάθεση των ωθηκών πριν την ακτινοβολία. Οι μέθοδοι αυτές πρέπει να εφαρμόζονται μόνο σε κέντρα που διαθέτουν την τεχνογνωσία και συνεργάζονται με ογκολογικές κλινικές, όπως η πρώτη στην Ελλάδα Τράπεζα Ιστών Ωθηκής, η οποία δημιουργήθηκε στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Νοσοκομείου Μπτέρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee JS, Schover LR, Patridge AH. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients, *J Clin Oncol*. 2006; 24(18): 1–15.
2. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncology* 6:209–218, 2005.
3. Robert-Koch-Institut: Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland; 4. Auflage, Berlin, 2004.
4. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7555–64.
5. Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-Study. *Autoimmun Rev* 2006 Apr;5(4):269–72.
6. Zervomanolakis, I., Babilas, K., Ortmann, O.: Prämatüre Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie. *Der Gynäkologe* 2004; 37 (Supp. 1): 27–31.
7. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod*. 1996 Aug;11(8):1620–6.
8. Sonmezer M and Oktay K, Fertility preservation in female patients *Hum Reprod. Update* 10(3):251–266, 2004.
9. Beckmann M W, Binder H, Dittrich R, Friese K, Gerber B, Gitsch G, Jonat W, Kaufmann M, Kiechle M, Kreienberg R, Diedrich K, Wallwiener D, Wilhelm M, Würfel W, Ortmann O. Konsensempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause -Im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und im Konsens mit dem Berufsverband der Frauenärzte, *Geburtsh Frauenheilk* 64: 1024–1028, 2004.
10. Zervomanolakis I, Hofer S, Mattle V, Winkler K, Murach K.F., Berger I, Wildt L. Kinderwunsch nach Chemotherapie – wissenschaftliche Perspektiven und klinische Anwendung. *J Gynäkol Endokrinol* 2008; 18 (1): 7–13.
11. Zervomanolakis I, Mattle V, Murach KF, Hofer S, Ott HW, Wildt L. Cryopreservation of ovarian tissue: A new fertility preservation option for female patients with malignancies and autoimmune diseases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115.
12. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16–22; 364(9443): 1405–10.
13. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, Dor J.: Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril*. 2007 Feb;87(2):418.e7–418.e15.
14. Demeestere I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, Delbaere A, Englert Y. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod*. 2006 Aug;21(8): 2010–4.
15. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 1265–72.
16. Gook DA, Edgar DH, Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update*, 2007. 13(6): 591–605.
17. Kuwayama, M. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*, 2005. 11(3): p. 300–308.
18. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2008 Oct 16. [Epub ahead of print].
19. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91(10): 3885–3890.

Επικουρική Ορμονοθεραπεία στον Καρκίνο του Μαστού

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΕΡΑΜΟΠΟΥΛΛΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΙΑΣΩ

Ο επικουρικός ορμονικός χειρισμός στο καρκίνο του μαστού, είναι μορφή θεραπείας με μεγάλη σημασία για το τελικό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της νόσου.

Το σύμπλεγμα οιστρογόνου – οιστρογονικού υποδοχέα, είναι ο στόχος του ανωτέρω χειρισμού. Γίνεται προσπάθεια να παρεμποδιστεί η δημιουργία του συμπλέγματος, είτε με δέσμευση του υποδοχέα με ταμοξιφένη, είτε με μείωση του επιπέδου των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, κυρίως με αναστολείς της αρωματάσης όπως είναι η αναστροζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη αλλά και με αντιοιστρογόνα όπως είναι το Faslodex.

Η ταμοξιφένη χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 70' και η δράση της έχει μελετηθεί για πολλά χρόνια και συνίσταται στη μείωση της τοπικής υποτροπής, στη μείωση του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, στη μείωση της θνησιμότητας των ασθενών με καρκίνο του μαστού, στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και τη βελτίωση της οστικής μάζας. Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι κυρίως η υπερπλασία του ενδομητρίου και ο καρκίνος του ενδομητρίου.

Χαρακτηριστικό είναι, λόγω του ισχυρού δεσμού της ταμοξιφένης με τον οιστρογονικό υποδοχέα, το φαινόμενο της συνεχιζόμενης δράσεως ακόμη επί πολλά χρόνια μετά τη διακοπή της χορηγήσεως (carry over effect).

Από τα τέλη της δεκαετίας του 90' άρχισαν να χρησιμοποιούνται στον ορμονικό χειρισμό οι αναστολείς αρωματάσης οι οποίοι δεσμεύουν την αρωματάση με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η αρωματοποίηση προς οιστρογόνα και αυτό πιστεύεται ότι στερεί τον υποδοχέα από το οιστρογόνο.

Μελετήθηκε η κλινική δράση των φαρμάκων αυτών σε μεγάλες κλινικές δοκιμές (ATAC, Big 98, IES, MA17 κ) και όλα τα αποτελέσματα δείχνουν μείωση των υποτροπών με τη χρήση των αναστολέων της αρωματάσης, η επιβίωση όμως δεν παρουσιάζει διαφορά ακόμη και στην δεκαετή μελέτη της ATAC.

Τα συγκεκριμένα φάρμακα χρησιμοποιούνται μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επειδή δρουν κυρίως στα περιφερικά οιστρογόνα (λίπος, επινεφρίδια, ωθήκη, ήπαρ). Η δράση των φαρμάκων αυτών μειώνει τη συχνότητα των υποτροπών και τη συχνότητα του ετεροπλεύρου καρκίνου του Μαστού. Οι παρενέργειες τους είναι συμβατές με τη βασική τους δράση, δηλαδή τη στέρση οιστρογόνων, αυξάνουν τα κατάγματα, τις αρθραλγίες, την οστεοπόρωση, και μειώνουν το καρκίνο του ενδομητρίου.

Θα συζητηθούν ακολούθως, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και ορισμένα ερωτηματικά τα οποία παρουσιάζονται στις μελέτες αυτές. Τέλος, θα ανακοινωθούν ημέτερα αποτελέσματα όσων αφορά τη δράση των φαρμάκων αυτών.

Ενδομητρίωση: η Σύγχρονη Αντίληψη για την Φύση της Νόσου

ΔΗΜΗΤΡΑ ΚΑΠΠΟΥ

research fellow in hbrc, kings college hospital

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΤΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδομητρίωση είναι μία κλινική και παθολογική οντότητα που ορίζεται ως η παρουσία έκτοπου ενδομητρικού ιστού (αδένων και στρώματος) σε περιοχές εκτός της φυσιολογικής του θέσης που είναι η κοιλότητα της μήτρας. Οι εστίες της ενδομητρίωσης είναι δυνατό να εντοπίζονται ενδοπυελικά και εξωπυελικά αλλά οι κύριες θέσεις εντόπισης είναι οι ωοθήκες, οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι, το πυελικό περιτόναιο και ο Δουγλάσειος χώρος. Η σταδιοποίηση της ενδομητρίωσης βασίζεται είτε σε ανατομικά κριτήρια (χειρουργική ταξινόμηση καθορισμένη από την American Fertility Society) είτε σε ιστολογικά κριτήρια (τυπική και μη τυπική ενδομητρίωση κατά Roberts & Rock 2003)¹.

Η ακριβής συχνότητα της ενδομητρίωσης είναι δύσκολο να καθοριστεί επειδή η ορθή διάγνωση απαιτεί χειρουργική παρέμβαση και εξαρτάται από τον τύπο της εγχείρησης που θα πραγματοποιηθεί καθώς και από την εμπειρία του χειρουργού να αναγνωρίζει τις τυπικές και άτυπες εστίες της νόσου. Επιπλέον, η ανομοιογένεια των δημοσιευμένων στοιχείων πιθανά οφείλεται στο ότι μελετώνται επιδημιολογικά διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες. Η ενδομητρίωση θεωρείται νόσος της αναπαραγωγικής ηλικίας αφού η πλειονότητα των ασθενών ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 19–45 ετών. Κατά προσέγγιση εμφανίζεται στο 3–10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, στο 30–40% των υπογόνιμων γυναικών, στο 2–5% των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση και στο 10–70% των γυναικών με κύριο σύμπτωμα το χρόνιο πυελικό άλγος². Οι γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να βιώνουν πλήθος συμπτωμάτων ποικίλης έντασης όπως χρόνιο πυελικό άλγος, δυσμηνόρροια, δυσπαρευνία, υπογονιμότητα και πιο σπάνια μετεωρισμό, εντερορραγία και άλλα. ανάλογα με την εντόπιση των εστιών.

Παρά την έντονη ερευνητική δραστηριότητα και το πλήθος των δημοσιευμένων εργασιών με σκοπό

την αποσαφήνιση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών, η ενδομητρίωση παραμένει μία αινιγματική νόσος με πολυπαραγοντικό χαρακτήρα που σχετίζεται με διαταραχές στο γενετικό υπόβαθρο, στο ανοσοποιητικό και στο ορμονικό σύστημα των ασθενών καθώς και με περιβαλλοντικούς παράγοντες που ενισχύουν τόσο την ανάπτυξη όσο και την επιβίωση του έκτοπου ιστού. Επίσης, αν και η ενδομητρίωση θεωρείται καλοήθης πάθηση, επιδημιολογικά στοιχεία, ιστοπαθολογικά ευρήματα και αποτελέσματα μελετών μοριακής ανάλυσης δείχνουν ότι η πάθηση αυτή μοιράζεται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά με νεοπλασματική εξεργασία με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα κακοήθειας τον καρκίνο των ωοθηκών αλλά και με αυτοάνοσα νοσήματα. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται συνοπτικά στις κλασσικές θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την ανάπτυξη της νόσου καθώς και σε νέα ερευνητικά πεδία που επιχειρούν να διαφωτίσουν τους μηχανισμούς που αλληλοσυνδέονται εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία με έμφαση στη μοριακή παθογένεια αφού η ύπαρξη απόλυτης αιτιολογικής συσχέτισης με ένα μόνο παράγοντα ή με αποκλειστικά με γονιδιακούς πολυμορφισμούς θεωρείται πλέον σχεδόν αδύνατη.

«ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ» ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Το 1860, ο Von Rokitansky είναι ο πρώτος που περιγράφει την ενδομητρίωση³. Έκτοτε πλήθος μελετών αναφέρονται σε πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς αλλά δε δύνανται να εξηγήσουν το κλινικό φάσμα της νόσου, τις ποικίλες εντοπίσεις καθώς και την ευρεία ηλικιακή κατανομή των ασθενών. Η πλέον ευρέως αποδεκτή αιτιολογική θεωρία που αναπτύχθηκε από τον Sampson (1927), είναι αυτή της παλίνδρομης διασποράς κυττάρων του ενδομητρίου κατά την εμμηνορροσία, μερικά από τα οποία, κάτω από κατάλληλες συνθήκες, είτε εμφυτεύονται στην περιτοναϊκή

κοιλότητα και στις ωοθήκες ή διεγείρουν τη διαφοροποίηση των περιτοναϊκών επιθηλιακών κυττάρων σε ενδομητριωτικού τύπου ιστό⁴. Στοιχεία που συνάδουν με αυτή την υπόθεση είναι: α) η ενδομητρίωση εμφανίζεται συνήθως μετά την εμμηναρχή και μόνο σπάνια περιστατικά έχουν καταγραφεί σε γυναίκες μετά την εμμνόπαυση καταδεικνύοντας μία θετική συσχέτιση με τον αριθμό κύκλων ωοθυλακιορρηξίας, β) η ανάπτυξη έκτοπων εστιών σε έφηβες με απλασία κόλπου όπου μεγάλη ποσότητα εμμήνου ρύσεως παλινδρομεί και εμφυτεύεται στα πυελικά όργανα. Επιχειρήματα κατά της θεωρίας αυτής είναι: α) η παρατήρηση ανάστροφης διασποράς κυττάρων στο 94% μιας ομάδας ασθενών και η ανάπτυξη ενδομητρίωσης μόνο στο 19% που υποδηλώνει είτε τη μεγαλύτερη ποσότητα παλινδρομούστος αίματος στις ασθενείς με ενδομητρίωση ή τη συνύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων που ευνοούν την επιβίωση και το πολλαπλασιασμό των έκτοπων κυττάρων και β) η εμφάνιση ενδομητρίωσης σε γυναίκες ύστερα από ολική υστερεκτομή ή αμφοτερόπλευρη απόφραξη των σαλπίνγων, καταστάσεις δηλαδή που αποκλείουν την παλινδρομη διασπορά κυττάρων του ενδομητρίου, είτε λόγω απουσίας τους ή λόγω αδυναμίας διειλεύσεώς τους προς την περιτοναϊκή κοιλότητα.

Άλλες θεωρίες ιστογένεσης που έχουν προταθεί είναι: α) η μεταναστευτική θεωρία κατά την οποία ενδομητρικός ιστός μεταναστεύει από τον ενδομήτριο βλεννογόνο και φτάνει σε έκτοπες θέσεις, τόσο μέσω αιμοφόρων ή λεμφικών αγγείων, όσο και δια της ανιούσης οδού, μέσω των σαλπίνγων, ενώ πιθανή είναι και η μετανάστευση με άμεση διήθηση, β) η μεταπλαστική θεωρία, κατά την οποία το επιθήλιο της γενετικής οδού προέρχεται από το μεσοθήλιο του σπλαχνικού κοιλώματος. Έτσι, μετά από διέγερσή του, το σπλαχνικό περιτόναιο μπορεί να παράγει ενδομήτριους αδένες και γ) η εμβρυϊκή θεωρία σύμφωνα με την οποία εμβρυϊκά υπολείμματα των πόρων του Wolff και του Müller, όταν διεγερθούν, μπορούν και παράγουν ενδομητριάκο ιστό. Η θεωρία αυτή ίσως εξηγεί και τα σπάνια περιστατικά ενδομητρίωσης πριν την εμμηναρχή.

Πρόσφατες ερευνητικές εργασίες εμπλέκουν τα αρχέγονα κύτταρα στην αιτιοπαθογένεια της νόσου υποστηρίζοντας ότι κυκλοφορούντα κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ενδομητριωτικό ιστό με ποικίλη εντόπιση⁵. Επίσης μία νεότερη προσέγγιση βασίζεται στην παρατήρηση ότι η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από ανατομική ασυμμετρία αφού η αριστερή εντόπιση των ενδομητριωμάτων είναι πιο συχνά καταγεγραμμένη μορφή ενώ κάτι ανάλογο δε συναντάται

στην περίπτωση καλοήθους κύστης των ωοθηκών⁶. Η διαφοροποίηση αυτή είναι πιθανό να οφείλεται στην παρουσία του σιγμοειδούς και του αριστερού πλατέως συνδέσμου ή στη διαφορετική πορεία της αριστερής και της δεξιάς ωοθηκικής φλέβας που φαίνεται να ευνοούν την εναπόθεση και την επιβίωση του έκτοπου ιστού στην αριστερή πυελική χώρα. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η ασύμμετρη αυτή εντόπιση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η αριστερή ωοθηκική φλέβα είναι ανεπαρκής και συχνά διατεταμένη στις γυναίκες με ενδομητρίωση που πιθανά συνεπάγεται την αυξημένη συγκέντρωση ορμονών, φλεγμονωδών στοιχείων και κυτοκινών ως αποτέλεσμα φλεβικής στάσης και υποξίας. Ανεξάρτητα όμως από τη σημασία της κάθε μίας από τις αναφερόμενες θεωρίες, είναι πλέον κοινά αποδεκτό ότι διαταραχές στην ανοσολογική απόκριση, η τοπική και η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση καθώς και αλλαγές σε σημαντικές διεργασίες όπως η αγγειογένεση, η απόπτωση και η σύνθεση στεροειδών συμβάλλουν στην εξελικτική πορεία της νόσου και στην ανάδειξη της από τοπική εναπόθεση έκτοπου ιστού σε συστηματική νόσο με έντονη συμπτωματολογία.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Η θεωρία της πολυγονιδιακής φύσης της ενδομητρίωσης καθώς και η σημασία της κληρονομικής προδιάθεσης έχει παρουσιαστεί ήδη από το 1950 και επόμενες επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι η συχνότητα σοβαρής μορφής ενδομητρίωσης σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών είναι έως και επτά φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (5.9 % των αδερφών και 8.1/5 των μητέρων των ασθενών)⁷. Η εν μέρει κληρονομική φύση της νόσου αποτυπώνεται επίσης σε πληθυσμιακές μελέτες καθώς και σε μελέτες με μονοζυγωτικά δίδυμα. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η διάγνωση της ενδομητρίωσης τέθηκε σε ποσοστό 9.5 % των συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών σε αντίθεση με το 1% της νόσου στο γενικό πληθυσμό χωρίς να καταγράφεται στατιστικά σημαντική διαφορά σε άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό και το 3.9% των γυναικών με ενδομητρίωση ανέφερε ότι η μητέρα τους είχε επίσης την ίδια νόσο⁸. Παράλληλα, η κριτική που αναπτύσσεται σχετικά με αυτή τη διάσταση της ενδομητρίωσης υποστηρίζει ότι οι περισσότερες από τις επιδημιολογικές μελέτες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών, δεν λαμβάνουν υπόψη πιθανούς συμπαραγόντες όπως η ηλικία εμμηναρχής ή ο αριθμός τέκνων που πιθανά αλλοιώνουν την αξία των τελικών στατιστικών αποτελεσμάτων και η διάγνωση της εν-

δομητρίωσης δεν είναι χειρουργική⁹. Επιπλέον, είναι αναμενόμενο ότι σε γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό που θα παρουσιάσουν συμπτώματα θα είναι πιο εύκολο να τεθεί η διάγνωση σε αντίθεση με μια γυναίκα χωρίς ιστορικό όπου η τελική διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει ακόμα και 8–10 χρόνια λόγω της μη ειδικής συμπτωματολογίας ή της μη εξοικείωσης του γιατρού στον οποίο θα απευθυνθεί με την αναγνώριση των σημείων της νόσου. Επιπρόσθετα, η επίδραση κοινών περιβαλλοντικών παραγόντων στα μέλη μίας οικογένειας καθώς και η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης σε παράγοντες όπως η ηλικία εμμηναρχής ή η διάρκεια εμμηνορρυσιακού κύκλου που συμμετέχουν στην έναρξη της νόσου μπορεί να ευθύνονται για το κληρονομικό μοτίβο. Μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες με προσεκτικά οριζόμενο πληθυσμό και συνδυαστική ανάλυση των δεδομένων αναμένεται να αποσαφηνίσουν τη συσχέτιση αυτή.

Η παρατήρηση της ύπαρξης κληρονομικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης έδωσε το έναυσμα για τη γονιδίων και γενετικών πολυμορφισμών που υπεισέρχονται στην παθογένεια της νόσου. Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας έχει επιτρέψει το πέρασμα από την προσπάθεια ανεύρεσης μεμονωμένων γονιδιακών πολυμορφισμών σε εκτεταμένες μελέτες του γονιδιώματος μέσω της ταυτόχρονης ανάλυσης πολλαπλών γονιδιακών θέσεων που αναμένεται επίσης να συμβάλλει στην επιθυμητή μη επεμβατική διάγνωση της ενδομητρίωσης με τη χρήση γενετικών βιοδεικτών¹⁰. Βασικά μοριακά χαρακτηριστικά της ενδομητρίωσης είναι η γενετική αστάθεια και οι μεταλλάξεις που αφορούν κυρίως γονίδια που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο μέσω της ρύθμισης της κυτταρικής διαίρεσης και της απόπτωσης. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μειωμένη έκφραση γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την απόπτωση και παράλληλη ενίσχυση της έκφρασης γονιδίων με αντί-αποπτωτικό ρόλο τόσο στον έκτοπο ιστό όσο και στο ενδομήτριο ασθενών καταδεικνύοντας ιδιαιτερότητες και στη λειτουργικότητα του εύτοπου ενδομητρίου των ασθενών. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 10 (10q23.3) και μέσω του μονοπατιού της PI-3 κινάσης ασκεί ρυθμιστικό ρόλο σε κύριες κυτταρικές διαδικασίες όπως η απόπτωση και ο πολλαπλασιασμός¹¹. Επιπλέον, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αναστολή της έκφρασης του PTEN σε συνδυασμό με την έκφραση του ογκογονιδίου K-ras είχε ως αποτέλεσμα την κακοήγη εξαλλαγή των εστιών ενδομητρίωσης σε ωθηκικό καρκίνο ενδομητριοειδούς υποτύπου¹¹.

Ανάλογες μελέτες έχουν δημοσιευτεί με αντικείμενο τη διαφοροποίηση της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν επιδιορθωτικά ένζυμα του DNA (π.χ. hMLH1), την υπερέκφραση αντί-αποπτωτικών γονιδίων (π.χ. Bcl-2) και τη μειωμένη έκφραση αποπτωτικών γονιδίων (π.χ. BAX) τόσο σε έκτοπο ιστό όσο και σε ενδομήτριο από γυναίκες με ενδομητρίωση¹². Η απώλεια της ετεροζυγωτίας καθώς και η μονοκλωνική προέλευση των έκτοπων εστιών έχουν επίσης απασχολήσει τους ερευνητές τόσο σε σχέση με την παθογένεια της ενδομητρίωσης όσο και αναφορικά με τη συσχέτιση ενδομητρίωσης και ωθηκικού καρκίνου και υπάρχει σχετική ομοφωνία για θετική συσχέτιση με το στάδιο της νόσου¹³. Τέλος, γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν επίσης καταγραφεί και σε ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό φαρμάκων (CYP1A1, CYP19, CYP17 and GSTM1) και έχουν ρυθμιστικό ρόλο σε οιστρογονοεξαρτώμενους μοριακούς μηχανισμούς¹⁴. Ειδικότερα, η έκφραση του γονιδίου CYP17 συσχετίζεται με υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης μέσω της αυξημένης παραγωγής ανδρογόνων και πολυμορφισμοί στο γονίδιο CYP19, που κωδικοποιεί το κυτόχρωμα P450, σχετίζονται με αλλαγές στην ενζυμική δράση της αρωματάσης.

Η παραπάνω αναφορά σε γονίδια που πιθανώς εμπλέκονται στην παθογένεια της ενδομητρίωσης αποτελεί μόνο μία σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καθώς την τελευταία κυρίως δεκαετία πολλές δημοσιευμένες μελέτες έχουν ως αντικείμενο γενετικούς πολυμορφισμούς που είναι υπεύθυνοι για την αλλαγή της έκφρασης μεμονωμένων γονιδίων στην ενδομητρίωση ή ανάλυσης πολλών γενετικών θέσεων ταυτόχρονα τόσο σε δείγματα από έκτοπο όσο και από εύτοπο ενδομήτριο με την εφαρμογή σύγχρονων μοριακών τεχνικών. Αξιοσημείωτο είναι όμως ότι παρά το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για την ανεύρεση πολυμορφισμών που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ενδομητρίωσης, η πρόοδος σε αυτό το πεδίο είναι αργή αφού προκύπτουν συχνά αντιφατικά αποτελέσματα και η προσπάθεια αναπαραγωγής κάποιων ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνήθως αποτυγχάνει. Επίσης, δύο μετά-αναλύσεις που αξιολόγησαν τη συσχέτιση της ενδομητρίωσης με ένα αριθμό γενετικών πολυμορφισμών σε γονίδια που συμμετέχουν στη σύνθεση στεροειδών και στον κύκλο αποδόμησης των διοξινών, κατέληξαν ότι τα έως τώρα στοιχεία δεν επαρκούν για να υποστηρίξουν κάτι τέτοιο^{15,16}. Μία άλλη άποψη είναι ότι η ενδομητρίωση με ποικίλη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων μπορεί στην πραγματικότητα να εμπεριέχει διακριτές παθολογικές οντότητες με δια-

φορετικό παθογενετικό υπόβαθρο όπως στην περίπτωση του διαβήτη. Εν κατακλείδι, είναι σημαντικό να λαμβάνουμε υπόψη ότι η συμβολή κάθε γονιδίου στην εκδήλωση της νόσου εξαρτάται από το ορισμένο περιβάλλον και γενετικό υπόβαθρο κάθε ασθενούς και είναι δύσκολο κανείς να απομονώσει συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις.

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Πρόσφατες μελέτες επιχειρούν να αναδείξουν την πιθανή συμμετοχή επιγενετικών μηχανισμών στην παθογένεια της ενδομητρίωσης ερμηνεύοντας την κληρονομική προδιάθεση που έχει καταγραφεί ως πέρασμα από γενιά σε γενιά των επιγενετικών αλλαγών χωρίς πρωτογενή αλλοίωση της αλληλουχίας του γονιδιώματος. Ο όρος επιγενετικός περιλαμβάνει το σύνολο των μοριακών διαδικασιών εντός του πυρήνα (π.χ. μεθυλίωση, φωσφορυλίωση) που επιφέρουν αλλαγές στη δομή της χρωματίνης και των ιστονών, μεταγραφικούς παράγοντες και micro RNAs (miRNAs), χωρίς να επεμβαίνουν στην αλληλουχία κα στο περιεχόμενο του DNA. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί συγκροτούν ένα δυναμικό φαινόμενο που βρίσκεται σε συνεχή αλληλεπίδραση με ενδογενείς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και εμπλέκονται τόσο στη φυσιολογική εξέλιξη (π.χ. διαδικασία γήρανσης) και σε παθολογικά γεγονότα όπως η νεοπλασία.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις υποστηρίζουν ότι η ενδομητρίωση μπορεί να θεωρηθεί επιγενετική νόσος αφού ορισμένες επιγενετικές διαδικασίες φέρεται να είναι υπεύθυνες για τη διαφοροποιημένη έκφραση γονιδίων στον έκτοπο ιστό και στο ενδομήτριο των γυναικών καθώς και το διαφορετικό ορμονικό και ανοσολογικό περιβάλλον της νόσου. Η πρώτη σχετική μελέτη περιέγραφε την υπερμεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου HOXA10 [μέλος οικογένειας γονιδίων που λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες και συμμετέχουν στη διαδικασία εμφύτευσης] στο ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση με αποτέλεσμα της μείωσης της έκφρασης του, γεγονός το οποίο είναι πιθανό να σχετίζεται με την υπογονιμότητα που συχνά συνυπάρχει με τη νόσο¹⁷. Ο υποκινητής του υποδοχέα προγεστερόνης [PR-B] έχει επίσης παρατηρηθεί ότι είναι υπερμεθυλιωμένος στην ενδομητρίωσης προσφέροντας πιθανή εξήγηση για τη μείωση της έκφρασης του και την αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης που σχετίζεται με τη νόσο. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν παρουσιαστεί για τον υποδοχέα οιστρογόνων [ERβ], για το μεταγραφικό παράγοντα SF-1 που συμμετέχει στη σύνθεση των οιστρογόνων,

για την πρωτεΐνη προσκόλλησης E-καντερίνη σε συνδυασμό με αλλαγές στην έκφραση ενζύμων όπως οι μεθυλοτρανσφεράσες DNMT1, DNMT3A and DNMT3B και ο αναστολέας αποακετυλίωσης ιστονών [HDAC1]. Επίσης, η έκφραση αρκετών από αυτά τα μόρια [ERα, ERβ, PR and TGF-β] ρυθμίζεται και από τα miRNAs που φέρεται να διαφέρουν μεταξύ των γυναικών με ή χωρίς ενδομητρίωση.

Μία βασική διαφορά μεταξύ επιγενετικών και γενετικών αλλαγών είναι ότι οι πρώτες είναι αναστρέψιμες, γεγονός που δημιουργεί ελπίδες για την ανακάλυψη νέων μεθόδων στη διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ενδομητρίωσης. Η τριχοστατίνη A (TSA), ένα ένζυμο που ανήκει στην οικογένεια των HDACs, έχει συγκεντρώσει το ερευνητικό ενδιαφέρον λόγω του πιθανού θεραπευτικού ρόλου της στην ενδομητρίωση όπως έχει ήδη παρατηρηθεί σε κυτταρικές σειρές από στρώμα ενδομητρίου¹⁸. Παρότι αυτά τα ένζυμα φαίνεται να είναι υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές, είναι νωρίς ακόμα για ενθουσιασμό αφού η υπάρχουσα γνώση είναι περιορισμένη αναφορικά με τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αυτών των ουσιών καθώς τις βραχυπρόθεσμες και τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές που απορρέουν από τη χρήση τους. Τέλος, η αναγνώριση επιγενετικών δεικτών στον ορό ή στα ούρα των γυναικών μπορεί να φανεί χρήσιμη στη διαγνωστική προσέλαση της ενδομητρίωσης.

ΤΟ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Η συνοπτική μορφή της παρούσας ανασκόπησης δεν επιτρέπει την εκτενή αναφορά στο σύνολο των διαταραχών που ευνοούν τόσο την εγκατάσταση όσο και την επιβίωση του ιστού της ενδομητρίωσης¹⁹. Εν συντομία, η εμφάνιση και εξέλιξη της ενδομητρίωσης σχετίζεται με διαταραχές της λειτουργίας του συστήματος τόσο της κυτταρικής όσο και της χημικής ανοσίας, με αποτέλεσμα ανεπαρκή απάντηση του ανοσολογικού συστήματος του περιτοναίου στον ιστό ενδομητρίου που παλινδρομεί. Η εμπλοκή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια της ενδομητρίωσης ενισχύεται από την εναπόθεση συμπληρώματος γύρω από ενδομητρωσικές εστίες, την ανεύρεση αντισωμάτων κατά αντιγόνων του ενδομητρίου, την αύξηση των συγκεντρώσεων στοιχείων του συμπληρώματος στον ορό και στο ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό, την αύξηση ανοσοσφαιρινών και αυτοαντισωμάτων και την αυξημένη ενεργοποίηση των περιτοναϊκών μακροφάγων. Παράλληλα, καταλυτικός είναι ο ρόλος των στεροειδών και των υποδοχέων τους κάτω από τη ρύθμι-

ση από το ένζυμο της αρωματάσης στην εξέλιξη της νόσου όπως αυτό γίνεται φανερό από το ότι η ενδομητρίωση αφορά συνήθως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και το ότι τα κύρια φαρμακευτικά μέσα όπως τα GnRH ανάλογα και τα αντισυλληπτικά περιορίζουν τα συμπτώματα δημιουργώντας ένα υπό-οιστρογονικό περιβάλλον.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η σύγχρονη αντίληψη για τη φύση της ενδομητρίωσης απέχει από την άποψη των προηγούμενων ετών ότι συγκεκριμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί θα είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι για την ανάπτυξη ενδομητρωσικού ιστού και υποστηρίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ ορμονικών, ανοσολογικών, αγγειογενετικών και αυξητικών παραγόντων που δρουν σε συνδυασμό με το γενετικό υπόβαθρο της ασθενούς κάτω από αυ-

στηρή ρύθμιση επιγενετικών και μη μηχανισμών και προδιαθέτουν για την έναρξη της νόσου. Η συνεχιζόμενη ερευνητική προσπάθεια για την αποκρυπτογράφηση των μονοπατιών μεταξύ του γονότυπου της γυναίκας και το ευρύ κλινικό φάσμα της νόσου στοχεύει στη εισαγωγή νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μέσων στην κλινική πράξη, γεγονός που απαιτεί πολλά στάδια κλινικών δοκιμών και είναι μία μακροχρόνια διαδικασία. Μελλοντικά, η μη επεμβατική διάγνωση, η χρήση βιοδεικτών για την παρακολούθηση της θεραπείας και την πιθανότητα υποτροπής καθώς και η εισαγωγή νέων φαρμακευτικών μέσων που στηρίζονται στην ανοσοτροποποίηση και την ορμονική «καταστολή» των εστιών αναμένεται να προσφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής στην ασθενή με μη χειρουργικά μέσα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group... *Fertil Steril*. 1995;63(5):1108–10.
2. Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Gynecol*. 2010;62(5):415–32.
3. Von Rokitansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus und ovarilsarcomen. *Z Ges Aerzte Wein* 1860;37:577–93.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–69.
5. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:106–15.
6. Matalliotakis IM, Cakmak H, Koumantakis E, Margariti A, Neonaki M, Goumenou A. Arguments for a left lateral predisposition of endometrioma. *Fertil Steril* 2009;91:975–8.
7. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Butram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327–31.
8. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:507–11.
9. Di W, Guo SW. The search for genetic variants predisposing women to endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:395–401.
10. Kennedy SH. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Sem Reprod Med* 2003;21:111–8.
11. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of Kras and PTEN in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005; 11:63–70.
12. Goumenou A, Panayotides I, Matalliotakis I, Vlachonikolis I, Tzardi M, Koumantakis E. Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99:256–60.
13. Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis E, Spandidos DA. Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance on p16 (Ink4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:160–5.

14. Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79 (Suppl 1):702–9.
15. Guo SW. Glutathione S-transferases M1 (GSTM1)/T1 (GSTT1) Gene Polymorphisms and Endometriosis: a meta-analysis of genetic association studies. *Mol Hum Reprod* 2005;11:729–43.
16. Guo SW. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving sex steroid biosynthesis and their receptors: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2005;61:90–105.
17. Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, Guo SW. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:371–80.
18. Wu Y, Guo SW. Suppression of IL-1 beta-induced COX-2 expression by trichostatin A (TSA) in human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:88–93.
19. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268–79

Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης 5: Νέοι Ορίζοντες

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΟΦΙΚΙΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΑΛΤΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

abstract

The aim of this lecture is to elucidate the effects that phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors exert on spermatozoa motility, capacitation process and on their ability to fertilize the oocyte. Second messenger systems such as the cAMP/adenylate cyclase (AC) system and the cGMP/guanylate cyclase (GC) system appear to regulate sperm functions. Increased levels of intracytosolic cAMP result in an enhancement of sperm motility and viability. The stimulation of GC by low doses of nitric oxide (NO) leads to an improvement or maintenance of sperm motility, whereas higher concentrations have an adverse effect on sperm parameters. Several *in vivo* and *in vitro* studies have been carried out in order to examine whether PDE5 inhibitors affect positively or negatively sperm parameters and sperm fertilizing capacity. The results of these studies are controversial. Some of these studies demonstrate no significant effects of PDE5 inhibitors on the motility, viability, and morphology of spermatozoa collected from men that have been treated with PDE5 inhibitors. On the other hand, several studies demonstrate a positive effect of PDE5 inhibitors on sperm motility both *in vivo* and *in vitro*. *In vitro* studies of sildenafil citrate demonstrate a stimulatory effect on sperm motility with an increase in intracellular cAMP suggesting an inhibitory action of sildenafil citrate on a PDE isoform other than the PDE5. On the other hand, tadalafil's actions appear to be associated with the inhibitory effect of this compound on PDE11. *In vivo* studies in men treated with vardenafil in a daily basis demonstrated a significantly larger total number of spermatozoa per ejaculate, quantitative sperm motility, and qualitative sperm motility; it has been suggested that vardenafil administration enhances the secretory function of the prostate and subsequently increases the qualitative and quantitative motility of spermatozoa. The effect that PDE5 inhibitors exert on sperm parameters may lead to the improvement of the outcome of assisted reproductive technology (ART) programs. In the future PDE5 inhibitors might serve as adjunct therapeutical agents for the alleviation of male infertility.

Corifollitropin alfa: Παρουσιάζοντας μετά από μία δεκαετία τον πρώτο νέο διεγέρτη των ωοθηκών

ΒΑΣΙΛΗΣ Κ. ΤΑΡΛΑΤΖΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Η υπογονιμότητα αντιπροσωπεύει ένα πολύ σημαντικό εάν όχι το σημαντικότερο αναπαραγωγικό πρόβλημα σήμερα, το οποίο επιδρά αρνητικά ψυχολογικά και σωματικά τόσο στο ζευγάρι που το αντιμετωπίζει όσο και στην κοινωνία¹. Ενδιαφέρον παρουσιάζει όμως ότι παρ'όλο που η πλειοψηφία των υπογόνιμων ζευγαριών θα προσπαθήσει να αποκτήσει παιδί σε κάποια στιγμή της ζωής του, μόνο τα μισά από αυτά τα ζευγάρια θα ζητήσουν ιατρική βοήθεια.

Κατά τη διάρκεια των 30 τελευταίων χρόνων έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας με τη βοήθεια των Τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) οι οποίες εξελίσσονται συνεχώς, π.χ. η ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI), η κρυοσυντήρηση, η μεταφορά ενός μόνο εμβρύου (SET), καθώς επίσης με την ανάπτυξη μεθόδων όπως η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) για τον έλεγχο των εμβρύων και η εξέλιξη της βιοτεχνολογίας που οδήγησε στην παραγωγή υψηλής καθαρότητας προϊόντων που ενίσχυσαν τις ελπίδες των ασθενών και της ιατρικής κοινότητας για καλύτερα αποτελέσματα.

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), και πιο συγκεκριμένα η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), βασίζονται στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS) μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η ανάπτυξη και ωρίμανση ενός επαρκούς αριθμού ωαρίων και βελτιώνονται οι πιθανότητες σύλληψης^{2,3}.

Παραδοσιακά, με τα συμβατικά θεραπευτικά σχήματα COS απαιτούν επαναλαμβανόμενες, καθημερινές ενέσεις της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH)⁴ που η ασθενής μπορεί να κάνει μόνη της μαζί με χρήση αγωνιστών γοναδοεκλυτίνης (GnRH) για μεγάλο χρονικό διάστημα τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια της διέγερσης, με σκοπό να αποφευχθεί η πρόωρη αιχμή ενδογενούς ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH)². Η διαθεσιμότητα και η χρήση των GnRH ανταγωνιστών επέτρεψε την ανάπτυξη πρωτοκόλλων COS που πα-

ρουσιάζουν πλεονεκτήματα έναντι των πρωτοκόλλων με GnRH αγωνιστές, όπως, μεταξύ άλλων, μικρότερη διάρκεια θεραπείας, λιγότερο πολύπλοκα σχήματα διέγερσης και μειωμένη ταλαιπωρία των ασθενών⁵. Αν και η πρόοδος στις μεθόδους χορήγησης της FSH, όπως η χρήση συσκευών πολλαπλών ενέσεων μείωσαν σε κάποιο βαθμό την επιβάρυνση για τους ασθενείς, οι καθημερινές ενέσεις εξακολουθούν να είναι αναγκαίες⁴. Αν και οι εξελίξεις στον τομέα της υπογονιμότητας είναι πολύ σημαντικές, έχει παραβλεφθεί σημαντικά ένας τομέας, το στρες που δημιουργεί η υπογονιμότητα και η θεραπεία της στους ασθενείς. Είναι γνωστό ότι η υπογονιμότητα καθαυτή προκαλεί στρες. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση μπορεί να είναι εξίσου δύσκολη, λόγω της πολυπλοκότητας των σχημάτων, αλλά και της σωματικής και συναισθηματικής δύναμης που απαιτείται κατά τη διαδικασία^{6,7}.

Ιδιαίτερα επιβαρυντική είναι η φάση της διέγερσης των ωοθηκών. Σε έρευνα μεταξύ ζευγαριών που διέκοψαν τη διαδικασία της εξωσωματικής πριν από την επίτευξη εγκυμοσύνης, η πιο συχνή αιτία διακοπής ήταν η σωματική ή ψυχολογική επιβάρυνση από τη θεραπεία⁸. Η δυσφορία των ασθενών από τις καθημερινές ενέσεις είναι πολύ σημαντικότερη από ότι αντιλαμβάνονται οι περισσότεροι γιατροί⁶. Το στρες αυτό οφείλεται όχι μόνο στη σωματική δυσφορία που προκαλούν οι ενέσεις, αλλά και στην ανησυχία τους ότι μπορεί να κάνουν λάθη κατά τη χορήγηση, (π.χ. η ορθή τεχνική, η σωστή δόση, ο χρονικός προγραμματισμός των ενέσεων) ενώ ένας άλλος παράγοντας στρες είναι η αβεβαιότητα για την αίσια έκβαση της θεραπείας⁶.

Ευτυχώς, η ανάπτυξη νέων κλινικών πρωτοκόλλων που απαιτούν λιγότερες ενέσεις μπορεί να ανακουφίσει πιθανώς τις ασθενείς που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών⁴.

Όπως περιγράφεται παραπάνω, η χρήση ενός GnRH ανταγωνιστή μειώνει τη σωματική καταπόνηση των

ασθενών συγκριτικά με ένα μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή, στο οποίο απαιτούνται καθημερινές ενέσεις.

Η corifollitropin alfa είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας, η οποία έχει περίπου διπλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής από την ανασυνδυασμένη FSH (rFSH) και είναι ο πρώτος και μοναδικός παρατεταμένος διεγέρτης των ωοθυλακίων⁴. Μία μόνο ένεση corifollitropin alfa αρκεί για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων για διάστημα 1 εβδομάδας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε COS για IVF ή ICSI και μπορεί να υποκαταστήσει με ασφάλεια 7 ημέρες χορήγησης συμβατικής γοναδοτροπίνης. Η Corifollitropin alfa είναι ετεροδιμερής ορμόνη που αποτελείται από 2 μη ομοιοπολικές υποομάδες, η α-υποομάδα είναι όμοια με αυτή των γλυκοπρωτεϊνών (FSH, LH, hCG, θυρεοειδοτρόπο ορμόνη [TSH]), ενώ η β-υποομάδα είναι υβρίδιο που προέκυψε από τη σύντηξη της β-υποομάδας της FSH με το καρβοξυ-τελικό πεπτίδιο (CTP) της β-υποομάδας της hCG. Η προσθήκη του CTP στην β-υποομάδα της FSH οδήγησε στην παραγωγή μιας νέας κατηγορίας γοναδοτροπινών, των παρατεταμένων διεγερτών των ωοθυλακίων, που έχουν το ίδιο φαρμακοδυναμικό προφίλ με την FSH αλλά μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.

Αυτή η παρατεταμένη βιοδραστικότητα αποδείχθηκε πρώτα σε μη ώριμους, επίμυες στους οποίους είχαν χορηγηθεί οιστρογόνα⁹. Η παρουσία της υβριδικής β-υποομάδας δεν παρεμβαίνει στην αναδίπλωση της β-υποομάδας της FSH, δεν επηρεάζει την ικανότητα της corifollitropin alfa να συνδέεται σε υποδοχέα FSH και δεν συνεπάγεται βιολογική δράση LH ή hCG⁹.

Για να προσδιοριστεί η ιδανική δόση της corifollitropin alfa για χρήση σε πρόγραμμα μιας εβδομάδας για την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, αναπτύχθηκε ένα στατιστικό μοντέλο για την προσομοίωση των ανταποκρίσεων των ωοθηκών μετά από διαφορετικές εφάπαξ δόσεις corifollitropin alfa¹⁰. Η κατώτατη δόση corifollitropin alfa που συνεπάγεται αμελητέο ποσοστό ακύρωσης κύκλων επιλέχθηκε ως η βέλτιστη δόση για τις κλινικές δοκιμές φάσης⁴.

Από αυτό το στατιστικό μοντέλο προέκυψε ότι το σωματικό βάρος είναι μείζων καθοριστικός παράγοντας της έκθεσης σε corifollitropin alfa και της έκβασης της θεραπείας¹⁰. Επιλέχθηκαν 2 δόσεις Corifollitropin alfa για ασθενείς σε κλινικές δοκιμές: 100 μg για ασθενείς με σωματικό βάρος ≤60 kg και 150 μg για ασθενείς με σωματικό βάρος >60 kg. Οι συγκεκριμένες δόσεις στους αντίστοιχους πληθυσμούς ασθενών παρέχουν ένα προφίλ δράσης FSH το οποίο μοιάζει

σε μεγάλο βαθμό με το πρωτόκολλο φυσικής σταδιακής μείωσης (step-down protocol) όπου οι συγκεντρώσεις FSH, ενώ παραμένουν πάνω από ένα καθορισμένο όριο, φθίνουν αργά καθώς τα ωοθυλάκια αναπτύσσονται.

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της corifollitropin alfa απεδείχθη σε μία σειρά μελετών, με πρώτη τη μελέτη ENGAGE η οποία ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία κλινική δοκιμή μη κατωτερότητας για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μιας εφάπαξ ένεσης 150-μg corifollitropin alfa ακολουθούμενη από ημερήσια χορήγηση r-FSH από την 8η ημέρα διέγερσης και μετά συμπεριλαμβανομένης και της ημέρας χορήγησης hCG¹¹. Το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης με corifollitropin alfa ήταν 38,9% έναντι 38,1% με καθημερινή χορήγηση γοναδοτροπίνης. Η εκτιμώμενη διαφορά των θεραπειών ως προς τον αριθμό των ωαρίων που ελήφθησαν είναι 1,2 ωάρια υπέρ της corifollitropin alfa. Το προφίλ ασφάλειας της corifollitropin alfa στη μελέτη Engage ήταν παρόμοιο με εκείνο της δραστικής ουσίας σύγκρισης, δηλαδή των ημερήσιων ενέσεων rFSH. Η Ensure ήταν επίσης μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη ισοδυναμίας που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας εφάπαξ ένεσης corifollitropin alfa 100 μg για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων στα πλαίσια COS σε γυναίκες που είχαν σωματικό βάρος ≤60 kg¹². Ο μέσος αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν ανά κύκλο ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που έλαβαν corifollitropin alfa και ακολούθως r-FSH (13,3 ± 7,3) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο r-FSH καθημερινά (10,6 ± 5,9). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα διαφορά των θεραπειών ίση με 2,5, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της corifollitropin alfa (P<0,001). Με βάση αυτά τα κριτήρια, η δόση των 100 μg της corifollitropin alfa δεν ήταν κατώτερη της ημερήσιας χορήγησης r-FSH για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών σε γυναίκες βάρους ≤60 kg.

Σε κλινικές δοκιμές στις οποίες χρησιμοποιήθηκε r-FSH καθημερινά ως δραστική ουσία σύγκρισης, τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων και των σοβαρών) ήταν σε γενικές γραμμές συγκρίσιμα μεταξύ των θεραπειών^{4,13,14}. Η χρήση corifollitropin alfa για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών ενέχει τους ίδιους κινδύνους με τις υπόλοιπες θεραπείες γοναδοτροπινών και των ART, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας πολύδυμων κυήσεων.

Η corifollitropin alfa είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας που μπορεί να χορηγηθεί ως

εφάπαξ ένεση για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων κατά τις πρώτες 7 ημέρες ενός σχήματος διέγερσης ωοθηκών. Η χρήση της corifollitropin alfa σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών μπορεί να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των καθημερινών ενέσεων για τις ασθενείς⁴. Μια εφάπαξ ένεση corifollitropin alfa έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με 7 ημερήσιες ενέσεις r-FSH

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daar AS, Merali Z: Infertility and social suffering: the case of ART in developing countries. In: Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (Eds). World Health Organization, Geneva, Switzerland (2002).
2. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;369(9563):743–749.
3. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006;27(2):170–207.
4. The Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2484-2492.
5. Fauser BC, Devroey P, Yen SS, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2681–2686.
6. Brod M, Verhaak CM, Wiebinga CJ, Gerris J, Hoomans EHM. Improving clinical understanding of the impact of ovarian stimulation on women's lives. *Reprod BioMed Online*. 2009;18(3):391-400.
7. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):293–308.
8. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2050–2055.
9. Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(10):4304–4308.
10. de Greef R, Struijs M, de Haan A, Marintcheva-Petrova M, Mannaerts B. Dose selection of Org 36286 (corifollitropin alfa) using pharmacokinetic and dynamic modeling and simulation. *Hum Reprod*. 2007;22(suppl 1):i39.
11. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3063–3072.
12. Mannaerts B; Corifollitropin alfa ENSURE Study Group. Corifollitropin alfa for controlled ovarian stimulation in IVF treatment: results from a randomized trial in lower body weight women. *RBM Online* (2010) 21, 66–76
13. Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, et al. Pharmacodynamics of a single low dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-carboxy terminal peptide, corifollitropin alfa) in women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6297–6304.
14. Devroey P, Fauser BC, Platteau P, Beckers NG, Dhont M, Mannaerts BM. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2062–2070.

Αλενδρονάτη & Βιταμίνη D: Η Ολοκληρωμένη Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΡΟΒΑΣ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ, ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ «Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΓΕΝΙΚΑ

Ασθενείς με οστεοπενία μπορεί να ευρίσκονται σε κίνδυνο κατάγματος. Υπάρχουν ασθενείς με οστεοπενία που ήδη έχουν κατάγματα. Πολλοί δεν μπορούν να κατανοήσουν το φαινόμενο αυτό. Για παράδειγμα ένας ασθενής με T score – 2.2 ευρίσκεται σε σημαντικό κίνδυνο για κάταγμα παρά το ότι είναι οστεοπενικός.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ΟΠ είναι ο επιταχυνόμενος ρυθμός οστικής ανακατασκευής. Τελικά ο υψηλός ρυθμός οστικής ανακατασκευής είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του κινδύνου κατάγματος. Υψηλοί ρυθμοί οστικής εναλλαγής έχουν σαν αποτέλεσμα μιας αυξημένης οστικής απορρόφησης σε σχέση με την οστική παραγωγή. Όταν συμβαίνει αυτή η ανισορροπία υπάρχει μια οστική μάζα του δικτύου που παρουσιάζεται σαν μείωση της BMD. Ενδεχομένως πρέπει να συνυπάρχει μείωση στην συνεκτικότητα (συνδετικότητα) του δοκιδωτού ιστού και μείωση στην οστική επιμετάλλωση. Καθώς μειώνεται η οστική μάζα, η οστική ισχύς επηρεάζεται αρνητικά και αυξάνει έτσι ο κίνδυνος κατάγματος. Κατά την εμπνόπαυση αυξάνει σημαντικά η οστική εναλλαγή λόγω της μείωσης των οιστρογόνων, ενός φυσικού ρυθμιστή της οστικής εναλλαγής. Η αυξημένη οστική εναλλαγή είναι ένας σημαντικός καθοριστής του κινδύνου κατάγματος βοηθώντας έτσι στην κατανόηση της ευαισθησίας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στα κατάγματα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική παρέμβαση με την αλεδρονάτη έχει δείξει ότι βοηθά στην επαναφορά της οστικής εναλλαγής σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα, μειώνοντας σημαντικά με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο κατάγματος. Άλλες θεραπείες για την οστεοπόρωση (όπως ραλοξιφένη και ριζεδρονάτη) δεν έχουν δείξει ότι καταφέρνουν αντίστοιχες μειώσεις στην οστική εναλλαγή.

Ο ρυθμός καταγμάτων του ισχίου μελετήθηκε σε

μια ομάδα 3658 γυναικών που συμμετείχαν στη FIT και οι οποίες είχαν οστεοπόρωση στην έναρξη που καθοριζόταν ως ύπαρξη σπονδυλικού κατάγματος ή T-score στον αυχένα του μηριαίου -2.5 ή λιγότερο. Μετά από 18 μήνες η αλεδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου στις γυναίκες αυτές κατά 63% ($p=0.014$ vs. εικονικό).

Κατά τη διάρκεια 3ετούς παρακολούθησης στη μελέτη σπονδυλικών καταγμάτων (Vertebral Fracture Study), νέα πολλαπλά (≥ 2) μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα συνέβησαν σε 47 (4.9%) από τις 965 γυναίκες με προϋπάρχοντα κατάγματα που πήραν εικονικό φάρμακο, σε σχέση με 5 (0.5%) των 981 γυναικών που πήραν αλεδρονάτη (μείωση σχετικού κινδύνου με την αλεδρονάτη 90%; $p<0.001$ vs. εικονικό).

Η Αλεδρονάτη τελικά μείωσε κατά:

- 63% τα κατάγματα του ισχίου στους 18 μήνες σε γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενα κατάγματα ($p=0.14$ vs. placebo)
- 59% τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα στον ένα χρόνο σε γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενα κατάγματα ($p=0.03$ vs. placebo)
- 90% τα πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα στα τρία χρόνια σε γυναίκες με προηγούμενο κάταγμα ($p<0.001$ vs. placebo)

Το μέγεθος των θεραπευτικών αποτελεσμάτων των διαφορετικών αντιοστεοπορωτικών θεραπειών εκτιμήθηκε σε μια μεταανάλυση των τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Ο αντικειμενικός στόχος ήταν να φανεί η ακριβέστερη συνολικά εκτίμηση του μεγέθους του θεραπευτικού αποτελέσματος που σχετίζεται με alendronate, etidronate, risedronate, calcitonin, και raloxifene. Δεν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ασβεστίου της βιταμίνης D, φθορίου και ορμονικής υποκατάστασης. Η μεταανάλυση εστίαστηκε στα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα. Οι 5 θεραπευτικές επιλογές έδειξαν σημαντικές μειώσεις στον συνολικό σχετικό κίνδυνο για σπονδυλικά κα-

τάγματα στη μεταανάλυση ($p \leq 0.05$). Η μείωση του σχετικού κινδύνου με την αλεδρονάτη ήταν 48% ($p < 0.01$) βασισμένη σε δεδομένα 8 κλινικών μελετών που συμπεριέλαβαν πάνω από 9000 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της Αλεδρονάτης στον σχετικό κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα ήταν σταθερός σε όλες τις μελέτες.

Η αλεδρονάτη και η ριζεδρονάτη ήταν οι μόνοι δύο παράγοντες με σημαντική αποτελεσματικότητα στα μη σπονδυλικά κατάγματα ($p < 0.01$). Η μείωση του σχετικού κινδύνου για την αλεδρονάτη ήταν 49% ($p < 0.01$) βασισμένη σε δεδομένα από 6 μελέτες που συμπεριέλαβαν πάνω από 3000 ασθενείς. Η επίδραση της αλεδρονάτης στα μη σπονδυλικά κατάγματα ήταν παρόμοια σε όλες τις μελέτες και σε όλα τα είδη κατάγματος. Οι μειώσεις του κινδύνου για κατάγματα αυχένα μηριαίου ήταν παρόμοιες με τις μειώσεις σε άλλες μη σπονδυλικές θέσεις (αντιβράχιο, ισχίο, πλευρές, επιγονατίδα, λεκάνη, άκρες χείρες).

Αρκετές θεραπείες για την οστεοπόρωση μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά λίγες είναι εκείνες που μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των μη-σπονδυλικών και κυρίως των ισχιακών καταγμάτων.

Σε μία μετανάλυση όλων των θεραπειών (ASBMR 2005 & IOF 2006) βρέθηκε ότι μόνο η Αλεδρονάτη, η ΘΟΥ και η ριζεδρονάτη μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των μη-σπονδυλικών και ειδικότερα των καταγμάτων ισχίου. Η μείωση για τα κατάγματα του ισχίου, με την Αλεδρονάτη σε δόσεις $> 5 \text{ mg} / \text{ημέρα}$ ανήλθε στο 55%, με την ΘΟΥ στο 36%, ενώ με τη ριζεδρονάτη στο 26%. Από την μετανάλυση φάνηκε ότι η ιβανδρονάτη δεν έχει στοιχεία αποτελεσματικότητας στο ισχίο και στα μη σπονδυλικά κατάγματα.

Η Αλεδρονάτη επανέφερε την Οστική Εναλλαγή στα Φυσιολογικά Επίπεδα κατά τη διάρκεια των 10 ετών. Η Αλεδρονάτη προσέφερε σταθερή βελτίωση της Οστικής Πυκνότητας για 10 χρόνια. Αυτά τα δεδομένα εμφανίζουν τα αποτελέσματα 10ετούς μελέτης με αλεδρονάτη – τη μεγαλύτερη μελέτη με θεραπείας στην οστεοπόρωση. 994 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση συμπεριελήφθησαν σε 2 όμοιες μελέτες, παράλληλες 3ετείς φάσης III μελέτες σχεδιασμένες να επιτρέπουν το συνδυασμό των αποτελεσμάτων. Η μελέτη επεκτάθηκε 3 φορές με παραμονή των οδηγίων των τυχαιοποιημένων ομάδων και της τυφλής διαδικασίας με στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της μακρόχρονης θεραπείας με αλεδρονάτη καθώς επίσης και την διακοπή της. Συνολικά 247 γυναίκες συμμετείχαν και στις 3 επεκτάσεις της μελέτης. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιή-

θηκαν αρχικά σε εικονικό ή αλεδρονάτη 5, 10, ή 20 mg την ημέρα. Η ομάδα της αλεδρονάτης 10 mg, πήρε 10 mg την ημέρα για 10 χρόνια.

Ο κύριος τελικός στόχος ήταν η μεταβολή στην BMD στην ΟΜΣΣ. Δευτερεύοντες στόχοι ήταν οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών: NTx ούρων, BSAP ορού, και η ολική αλκαλική φωσφατάση του ορού, ενδείκτες του ρυθμού οστικής παραγωγής. Η ανάλυση των βιοχημικών δεικτών έγινε μόνο στις γυναίκες που συμμορφώθηκαν με το πρωτόκολλο. Τα δεδομένα των σπονδυλικών καταγμάτων κλινικών και το ύψος συγκεντρώθηκαν σαν παράμετροι ασφαλείας. Επιπλέον της αυξανόμενης BMD, του πρωτεύοντος τελικού στόχου, η αλεδρονάτη μείωσε τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών οστικής εναλλαγής σε σταθερά επίπεδα μεταξύ των φυσιολογικών ορίων προεμμηνοπαυσιακά. Αυτή η δράση ήταν σταθερή κατά τη διάρκεια των 10 ετών της θεραπείας. Η θεραπεία με 10 mg αλεδρονάτης την ημέρα για 10 χρόνια αύξησε την μέση BMD 13.7% πάνω από την της έναρξης στην ΟΜΣΣ και 6.7% στο σύνολο του ισχίου ($p < 0.001$ και για τα δύο).

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D + ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για την κλινική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Η κύρια φυσιολογική λειτουργία της βιταμίνης D3 είναι να διατηρεί τα επίπεδα του κυκλοφορούντος ασβεστίου στον ορό επαρκή ώστε να υποστηρίζουν μια ευρεία ποικιλία μεταβολικών λειτουργιών (περιλαμβανομένης της οστικής επιμετάλλωσης), μετάδοση σήματος και νευρομυϊκή δραστηριότητα. Ο βασικός μηχανισμός μέσω του οποίου η βιταμίνη D3 επιτυγχάνει αυτό το ρόλο της είναι μέσω επαγωγής πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, όμως, η απορρόφηση του ασβεστίου μειώνεται (από 30%–40% σε 10%–15%), και τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στον ορό αυξάνουν την έκκριση της PTH. Επιπλέον η αυξημένη έκκριση PTH αντιδρά στα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου αυξάνοντας στην παραγωγή βιταμίνης D,⁴ και οι δύο αυτές ορμόνες ενεργούν παράλληλα μεσολαβώντας στην επαναπορρόφηση ασβεστίου από τους νεφρούς και την κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά για να ικανοποιηθούν οι φυσιολογικές ανάγκες. Η συνεπαγόμενη απώλεια ασβεστίου από τα οστά τελικά μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την οστεοπόρωση.

Η έκθεση στο ηλιακό φως είναι η σημαντικότερη πηγή βιταμίνης D. Η παραγωγή βιταμίνης D από το δέρμα που μεσολαβείται από το ηλιακό φως επηρεάζεται από την εποχή, το γεωγραφικό πλάτος, τη διάρ-

κεια της έκθεσης, τη χρήση αντηλιακών, το χρώμα του δέρματος και την ικανότητα του δέρματος να συνθέτει βιταμίνη D. Η βιταμίνη D αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό, από το οποίο απελευθερώνεται σιγά-σιγά στην κυκλοφορία. Ο βασικός μεταβολίτης στην κυκλοφορία και η αποθηκευτική μορφή της βιταμίνης D είναι η 25(OH)D, ο βιολογικά ανενεργός μεταβολίτης. Ο χρόνος ημιζωής της 25(OH)D στον ορό είναι τρεις εβδομάδες. Έτσι, δεν χρειάζεται κανείς να παίρνει βιταμίνη D3 καθημερινά. Η βιταμίνη D μπορεί να λαμβάνεται ανά μεγαλύτερα διαστήματα π.χ. μία φορά την εβδομάδα βιταμίνη D3.

Επειδή η βιταμίνη D σπάνια απαντάται φυσικά σε τροφές η διαιτητική πρόσληψη είναι πηγή χαμηλότερης πρόσληψης. Σύμφωνα με τις σημάνσεις των τροφών οι περισσότερες διατροφικές πηγές εξασφαλίζουν το πολύ μέχρι 100 IU/ημέρα βιταμίνης D. Η κύρια διαιτητική πηγή βιταμίνης D είναι τα λιπαρά ψάρια και τα αυγά. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιλαμβανομένου του γάλακτος εμπλουτίζονται με βιταμίνη D στις ΗΠΑ Καναδά Αργεντινή και άλλες χώρες, αν και μερικά γαλακτοκομικά που έχουν εμπλουτισθεί έδειξαν να περιέχουν χαμηλότερα επίπεδα από τα αναγραφόμενα. Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να συμπληρωθεί από πολυβιταμινούχα σκευάσματα και συμπληρώματα διατροφικά, αν και τα συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη D μόνο δεν είναι εύκολα διαθέσιμα, και η συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία με συμπληρώματα δεν είναι και η καλύτερη.

Η μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως και η μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D από τις τροφές που συμβαίνουν με την άνοδο της ηλικίας είναι ανάμεσα στους πιθανούς παράγοντες που ευθύνονται για την υψηλή επίπτωση ανεπάρκειας της βιταμίνης D στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Άλλη ενοχοποιούμενη παράμετρος είναι η μειωμένη ικανότητα του δέρματος να συνθέτει τη βιταμίνη D. Η γενικά φτωχή συμμόρφωση με τα καθημερινά διαιτητικά συμπληρώματα, όπως παρουσιάστηκε σε μελέτη σε νοσηλευθέντες ασθενείς μετεγχειρητικά δίνει μια επιπλέον εξήγηση για την ύπαρξη της ανεπάρκειας της D στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό είναι ο κύριος μεταβολίτης της βιταμίνης D στην κυκλοφορία και ο βασικός δείκτης των επιπέδων της.^{1,2} Η 1,25(OH)₂D του ορού δεν είναι αξιόπιστος δείκτης των επιπέδων της D, αφού το 85% είναι δεσμευμένο με τη δεσμεύουσα την D πρωτεΐνη. Εξαιτίας της χαμηλής διαθεσιμότητας της η 1,25(OH)₂D του ορού δεν πρέπει να μετράται σαν εξέταση ρουτίνας. Αν και έχει ορισθεί ότι τα κατάλληλα επίπεδα στον ορό της

25(OH)D είναι ≥ 30 ng/mL, παραμένει η αμφισβήτηση σ ότι αφορά στα επίπεδα της έλλειψης ανεπάρκειας. Οι εκτιμήσεις περιλαμβάνουν < 9 ng/mL 5(OH)D θεωρείται έλλειψη, < 30 ng/mL και μεταξύ 10 και 30 ng/mL ανεπάρκεια.

Η μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D πυροδοτεί την απελευθέρωση της PTH, η οποία μεσολαβεί για την κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά, με αποτέλεσμα τη μείωση της BMD.^{11,14-16} Αυτή η ομοιοστασιακή απάντηση στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατάγματος ακόμη και πριν να εμφανισθούν τα κλινικά συμπτώματα.¹⁷ Μια άλλη σημαντική συνέπεια της ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι η μείωση της νευρομυϊκής λειτουργίας.

Επαρκή επίπεδα, (≥ 30 ng/mL),⁸ μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα αύξηση της μυϊκής ισχύος, καλύτερη ισορροπία, βελτίωση της λειτουργικότητας των κάτω άκρων που όλα μαζί μειώνουν τον κίνδυνο πτώσεων και κατά συνέπεια τον κίνδυνο καταγμάτων.

Υψηλές Δόσεις Βιταμίνης D είναι γενικά καλά ανεκτές. Μελέτες διάρκειας έως και 5 μήνες έδειξαν ότι δεν είχαμε εμφάνιση ΑΕ με χρήση βιταμίνης D $\leq 10,000$ IU/d. Τοξικότητα με τη βιταμίνη D και υπερασβεσταιμία, εμφανίστηκε με επίπεδα 25(OH)D > 88 ng/mL (200 nmol/L). Το επίπεδο αυτό επιτυγχάνεται με λήψη βιταμίνης D $> 40,000$ IU. Η συνιστώμενη δόση βιταμίνης D3 είναι 800 IU / ημέρα.

Τα ευρήματα μιας διεθνούς επιδημιολογικής μελέτης δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ευρέως διαδεδομένη μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση σ' όλο τον κόσμο ακόμη και σε περιοχές με άπλετο ηλιακό φως. Αυτή η cross-sectional, μελέτη παρατήρησης, μιας και μόνο επίσκεψης περιέλαβε 2589 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση μεταξύ Μαΐου 2004 έως το Μάρτιο 2005 που διέμεναν ανεξάρτητα στην κοινότητα 18 χωρών σε, Latin America, the Middle East, Asia, and Australia.⁷ Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ορίσθηκε ως επίπεδα 25(OH)D στον ορό level < 30 ng/ml. Η μέση τιμή συγκέντρωσης 25(OH)D μεταξύ του πληθυσμού της μελέτης στο σύνολο ήταν 26.8 ng/ml. Περίπου 64% του πληθυσμού της μελέτης παρουσίασαν επίπεδα συγκέντρωσης 25(OH)D στον ορό < 30 ng/ml και περίπου 31% είχαν συγκέντρωση < 20 ng/ml. Η επίπτωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D (< 30 ng/ml) ήταν τουλάχιστον 53% και στις 5 περιοχές που μετείχαν στη μελέτη και ήταν υψηλότερη στη μέση ανατολή (81.8%) και την ασία (71.4%). Περίπου 58.4% του πληθυσμού της μελέτης χρησιμοποιούσαν ένα φάρ-

μακο εγκεκριμένο για θεραπεία της ΟΠ, και περίπου 54.2% χρησιμοποιούσαν συμπληρώματα βιταμίνης D.

Ανεπάρκεια βιταμίνης D στην Ελλάδα. Ενώ το καλοκαίρι, ~ το 35% των ασθενών έχει επίπεδα βιτ D > 30 ng/ml (επάρκεια), και ~ το 65% έχει βιτ. D < 30 ng/ml (ανεπάρκεια), τον χειμώνα, το 6,5% των ασθενών έχει επίπεδα βιτ D > 30 ng/ml (επάρκεια), το 20% έχει βιτ. D < 10 ng/ml (έλλειψη), και ~ το 94% έχει βιτ. D < 30 ng/ml (ανεπάρκεια)

Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και Ca έχει συσχετισθεί με μείωση του κινδύνου κατάγματος σε ηλικιωμένους. Δεδομένα από την Τρίτη National Health and Nutrition Examination Survey (έγινε από το 1988 έως 1994) χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό αν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση της 25(OH)D και της λειτουργικότητας των κάτω άκρων σε ηλικιωμένους περιπατητικούς ασθενείς στις ΗΠΑ. Στη μελέτη αυτή η λειτουργικότητα των κάτω άκρων εκτιμήθηκε σε 4100 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ταχύτητας σε 24 μέτρα και δοκιμασία χρόνου καθίσματος έγερσης κατά το οποίο οι συμμετέχοντες εγείρονταν από κάθισμα και κάθονταν επαναλαμβανόμενα για συγκεκριμένο διάστημα. Η 25(OH)D του κάθε ασθενούς μετρήθηκε με RIA. Οι regression plots και για τις δυο δοκιμασίες (προσαρμοσμένες για ηλικία φύλο, φυλή εθνικότητα, πρόσληψη ασβεστίου και άλλες πιθανές πολυμεταβλητές παραμέτρους) έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα 25(OH)D συνδυάζονται με καλύτερη λειτουργικότητα των κάτω άκρων. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια μεταξύ των λιγότερο ή περισσότερο δραστήριων συμμετεχόντων, ανδρών και γυναικών, που έπαιρναν λίγο ή πολύ ασβέστιο.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσεων και κατάγματος, και στον πληθυσμό αυτό συχνά υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D. Μια διπλή τυφλή διάρκειας 5 μηνών μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο εκτίμησε τη συχνότητα πτώσεων μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με που διέμεναν μακροχρόνια σε γηροκομείο και υπεβλήθησαν σε συμπληρωματική θεραπεία με βιταμίνη D. Οι επιλεγέντες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό ή μια από 4 δόσεις D: 200 IU, 400 IU, 600 IU, ή 800 IU. Ο αριθμός των πτώσεων ήταν ο κύριος τελικός στόχος της μελέτης.¹ Από τους 124 συμμετέχοντες το 73% ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία ήταν 89 (εύρος, 68–104). Ο μέσος όρος της 25(OH)D ήταν 19.5 ng/mL και οι περισσότεροι (62%) των συμμετεχόντων είχαν πέσει τα προηγούμενα χρόνια. 63% έπαιρναν πολυβιταμινούχα σκευάσματα κατά την έναρξη.

Στους ασθενείς που έπαιρναν 800 IU η μέση συ-

γκέντρωση 25(OH)D ήταν 29.95 ng/mL, ενώ στις άλλες ομάδες ήταν χαμηλότερη κυμαινόμενη από 22 έως 24 ng/mL. Πτώσεις συνέβησαν στο 44% των με εικονικό, 58% των με 200 IU, 60% των με 400 ή 600 IU, και 20% αυτών με 800 IU. Συγκρινόμενοι με τους ασθενείς του εικονικού αυτοί που πήραν 800 IU παρουσίασαν 72% χαμηλότερο ρυθμό πτώσεων (προσαρμοσμένο για την ηλικία και τη χρήση πολυβιταμινών; 95% confidence interval: 0.10, 0.75).

Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος συμπληρωματικής χορήγησης D στην πρόληψη # ισχίου και μη σπονδυλικών μελετήθηκε σε συστηματική ανάλυση 12 διπλών τυφλών ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών που συμπεριέλαβαν 19,114 ασθενείς (μέσης ηλικίας 79 ετών) που έλαβαν είτε χαμηλή δόση (400 IU/day) ή υψηλή (700–800 IU/day) D και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον ένα έτος. Πέντε από τις μελέτες εστίασαν στα κατάγματα ισχίου (n=9294) και 7 στην πρόληψη των μη σπονδυλικών καταγμάτων (n=9820).¹ Ο πρωτεύων τελικός στόχος ήταν η μείωση του σχετικού κινδύνου κατάγματος ισχίου ή οποιουδήποτε μη σπονδυλικού. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος για κάθε δόση D (400–800 IU/d) ήταν 0.88 (95% confidence interval [CI]: 0.69, 1.13) στην πρόληψη του κατάγματος ισχίου και 0.83 (95% CI: 0.70, 0.98) στα μη σπονδυλικά.

Η σχετική σημαντικότητα της υψηλής πρόσληψης ασβεστίου και επιπέδων της 25(OH)D για την ομοιοστασία του Ca, όπως εκφράζεται από το ακέραιο κλάσμα της PTH, εκτιμήθηκε σε cross-sectional study που περιέλαβε 944 υγιείς συμμετέχοντες από την Ισλανδία. Τα χαμηλότερα επίπεδα της PTH βρέθηκαν σε ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα της 25(OH)D (>18 ng/mL). Στην ομάδα αυτή δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην πρόσληψη ασβεστίου και στα επίπεδα της PTH. Αντίθετα τα υψηλότερα επίπεδα της PTH βρέθηκαν σε ασθενείς με χαμηλή 25(OH)D (<10 ng/mL). Επιπλέον, η PTH ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα αυτή όταν η πρόσληψη του ασβεστίου ήταν <800 mg την ημέρα απ ότι όταν ήταν >1200 mg (P=0.04). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η επάρκεια σε βιταμίνη D μπορεί να εγγυηθεί την ομοιοστασία του Ca ανεξάρτητα από την πρόσληψη Ca, αλλά η υψηλή πρόσληψη Ca δεν εξασφαλίζει κατάλληλα επίπεδα PTH αν η βιταμίνη D δεν είναι επαρκής.

Σύμφωνα με την National Academy of Sciences και το National Osteoporosis Foundation, η συνιστώμενη καθημερινή δόση ασβεστίου την ημέρα είναι μεταξύ 1000 και 1200 mg. Η καλύτερη πηγή ασβεστίου είναι τα τρόφιμα, εντούτοις οι περισσότεροι δεν παίρνουν με την τροφή επαρκή ποσότητα ασβεστίου.

Έτσι το κενό συμπληρώνεται με ενισχυμένες σε ασβέστιο τροφές όπως χυμό πορτοκαλιού ψωμί, δημητριακά, και συμπληρώματα ασβεστίου.

ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ 70 mg & ΧΟΛΗΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ 5600 Uι

Σε μία 4 εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, με 56 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, ο συνδυασμός Αλενδρονάτης 70 mg & Χοληκαλσιφερόλης 5600 Uι (Fosavance 5600) συγκρίθηκε με το placebo στη βελτίωση ή μη της απορρόφησης του ασβεστίου (από το έντερο στη κυκλοφορία του αίματος). Στη μελέτη πήραν μέρος ασθενείς με επίπεδα βιταμίνης D 25-(OH)-D \leq 25 ng/mL (70 nmol/L). Μετά από 4 εβδομάδες στους ασθενείς που έλαβαν το παραπάνω συνδυασμό αυξήθηκε η απορρόφηση του ασβεστίου κατά 23%, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν placebo μειώθηκε η απορρόφηση κατά 5%.

Είναι τεκμηριωμένο με μελέτες ότι η Αλενδρονάτη είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη των καταγμά-

των τόσο του ισχίου όσο και της ΣΣ. Επιπλέον η θεραπεία με Fosavance™ διασφαλίζει την λήψη της εβδομαδιαίας δόσης της D στους ασθενείς με ΟΠ.³ Η αύξηση της BMD που επιτεύχθηκε με την Αλενδρονάτη είναι μεγαλύτερη από την παρεχόμενη με τη ριζεδρονάτη και τη ραλοξιφαίνη. Η αποτελεσματικότητα η ασφάλεια και ανοχή της Αλενδρονάτης παρουσιάσθηκε κατά τη διάρκεια 10ετών μελετών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Ο συνδυασμός Αλενδρονάτη 70 & Χοληκαλσιφερόλη 5600 προσφέρει:

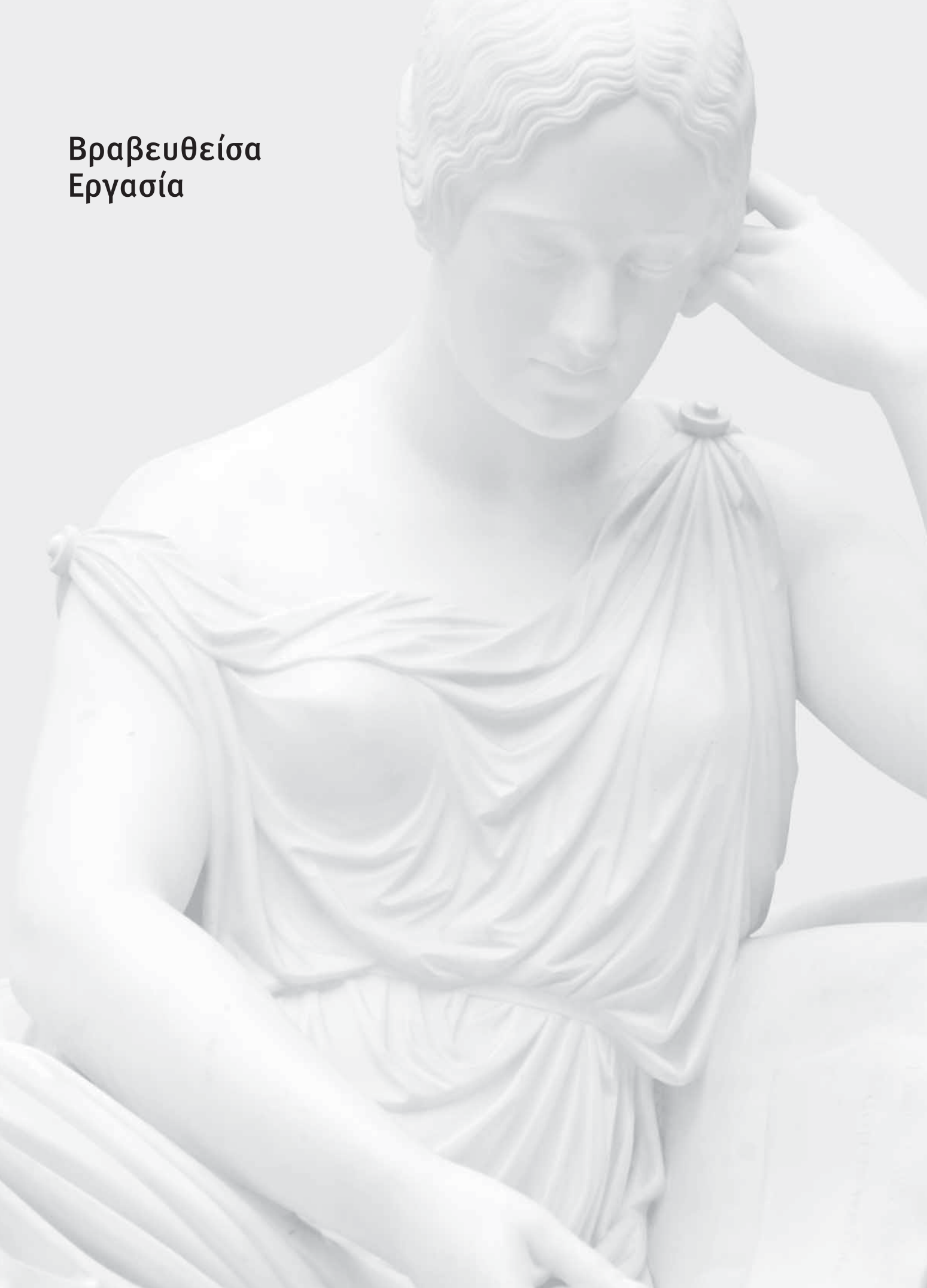
- Την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της Αλενδρονάτης κατά των καταγμάτων του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης
- Την εξασφάλιση της λήψης από τους ασθενείς μίας σημαντικής εβδομαδιαίας δόσης βιταμίνης D
- Την εμπιστοσύνη λόγω της 10ετούς μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας της Αλενδρονάτης

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535–1541.
2. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis: the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1437–1443.
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077–2082.
4. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927–2938.
5. Delmas PD. Use of alendronate after 5 years of treatment. *JAMA*. 2007;297:1979–1980; author reply: 1980–1981.
6. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int*. 1993;3:S29–S39.
7. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized Trial of Effect of Alendronate Continuation Versus Discontinuation in Women With Low BMD: Results From the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1259–1269.
8. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*. 1998;8:468–489.
9. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137–1148.
10. Black DM, Cummings SR, Stone K, Hudes E, Palermo L, Steiger P. A new approach to defining normal vertebral dimensions. *J Bone Miner Res*. 1991;6:883–892.

11. Eastell R, Cedel SC, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 1991;6:207–215.
12. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, et al. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 1995;10:890–902.
13. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1997;157:2617–2624.
14. Cummings SR. A 55-year-old woman with osteopenia. *Jama.* 2006; 296:2601–2610.
15. Mc Clung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344:333–340.
16. Recker R, Masarachia P, Santora A, et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:185–194.

**Βραβευθείσα
Εργασία**



Ανάπτυξη συστήματος διάχυσης για τη διέγερση και ωρίμανση ωθηκικού ιστού

ΖΕΡΒΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ¹, palmer giles¹, ΣΟΦΟΥΔΗΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ²,
ΓΑΛΑΝΗ ΙΩΑΝΝΑ³, winkler katharina⁴, wildt ludwig⁴

¹ ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΗΤΕΡΑ

² Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ,
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

³ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ, ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

⁴ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ innsbruck ΑΥΣΤΡΙΑΣ

Εισαγωγή: Η εξέλιξη στο χώρο της Ογκολογίας τα τελευταία τριάντα χρόνια οδήγησε σε επιβίωση άνω του 50% των γυναικών μετά από κακοήθεις νόσους. Οι εξελίξεις στη θεραπεία συνοδεύονται από μακροπρόθεσμες συνέπειες για τη γονιμότητα της ασθενούς, με συχνότερες τη στειρότητα και πρόωρη εμμηνόπαυση ως αποτέλεσμα της πρόωρης ωθηκικής ανεπάρκειας (premature ovarian failure, POF). Η λαπαροσκοπική αφαίρεση ωθηκικού ιστού για κρυσυντήρηση και επαναμεταμόσχευση μετά το τέλος της θεραπείας είναι μια νέα πολλά υποσχόμενη μέθοδος, η οποία αποτελεί προοπτική για νεαρότερες ασθενείς. Ωστόσο, η επαναμεταμόσχευση συνδέεται με ένα χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της κακοήθους νόσου μέσω μετάστασης καρκινικών κυττάρων. Σκοπός της εργασίας μας είναι η ανάπτυξη ενός συστήματος διάχυσης για την ολοκληρωμένη διέγερση και ωρίμανση ωθηκικού ιστού με στόχο την ανάπτυξη ώριμων ωαρίων χωρίς κίνδυνο μετάστασης.

Υλικά και μέθοδοι: Οι ωθηκές προεφηβικών θηλυκών ποντικών της φυλής balb/c αφαιρέθηκαν μικροχειρουργικά και τοποθετήθηκαν στους θαλάμους του συστήματος διάχυσης. Μέσω περισταλτικής αντλίας διαχύθηκε συνεχώς μέσο καλλιέργειας μέσα στους θαλάμους. Ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε ορμονική διέγερση με ανθρώπινη μετεμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη σε διαφορετικές συγκεντρώσεις μέσω αντλίας σε φυσιολογική παλμική έκκριση. Το μέσο που

απεκκρίθηκε από τους θαλάμους συλλέχθηκε ανά 24 ώρες με σκοπό τη ραδιοανοσοϊστοχημική μέτρηση οιστραδιόλης για τον έλεγχο του αποτελέσματος της διέγερσης.

Αποτελέσματα: Μετά από παλμική διέγερση για 5 μέρες διαπιστώθηκε μια αύξηση της έκκρισης οιστραδιόλης ως 10 pg/24h σε όλες τις συγκεντρώσεις. Παράλληλα, η ιστολογική εξέταση των διεγερμένων ιστών μετά από χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης έδειξε μια διέγερση όλων των σταδίων ωοθυλακιογένεσης, ενώ η ζωτικότητα του ιστού επιβεβαιώθηκε με ανάλυση φθορισμού σε συνεστιακό μικροσκόπιο. Μετά την 6η μέρα της διέγερσης μειώθηκε η έκκριση οιστραδιόλης σε όλους τους θαλάμους.

Συμπεράσματα: Μετά την τελειοποίηση του συστήματος, η in vitro διέγερση ωθηκικού ιστού μπορεί να αποτελέσει μια αξιόπιστη μέθοδο διατήρησης γονιμότητας χωρίς τον κίνδυνο υποτροπής της ασθένειας λόγω επαναμεταμόσχευσης καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, μέσω της ολοκληρωμένης ωρίμανσης και λήψης ωαρίων θα μπορούσε να αποφευχθεί η διέγερση και η συμβατική ωοληψία σε γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας με ταυτόχρονη αποφυγή των πιθανών επιπλοκών της συμβατικής θεραπείας, όπως υπερδιέγερση ωοθηκών, αιμορραγίες ή τραυματισμός γειτονικών οργάνων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Πρόωρη εμμηνόπαυση και διατήρηση γονιμότητας μετά από κυτταροτοξική θεραπεία

Η εξέλιξη της Ογκολογίας και η χρησιμοποίηση νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο, με αποτέλεσμα άνω του 50% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο να θεραπεύονται οριστικά μετά το τέλος της θεραπείας. Ωστόσο, οι γυναίκες αυτές πάσχουν συχνά από πρόωρη εμμηνόπαυση, λόγω της κυτταροτοξικότητας των φαρμάκων που χορηγούνται. Παράλληλα, η ωοθηκική ανεπάρκεια (POF, premature ovarian failure) έχει άμεσες αρνητικές συνέπειες για τη γονιμότητα αυτής της κατηγορίας των ασθενών^{1,2}.

Η Αναπαραγωγική Ιατρική παρέχει μια σειρά από θεραπευτικές δυνατότητες διατήρησης γονιμότητας προσαρμοσμένες στις ανάγκες κάθε ασθενούς, όπως η κατάψυξη γονιμοποιημένων ή αγονιμοποιητών ώριμων ωαρίων, η κατάψυξη ωοθηκικού ιστού πριν τη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία καθώς και η μετάθεση των ωοθηκών κάτω από το διάφραγμα σε περίπτωση ακτινοβολίας της ελλάσσονος πυέλου^{3,4}.

Παρά τον θεωρητικό κίνδυνο μετάστασης καρκινικών κυττάρων στις ωοθήκες, έχουν επιτευχθεί 14 τοκετοί μετά από 50 δημοσιευμένες επαναμεταμοσχεύσεις σε ιατρικά περιοδικά ή ιατρικά συνέδρια παγκόσμια, χωρίς να έχει υπάρξει σε καμία ασθενή υποτροπή του καρκίνου μετά την επαναμεταμόσχευση^{5,6}.

1.2. Σκοπός της εργασίας

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός συστήματος διάχυσης για την ολοκληρωμένη διέγερση και ωρίμανση ωοθηκικού ιστού με στόχο την ανάπτυξη ώριμων ωαρίων χωρίς κίνδυνο μετάστασης. Αν και έχουν περιγραφεί συστήματα διάχυσης με συνεχή έγχυση γοναδοτροπινών, στο σύστημα που περιγράφεται εφαρμόζεται μια ρυθμική έγχυση FSH, ως μίμηση της ρυθμικής έγχυσης FSH από την υπόφυση.

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Προετοιμασία του ωοθηκικού ιστού

Για την επεξεργασία και έλεγχο του συστήματος διάχυσης επιλέχθηκε το μοντέλο του ποντικού. Θηλυκοί ποντικοί διατέθηκαν από τη Κεντρική Εγκατάσταση Πειραμάτων με Ζώα (Zentrale Tierversuchsanlage) του Ιατρικού Πανεπιστημίου Innsbruck. Οι ωοθήκες προεφηβικών θηλυκών ποντικών της φυλής balb/c, ηλικίας 17–32 ημερών, οι οποίες περιέχουν κυρίως μικρά ωοθυλάκια διαμέτρου 80–100 μm σε αυτή την

ηλικία, αφαιρέθηκαν μικροχειρουργικά μετά από θανάτωση των ποντικών με CO₂ (Εικ. 1) και μεταφέρθηκαν στο εργαστήριο σε ψυχρό ισότονο διάλυμα φωσφορικών (PBS-Dulbecco L1816, Biochrom AG, Αυστρία). Στη συνέχεια τεμαχίστηκαν σε μικρά ιστοτεμάχια μεγέθους 2x2x1 mm, τοποθετήθηκαν μέσα πλαστικές διαπερατές μεμβράνες στα έξι σωληνάρια του πειράματος και επωάστηκαν με 1,5 ml του μέσου Waymouth MB 752/1 (Genaxxon C4183.1010), συμπληρωμένου με 0,23mM πυρουβικού οξέος (Sigma 15940), συνδυασμού 75μg/ml πενικιλίνης G και 10μg/ml θειικής στρεπτομυκίνης (Sigma P 0781), διάλυμα ITS (Sigma I 1884), επιδερμικό αυξητικό παράγοντα EGF (Sigma E 4127) και 10% εμβρυικό βόειο ορό FBS (Gibco 10109-163). Ταυτόχρονα τα σωληνάρια του πειράματος τροφοδοτούνταν τόσο με αέριο που περιείχε 20% O₂, 5% CO₂ και 75% N₂, όσο και με καλλιεργητικό μέσο που περιέχει γοναδοτροπίνη σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, όπως περιγράφεται παρακάτω.

2.2. Σύστημα διάχυσης

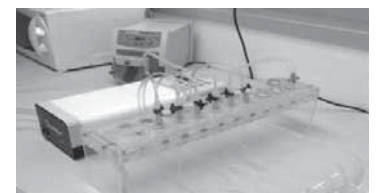
Με την ανάπτυξη του συστήματος διάχυσης ιστού εξασφαλίζεται μια συνεχής παροχή καλλιεργητικού μέσου στον ιστό, ενώ ταυτόχρονα το μέσο που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί απομακρύνεται μαζί με τα προϊόντα μεταβολισμού που περιέχει. Σε σχέση με τις στατικές καλλιέργειες, στις οποίες το καλλιεργητικό μέσο ανανεώνεται κάθε 24 με 48 ώρες, πραγματοποιείται μια δυναμική in vivo καλλιέργεια, που προσεγγίζει το φυσιολογικό περιβάλλον του ιστού.

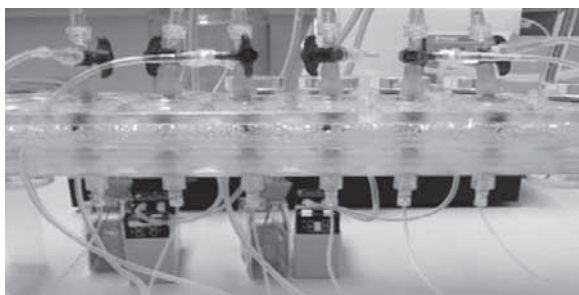
Για το σκοπό αυτό κατασκευάστηκε ένα σύστημα σωληνών (Tygon Standard SC0002, Ismatec), το οποίο τροφοδοτείται από μια περισταλτική αντλία 24 καναλιών (ISM 759A, Ismatec). Ως σωληνάρια καλλιέργειας χρησιμοποιήθηκαν γυάλινοι σωλήνες 2 ml, οι οποίοι διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία 38°C μέσα σε μια κατασκευή με plexiglas, στην οποία ζεστό νερό της θερμοκρασίας αυτής ανανεώνεται συνεχώς (Εικ. 2). Η χρήση καθετήρων τριών δρόμων (three way) εξασφαλίζει την ταυτόχρονη χορήγηση καλλιεργητικού μέσου και μέσου που περιέχει γοναδοτροπίνη.

Εικόνα 1
Αφαίρεση ωοθηκών

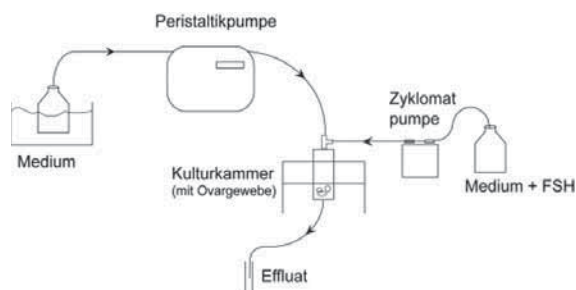


Εικόνα 2
Θάλαμοι συστήματος διάχυσης





Εικόνα 3
Διέγερση με αντλία Zykloamat®



Εικόνα 4
Σχηματική απεικόνιση συστήματος διάχυσης

Η ορμονική διέγερση πραγματοποιήθηκε με ανθρώπινη μετεμνηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (Fostimon®, IBSA) μέσω της αντλίας Zykloamat (Zykloamat®, Ferring, Γερμανία) σε φυσιολογική παλμική έκκριση κάθε 88 λεπτά και διαφορετικές συγκεντρώσεις, δηλαδή μια σταγόνα 150mIU/ml ή 15mIU/ml ανθρώπινης μετεμνηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης ανά παλμό (Εικ. 3). Το μέσο που απεκκρίθηκε από τους θαλάμους συλλέχθηκε ανά 24 ώρες και καταψύχθηκε στους -20°C, με σκοπό τη ραδιοανοσοϊστοχημική μέτρηση οιστραδιόλης (ESTR-US-CT, Cis Bio International) για τον έλεγχο του αποτελέσματος της διέγερσης. Η εικόνα 4 δείχνει μια σχηματική απεικόνιση του συστήματος διάχυσης. Για τον έλεγχο του πειράματος πραγματοποιήθηκαν μια στατική καλλιέργεια ιστού, στην οποία ο ιστός διεγέρθηκε με 150mIU/ml FSH για 5 μέρες, καθώς και μια δεύτερη στατική καλλιέργεια ιστού χωρίς FSH.

Για τον έλεγχο του πειράματος πραγματοποιήθηκε μια στατική καλλιέργεια ιστού, στην οποία ο ιστός διεγέρθηκε με 15mIU/ml FSH για 5 μέρες, αφού τοποθετήθηκε σε τρυβλία Petri και αποθηκεύτηκε σε κλίβανο επώασης στους 38°C. Το καλλιεργητικό μέσο στην περίπτωση αυτή ανανεώθηκε κάθε 48 ώρες, συλλέχθηκε και καταψύχθηκε στους -20°C, με σκοπό τη ραδιοανοσοϊστοχημική μέτρηση οιστραδιόλης, όπως προγραμματίστηκε και για τους ιστούς της δυναμικής καλλιέργειας.

2.3. Ιστολογική εξέταση

Η ιστολογική εξέταση τεμαχίων ιστών ωθήκης πριν και μετά την καλλιέργεια πραγματοποιήθηκε στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο της Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου του Innsbruck. Μετά την εμφύτευση των ιστών σε παραφίνη και τη μικροτόμησή τους πραγματοποιήθηκε χρώση τους με αιματοξυλίνης και εξέτασή τους στο μικροσκόπιο φωτισμού, έτσι ώστε να μελετηθεί μορφολογικά, σε ποιο ποσοστό ο ιστός είναι ζωτικός και σε ποιο νεκρωτικός.

2.4. Εκτίμηση της επιβίωσης ωοθυλακίων και ωαρίων με συνεστιακό μικροσκόπιο φθορισμού

Η μικροσκόπηση φθορισμού για την εκτίμηση της ζωτικότητας του ιστού πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογίας των Μεταμοσχεύσεων (Daniel Swarowski KMT-Labor) της Χειρουργικής Κλινικής Οργάνων και Μεταμοσχεύσεων (Universitätsklinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie) του Πανεπιστημίου Innsbruck με τη χρήση του ήδη υπάρχοντος μικροσκοπίου φθορισμού Olympus (Olympus BX60, Olympus USA), στο οποίο τοποθετήθηκε σύστημα συνεστίασης (microlens-enhanced Nipkow disk-based confocal system). Τα ιστοτεμάχια χρωματίστηκαν με χρώση ιωδιούχου προπιδίου (PI, Sigma P 4170-10MG) και λεκτινικής (WGA, Molecular Probes, Eugene, USA). Οι επιφάνειες ζωτικών κυττάρων χρωματίζονται πράσινες με τη λεκτίνη, ενώ τα νεκρά κύτταρα χρωματίζονται κόκκινα με το ιωδιούχο προπιδίο. Συνεπώς, τα αποτελέσματα συγκρίνονται για να εκτιμηθεί η νέκρωση και καταστροφή του ιστού.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Υπολογισμός του διαχέοντος όγκου

Χρησιμοποιώντας την περισταλτική αντλία 24 καναλιών μετρήθηκε μια μέση ταχύτητα ροής των 0,92 ml/min, ενώ συνδέοντας την αντλία παροχής FSH η ταχύτητα ροής αυξάνεται στα 1,63 ml/min. Έτσι, οι αντίστοιχοι όγκοι ροής σε 24 ώρες ανέρχονται στα 1,32 ml/24h και 2,35 ml/24h αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 1.

3.2. Παραγωγή Οιστραδιόλης

Στο πείραμα που περιγράφεται επετεύχθη η αύξηση παραγωγής οιστραδιόλης στο υγρό που συλλέχθηκε. Παράλληλα αποδείχτηκε ότι η ανάπτυξη του συστήματος διάχυσης ιστού έχει θέση στην in vitro καλλιέργεια

ΜΕΣΟΙ ΟΓΚΟΙ ΡΟΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

	Όγκος ανά λεπτό	Όγκος ανά 24 ώρες
Σύστημα με αντλία έγχυσης FSH	1,63 μl (+/- 0,19)	2,35 ml/24h
Σύστημα χωρίς αντλία έγχυσης FSH	0,92 μl (+/- 0,04)	1,32 ml/24h
	Όγκος ανά παλμό	Όγκος ανά 24 ώρες
Αντλία έγχυσης FSH	65 μl/Puls (+/- 1,35)	1,07 ml/24 h

Πίνακας 1
Όγκοι ροής ανά λεπτό και 24 ώρες

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗΣ

	FSH mIU/ml	Μέρα 3	Μέρα 5	Μέρα 7
Σύστημα διάχυσης	150	7 pg/ml	8 pg/ml	1 pg/ml
Σύστημα διάχυσης	15	4 pg/ml	10 pg/ml	7 pg/ml
Στατική καλλιέργεια	150	5,5 pg/ml	8 pg/ml	1 pg/ml
Στατική καλλιέργεια	0	0,5 pg/ml	0	0

Πίνακας 3
Συγκεντρώσεις οιστραδιόλης

ωοθηκικού ιστού, καθώς το ποσό οιστραδιόλης που εκκρίθηκε μετά από διέγερση του ιστού στο σύστημα διάχυσης είναι αντίστοιχα υψηλό με το ποσό που μετρήθηκε στη στατική καλλιέργεια.

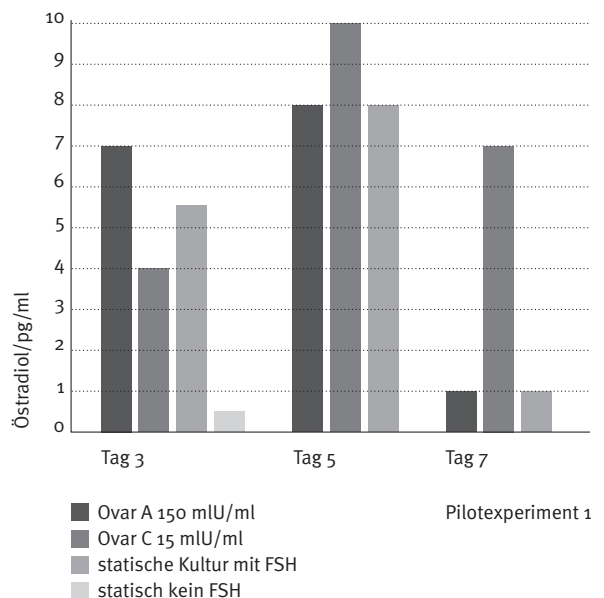
Οι πίνακες 2 και 3 δείχνουν την παραγωγή οιστραδιόλης σε διαφορετικές συγκεντρώσεις FSH 150mIU/ml ή 15mIU/ml. Η παραγωγή αυτή συγκρίθηκε με στατική καλλιέργεια που περιείχε 150mIU/ml FSH (κίτρινο) ή καλλιερητικό μέσο χωρίς FSH (πορτοκαλί). Ως μέρα 0 ορίστηκε η μέρα έναρξης της καλλιέργειας. Έτσι, π.χ. στη μέρα 3 είχε πραγματοποιηθεί διέγερση των ιστών με FSH για 72 ώρες.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι, ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη συγκέντρωση, μετά από παλμική διέγερση για 5 μέρες διαπιστώθηκε μια αύξηση της έκκρισης οιστραδιόλης ως 10 pg/24h σε όλες τις συγκεντρώσεις. Μετά την 6η μέρα της διέγερσης μειώθηκε η έκκριση οιστραδιόλης σε όλους τους θαλάμους

3.3. Ιστολογική εξέταση

Για την ιστολογική μελέτη των ιστών πραγματοποιήθηκε εμβάπτισή τους σε παραφίνη, μικροτόμισή τους, χρώση τους με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και εξέτασή τους στο μικροσκόπιο φωτισμού, έτσι ώστε να μελετηθεί μορφολογικά, σε ποιο ποσοστό ο ιστός είναι ζωτικός και σε ποιο νεκρωτικός.

Για την εξέταση των ιστοτεμαχίων ωοθήκης πραγ-



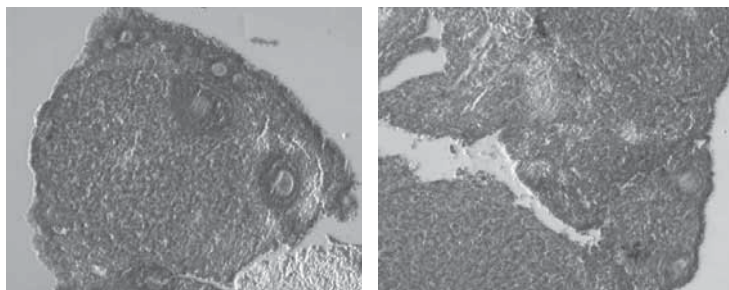
Πίνακας 2
Διάγραμμα με τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης

ματοποιήθηκε λήψη ιστού από το σύστημα διάχυσης ανά 2 μέρες. Ως μέτρο σύγκρισης χρησιμοποιούνται εικόνες αμέσως μετά την αφαίρεση του ωθηκικού ιστού από τους ποντικούς και τη χρώση τους με αιματοξυλίνη-πωσίνη (Εικόνα 5).

Συγκρίνοντας την εικόνα αυτή με την εικόνα ιστού που λήφθηκε μετά από καλλιέργεια ιστού επί 5 μέρες στο σύστημα διάχυσης, παρατηρείται παρουσία πολυάριθμων πρωτογενών, δευτερογενών και ωθυλακίων πριν τον σχηματισμό άντρου, ως δείκτες επιβίωσης του ιστού (Εικόνα 6).

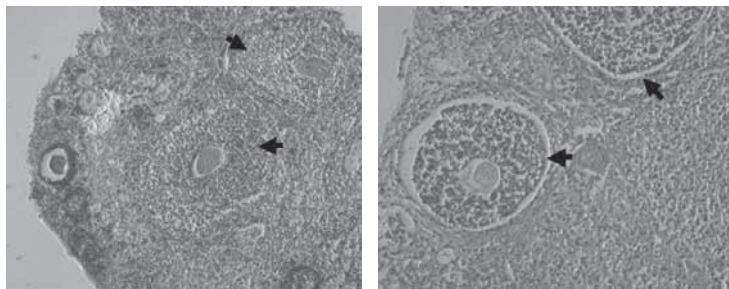
Εικόνα 5

Ωθηκικός ιστός αμέσως μετά την αφαίρεση από το σώμα ποντικών 7 εβδομάδων (χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης)



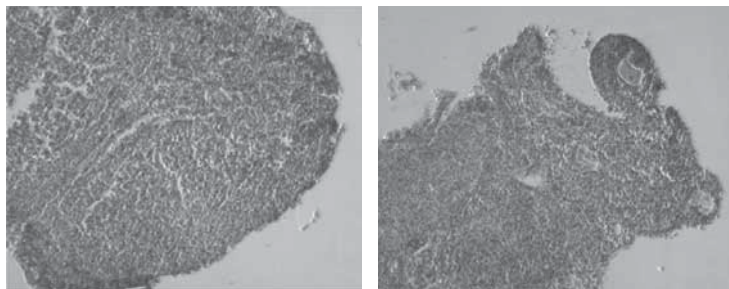
Εικόνα 6

Ωθηκικός ιστός μετά από καλλιέργεια στο σύστημα διάχυσης (χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης). Τα παρόντα ωθυλακία σημειώνονται με βέλος.



Εικόνα 7

Αυτόλυση και νέκρωση του ιστού 7 μέρες μετά την καλλιέργεια στο σύστημα διάχυσης (χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης).



Η αυτόλυση και νέκρωση του ιστού παρατηρείται 7 μέρες μετά την καλλιέργεια στο σύστημα διάχυσης (Εικόνα 7), γεγονός που είναι συμβατό με την πώση της μετρούμενης οιστραδιόλης τη μέρα αυτή, όπως φαίνεται στους πίνακες 2 και 3.

3.4. Εκτίμηση της επιβίωσης ωθυλακίων και ωαρίων με συνεστιακό μικροσκόπιο φθορισμού

Τα ιστοτεμάχια χρωματίστηκαν με χρώση ιωδιούχου προπιδίου PI και λεκτίνης WGA. Οι επιφάνειες ζωικών κυττάρων χρωματίζονται πράσινες με τη λεκτίνη, ενώ τα νεκρά κύτταρα χρωματίζονται κόκκινα με το ιωδιούχο προπίδιο, ως ένδειξη απόπτωσης. Συνεπώς, τα αποτελέσματα συγκρίνονται για να εκτιμηθεί η νέκρωση και καταστροφή του ιστού.

Αναλογικά με την ιστολογική εξέταση παρατηρήθηκε επιβίωση του ιστού 5 μέρες μετά την καλλιέργεια στο σύστημα διάχυσης. Περιοχές, που βάφτηκαν πράσινες με WGA είναι ζωικές, ενώ περιοχές που βάφτηκαν κόκκινες με PI περιέχουν νεκρά κύτταρα και βρέθηκαν κυρίως στην περιοχή των κοκκιοκυττάρων (Εικόνα 8).

Από τα παραπάνω φαίνεται η αύξηση της νέκρωσης του ιστού όσο επιμηκύνεται η διάρκεια της καλλιέργειας. Οι περιοχές που βάφονται κόκκινες είναι διπλάσιες τη μέρα 7 (Εικ. 8 γ) σε σχέση με τη μέρα 5 (Εικ. 8 β) και οκταπλάσιες σε σχέση με τη μέρα έναρξης της καλλιέργειας (Εικ. 8 α).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1. Καλλιέργεια ωθηκικού ιστού in vitro

Στην εργασία μας παρουσιάζεται το σύστημα διάχυσης ιστού ως μια καινοτόμος μέθοδος καλλιέργειας ωθηκικού ιστού in vitro. Οι ωθηκές των θηλαστικών περιέχουν εκατομμύρια γεννητικών κυττάρων. Ωστόσο, περισσότερο από 99,9% των ωθυλακίων καταλήγουν σε ατρησία μέσω μηχανισμών απόπτωσης, με αποτέλεσμα να ρηγνύεται ένα μόνο ωθυλακίο ανά κύκλο. Ο μηχανισμός ατρησίας ελέγχεται από μια σειρά ενδοκρινών και παρακρινών παραγόντων, όπως FSH και LH, ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας (IGF-I), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF), η ακτιβίνη και η ιντερλευκίνη 1b (IL-1b)⁷. Με το πείραμά μας πετύχαμε αναστολή της ατρησίας αυτής σε συνθήκες in vitro, υποκαθιστώντας την κανονική αιμάτωση του ωθηκικού ιστού με γοναδοτροπίνες και συγκεκριμένο καλλιεργητικό μέσο και δημιουργώντας έτσι συνθήκες που προσομοίωσης της λειτουργίας του οργανισμού.

Το καλλιεργητικό υλικό (Waymouth MB752) που χρησιμοποιήθηκε είναι το ίδιο που χρησιμοποίησαν οι Errig και O'Brien, οι οποίοι καθιέρωσαν το πρώτο σύστημα καλλιέργειας ωθηκικού ιστού νεογέννητων ποντικών *in vitro* το 1996⁸. Στο δικό τους πείραμα ο ιστός τοποθετήθηκε σε καλλιεργητικό μέσο με στατική καλλιέργεια για οκτώ μέρες και στη συνέχεια τα ωθυλάκια απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν για 14 επιπλέον μέρες χρησιμοποιώντας μέσο (MEMα) που συμπληρώθηκε με FSH και EGF. Στο τέλος του συγκεκριμένου πειράματος πάνω από 90% του ιστού νεκρώθηκε. Τροποποιώντας το καλλιεργητικό μέσο, η ίδια ομάδα κατάφερε να αυξήσει την επιβίωση των ωθυλακίων, με ένα συνδυασμό FSH, ινσουλίνης και υψηλότερης συγκέντρωσης γλυκόζης. Παράλληλα, αποδείχτηκε ότι η χρήση του υλικού Waymouth MB752, που περιέχει υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης, υποστηρίζει καλύτερα την ωθυλακιογένεση στα αρχικά της στάδια σε σχέση με το μέσο MEM⁸.

4.2. Επιβίωση του ιστού στο καλλιεργητικό υλικό

Η επιβίωση του ιστού στο πείραμα που πραγματοποιήθηκε αποδεικνύεται μέσω της έκκρισης οιστραδιόλης, της ιστολογικής εξέτασης του ιστού καθώς και της εξέτασης του ιστού με συνεστιακό μικροσκόπιο κατά τη διάρκεια του πειράματος. Παρακολουθώντας τα αποτελέσματα της μέτρησης οιστραδιόλης, παρατηρείται μια αυξημένη παραγωγή οιστραδιόλης κατά τη δυναμική καλλιέργεια με συγκέντρωση FSH 15 mIU/ml. Στη συγκεκριμένη συγκέντρωση, η τιμή της οιστραδιόλης αυξάνεται ως 10 pg/ml την ημέρα 5 της καλλιέργειας και παραμένει υψηλή (7 pg/ml), ακόμη

και στην 7η μέρα της καλλιέργειας, σε αντίθεση με την πτώση της οιστραδιόλης που παρατηρείται στη στατική καλλιέργεια. Το στοιχείο αυτό υποδηλώνει μια υπεροχή του συστήματος διάχυσης σε σχέση με τη στατική καλλιέργεια. Το ότι δεν παρατηρήθηκε το ίδιο στη συγκέντρωση FSH 150 mIU/ml μπορεί να εξηγηθεί είτε από μια ενδεχόμενη διαφορά βάρους ιστού και αριθμού ωθυλακίων στους διαφορετικούς θαλάμους του πειράματος είτε από το ότι η δεκαπλάσια δόση FSH οδήγησε σε αποκλεισμό (down regulation) των υποδοχέων FSH των κοκκιοκυττάρων, όπως π.χ. παρατηρείται στους υποδοχείς GnRH της υπόφυσης στις ασθενείς που υποβάλλονται σε μακρύ πρωτόκολλο με χρήση GnRH αγωνιστών κατά τη διέγερση των ωθηκών πριν την ωοληψία σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης⁹.

Όπως φάνηκε από την εξέταση στο συνεστιακό μικροσκόπιο, οι περιοχές με αρκετά κοκκιοκύτταρα εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά απόπτωσης. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε και από τους Siebzehngrübl και Wildt, οι οποίοι περιέγραψαν υψηλότερα ποσοστά καταστροφής κοκκιοκυττάρων μετά από κατάψυξη και απόψυξη ωθηκικού ιστού. Φαίνεται λοιπόν ότι τα κοκκιοκύτταρα είναι λιγότερο ανθεκτικά από τον υπόλοιπο ιστό¹⁰.

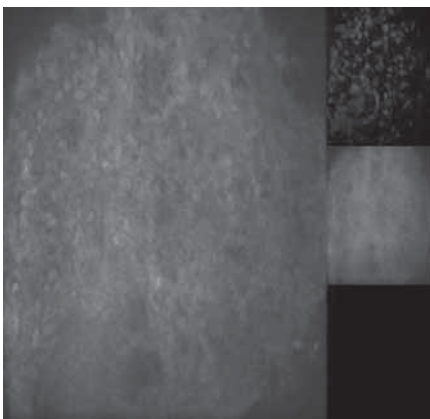
4.3. Μελλοντικές εφαρμογές του συστήματος διάχυσης

Μετά την τελειοποίηση του συστήματος με χρήση ιστών ποντικού, η χρήση ανθρώπινου ιστού αποτελεί το επόμενο βήμα, έτσι ώστε η *in vitro* διέγερση ωθηκικού ιστού μπορεί να αποτελέσει μια αξιόπιστη μέθοδο διατήρησης γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο

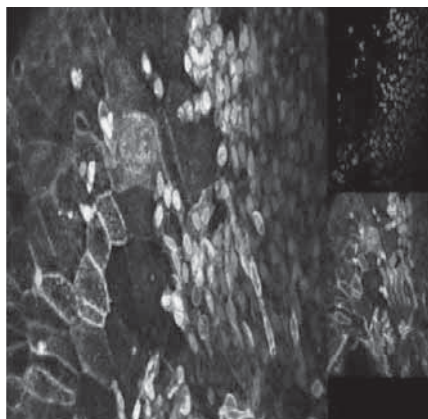
Εικόνα 8

Επιβίωση του ιστού αμέσως μετά την αφαίρεση του ιστού από το σώμα των ποντικών (Εικ. 8 α), καθώς και 5 μέρες (Εικ. 8 β) ή 7 μέρες (Εικ. 8 γ) μετά την καλλιέργεια στο σύστημα διάχυσης.

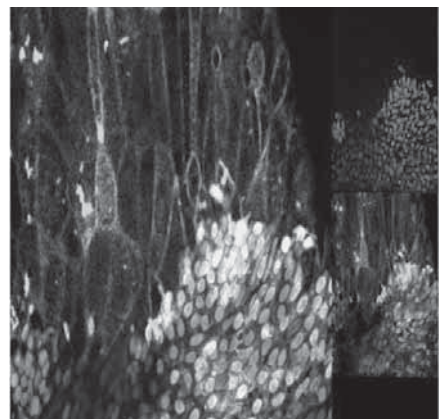
Εικόνα 8α



Εικόνα 8β



Εικόνα 8γ



χωρίς τον κίνδυνο υποτροπής της ασθένειας λόγω επαναμεταμόσχευσης καρκινικών κυττάρων σε περίπτωση επαναμεταμόσχευσης του ιστού. Με δεδομένη τη μακρά διάρκεια ωοθυλακιογένεσης στις γυναίκες, στόχος δεν είναι μόνο η υποστήριξη της ωοθυλακιογένεσης αλλά η δημιουργία γόνιμων ωοθυλακίων από ιστό που αφαιρέθηκε και είτε χρησιμοποιείται άμεσα για καλλιέργεια *in vitro* ή καταψύχεται, για να χρησιμοποιηθεί στο απώτερο μέλλον. Επιπλέον, μέσω της ολοκληρωμένης ωρίμανσης και λήψης ωαρίων θα μπορούσε να αποφευχθεί η διέγερση και η συμβατική ωοληψία σε γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας με ταυτόχρονη αποφυγή των πιθανών επιπλοκών της συμβατικής θεραπείας, όπως υπερδιέγερση ωοθηκών, αιμορραγίες ή τραυματισμός γειτονικών οργάνων.

Παράλληλα, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, με τα μέχρι τώρα δεδομένα, η ζωτικότητα ωοθηκικού ιστού μετά από επαναμεταμόσχευση παραμένει περιορισμένη και συχνά απαιτεί τη χρήση γοναδοτροπινών για ελεγχόμενη υπερδιέγερση και ωοληψία για εξωσωματική γονιμοποίηση. Με την καλλιέργεια *in vitro* καθίσταται δυνατή η επαναλαμβανόμενη χρήση ιστοτεμαχίων, που θα αποψύχονται σταδιακά. Έτσι, μέσω

της ολοκληρωμένης ωρίμανσης και λήψης ωαρίων στο εργαστήριο θα μπορούσε να αποφευχθεί η διέγερση και η συμβατική ωοληψία σε γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας με ταυτόχρονη αποφυγή των πιθανών επιπλοκών της συμβατικής θεραπείας, όπως υπερδιέγερση ωοθηκών σε γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες, αιμορραγίες ή τραυματισμός γειτονικών οργάνων¹¹.

4.4. Επίλογος

Η συνεχής εξέλιξη στον χώρο της Ογκολογίας και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο επιβάλλουν τη λήψη μέτρων διατήρησης της γονιμότητας γι' αυτήν την κατηγορία των ασθενών, τα οποία θα εξασφαλίζουν αποδεκτά ποσοστά επιτυχίας χωρίς να θέτουν σε κίνδυνο την υγεία των ασθενών. Αν και η καλλιέργεια ωοθηκικού ιστού μέσω του συστήματος διάχυσης βρίσκεται σε αυστηρά πειραματικό στάδιο, αποτελεί μια ενδιαφέρουσα και πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στο ζήτημα προαγωγής της ωοθυλακιογένεσης. Μετά την τελειοποίησή της η καλλιέργεια ωοθηκικού ιστού *in vitro* θα μπορούσε να αποτελεί επιλογή για όλες τις ασθενείς με προβλήματα υπογονιμότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod 2004 Update 10*:251–266.
2. Zervomanolakis I, Babilas K, Ortman O. Prä-mature Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie. *Der Gynakologe 2004*; 37(Supp. 1):27–31.
3. Beckmann MW, Binder H, Dittrich R, Friese K, Gerber B, Gitsch G, Jonat W, Kaufmann M, Kiechle M, Kreienberg R, Diedrich K, Wallwiener D, Wilhelm M, Würfel W, Ortman O. Konsensempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause – Im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und im Konsens mit dem Berufsverband der Frauenärzte. *Geburtsh Frauenheilk 2004*, 64:1024–1028.
4. Zervomanolakis I, Hofer S, Mattle V, Winkler K, Murach KF, Berger I, Wildt L. Kinderwunsch nach Chemotherapie – wissenschaftliche Perspektiven und klinische Anwendung. *J Gynakol Endokrinol 2008*; 18:7–13.
5. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet 2004*; 364(9443):1405–1410.
6. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, Dor J. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, *in vitro* fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril 2007*; 87:7–15.
7. Lenie S, Cortvrindt R, Adriaenssens T, Smits J. A reproducible two-step culture system for isolated primary mouse ovarian follicles as single functional units. *Biol Reprod 2004*; 71: 1730–38
8. Eppig JJ, O'Brien MJ. Development *in vitro* of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod. 1996 Jan*;54(1):197–207.

9. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonists and antagonists. *Hum Reprod.* 1999 Sep;14 Suppl 1:207–21.
10. Siebzehnrübl E, Kohl J, Dittrich R, Wildt L. Freezing of human ovarian tissue – not the oocytes but the granulosa is the problem. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Nov 27;169(1-2):109–11.
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 90 (Suppl 3): S188–93.

Ελεύθερες
Ανακοινώσεις



EA1: Ο ρόλος των κυτταροκινών στο αμνιακό υγρό του δευτέρου τριμήνου της κύησης ως προγνωστικός δείκτης πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των υμένων.

ΙΑΒΑΤΣΟ Χ., ΠΟΥΧΝΕΡ Κ., ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ Δ., ΜΠΟΥΤΣΙΚΟΥ Μ., ΜΠΑΚΑ Σ.,
ΧΑΣΙΑΚΟΣ Δ., ΜΑΛΑΜΙΤΣΗ-ΠΟΥΧΝΕΡ α., ΚΡΕΑΤΣΑΣ Γ.

Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ,
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο πρόωρος τοκετός παρατηρείται σε ένα ποσοστό 10–15% των κύσεων και ευθύνεται για την αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Πολλοί παράγοντες (μιαυετικοί, ανατομικοί) σχετίζονται με την πρόκληση πρόωρου τοκετού, εντούτοις 50% των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθείς. Ο ρόλος ενός «πλακουντιακού ρολογιού» που μπορεί να καθορίσει τη διάρκεια της κύησης, η υποκλινική φλεγμονή, καθώς και αποπτωτικοί μηχανισμοί φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεση του πρόωρου τοκετού και της πρόωρης ρήξης των υμένων. Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης κυτταροκινών που εκφράζουν αυτές τις διαδικασίες με τη δυνατότητα πρόγνωσης του πρόωρου τοκετού.

Μέθοδος: Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των β-τεφενοσίνων-2 και 3, της ουροκορτίνης, της αδρενομεδιουλίνης, της IL-1β, της IL-10, της IL-18, του TNF-α, του κυτοχρώματος C και των νουκλεοσωμάτων στο αμνιακό υγρό δευτέρου τριμήνου κύησης σε 41 γυναίκες που γέννησαν πρόωρα και σε 41 γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά, καθώς και σε 19 γυναίκες που γέννησαν με πρόωρη ρήξη υμένων και σε 19 γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά της ίδιας ηλικίας χρησιμοποιώντας ανοσοιστοχημικές μεθόδους. Στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov, το Student's T-test, το Mann-Whitney U test, το Pearson chi square και η ανάλυση δεσμευμένης λογιστικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκε μία ενδεικτική συσχέτιση της β-τεφενοσίνης-2 με τον πρόωρο τοκετό (OR: 1,0024, C.I.: 0,9997-1,005, $p=0,082$). Επιπλέον η β-τεφενοσίνη-2 βρέθηκε ότι συσχετίζεται θετικά σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη δυνατότητα πρόγνωσης των γυναικών που γέννησαν πρόωρα με πρό-

ωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησης της β-τεφενοσίνης-2, οι γυναίκες έχουν περίπου 0,8% μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννήσουν πρόωρα με πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων (OR:1,0083, C.I.:1,0009-1,0158, $p=0,028$). Αντιθέτως, δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της β-τεφενοσίνης-3 με τη δυνατότητα πρόγνωσης του πρόωρου τοκετού ή της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων. Η μέση τιμή των συγκεντρώσεων της ουροκορτίνης στις γυναίκες που γέννησαν πρόωρα ήταν 1,55+/-0,63 ng/ml, ενώ στις γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά ήταν 1,52+/-0,43 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1,42 ng/ml, με εύρος 0,47-3,87 ng/ml έναντι 1,46 ng/ml, με εύρος 0,79-2,39 ng/ml, αντιστοίχως). Δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ουροκορτίνης ανάμεσα σε γυναίκες που γέννησαν πρόωρα με πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων και στις γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά. Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της αδρενομεδιουλίνης στο αμνιακό υγρό των γυναικών που γέννησαν πρόωρα ήταν 1,54+/-1,26 ng/ml, ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 1,38+/-0,65 ng/ml (p : μη στατιστικά σημαντικό). Επιπλέον δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδρενομεδιουλίνης στο αμνιακό υγρό του δευτέρου τριμήνου της κύησης και της πιθανής πρόγνωσης της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων. Η IL-1β βρέθηκε να σχετίζεται θετικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησής του υπάρχει δεκαπλάσιος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (OR: 10.03, CI: 1.85–54.27, $p=0.007$). Επιπλέον, σχετίζεται με 12.5 φορές αυξημένο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των υμένων (OR: 12.52, CI: 1.19–131.78, $p=0.035$). Αντιθέτως, η IL-10 και η IL-18 δε φάνηκε να σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό. Τα επίπεδα των νουκλεοσωμά-

των σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησής τους υπάρχει 0.2% μεγαλύτερος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (OR: 1.002, CI: 1.0–1.003, $p=0.018$). Αντιθέτως, δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα δύο άλλα αποπτωτικά μόρια (TNF- α και κυτόχρωμα C).

Συμπέρασμα: Οι κυτταροκίνες στο αμνιακό υγρό του δευτέρου τριμήνου της κύησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων. Μελλοντικές μελέτες μπορούν να διαφωτίσουν το ρόλο των ουσιών αυτών στην παθογένεση του πρόωρου τοκετού.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παθογένεια του πρόωρου τοκετού είναι πολυπαραγοντική και ενοχοποιούνται παράγοντες όπως η ενδοαμνιακή φλεγμονή, η υποξία λόγω μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας, η απόπτωση και η ενεργοποίηση του «πλακουντιακού ρολογιού». Για αυτό το λόγο ο πρόωρος τοκετός μπορεί να θεωρηθεί ως σύνδρομο. Η ενδοαμνιακή φλεγμονή/λοίμωξη είναι η κύρια αιτία πρόωρου τοκετού, ο οποίος συνδέεται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα. Σε παλιότερες μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-6, TNF α) έχουν ήδη συσχετισθεί με τον πρόωρο τοκετό και τα επίπεδά τους στο αμνιακό υγρό χρησιμοποιούνται ως προγνωστικοί παράγοντές του. Παράλληλα, το μητρικό και εμβρυικό στρες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ορμονών από τον υποθάλαμο και τα επινεφρίδια, οι οποίες αυξάνουν την έκφραση της CRH στον πλακούντα, στο φθαρτό και στο αμνιοχόριο. Η CRH δρα παρακρινικά και αυξάνει την παραγωγή προσταγλανοειδών από τους υμένες, προκαλώντας συστολές. Επίσης, η απόπτωση που εκφράζεται ως προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος οδηγεί σε αλλαγές των κυτταρικών μεμβρανών, των πυρήνων και του DNA. Κυτταρικά σήματα που οφείλονται σε τοξίνες, NO, κυτταροκίνες και στρες εμπλέκονται στο μηχανισμό της απόπτωσης. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος των εμβρυικών μεμβρανών μπορεί να εξηγήσει την πρόωρη ρήξη των υμένων, ενώ ο πρόωρος τοκετός μέσω της εκλυόμενης - από το στρες ή τη φλεγμονή - απόπτωσης.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης κυτταροκινών που εκφράζουν αυτές τις διαδικασίες με τη δυνατότητα πρόγνωσης του πρόωρου τοκετού και της πρόωρης ρήξης των υμένων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η προοπτική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συνεργασία της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και του τμήματος Εμβρυομητρικής Ιατρικής του Μαιευτηρίου ΛΗΤΩ κατά τη διάρκεια της περιόδου Σεπτεμβρίου 2005 έως Δεκεμβρίου 2006. Πριν την έναρξη της έρευνας, είχε ληφθεί η έγκριση διενέργειάς της από την Επιτροπή Έρευνας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ο πληθυσμός της έρευνας αποτελούνταν από γυναίκες με μονήρη κύηση και το υλικό μας (αμνιακό υγρό) λαμβανόταν - ύστερα από γραπτή συγκατάθεση της εγκύου - κατά την αμνιοπαρακέντηση που επιτελούνταν κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης για άλλες ενδείξεις. Γυναίκες με δίδυμη κύηση, γνωστό ιστορικό ανωμαλιών της μήτρας, ιστορικό κωνοειδούς εκτομής, σημαντική κοιλιακή αιμόρροια και συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ως πρόωρος τοκετός ορίζεται η εκδήλωση κανονικών περιοδικών συστολών της μήτρας (το λιγότερο 2 συστολές της μήτρας/10λεπτο σε χρονικό διάστημα >30 λεπτών) που προκαλούν προοδευτική εξάλειψη και διαστολή του τραχήλου και καταλήγουν σε τοκετό μεταξύ της 24ης και 37ης εβδομάδας της κύησης. Η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων συμβαίνει πριν από την έναρξη του τοκετού, ανεξάρτητα από την εβδομάδα κατά την οποία γίνεται αυτός και προηγείται του 30–45% των πρόωρων τοκετών. Η ηλικία της κύησης υπολογιζόταν από την τελευταία εμμηνορροσία και επιβεβαιωνόταν υπερηχογραφικά.

Το ληφθέν αμνιακό υγρό διαχωριζόταν σε τρία μέρη. Το μεγαλύτερο μέρος περίπου 15 ml στελνόταν για τον έλεγχο του καρυοτύπου, καθώς επίσης και για τον έλεγχο παρουσίας *Chlamydia trachomatis* ή *Mycoplasma hominis* στο αμνιακό υγρό με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Ένα δεύτερο μέρος του υγρού (περίπου 1 ml) καλλιεργούνταν άμεσα για αερόβια και αναερόβια μικρόβια στο μικροβιολογικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας ως θρεπτικό υλικό αιματούχο ή MacConkey άγαρ. Οι καλλιέργειες αυτές θεωρούνταν στείρες εάν δεν αναπτύσσονταν μικροοργανισμοί εντός 24 ωρών. Το τρίτο μέρος του υγρού (περίπου 3 ml) τοποθετούνταν άμεσα στην ψύξη (+4° C) και στη συνέχεια γινόταν φυγοκέντρηση σε ψυκτικό φυγόκεντρο εντός 5 ωρών από τη λήψη του στις 3000g για 10 λεπτά. Τελικά, το υπερκείμενο υγρό διαχωριζόταν σε τρία τμήματα και μαζί με το ίζημα φυλασσόταν για λίγες μέρες στην απλή κατάψυξη (-12 έως -15° C) σε σωληνάρια πολυπροπυλενίου ώσπου τα δείγματα αυτά να μεταφερθούν στη

βαθειά κατάψυξη (-80° C). Εκεί παρέμειναν αποθηκευμένα έως την έναρξη ανάλυσης των δειγμάτων (με τη μέθοδο ELISA) για την ανίχνευση των β-ντεφενσίνων-2 και 3, της ουροκορτίνης, της αδρενομεδιουλίνης, της IL-1β, της IL-10, της IL-18, του TNF-α, του κυτοχρώματος C και των νουκλεοσωμάτων [EIA Phoenix Pharmaceuticals INC (Burlingame, California, 94010)]. Το προσωπικό του εργαστηρίου δεν ήταν ενημερωμένο για τις κλινικές πληροφορίες των περιστατικών (τυφλή μελέτη).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 30/8/2005 έως και 31/12/2006 συμμετείχαν 362 έγκυες γυναίκες στην έρευνα. Από την έρευνα αποκλείστηκαν 11 γυναίκες που κυοφορούσαν έμβρυα με παθολογικό καρυότυπο. Όκτω γυναίκες χάθηκαν στο follow-up. Τέσσερις γυναίκες γέννησαν πριν τις 37 εβδομάδες με καισαρική τομή εξαιτίας προεκλαμψίας ή εμβρυϊκής δυσχέρειας στο Doppler. Δύο γυναίκες που απέβαλαν εντός 30 ημερών από την αμνιοκέντηση εξαιρέθηκαν από τη μελέτη καθώς η απόβολή τους συσχετίστηκε με την αμνιοπαρακέντηση. Από τις υπόλοιπες γυναίκες που κυοφορούσαν έμβρυο με φυσιολογικό καρυότυπο, οι 41 γέννησαν πρόωρα (11.3%) και μάλιστα 19 εξ αυτών είχαν πρόωρη ρήξη των υμένων (5.2%). Όλα τα ληφθέντα δείγματα αποδείχτηκαν στείρα στις καλλιέργειες για αερόβια και αναερόβια μικρόβια. Επιπλέον από τα εξετασθέντα (με τη μέθοδο PCR) δείγματα δύο ήταν θετικά για *Mycoplasma hominis* και 2 ήταν θετικά για *Chlamydia trachomatis*. Αξίζει να σημειωθεί ότι δύο γυναίκες που βρέθηκαν θετικές (μία με *Mycoplasma hominis* και μία με *Chlamydia trachomatis*) γέννησαν πρόωρα.

Η ανάλυση με τη μέθοδο ELISA αφορούσε 82 δείγματα αμνιακού υγρού (41 δείγματα γυναικών που γέννησαν με πρόωρο τοκετό και επιπλέον 41 δείγματα ελέγχου γυναικών που γέννησαν σε ηλικία κύησης > 37 εβδομάδων και οι οποίες είχαν ίδια ηλικία με τις γυναίκες του δείματός μας).

Η β-ντεφενσίνη-2 βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τον πρόωρο τοκετό και αυτή η συσχέτιση βρέθηκε ότι ήταν ενδεικτική. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησης των επιπέδων της β-ντεφενσίνης-2 του αμνιακού υγρού υπήρχε περίπου 0.2% μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννήσει η γυναίκα πρόωρα (OR: 1.0024, CI: 0.9997- 1.005, p=0.082). Επιπλέον, η β-ντεφενσίνη-2 σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε αύξηση των επιπέδων της β-ντεφενσίνης κατά μία μονάδα υπήρχε περίπου

0.8% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού με πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (OR: 1.0083, CI: 1.0009-1.0158, p=0.028). Η μέση τιμή των συγκεντρώσεων της β-ντεφενσίνης-2 του αμνιακού υγρού εγκύων που γέννησαν με πρόωρο τοκετό ήταν διαφορετικές από αυτή των γυναικών της ομάδας ελέγχου [317.69 ± 372.26 pg/ml (διάμεσος τιμή: 1183.29 pg/ml, εύρος τιμών: 23.03-1748 pg/ml)] έναντι [181.64 ± 151.17 pg/ml (διάμεσος τιμή: 130.07 pg/ml, εύρος τιμών: 9.84-588 pg/ml)] p value 0.041. Επιπρόσθετα, η μέση τιμή των συγκεντρώσεων της β-ντεφενσίνης-2 του αμνιακού υγρού σε γυναίκες με πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων είναι στατιστικά διαφορετική από αυτήν της ομάδας ελέγχου [371.78 ± 361.32 pg/ml (διάμεσος τιμή: 300.43 pg/ml, εύρος τιμών: 61.11-1545.26 pg/ml) έναντι 179.86 ± 153.24 pg/ml (διάμεσος τιμή: 126.90 pg/ml, εύρος τιμών: 9.84-588 pg/ml)] p value 0.049.

Αντιθέτως, οι συγκεντρώσεις της β-ντεφενσίνης-3 του αμνιακού υγρού σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό δεν ήταν στατιστικά διαφορετικές συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [0.61 ± 0.58 ng/ml (διάμεσος τιμή: 0.40 ng/ml, εύρος τιμών: 0.06-2.23 ng/ml) έναντι 0.51 ± 0.62 ng/ml (διάμεσος τιμή: 0.33 ng/ml, εύρος τιμών: 0.06-2.92 ng/ml αντιστοίχως)]. Επιπλέον δεν ανευρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της β-ντεφενσίνης-3 και της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων που οδηγεί σε πρόωρο τοκετό (η μέση τιμή των συγκεντρώσεων της β-ντεφενσίνης-3 του αμνιακού υγρού στις γυναίκες με πρόωρη ρήξη των υμένων δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου [0.64 ± 0.54 ng/ml (διάμεσος τιμή: 0.44 ng/ml, εύρος τιμών: 0.08-1.63 ng/ml έναντι 0.38 ± 0.26 ng/ml (διάμεσος τιμή: 0.42 ng/ml, εύρος τιμών: 0.1-0.73 ng/ml αντιστοίχως)]).

Οι συγκεντρώσεις της ουροκορτίνης στο αμνιακό υγρό γυναικών που γέννησαν πρόωρα ήταν 1.55 ± 0.63 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.42 ng/ml, εύρος τιμών: 0.47-3.87 ng/ml) ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 1.52 ± 0.43 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.46 ng/ml, εύρος τιμών: 0.79-2.39 ng/ml) (P: μη στατιστικά σημαντικό). Επιπλέον οι συγκεντρώσεις της ουροκορτίνης στο αμνιακό υγρό γυναικών που γέννησαν πρόωρα με πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων δεν ήταν υψηλότερες από αυτές των γυναικών της ομάδας ελέγχου [1.64 ± 0.54 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.65 ng/ml, εύρος τιμών: 0.98-2.56 ng/ml) έναντι 1.8 ± 0.42 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.77 ng/ml, εύρος τιμών: 1.17-2.33 ng/ml), αντιστοίχως] (P: μη στατιστικά σημαντικό). Επομένως, μετά την εφαρμογή της ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση

των συγκεντρώσεων της ουροκορτινης με τη δυνατότητα πρόβλεψης πρόωρου τοκετού και/ή της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων. Δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη δυνατότητα πρόγνωσης του πρόωρου τοκετού ή της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων.

Η αδρενομεδιουλίνη ανευρέθηκε σε όλα τα δείγματα του αμνιακού υγρού και οι συγκεντρώσεις της είχαν εύρος από 0.326 ng/ml έως 8.529 ng/ml. Οι συγκεντρώσεις της αδρενομεδιουλίνης στο αμνιακό υγρό γυναικών που γέννησαν πρόωρα ήταν 1.54 ± 1.26 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.33 ng/ml, εύρος τιμών: 0.359–8.529 ng/ml) ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 1.38 ± 0.65 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.32 ng/ml, εύρος τιμών: 0.326–4.076 ng/ml) (P: μη στατιστικά σημαντικό). Επιπλέον οι συγκεντρώσεις της αδρενομεδιουλίνης στο αμνιακό υγρό γυναικών που γέννησαν πρόωρα με πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων δεν ήταν υψηλότερες από αυτές των γυναικών της ομάδας ελέγχου [1.55 ± 0.65 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.51 ng/ml, εύρος τιμών: 0.65–2.92 ng/ml) έναντι 1.79 ± 0.95 ng/ml (διάμεσος τιμή: 1.61 ng/ml, εύρος τιμών: 0.89–4.07 ng/ml), αντιστοίχως] (P: μη στατιστικά σημαντικό). Επομένως, μετά την εφαρμογή της ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση των συγκεντρώσεων της αδρενομεδιουλίνης με τη δυνατότητα πρόβλεψης πρόωρου τοκετού και/ή της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων.

Δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη δυνατότητα πρόγνωσης του πρόωρου τοκετού ή της πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων.

Η IL-1β βρέθηκε να σχετίζεται θετικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησής του υπάρχει δεκαπλάσιος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (OR: 10.03, CI: 1.85–54.27, $p=0.007$). Επιπλέον, σχετίζεται με 12.5 φορές αυξημένο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των υμένων (OR: 12.52, CI: 1.19–131.78, $p=0.035$). Αντιθέτως, η IL-10 και η IL-18 δε φάνηκε να σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό. Τα επίπεδα των νουκλεοσωμάτων σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησής τους υπάρχει 0.2% μεγαλύτερος κίνδυνος πρόωρου τοκετού (OR: 1.002, CI: 1.0–1.003, $p=0.018$). Αντιθέτως, δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα δύο άλλα αποπτωτικά μόρια (TNF-α και κυτόχρωμα C).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι κυτταροκίνες στο αμνιακό υγρό του δευτέρου τριμήνου της κύησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων. Μελλοντικές μελέτες μπορούν να διαφωτίσουν το ρόλο των ουσιών αυτών στην παθογένεση του πρόωρου τοκετού και της πρόωρης ρήξης των υμένων.

EA2: Ανωμαλίες μεταβολισμού γλυκόζης σε Ελληνίδες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Ε. ΤΡΑΚΑΚΗΣ¹, Γ. ΜΠΑΣΙΟΣ¹, Μ. ΠΕΠΠΑ², Γ. ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ¹, Γ. ΛΑΜΠΟΣ¹, Μ. ΚΡΕΑΤΣΑ¹,
Μ. ΜΗΣΑΗΛΙΔΟΥ¹, Ε. ΜΠΟΥΤΑΤΗ², Β. ΒΑΓΓΟΠΟΥΛΟΣ¹, Χ. ΧΡΕΛΙΑΣ¹ ΚΑΙ Δ. ΚΑΣΣΑΝΟΣ¹

¹ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΑΘΗΝΑ

² Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ-ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΑΘΗΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο καθορισμός της επίπτωσης των ανωμαλιών του μεταβολισμού της γλυκόζης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε Ελληνίδες γυναίκες που εμφανίζουν το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 264 γυναίκες με PCOS. Διενεργήθηκε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) και υπολογίστηκε ο επιπολασμός του δείκτη μειωμένης ανοχής στην γλυκόζη (impaired glucose tolerance – IGT), δυσανεξίας γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose – IFG) και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (type 2 diabetes mellitus – t2DM). Η εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης βασίστηκε στην χρήση των μοντέλων HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) και QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index 1), ενώ εκτιμήθηκε η συνολική ινσουλινοευαισθησία με την χρήση του δείκτη MATSUDA.

Στην μελέτη μας, οι γυναίκες με PCOS εμφάνιζαν επίπτωση IGT, IFG και t2DM, 7.6%, 5.1% και 1.7% αντίστοιχα. Η συνολική επίπτωση των διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης υπολογίστηκε στο 14.1%. Η επίπτωση του t2DM στις γυναίκες με PCOS ήταν 3 φορές υψηλότερη, συγκρινόμενη με τον γενικό γυναικείο πληθυσμό της ίδιας ηλικίας όπως αυτή υπολογίστηκε από 2 πρόσφατες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Γυναίκες με PCOS και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), περιφέρεια μέσης και ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών, παρουσιάζουν σοβαρότερη ινσουλινοαντίσταση και μειωμένη συνολική ινσουλινοευαισθησία.

Είναι η πρώτη μελέτη στην Ελλάδα που διερευνά την επίπτωση των ανωμαλιών στον μεταβολισμό της

γλυκόζης και της εμφάνισης t2DM, σε ένα πληθυσμό PCOS γυναικών. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ένα σχετικά υψηλό ποσοστό δυσανεξίας στη γλυκόζη και t2DM. Οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχές της γλυκόζης και πιθανόν t2DM αργότερα στη ζωή τους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι η συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή στις γυναίκες, προσβάλλοντας περίπου το 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία δυο εκ των τριών ακόλουθων κριτηρίων: ανωμαλίες της ωοθυλακιορρηξίας, τυπικά εκφραζόμενες ως διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, κλινική ή/και εργαστηριακή υπερανδρογοναιμία και εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών υπερηχογραφικά. Κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου επίσης, αποτελούν η υπογονιμότητα, η παχυσαρκία και οι μεταβολικές διαταραχές. Επίσης, οι PCOS γυναίκες εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση (insulin resistance – IR), ενώ κάποιες παρουσιάζουν και αυξημένες τιμές ινσουλίνης νηστείας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) φαίνεται να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Η υπερινσουλιναίμία συνεισφέρει στην περίσσεια ανδρογόνων και παρεμβαίνει στους μηχανισμούς αναπαραγωγής, συμβάλλοντας έτσι στις εκδηλώσεις της υπερανδρογοναιμίας, όπως ο δασυτριχισμός και η ακμή καθώς και στην υπογονιμότητα των γυναικών που φέρουν το σύνδρομο. Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη (IGT) και αργότερα σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (t2DM).

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει μια σχετικά υψηλή επίπτωση IGT και t2DM σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας στον γενικό πληθυσμό. Η διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη (IGT) αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης t2DM και χαρακτηρίζεται από ήπια αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Σε πολλές περιπτώσεις, ασθενείς με IGT παραμένουν αδιάγνωστοι, καθώς είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση απαιτεί την διενέργεια δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη (καμπύλη σακχάρου – OGTT). Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο καθορισμός της επίπτωσης των IGT, IFG και t2DM σε Ελληνίδες γυναίκες με PCOS και ο υπολογισμός των δεικτών HOMA-IR και QUICKI για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης καθώς και του δείκτη MATSUDA για την εκτίμηση της συνολικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 264 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Οι γυναίκες προσήλθαν στο Ε.Ι. Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας και Αναπαραγωγής και στο Ε.Ι. Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» κατά την διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων ετών, με συμπτώματα δασυτριχισμού, διαταραχών της εμμήνου ρύσεως, υπογονιμότητας καθώς και/ή διαταραχών βάρους. Σε όλες τις γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη μας ετέθη η διάγνωση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, όπως καθορίζεται από τα κριτήρια του Rotterdam-ESHRE.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά την είσοδο των γυναικών στην μελέτη μετρήθηκε το ύψος και το βάρος τους και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Εκτιμήθηκε από δύο κλινικούς ιατρούς η τριχοφυΐα με βάση την κλίμακα Ferriman-Gallwey και η ύπαρξη ακμής. Έγινε πλήρης καταγραφή του ιστορικού της ασθενούς, το οποίο περιλάμβανε το οικογενειακό ιστορικό ύπαρξης διαβήτη ή διαταραχών του μεταβολισμού γλυκόζης, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του καταμήνιου κύκλου και της παρουσίας διαταραχών της εμμηνορρυσίας, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό δασυτριχισμού και ακμής, μέτρηση περιμέτρων κοιλίας, μέσης και μηρού. Η καταγραφή των εργαστηριακών δεδομένων περιλάμβανε την καμπύλη γλυκόζης, τα επίπεδα ορμονών όπως η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), η ωχρινοποιητική ορμόνη (LH), η οιστραδιόλη (E2), η τεστοστερόνη (T) και η ελεύθερη τεστοστερόνη (fT), η Δ4-ανδροστενδιόνη (Δ4-A), η θειική δευδροεπιανδροστερόνη (DEHA-S) και την Sex Hormone Binding Globulin (SHBG).

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ogtt)

Η δοκιμασία έγινε με την χορήγηση 75γρ. γλυκόζης από το στόμα, έπειτα από μια νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών. Τόσο η γλυκόζη όσο και η ινσουλίνη μετρήθηκαν προ, μια και δύο ώρες μετά την χορήγηση της γλυκόζης. Η διάγνωση των IGT και t2DM έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), ενώ η διάγνωση του IFG στηρίχτηκε στα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρίας Διαβήτη (ADA). Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) έγινε με την χρήση του δείκτη HOMA-IR ($HOMA-IR = FIRI \text{ in } mU/l \times FPG \text{ in } mg/dl / 405$, όπου FIRI: ινσουλίνη νηστείας, FPG: γλυκόζη νηστείας) και του δείκτη QUICKI ($QUICKI = 1 / \log [FIRI \text{ in } mU/l] \times \log [FPG \text{ in } mg/dl]$). Τέλος, οι μετρήσεις της ευαισθησίας στην ινσουλίνη πραγματοποιήθηκαν με την χρήση του τύπου MATSUDA, όπου $ISI = [10000 / (FPG \times FIRI \times \text{mean glucose during OGTT} \times \text{mean insulin during OGTT})]$, ISI: δείκτης ευαισθησίας ινσουλίνης.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Οι μετρήσεις γλυκόζης πραγματοποιήθηκαν με την χρωματομετρική μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού της γλυκόζης (ορού, πλάσματος και ούρων) της Menarini, με ποσοστό απόκλισης (CV) της τάξης του 2.33%. Οι ορμονικές μετρήσεις της FSH, της LH και της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκαν με το σύστημα της ADVIA Centaur και CV αντίστοιχα 3.9%, 2.7% και 7.5%.

Με το σύστημα της ADVIA Centaur πραγματοποιήθηκαν και οι μετρήσεις της T₃, T₄, TSH και PRL με CV 3.44%, 5.55%, 5.87% and 4.8% αντίστοιχα. Τεστοστερόνη, κορτιζόλη και DHEAS μετρήθηκαν με τους αναλυτές της Elecsyl 1010/2020 και με CV 5.6%, 7% και 6% αντίστοιχα. Δ₄-A, 17-OHP και ελεύθερη τεστοστερόνη (fT), μετρήθηκαν με RIA, με CV 6.3%, 9.7% και 9.7% αντίστοιχα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν μέση και σταθερή απόκλιση και/ή μέση 5η και 95η εκατοστιαία θέση. Για να υπολογιστούν τα odds ratios and the 95% confidence intervals στον πίνακα II, πραγματοποιήθηκαν λογιστικές μετατροπές. Για τον καθορισμό των μέσων τιμών και των p-values στους πίνακες III και IV πραγματοποιήθηκε γραμμική μετατροπή των δεικτών HOMA-IR, QUICKI και Matsuda. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με STATA/SE 9.0

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των γυναικών της μελέτης ήταν 25.35 ± 6.0 έτη. Η μέση τιμή του BMI ήταν $25.78 \pm 6.85 \text{ kg/m}^2$

και η μέση τιμή της περιμέτρου μέσης ήταν 89.35 ± 14.96 cm. Οικογενειακό ιστορικό t2DM ανέφερε το 26 % των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη.

Η επίπτωση του IGT υπολογίστηκε 7.6% (14 γυναίκες από τις 185), του IFG 5.1% (12 από τις 236) και του t2DM 1.7 % (4 γυναίκες στις 236). Συνολικά, 23 γυναίκες παρουσίασαν διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT ή/και IFG), ενώ 159 γυναίκες εμφάνισαν φυσιολογική ανοχή στην γλυκόζη. Συνολικά, η επίπτωση των διαταραχών γλυκόζης ήταν 12.4% (23 γυναίκες από τις 185). Επιπρόσθετα, το 71% των γυναικών με IGT ήταν μεγαλύτερες των 30 ετών (10 από τις 14), ενώ το υπόλοιπο 29 % ήταν νεώτερες των 30 ετών. Οι γυναίκες με ηλικία άνω των 30 ετών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών ανοχής στη γλυκόζη συγκριτικά με τις νεότερες, όπως φυσικά αναμενόταν (OR=2.74, 95% CI 1.17–6.40). Αναφορικά με το BMI, το 92% των γυναικών με IGT παρουσίαζαν BMI > 27 kg/m². Στην ομάδα των γυναικών που διαγνώστηκε t2DM, το 75% ήταν μεγαλύτερες από 30 έτη (3 γυναίκες στις 4). Αντίθετα, το 50% των γυναικών με IFG ήταν άνω των 30 ετών. Συνεπώς ένα μεγάλο ποσοστό PCOS γυναικών μπορεί να εμφανίσει από νωρίς δυσανεξία γλυκόζης νηστείας (Glu > 100 mg/dl). Στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν IFG, το 44% εμφάνισαν BMI > 27 kg/m², 44% BMI = 20–27 kg/m² και ακόμα ένα 12 % είχαν BMI < 20 kg/m².

Συνολικά, από τις 23 γυναίκες που εμφάνισαν διαταραχή γλυκόζης (IGT ή/και IFG), το 61% ήταν κάτω των 30 ετών (14 γυναίκες από τις 23), το 69% είχαν BMI > 27 kg/m² και το 82% είχαν περιφέρεια μέσης > 88 cm.

Οι γυναίκες με BMI > 27 kg/m² παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών γλυκόζης (OR=4.56, 95% CI 1.67-12.50) συγκριτικά με εκείνες με BMI = 20-27 kg/m². Γυναίκες με περίμετρο μέσης > 88 cm εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών γλυκόζης (OR=3.60, 95% CI 0.94-13.79).

Οι δείκτες HOMA-IR, QUICKI και MATSUDA σε γυναίκες μεγαλύτερες των 30 ετών δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά από τους αντίστοιχους των γυναικών που ήταν μικρότερες των 30 ετών.

Αντίθετα, οι παραπάνω δείκτες ήταν σημαντικά υψηλότεροι σε γυναίκες με περίμετρο μέσης > 88 cm συγκριτικά με εκείνες με περίμετρο μέσης < 88 cm. Επίσης, στις γυναίκες με BMI > 27 kg/m² οι δείκτες HOMA-IR, QUICKI και MATSUDA διέφεραν στατιστικά σημαντικά συγκριτικά με τις ομάδες με BMI = 20–27 kg/m² και BMI < 20 kg/m², ενώ ο δείκτης MATSUDA διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων με BMI = 20–27 kg/m² και BMI < 20 kg/m². Αντίθετα η

πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι δείκτες HOMA-IR, QUICKI και Matsuda διέφεραν στατιστικώς σημαντικά σε γυναίκες με BMI > 27 kg/m² και δεν σχετίζονται με BMI < 27 kg/m², με την περίμετρο μέσης και με την ηλικία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι η πρώτη μελέτη σε Ελληνίδες γυναίκες με PCOS, που εκτιμά την επίπτωση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης (IGT, IFG και t2DM) και την αντίσταση στην ινσουλίνη, χρησιμοποιώντας τους δείκτες HOMA-IR και QUICKI. Επίσης υπολογίστηκε ο δείκτης MATSUDA με σκοπό να εκτιμηθεί η ευαισθησία στην ινσουλίνη, τόσο του ήπατος, όσο και των περιφερικών ιστών.

Η επίπτωση του IGT στην μελέτη μας ήταν 7.6%, του t2DM 1.7% και του IFG 5.1%. Η επίπτωση των διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης υπολογίστηκε στο 12.4%, ενώ αν συνυπολογιστεί σε αυτές και ο t2DM η επίπτωση τους ανέρχεται σε 14.1 %. Η επίπτωση της παχυσαρκίας στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν 33%.

Η επίπτωση του t2DM και της παχυσαρκίας στον Ελληνικό πληθυσμό, διερευνήθηκε από δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα. Η πρώτη (μελέτη ATTICA) διερεύνησε την επίπτωση του t2DM και της παχυσαρκίας σε 3042 γυναίκες. Η επίπτωση του t2DM σε γυναίκες < 35 ετών υπολογίστηκε σε 0.4 %, ενώ στον συνολικό πληθυσμό ήταν 5.2%. Η επίπτωση της παχυσαρκίας υπολογίστηκε σε 18%.

Στην δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκε η επίπτωση του t2DM και της παχυσαρκίας σε 8740 γυναίκες, σε μια από πόρτα σε πόρτα επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009. Η επίπτωση του t2DM ήταν 4.4% (0 % σε γυναίκες < 30 ετών) και της παχυσαρκίας 12.3%.

Στην δική μας μελέτη, ο επιπολασμός του t2DM σε PCOS γυναίκες < 30 ετών και μεταξύ 30–35 ετών καθώς και ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν τριπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, σε συγκρίσιμες ομάδες από άποψη ηλικίας, διαιτητικών συνθηκών και για την ίδια χρονική περίοδο (τα τελευταία 3 έτη). Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στα υψηλότερα ποσοστά αντίστασης στην ινσουλίνη και/ή παχυσαρκίας που χαρακτηρίζουν τις PCOS γυναίκες.

Αναφορικά με την επίπτωση του IGT, τα ποσοστά μας είναι παρόμοια με άλλων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε Μεσογειακούς πληθυσμούς (π.χ. Ιταλία) και στην Αυστραλία. Από την άλλη, η επίπτωση του t2DM ήταν πολύ χαμηλότερη (1.7%) συγκριτικά με άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Μεσογειακούς πληθυσμούς (από 2% μέχρι 8%). Φαίνεται πως η επίπτωση του t2DM ποικίλλει αναλόγως της χώ-

ρας της μελέτης και αναλόγως της συμμετοχής μεταναστών σε αυτές.

Επίσης, μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε Δυτικούς πληθυσμούς (όπως σε Αμερικάνικους), αλλά και μελέτες σε Ασιατικούς πληθυσμούς, έχουν αναδείξει μεγαλύτερη επίπτωση διαταραχών γλυκόζης σε PCOS γυναίκες. Η υψηλή αυτή επίπτωση διαταραχών γλυκόζης, τόσο σε αυτές τις μελέτες όσο και στην δική μας, είναι το αποτέλεσμα της μεγαλύτερης αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας που παρατηρείται στους πληθυσμούς αυτούς. Η μικρότερη επίπτωση στην δική μας μελέτη, όπως και σε άλλες Μεσογειακές μελέτες ή και σε μελέτη στην Αυστραλία (σε σχέση με τις υπόλοιπες Δυτικές ή Ασιατικές μελέτες), μπορεί να είναι το αποτέλεσμα διαφορετικών διατροφικών συνθηκών ή και άλλων γενετικών ή/και προσωπικών παραμέτρων, όπως ενασχόληση με σπορ.

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, PCOS γυναίκες με αυξημένο BMI και περίμετρο μέσης, όπως επίσης και ηλικία πάνω των 30 ετών, παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και επίσης μειωμένη συνολική ινσουλινοευαισθησία συγκριτικά με τις γυναίκες με μικρότερο BMI, μικρότερη περίμετρο μέσης και ηλικία κάτω των 30. Η παχυσαρκία και ειδικά η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη ή/και t2DM αργότερα.

Στη μελέτη μας υπάρχουν περιορισμοί. Ο επιπολασμός του t2DM υπολογίστηκε με βάση τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Λαμβάνοντας υπόψη ότι OGTT έγινε σε 185 γυναίκες εκτιμάται ότι ο επιπολασμός του t2DM στον πληθυσμό της μελέτης μας μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος από αυτόν που υπολογίστηκε.

Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της μειωμένης συνολικής ινσουλινοευαισθησίας με την χρήση των δεικτών HOMA-IR, QUICKI και MATSUDA, σε σχέση με την ηλικία, το BMI και την περίμετρο μέσης, υποδεικνύει ότι οι 3 αυτοί δείκτες είναι ευαίσθητοι στις αλλαγές της αντίστασης στην ινσουλίνη και της μειωμένης συνολικής ινσουλινοευαισθησίας σε συμφωνία με άλλες σχετικές εργασίες. Ο δείκτης MATSUDA, αποτελεί πιθανώς τον πιο ευαίσθητο, καθώς αντιπροσωπεύει τόσο την ηπατική όσο και την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ οι δείκτες HOMA-IR και QUICKI αναφέρονται στην ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη και κυρίως στον μυϊκό ιστό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε ένα μεγάλο αριθμό Ελληνίδων γυναικών που πάσχουν από PCOS μελετήθηκε η επίπτωση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και συσχετίστηκαν τα αποτελέσματα με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση t2DM, όπως η παχυσαρκία και η ηλικία. Η επίπτωση του t2DM ήταν 1.7 % (4 γυναίκες στις 236, η μία από αυτές κάτω των 30 ετών), τριπλάσια από εκείνη που αφορά Ελληνίδες γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, που μελετήθηκαν για το ίδιο χρονικό διάστημα. Η επίπτωση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης (του IGT και του IFG) ήταν 12.4%. Η επίπτωση ήταν πολύ υψηλότερη σε γυναίκες με παχυσαρκία, ιδίως δε σε γυναίκες που εμφάνιζαν BMI > 27 kg/m².

Επειδή πραγματοποιήθηκε δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη (OGTT), ένας μεγάλος αριθμός γυναικών με αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχές του μεταβολισμού γλυκόζης και ανωμαλίες στην συνολική ευαισθησία στην ινσουλίνη αποκαλύφθηκε. Συστήνεται, λοιπόν, η διενέργεια δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη σε όλες τις γυναίκες που διαγιγνώσκονται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Η έγκαιρη διάγνωση των ανωμαλιών του μεταβολισμού της γλυκόζης, η τροποποίηση των συνθηκών του καθημερινού τρόπου ζωής και η πιθανή θεραπευτική παρέμβαση με ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης, θα μπορούσε να συμβάλει στην κλινική αντιμετώπιση της νόσου, να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να ανακόψει την πρόοδο της ασθένειας προς το τελικό της μονοπάτι, που είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

EA3: Αυξημένη συχνότητα του πολυμορφισμού προσθήκης (I) /έλλειψης (D) του γονιδίου του Αγγειο-Μετατρεπτικού Ενζύμου (ACE) σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS).

ΝΕΟΚΛΗΣ Α. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΟΪΚΑ¹, ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΠΙΟΥΚΑ², ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΡΟΥΠΑΣ¹, ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΑΡΕΛΑ¹, ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΑΡΜΕΝΗ¹, ΔΗΜΗΤΡΑ ΜΑΡΙΟΛΗ¹, ΕΛΕΝΗ ΚΑΤΣΑΝΤΩΝΗ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΕΚΑΒΑΛΑΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΝΙΔΗΣ².

¹ ΤΜΗΜΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

² ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται από ανωοθυλακιορρηξία, υπερανδρογοναιμία και επίσης σχετίζεται ισχυρά με αντίσταση στην ινσουλίνη (IR). Ο πολυμορφισμός προσθήκης (I) /έλλειψης (D) του γονιδίου του Αγγειο-Μετατρεπτικού Ενζύμου (ACE) θεωρείται ένας έγκυρος δείκτης σε μελέτες συσχέτισης παθοφυσιολογικών καταστάσεων όπως η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά συμβλήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι ο έλεγχος της συμμετοχής του πολυμορφισμού του γονιδίου ACE στην αιτιοπαθογένεια του PCOS όσο και στα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Η μελέτη περιέλαβε 212 νέες γυναίκες με PCOS με βιοχημική υπερανδρογοναιμία και χρόνια ανωοθυλακιορρηξία και 156 υγιείς μάρτυρες. Η γονοτύπωση του ACE γονιδίου έγινε με αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα των γονοτύπων που προέκυψαν από τον πολυμορφισμό ACE D/I ήταν: γονότυπος DD 0.35 (54/156), γονότυπος DI 0.49 (77/156) και γονότυπος II 0.16 (25/156) στην ομάδα των υγιών

μαρτύρων, ενώ στις γυναίκες με PCOS ήταν γονότυπος DD 0.43 (91/212), γονότυπος DI 0.5 (106/212) και γονότυπος II 0.07 (15/212). Η διαφορά στην συχνότητα των γονοτύπων στις δυο ομάδες είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.018$).

Στην ομάδα των γυναικών με PCOS ο πολυμορφισμός της ACE D/I συσχετίστηκε με υψηλότερη συγκέντρωση της 17-OH προγεστερόνης στο πλάσμα ($p=0.033$). Επίσης, στις γυναίκες αυτές συσχέτιση βρέθηκε συσχέτιση και ανάμεσα στον γονότυπο II και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, σύμφωνα με τους δείκτες HOMA-IR και Quicikl ($p=0.005$ και $p=0.011$ αντίστοιχα). Στις υγιείς μάρτυρες οι γονότυποι δεν διέφεραν μεταξύ τους.

Συμπεράσματα: Η συσχέτιση του πολυμορφισμού προσθήκης (I) /έλλειψης (D) της ACE με την αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς επίσης με αυξημένα επίπεδα της 17-OH προγεστερόνης ορού και με αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να θεωρηθεί ως δείκτης για εν δυνάμει αυξημένη γενετική προδιάθεση για μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά συμβλήματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται από ανωθυλακιορρηξία, υπερανδρογοναιμία και επίσης σχετίζεται ισχυρά με αντίσταση στην ινσουλίνη (IR).

Το ένζυμο που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη (ACE) είναι ένας από τους βασικούς συντελεστές του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) και εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών. Οι Tivet et al. απέδειξαν ότι η μεταβλητότητα της συγκέντρωσης της ACE στο πλάσμα σχετίζεται με ένα πολυμορφισμό προσθήκης (I)/έλλειψης (D) που περιλαμβάνει περίπου 500bp στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου της ACE, τον αποκαλούμενο ACE I/D πολυμορφισμό (106180.0001, rs4340). Από τότε οι ερευνητές χρησιμοποιούν αυτό τον πολυμορφισμό ως ένα έγκυρο δείκτη για την μελέτη συσχέτισης ανάμεσα στο πολυμορφισμό του γονιδίου ACE και παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως η υπέρταση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, και η διαβητική ή μη διαβητική νεφροπάθεια.

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι ο έλεγχος της συμμετοχής του πολυμορφισμού του γονιδίου ACE στην αιτιοπαθογένεια του PCOS.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Η μελέτη περιλαμβάνει 1100 Ελληνίδες με PCOS, από τις οποίες επιλέχθηκαν 212 γυναίκες με ταυτόχρονη παρουσία βιοχημικής υπερανδρογοναιμίας και χρόνιας ανωθυλακιορρηξίας (κριτήρια που εμπίπτουν και στις κατευθυντήριες οδηγίες του Rotterdam European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)/American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2003 και σε αυτές του National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Development 1990), με μέσο όρο ηλικίας 23.19±5.30 έτη και μέσο δείκτη μάζας σώματος (BMI) 26.81±7.07 kg/m². Ο πληθυσμός ελέγχου (control group) περιλαμβάνει 156 γυναίκες με τακτική αιμόρροια, με μέσο όρο ηλικίας 31.04±5.74 έτη και μέσο BMI 27.97±7.44 kg/m², το οποίο δεν έχει στατιστική διαφορά από αυτό του πληθυσμού των PCOS.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν μεταξύ 3ης και 4ης μέρας του κύκλου στις υγιείς μάρτυρες και μεταξύ 3ης και 4ης μέρας μετά επεισοδίου εμμηνορρηξίας στις γυναίκες με PCOS, μετά από ολονύκτια νηστεία.

Οι ορμονολογικές μετρήσεις έγιναν με χημειοφωταύγεια (Elecys 2010, Roche Diagnostics, Laval,

Quebec) με εξαίρεση την ανδροστενεδιόνη ορού και την 17-OH προγεστερόνη που μετρήθηκαν με RIA (BioSource, B-1400 Nivelles-Belgium). Τα λιπίδια του ορού μετρήθηκαν με αυτόματο βιοχημικό αναλυτή (Olympus, Medicon System Reagent Hellas).

Μεθοδολογία εργαστηριακής έρευνας

Η μεθοδολογία της εργαστηριακής έρευνας περιέλαβε τα εξής κύρια στάδια:

- Απομόνωση DNA γονιδιώματος από τους ασθενείς με την μέθοδο φαινόλης/χλωροφόρμιο.
- Εκλεκτικό πολλαπλασιασμό της κωδικοποιούσας περιοχής του γονιδίου ACE που περιλαμβάνει τον πολυμορφισμό με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Στο ένζυμο που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη (ACE) υπάρχει ένας πολυμορφισμός (rs4340) που συνίσταται στην απουσία (Deletion, D) ή την παρουσία (Insertion, I) μιας Alu αλληλουχίας μήκους 287 bp στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου με αποτέλεσμα να προκύπτουν τρεις γονότυποι: ομοζυγώτες DD και II και ετεροζυγώτες ID.
- Προσδιορισμό του γονοτύπου μέσω ηλεκτροφόρησης σε πήκτωμα αгарόζης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα γενικά χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS και των μαρτύρων απεικονίζονται στον πίνακα 1. Η ηλικία και το BMI δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των γυναικών με PCOS και των υγιών μαρτύρων. Οι γυναίκες με PCOS διέφεραν σημαντικά των μαρτύρων στην ηλικία, στις τιμές ορού των LH, FSH, DHEAS, Τεστοστερόνης, FAI, SHBG, Γλυκόζης, Ινσουλίνης καθώς και στους λόγους LH/FSH και Γλυκόζης/Ινσουλίνη (Πίνακας 1).

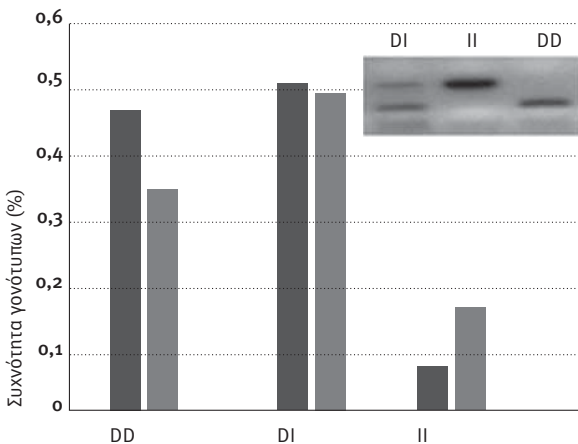
Η συχνότητα των γονοτύπων που προέκυψαν από τον πολυμορφισμό ACE D/I ήταν: γονότυπος DD 0.35 (54/156), γονότυπος DI 0.49 (77/156) και γονότυπος II 0.16 (25/156) στην ομάδα των υγιών μαρτύρων, ενώ στις γυναίκες με PCOS ήταν γονότυπος DD 0.43 (91/212), γονότυπος DI 0.5 (106/212) και γονότυπος II 0.07 (15/212). Η διαφορά στην συχνότητα των γονοτύπων στις δυο ομάδες είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.018$) (Σχήμα 1).

Στην ομάδα των γυναικών με PCOS ο πολυμορφισμός της ACE D/I συσχετίστηκε με υψηλότερη συγκέντρωση της 17-OH προγεστερόνης στο πλάσμα ($p=0.033$) (Πίνακας 2). Ειδικότερα, τα επίπεδα της 17OH προγεστερόνης ήταν τα ακόλουθα: στους ομοζυγώτες DD 1.18±0.53 ng/ml, στους ετεροζυγώτες DI 1.01±.53 και στους ομοζυγώτες II 1.28±0.71, και τα αντίστοιχα p ήταν: DD>DI ($p=0.033$), DD>II ($p=0.996$), και DI<II ($p=0.178$).

	PCOS	Μάρτυρες	p
Ηλικία	23.19±5.30	31.04±5.74	<0.001
BMI	26.81±7.07	27.97±7.44	0.118
LH (mIU/ml)	7.1±4.49	5.45±2.97	0.001
LH/FSH	1.25±0.81	1.04±1.67	<0.001
FSH (mIU/ml)	5.91±1.58	7.06±2.43	<0.001
DHEAS (µg/dl)	3393±1315	1942±784	<0.001
PRL (ng/ml)	13.76±6.93	13.47±6.06	0.893
Τεστοστερόνη (ng/dl)	84.70±23.16	41.05±10.9	<0.001
Δ4 (ng/ml)	2.77±0.96	1.66±0.45	<0.001
17OH προγεστερόνη (ng/ml)	1.10±0.55	0.79±0.42	<0.001
SHBG (nmol/l)	40.34±21.39	60.94±33.37	<0.001
FAI	9.7±6.8	3.0±1.74	<0.001
Ινσουλίνη (µIU/ml)	12.07±8.18	10.43±7.79	0.024
Γλυκόζη (mg/dl)	96.90±12.09	100.7±11.62	0.007
Γλυκόζη/Ινσουλίνη	11.5±7.45	14.04±8.7	0.003
HOMA-IR	2.94±2.12	2.67±2.21	0.118
QUICKI	0.34±0.033	0.35±0.035	0.102

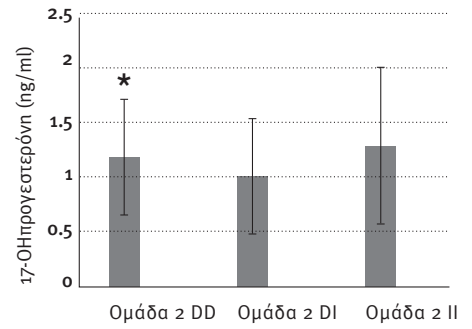
Πίνακας 1

Γενικά χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS και των μαρτύρων.



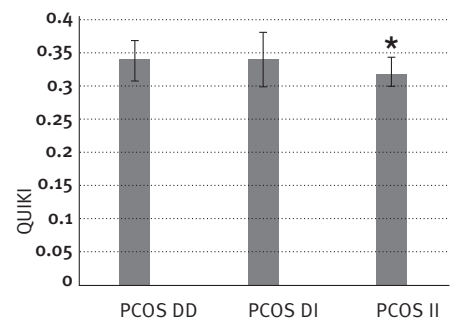
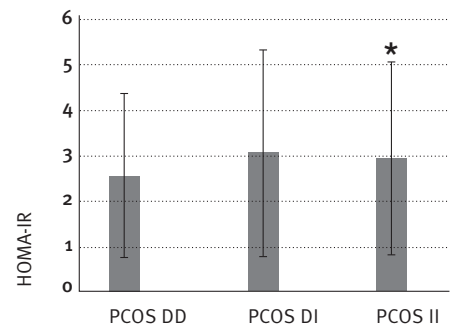
Σχήμα 1

Συχνότητα των γονοτύπων που προκύπτουν από τον πολυμορφισμό ACE D/I στις γυναίκες με PCOS και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων (p=0.018).



Σχήμα 2

Συσχέτιση του πολυμορφισμού ACE D/I στις γυναίκες με PCOS και τα επίπεδα της 17-OH προγεστερόνης στο πλάσμα (p=0.023).



Σχήμα 3

Συσχέτιση του πολυμορφισμού ACE D/I στις γυναίκες με PCOS και των δεικτών HOMA και Quicki (p=0.005 και p=0.0011 αντίστοιχα).

	DD (91)	DI (106)	II (15)	p
Ηλικία	22.71±4.89	23.77±5.51	22.07±6.23	0.223
BMI	26.26±6.39	27.3±7.67	26.7±7.25	0.354
LH (mIU/ml)	7.02±3.74	7.49±5.13	5.34±3.75	0.087
LH/FSH	1.18±0.65	1.37±0.95	0.95±0.45	0.272
FSH (mIU/ml)	6.16±1.69	5.76±1.47	5.46±1.64	0.107
DHEAS (μg/dl)	3449±1340	3318±1263	3569±1600	0.682
PRL (ng/ml)	13.99±6.72	13.90±7.35	12.21±4.96	0.702
Τεστοστερόνη (ng/dl)	86.06±24.56	83.14±22.44	86.97±21.73	0.439
Δ4 (ng/ml)	2.87±1.06	2.68±0.86	2.66±0.75	0.540
17OH προγεστερόνη (ngl/ml)	1.18±0.53	1.01±.53	1.28±0.71	0.030
SHBG (nmol/l))	41.96±22.35	40.1±21.7	32.77±11.39	0.401
FAI	8.93±4.96	10.23±8.24	10.64±5.53	0.417
Ινσουλίνη (μIU/ml)	11.49±7.95	12.6±8.66	12.16±6.53	0.587
Γλυκόζη (mg/dl)	95.5±11.7	98.1±12.5	97.27±10.97	0.344
Γλυκόζη/Ινσουλίνη	11.39±6.38	11.88±8.63	9.77±4.29	0.714
HOMA-IR	2.56±1.81	3.08±2.26	2.95±2.12	0.005
QUICKI	0.34±0.03	0.34±0.04	0.32±0.02	0.011

Πίνακας 2

Τα χαρακτηριστικά των γυναικών με PCOS ανά γονότυπο του πολυμορφισμού ACE D/I.

Στην ομάδα των γυναικών με PCOS, συσχέτιση βρέθηκε και ανάμεσα στον γονότυπο DD και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές στους δείκτες HOMA-IR και Quicki ($p=0.005$ και $p=0.011$ αντίστοιχα) (Πίνακας 2) και τους γονοτύπους που προκύπτουν από τον πολυμορφισμό της ACE D/I. Ειδικότερα, ο δείκτης HOMA-IR ήταν: στους ομοζυγώτες DD 2.56 ± 1.81 , στους ετεροζυγώτες DI 3.08 ± 2.26 και στους ομοζυγώτες II $.95\pm 2.12$ και τα αντίστοιχα p ήταν: DD >DI ($p=0.182$), DD > II ($p=0.003$) και DI > II ($p=0.057$). Όσο αφορά στο δείκτη Quicki οι τιμές ήταν: στους ομοζυγώτες DD 0.34 ± 0.03 , στους ετεροζυγώτες DI 0.34 ± 0.04 και στους ομοζυγώτες II 0.32 ± 0.02 και τα αντίστοιχα p ήταν: DD >DI ($p=0.588$), DD > II ($p=0.008$) και DI > II ($p=0.031$). Στις υγιείς μάρτυρες οι γονότυποι δεν διέφεραν μεταξύ τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν, για πρώτη φορά διεθνώς, μία σημαντικά αυξημένη συχνότητα του γονοτύπου DD του γονιδίου της ACE σε γυναίκες με PCOS με βιοχημική υπερανδρογοναιμία και χρόνια ανωθυλακιορρηξία που συσχετίστηκε με

τα αυξημένα επίπεδα ορού της 17OH προγεστερόνης και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η συχνότητα του πολυμορφισμού του ACE σε γυναίκες με PCOS έχει διερευνηθεί στο παρελθόν από περιορισμένο αριθμό ερευνητών. Οι Karabulut A et al και οι Sun J et al ακολουθώντας τα κριτήρια του Rotterdam για τη διάγνωση του συνδρόμου, δεν εντόπισαν διαφορές από τη συχνότητα του γενικού πληθυσμού.

Τα κριτήρια βάσει των οποίων καθορίζεται η διάγνωση του PCOS αποτελούν αντικείμενο διαρκούς συζήτησης και προβληματισμού. Ακόμα και τα αυστηρότερα κριτήρια του NIH, (χωρίς τις επιπλέον κατηγορίες του συνδρόμου που προσέθεσαν τα κριτήρια του Rotterdam), περιλαμβάνουν γυναίκες τόσο με βιοχημική όσο και με κλινική υπερανδρογοναιμία. Συνεπώς, οι γυναίκες αυτές πιθανόν δεν έχουν ενιαία συνολική αιτιοπαθογένεια, δυσχεραίνοντας έτσι τη προσπάθεια διερεύνησης επιπρόσθετων μικρών συνιστωσών της αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου. Οι γυναίκες με βιοχημική υπερανδρογοναιμία και χρόνια ανωθυλακιορρηξία αποτελούν τη σοβαρότερη μορφή του συνδρόμου και τη καλύτερη υποκατηγορία για τη διερεύνηση του γενετικού υπόβαθρου της νόσου. Στη παρούσα μελέτη από ένα σύνολο περισ-

σότερων από 1000 γυναικών με PCOS, επιλέχθηκαν οι γυναίκες με τη καθαρότερη μορφή του συνδρόμου, επιτρέποντας έτσι την ανάδειξη της συμμετοχής του πολυμορφισμού της ACE στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου.

Η συσχέτιση του πολυμορφισμού ACE με τα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι Sun et al παρατήρησαν συσχέτιση ανάμεσα στον γονότυπο DD και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού. Στον δικό μας πληθυσμό παρατηρήσαμε συσχέτιση του γονοτύπου DD με τα επίπεδα της 17-OH προγεστερόνης, πρόδρομης ορμόνης κατά την βιοσύνθεση των ανδρογόνων τόσο επινεφριδιακής όσο και ωθηκικής προέλευσης. Η τοπικά αυξημένη έκφραση του ενζύμου της ACE επάγει την παραγωγή ανδρογόνων τόσο στα κοκκίωδη κύτταρα της ωθήκης όσο και στην δικτυωτή μοίρα του επινεφριδίου. Η παρουσία του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) στην ωθήκη παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη στερεοειδογένεση όσο και στην ανάπτυξη των ωθυλακίων και στο μηχανισμό της ατρησίας. Το ωθηκικό ΣΡΑ μπορεί να επάγει την υπερανδρογοναιμία και να συμβάλλει στην εκδήλωση του PCOS. Οι ενδοωθηκικές αυτές μεταβολές δεν είναι απαραίτητο να αντικατοπτρίζονται και στα συστηματικά επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων

Σημαντική και με ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι και η συσχέτιση του πολυμορφισμού της ACE με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας είναι η παρατήρηση του Ryan et al σε υπέρβαρες γυναίκες, όπου οι ομόζυγες για το D αλληλόμορφο ήταν περισσότερο ευαίσθητες για την ινσουλίνη ενώ οι φέρουσες δυο αλληλόμορφο I παρουσίαζαν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ίδια ομάδα μεταγενέστερα, όπως και οι Celik et al περιέγραψαν μικρότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη για άτομα DD σε σχέση με DI και II σε υγιή άτομα και των δυο φύλων. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών για την συσχέτιση του πολυμορφισμού της ACE με την αντίσταση στην ινσουλίνη αποδεικνύουν την σημασία του καθορισμού ενός καλά χαρακτηρισμένου πληθυσμού για την μελέτη της γενετικής αυτής αλλαγής.

Συμπερασματικά οι νέες γυναίκες με PCOS και βιοχημική υπερανδρογοναιμία και χρόνια ανωθυλακιορρηξία παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα του γονοτύπου DD του γονιδίου της ACE και ως εκ τούτου έχουν εν δυνάμει αυξημένα γενετικά προδιάθεση για μακροπρόθεσμα καρδιαγγειακά συμβάματα.

ΕΑ4: Η επίδραση του ψυχολογικού στρες στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μια προοπτική μελέτη.

ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ Κ.¹, ΠΑΠΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ Ν.², ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ Φ.³,
ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ Κ.⁴, ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Γ.⁵

¹ ΓΝ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ, ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ, ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

² ΓΝ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ, ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

³ ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ, ΠΑΝΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

⁴ ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ, ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

⁵ ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ

Εισαγωγή: Μια σειρά επιδημιολογικών μελετών έχει μελετήσει την επίδραση του ψυχολογικού στρες στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι μελέτες έχουν αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς και τα αποτελέσματα τους δεν καταλήγουν σε σαφή συμπεράσματα όσον αφορά στην επίδραση του στρες στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ελεχθεί η επίδραση του στρες της υπογονιμότητας, του άγχους και της κατάθλιψης στην έκβαση της εξωσωματικής, εφόσον προηγουμένως μελετηθεί η επίδραση των βιολογικών παραγόντων στην έκβαση της εξωσωματικής.

Υλικό και Μέθοδος. Το δείγμα συνίσταται σε 160 γυναίκες που υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση σε δημόσιο νοσοκομείο της Αθήνας. Οι ψυχολογικές μεταβλητές μετρήθηκαν με τη χρήση έγκυρων και σταθμισμένων εργαλείων στον ελληνικό πληθυσμό. Η επίδραση του στρες της υπογονιμότητας (Fertility Problem Inventory), του άγχους (STAI) και της κατάθλιψης (CES-D) στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, εφόσον έγινε έλεγχος της επίδρασης των βιολογικών παραγόντων (ηλικία, διάρκεια υπογονιμότητας), μελετήθηκε με τη χρήση ιεραρχικής-λογιστικής πολλαπλής παλινδρόμησης (hierarchical-sequential logistic regression).

Αποτελέσματα: Μετά την εμβρυομεταφορά 41 γυναίκες (26%) έμειναν έγκυος (υπερηχογραφική επιβεβαίωση της κύησης). Τα ευρήματα της ιεραρχικής-λογιστικής παλινδρόμησης υπέδειξαν ότι κατόπιν ελέγχου

των βιολογικών μεταβλητών (ηλικίας, αριθμού ληφθέντων ωαρίων και αριθμού εμβρύων προς μεταφορά), υπάρχει αρνητική και στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του στρες και της επιτυχούς έκβασης της IVF (OR = 0.964, p = 0.011) καθώς και μεταξύ του άγχους και της επιτυχούς έκβασης της IVF (OR = 0.889, p = 0.006).

Συμπέρασμα: Το υψηλό ψυχολογικό στρες και άγχος αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες της αρνητικής έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ως εκ τούτου οι κλινικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα πρέπει να εξασφαλίσουν παροχή συμβουλευτικής στα υπογόνιμα ζευγάρια.

EA5: Οι φαινότυποι του συνδρόμου των πολυκυ- στικών ωοθηκών, που καθορίστηκαν με τα κρι- τήρια του 1990, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα βασπίνης ορού, από εκείνους που προστέθηκαν με τα κριτήρια του 2003

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΚΟΪΟΥ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΙΝΑΣ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ²,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΛΗΣ¹, ΕΛΕΝΗ Α. ΚΑΝΔΑΡΑΚΗ¹, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΚΑΛΑΪΤΖΑΚΗΣ¹,
ΗΛΙΑΣ ΚΑΤΣΙΚΗΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΝΙΔΗΣ¹

¹ ΤΜΗΜΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,

Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ/ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ,
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ,

² Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ,
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΧΕΠΑ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι γυναίκες με τους φαινότυπους του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) που καθορίστηκαν με τα κριτήρια του 1990 εμφανίζουν δυσμενέστερη μεταβολική εικόνα από εκείνες που προστέθηκαν με τα κριτήρια του 2003. Η βασπίνη είναι μια πρόσφατα ανακαλυφθείσα αντιποκίνη, που βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση των επιπέδων της βασπίνης ορού σε γυναίκες με τους διάφορους φαινότυπους του PCOS. Μελετήθηκαν 100 ασθενείς με PCOS, που διαγνώστηκαν με τα κριτήρια του 1990 (ομάδα I), 100 ασθενείς με PCOS, που διαγνώστηκαν με τα νέα κριτήρια του 2003 (ομάδα II) και 50 υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της βασπίνης στον ορό ήταν υψηλότερα στις ομάδες I και II από ότι στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$ και $p = 0,001$ αντίστοιχα) και στην ομάδα I σε σύγκριση με την ομάδα II ($p = 0,045$). Στις γυναίκες με PCOS τα επίπεδα βασπίνης ορού εμφάνισαν ανεξάρτητη συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος ($p < 0,001$) και το δείκτη HOMA-IR ($p = 0,002$). Συμπερασματικά, το PCOS σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα βασπίνης ορού. Η αύξηση αυτή αντιπροσωπεύει, ενδεχομένως, έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, τα επίπεδα βασπίνης ορού σχετίζονται με τη βαρύτητα του PCOS και είναι σημαντικά αυξημένα στους «κλασσικούς» φαινότυπους του συνδρόμου (βασισμένους στα κριτήρια του 1990) σε σχέση με τις πρόσφατα προταθείσες μορφές του.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), όπως ορίστηκαν στο Ρότερνταμ υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας και της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγής το 2003, περιλαμβάνουν: 1) oligo- ή ανωοθυλακιόρρηξη, 2) βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας, και 3) πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα. Η διάγνωση του PCOS απαιτεί την παρουσία δύο, τουλάχιστον, από τα ανωτέρω τρία κριτήρια, αφού έχουν αποκλειστεί τα άλλα αίτια υπερανδρογοναιμίας και ανωοθυλακιόρρηξης¹. Συνεπώς, υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί φαινότυποι του PCOS, με βάση τον συνδυασμό των τριών κύριων εκδηλώσεών του. Παρά τα προταθέντα κριτήρια, υπάρχει ακόμα διαφωνία μεταξύ των ειδικών του χώρου για την σημασία των τριών κύριων εκδηλώσεων του PCOS και για τη βαρύτητα της διαταραχής της αναπαραγωγικής λειτουργίας και του μεταβολισμού στους διάφορους φαινότυπους^{2,3}. Έτσι, ο φαινότυπος που πληροί και τα τρία κριτήρια χαρακτηρίζεται ως «βαρύ» PCOS³, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία τόσο της oligo- ή της ανωοθυλακιόρρηξης όσο και της υπερανδρογοναιμίας και/ή υπερανδρογονισμού θεωρούνταν απαραίτητα για τη διάγνωση του συνδρόμου πριν το 2003, ανεξάρτητα από την παρουσία πολυκυστικής μορφολογίας των ωοθηκών⁴.

Οι ασθενείς με PCOS είναι συχνά παχύσαρκες (σε ποσοστό που κυμαίνεται από 30–70%)⁵ και η παχυ-

σαρκία στο σύνδρομο είναι, συνήθως, κεντρικού τύπου⁶. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αποτελεί κυρίως χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου και συνδέεται άμεσα με την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁷. Επιπλέον, το ίδιο το PCOS αυξάνει τον κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία⁸.

Η βασπίνη (vaspin: Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor) είναι μια νέα, σχετικά, αντιποκίνη, που απομονώθηκε πρόσφατα σε παχύσαρκους διαβητικούς αρουραίους [αρουραίοι Otsuka Lon-Evans Tokushima (OLETF)]. Τα επίπεδα της βασπίνης στο σπλαχνικό λίπος των αρουραίων OLETF είναι μέγιστα στις 30 εβδομάδες, χρονική περίοδο κατά την οποία παρατηρείται, επίσης, και η μέγιστη συκέντρωση ινσουλίνης στον ορό. Ωστόσο, τα επίπεδα βασπίνης ελαττώνονται την 50η εβδομάδα της ζωής τους, κατά την οποία οι εν λόγω αρουραίοι εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη. Η βασπίνη βρέθηκε, επίσης, να βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε επίμυες που αναπτύσσουν παχυσαρκία, υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκαιμία, όταν τραφούν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και σουκρόζη⁹. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν θετική συσχέτιση της έκφρασης του γονιδίου της βασπίνης στο σπλαχνικό λίπος με τα κυκλοφορούντα επίπεδα βασπίνης, την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{10,11}. Οι αντίθετες μεταβολές των επιπέδων βασπίνης, όταν οι αρουραίοι OLETF και οι άνθρωποι αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη (ελάττωση και αύξηση αντίστοιχα), υποδεικνύουν διαφορές στη ρύθμιση και στις δράσεις της βασπίνης μεταξύ των διαφόρων ειδών.

Με δεδομένο ότι πολλές ασθενείς με PCOS εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία (συνήθως κεντρικού τύπου), διαταραχή ανοχής γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ), και ότι όλες αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται με διαταραχή στην παραγωγή βασπίνης, η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση: 1) των επιπέδων βασπίνης ορού σε ασθενείς με PCOS, 2) της υπόθεσης ότι η βαρύτητα του PCOS αντικατοπτρίζεται στα επίπεδα βασπίνης ορού και 3) των ενδεχόμενων συσχετίσεων των επιπέδων βασπίνης ορού με τα ορμονικά, μεταβολικά και υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά του PCOS. Από όσο γνωρίζουμε, δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία η σχέση των επιπέδων της βασπίνης ορού με τους φαινότυπους του PCOS, που καθορίστηκαν με τα κριτήρια του 1990 (φαινότυποι 1 και 2) και με τους νέους φαινότυπους, που προστέθηκαν με τα κριτήρια του 2003 (φαινότυποι 3 και 4)¹.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 200 γυναίκες με PCOS, 100 με τους φαινότυπους 1 ή 2 (ηλικία 23,8±4,9 έτη, δείκτης μάζας σώματος (BMI) 27,4±6,7 kg/m²) και 100 με τους φαινότυπους 3 ή 4 (ηλικία 25,3±5,6 έτη, BMI 26,6±6,1 kg/m²). Μελετήθηκαν, επίσης, 50 υγιείς γυναίκες (ηλικία 32,6±4,7 έτη, BMI 25,1±4,0 kg/m²) με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους (28±2 μέρες, επίπεδα προγεστερόνης αίματος > 10 ng/ml σε δύο συνεχόμενους κύκλους), χωρίς βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας και χωρίς πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα (ομάδα ελέγχου).

Η διάγνωση του PCOS βασίσθηκε στα αναθεωρημένα κριτήρια του Ρότερνταμ¹. Καμία από τις γυναίκες που μελετήθηκαν δεν παρουσίαζε γαλακτόρροια, και ενδοκρινολογικό ή συστηματικό νόσημα, που θα μπορούσε να επηρεάσει την αναπαραγωγική της λειτουργία. Καμία από τις γυναίκες δεν έλαβε κατά τη διάρκεια του τελευταίου εξαμήνου φάρμακα, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

Πρωτόκολλο μελέτης

Σε όλες τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μεταξύ της 3ης και της 7ης ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου, ενώ στις γυναίκες με PCOS ύστερα από αυτόματη αιμορραγία. Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε ύστερα από ολονύκτια νηστεία. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της προλακτίνης (PRL), της ολικής τεστοστερόνης (T), της Δ₄-ανδροστενδιόνης (Δ₄-A), της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S), της 17α-OHP, της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Αμέσως ύστερα από την πρώτη αιμοληψία πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη από το στόμα (OGTT). Την ίδια μέρα πραγματοποιήθηκε, επίσης, διακολπικό υπερηχογράφημα και προσδιορίστηκε ο όγκος των ωοθηκών και ο αριθμός των μικρών ωοθυλακίων σε κάθε ωοθήκη.

Οι ασθενείς με PCOS ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (ομάδα Ι) περιέλαβε 100 ασθενείς, που διαγνώστηκαν ως PCOS με βάση τα κριτήρια του 1990 (φαινότυποι 1 και 2)⁴. Αυτές οι γυναίκες παρουσίαζαν oligo- ή anovulatory (αίμορραγικά επεισόδια το χρόνο), βιοχημική υπερανδρογοναιμία (επίπεδα τεστοστερόνης κατά την πρώιμη παραγωγική φάση >60 ng/dl, που αντιστοιχούν στον μέσο

όρο±2 SD των επιπέδων 200 μαρτύρων, που ελέγχθηκαν στο εργαστήριό μας) και φυσιολογική μορφολογία των ωοθηκών (φαινότυπος 2) ή πολυκυστική μορφολογία στο υπερηχογράφημα (φαινότυπος 1) (≥12 μικρά ωοθυλάκια σε τουλάχιστον μία ωοθήκη και/ή όγκο ωοθήκης >10cm³) («βαρύ PCOS»). Η δεύτερη ομάδα (Ομάδα II) περιέλαβε 100 γυναίκες με τους επιπρόσθετους φαινότυπους του PCOS, που προστέθηκαν με τα κριτήρια του 2003 (φαινότυποι 3 και 4)¹. Αυτές οι ασθενείς εμφάνιζαν είτε υπερανδρογοναιμία και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών με ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους («ωοθυλακιορρηκτικό» PCOS) (φαινότυπος 3) ή ολιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών χωρίς, όμως, βιοχημική υπερανδρογοναιμία ή κλινικές εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας (ήπια μορφή PCOS)(φαινότυπος 4).

Μέθοδοι

Τα επίπεδα της γλυκόζης, της ινσουλίνης, και των LH, FSH, PRL, ανδρογόνων, 17α-OHP, και SHBG στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με βάση μεθόδους που αναφέρθηκαν σε άλλη μελέτη¹². Τα επίπεδα της βασίπνης ορού μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο ανοσοπροσρόφησης (Antigenix America Inc. Human Vaspin Elisa kit, Product Number 501 CKX). Ο δείκτης ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) υπολογίστηκε με τον τύπο: $FAI = T \text{ (nmol/l)} \times 100 / SHBG \text{ (nmol/l)}$. Ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR υπολογίστηκε με τον τύπο: $HOMA-IR = \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/ml)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mmol/l)} / 22,5$. Ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη QUICKI υπολογίστηκε με τον τύπο: $QUICKI = 1 / [\log \text{ινσουλίνης νηστείας (}\mu\text{U/ml)} + \log \text{γλυκόζης νηστείας (mg/dl)}]$.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (έκδοση 17, SPSS Inc., Chicago, IL). Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος±SD. Επειδή οι περισσότερες παράμετροι δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή (όπως εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov), οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν με τις δοκιμασίες Kruskal-Wallis και Mann-Whitney για σύγκριση 3 ομάδων και συγκρίσεις ανά ζεύγη, αντίστοιχα. Η παρουσία ανεξάρτητων συσχετίσεων των επιπέδων βασίπνης ορού με άλλες παραμέτρους εκτιμήθηκε με γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης κατά βήματα, περιλαμβάνοντας όλες τις παραμέτρους που εμφάνιζαν σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα βασίπνης ορού στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Σημαντική θεωρήθηκε τιμή $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς με PCOS της ομάδας I και II ήταν νεότερες από τις μάρτυρες ($p < 0,001$ και στις δύο συγκρίσεις). Ο BMI, η μικρότερη περίμετρος μέσης, ο λόγος της μικρότερης περιμέτρου μέσης/μεγαλύτερη περίμετρο ισχίων (W/H), τα επίπεδα της PRL και της γλυκόζης πλάσματος και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της OGTT δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών με PCOS και της ομάδας ελέγχου. Τα επίπεδα της T, της Δ4-A και της DHEA-S πλάσματος, καθώς και ο FAI, ο μέσος όγκος ωοθηκών και ο μέσος αριθμός ωοθυλακίων/ωοθήκη ήταν υψηλότερα στις δύο ομάδες ασθενών με PCOS σε σχέση με τις μάρτυρες. Τα επίπεδα της T, της Δ4-A και της DHEA-S πλάσματος και ο FAI ήταν υψηλότερα στην ομάδα I των ασθενών με PCOS (φαινότυποι 1 και 2) σε σύγκριση με την ομάδα II (φαινότυποι 3 και 4). Τα επίπεδα της FSH πλάσματος ήταν χαμηλότερα στις δύο ομάδες ασθενών με PCOS από ότι στις μάρτυρες, αλλά δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών με το σύνδρομο. Τα επίπεδα της LH πλάσματος ήταν υψηλότερα στην ομάδα I των ασθενών με PCOS σε σχέση με εκείνα της ομάδας II ($p = 0,016$) και της ομάδας ελέγχου ($p = 0,004$). Τα επίπεδα της 17α-OHP πλάσματος ήταν υψηλότερα και στις δύο ομάδες των ασθενών με PCOS σε σύγκριση με τις μάρτυρες, αλλά δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών με PCOS.

Τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος και ο δείκτης HOMA-IR ήταν υψηλότερα στην ομάδα I των ασθενών με PCOS από ότι στην ομάδα ελέγχου, αλλά δε διέφεραν μεταξύ της ομάδας II των ασθενών με PCOS και των μαρτύρων ή μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών με το σύνδρομο. Ο δείκτης QUICKI ήταν χαμηλότερος στην ομάδα I των ασθενών με PCOS από ότι στην ομάδα ελέγχου, αλλά δε διέφερε μεταξύ της ομάδας II των ασθενών με PCOS και των μαρτύρων ή μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών με PCOS.

Τα επίπεδα της βασίπνης ορού ήταν υψηλότερα στις ομάδες I και II των ασθενών με PCOS σε σχέση με τις μάρτυρες ($p < 0,001$ και $p = 0,001$ αντίστοιχα). Επιπλέον, τα επίπεδα της βασίπνης ορού ήταν υψηλότερα στην ομάδα I των ασθενών με PCOS σε σύγκριση με την ομάδα II ($p = 0,045$).

Στις γυναίκες με PCOS ($n = 200$), τα επίπεδα της βασίπνης ορού σχετίζονταν αρνητικά με τα επίπεδα της SHBG πλάσματος ($r = -0,390$, $p < 0,001$), το λόγο γλυκόζης/ινσουλίνη ($r = -0,346$, $p < 0,001$) και τις τιμές του δείκτη QUICKI ($r = -0,387$, $p < 0,001$) και θετικά με το BMI ($r = 0,446$, $p < 0,001$), τη μικρότερη περίμετρο μέσης ($r = 0,455$, $p < 0,001$), το λόγο W/H ($r = 0,397$, $p < 0,001$), τις τιμές του FAI ($r = 0,287$, $p < 0,001$), τα επί-

πεδα της γλυκόζης πλάσματος ($r = 0,230$, $p=0,001$), τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος ($r = 0,388$, $p<0,001$) και το δείκτη HOMA-IR ($r = 0,387$, $p<0,001$). Στη γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης κατά βήματα, τα επίπεδα βασίνης ορού εμφάνιζαν ανεξάρτητη συσχέτιση με το BMI ($p<0,001$) και το δείκτη HOMA-IR ($p=0,002$).

Συζήτηση

Η βασίνη (Visceral Adipose tissue-derived SerPIN), μια καινούρια αντιποκίνη που απομονώθηκε από το σπλαχνικό λίπος το 2000, είναι πρωτεΐνη μοριακού βάρους 45,2 kD⁹, που κυκλοφορεί και στον ορό¹³. Η βασίνη είναι μέλος της υπερκοικογένειας των σερπινών (serpins, SERin Proteinase INhibitorS)¹⁴. Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της βασίνης ορού ήταν υψηλότερα στις ομάδες I και II των ασθενών με PCOS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,001$ και $p=0,001$ αντίστοιχα). Υπάρχουν μόνο τρεις μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της βασίνης ορού σε μικρό αριθμό ασθενών με PCOS και τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα¹⁵⁻¹⁷. Οι Tan και συν.¹⁵ μελέτησαν 12 ασθενείς με PCOS και 12 μάρτυρες και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα βασίνης ορού ήταν υψηλότερα στις πρώτες ($p<0,05$). Οι Escobar-Morreale και συν.¹⁶ προσδιόρισαν τα επίπεδα βασίνης ορού σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με PCOS και σε παχύσαρκες γυναίκες χωρίς υπερανδρογοναιμία ($n=42$ και στις δύο ομάδες). Το PCOS, η παχυσαρκία και η διαταραχή ανοχής γλυκόζης δεν είχαν σημαντική επίδραση στα επίπεδα βασίνης ορού. Τέλος, οι Cakal και συν.¹⁷ προσδιόρισαν τα επίπεδα βασίνης ορού σε 24 ασθενείς με PCOS, σε 23 γυναίκες με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών και σε 24 μάρτυρες. Οι γυναίκες με PCOS ή πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών είχαν υψηλότερα επίπεδα βασίνης ορού σε σχέση με τις μάρτυρες. Τα αποτελέσματά μας, σε μεγάλο αριθμό ασθενών με PCOS ($n=200$) και μαρτύρων ($n=50$), είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα των Tan και συν.¹⁵ και των Cakal και συν.¹⁷.

Στη μελέτη μας φάνηκε, επίσης, ότι οι ασθενείς της ομάδας I με PCOS (φαινότυποι 1 και 2), στους οποίους η διάγνωση του συνδρόμου τέθηκε με βάση τα κριτήρια του 1990⁴, παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα βασίνης ορού ($p=0,045$) σε σχέση με τις ασθενείς της ομάδας II με PCOS (φαινότυποι 3 και 4), στους οποίους η διάγνωση του PCOS τέθηκε με βάση το επιπρόσθετο κριτήριο, που προτάθηκε το 2003¹. Από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν άλλες μελέτες, στις οποίες εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της βασίνης ορού σε ασθενείς με PCOS σε σχέση με το φαινότυπό τους.

Συνεπώς, φαίνεται ότι οι ασθενείς με PCOS, που παρουσιάζουν oligo- ή ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία, με ή χωρίς πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών (δηλαδή ασθενείς με τα «κλασσικά» κριτήρια του PCOS, όπως καθορίστηκαν από τα National Institutes of Health των ΗΠΑ), έχουν υψηλότερα επίπεδα βασίνης ορού από ότι οι ασθενείς με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών και υπερανδρογοναιμία, αλλά με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και από ότι οι ασθενείς με oligo- ή ανωοθυλακιορρηξία και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, αλλά φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων. Τα αυξημένα επίπεδα βασίνης ορού στις ασθενείς που διαγιγνώσκονται ως PCOS με βάση τα κριτήρια του 1990⁴ σε σύγκριση με τις ασθενείς που πληρούν τα επιπρόσθετα κριτήρια που εισήχθησαν το 2003¹ υποδεικνύουν ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα αυτής της αντιποκίνης αντικατοπτρίζουν τη βαρύτητα του συνδρόμου, όσον αφορά τις μεταβολικές του διαταραχές, όπως αυτές καθορίζονται κλασσικά από τα δύο κύρια χαρακτηριστικά του PCOS, δηλαδή την oligo- ή ανωοθυλακιορρηξία και την υπερανδρογοναιμία¹⁸.

Στην παρούσα μελέτη, αν και τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος και ο δείκτης HOMA-IR ήταν υψηλότερα και ο δείκτης QUICKI χαμηλότερος στην ομάδα I των ασθενών με PCOS σε σχέση με τις μάρτυρες ($p=0,003$, $p=0,008$ και $p=0,008$ αντίστοιχα), αυτές οι παράμετροι δε διέφεραν μεταξύ της ομάδας II των ασθενών με PCOS και της ομάδας ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά στηρίζουν την άποψη ότι οι φαινότυποι 1 και 2 του PCOS, που καθορίστηκαν με τα κριτήρια του 1990, έχουν υψηλότερη αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και, επομένως, οι μεταβολικές διαταραχές στους φαινότυπους αυτούς είναι εντονότερες από ότι στους φαινότυπους 3 και 4, που προστέθηκαν με τα κριτήρια του 2003.

Έχει αναφερθεί ότι η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν την έκφραση της βασίνης στο σπλαχνικό λίπος, καθώς και τη συγκέντρωσή της στον ορό. Η αύξηση αυτή των επιπέδων της βασίνης μπορεί να αποτελεί αντισταθμιστική απάντηση στη διέγερση της παραγωγής άγνωστων πρωτεασών από την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι πρωτεάσες αυτές συντίθενται στο σπλαχνικό λίπος, αλλά και σε άλλους ιστούς, και θεωρείται ότι καταστέλλουν τη δράση της ινσουλίνης. Συνεπώς, η επαγωγή της έκφρασης της βασίνης μπορεί να αποτελεί έναν αμυντικό μηχανισμό έναντι της ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση ανασυνδυασμένης βασίνης καταστέλλει την έκφραση αντιποκινών που προάγουν την αντίσταση στην

ινσουλίνη και επάγει την σύνθεση αντιποκινών που ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης⁹. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η βασιπίνη καταστέλλει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και ότι αυτή η δράση της είναι πιο έκδηλη στο σπλαχνικό λίπος⁹.

Η παρατήρηση ότι τα επίπεδα βασιπίνης είναι αυξημένα στον ορό των ασθενών με PCOS (δηλαδή σε μια κατάσταση με αυξημένο επιπολασμό αντίστασης στην ινσουλίνη, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ) έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον διότι οι Youn και συν.¹¹ διαπίστωσαν, πρόσφατα, ότι παχύσαρκοι ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν αυξημένα επίπεδα βασιπίνης ορού. Στην μελέτη αυτή¹¹ διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βασιπίνης ορού και του BMI. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητη συσχέτιση των επιπέδων βασιπίνης ορού τόσο με το BMI όσο και με το δείκτη HOMA-IR ($p < 0,001$ και $p = 0,002$ αντίστοιχα) στις ασθενείς με PCOS.

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία και το PCOS χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα βασιπίνης ορού. Η αύξηση αυτή στις ασθενείς με PCOS και, κυρίως, στις υπέρβαρες ή παχύσαρκες ασθενείς αποτελεί, ενδεχομένως, αντιρροπιστικό μηχανισμό, που στοχεύει στη διατήρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ανοχής στη γλυκόζη. Επιπλέον, τα επίπεδα βασιπίνης ορού αντανακλούν τη βαρύτητα του PCOS και είναι σημαντικά υψηλότερα στους «κλασσικούς» φαινότυπους του συνδρόμου, όπως ορίστηκαν από τα κριτήρια του 1990, σε σύγκριση με τους πιο πρόσφατα προταθέντες φαινότυπους. Η αύξηση αυτή στα επίπεδα βασιπίνης ορού στους «κλασσικούς» φαινότυπους του PCOS φαίνεται ότι οφείλεται στο δυσμενέστερο μεταβολικό προφίλ των ασθενών αυτών, που περιλαμβάνει πιο εκσεσημασμένη συνολική και σπλαχνική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–47.
2. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007;67:735–742.
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685–697.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach; in Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE, Hershman SM (eds): Polycystic ovary syndrome. Current issues in Endocrinology and Metabolism. Boston, Blackwell, 1992, pp 377–384.
5. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al; PCOS/Trogli-tazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-control-
led trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626–1632.
6. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42:184–197.
7. Björntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992;24:465–468.
8. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–1174.
9. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:10610–10615.
10. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:430–436.
11. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:372–377.

12. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E238–243.
13. Carrell R, Travis J. α 1-Antitrypsin and the serpins: variation and countervariation. *Trends Biochem Sci* 1985;10:20-24.
14. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev* 2002;102:4751–4804.
15. Tan BK, Heutling D, Chen J, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008;57: 1501–1507.
16. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San-Millan JL. Serum visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor concentrations in human obesity and polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:e6.
17. Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y, Ozkaya M, Kilinc M. Serum vaspin and C-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; doi:10.3109/09513590.2010.501874
18. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038–2049.



Μοναδικός συνδυασμός της χαμηλότερης δόσης οιστρογόνων
με το νεότερο προγεσταγόνο
20μg Ethinyl Estradiol και 3mg Drospirenone


U263GR110108



Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι, τηλ.: 210 61 87 500

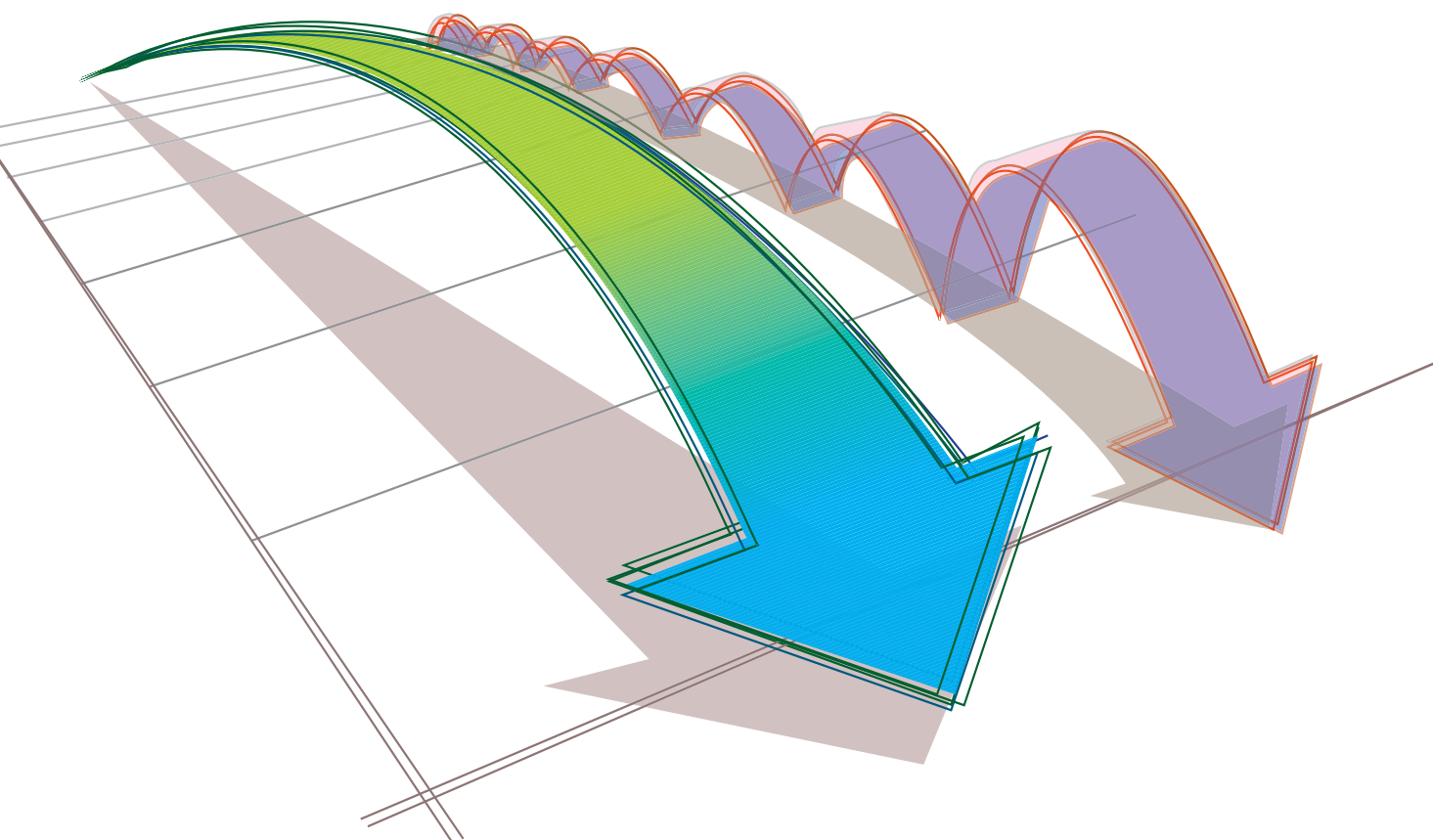
Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρατε:

- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα 
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Η θεραπεία IVF κάνει άλλα προς τα εμπρός

Παρουσιάζοντας μετά από μια δεκαετία
τον Πρώτο, Νέο Διεγέρτη των Ωθηκών



νέο
elonva®
corifollitropin alfa



MSD

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας N.V Organon, The Netherlands
Τοπικός αντιπρόσωπος: MSD Φαρμακευτική Βιομηχανική & Εμπορική Α.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Τηλ: 210 9897300, Fax: 210 9897444
www.fertilityjourney.gr