

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθ. Κ.Ι. Γουργουλιάνης

και

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθ. Μ.Δ. Μελέκος

Συσχέτιση της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με την σεξουαλική λειτουργία και το ορμονικό προφίλ των προ- και μετά-εμμηνοπαυσιακών γυναικών καθώς και προσδιορισμός των ορμονικών μεταβολών και της βελτίωσης ή όχι της σεξουαλικής δυσλειτουργίας μετά τη CPAP θεραπεία.

ΧΡΗΣΤΟΣ ΑΘ. ΣΤΑΒΑΡΑΣ

ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΡΙΣΑ 2012

© 2012 Χρήστος Σταβάρας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2. Μελέκος Μιχαήλ

Καθηγητής Ουρολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3. Δανιήλ Ζωή

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2. Μελέκος Μιχαήλ

Καθηγητής Ουρολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3. Δανιήλ Ζωή

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

4. Μεσσήνης Ιωάννης

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

5. Γκράβας Σταύρος

Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

6. Νταφόπουλος Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

7. Τζώρτζης Βασίλειος

Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στον καθηγητή μου κ. Κ.Ι.

Γουργουλιάνη με σεβασμό

και εκτίμηση

*Στους γονείς μου
με ευγνωμοσύνη*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ξεκινώντας την ειδικότητα της ουρολογίας, ένιωσα ότι είχα την ανάγκη να διευρύνω περισσότερο τις γνώσεις και τους ορίζοντές μου στο πεδίο της έρευνας και της κλινικής μελέτης. Η έναρξη του επιπλέον αυτού βήματος πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του καθηγητή Κ.Ι.Γουργουλιάνη, προσφέροντας το θέμα της διδακτορικής μου διατριβής. Έτσι, ξεκινώντας τη συγγραφή της, θέλω ολόψυχα να τον ευχαριστήσω για την πολύτιμη ευκαιρία που μου έδωσε, μέσω της οποίας κατάφερα να πετύχω το όνειρό μου. Νιώθω όμως την ανάγκη να τον ευχαριστήσω περισσότερο για αυτά που μου δίδαξε στον τομέα της έρευνας και της συγγραφής καθώς και για την αμέριστη και κάθε φορά αποτελεσματική βοήθεια που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τον ευχαριστώ πολύ και τον ευγνωμονώ.

Ευχαριστώ ακόμη θερμά τον Καθηγητή Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Μιχαήλ Δ. Μελέκο, για την επίβλεψη της διδακτορικής μου διατριβής και την απρόσκοπτη βοήθεια που προσέφερε. Εκτός από το ρόλο του δασκάλου τον οποίο διετέλεσε με τον πιο άξιο τρόπο, ήταν παράλληλα και παιδαγωγός με την πραγματική έννοια της λέξης. Κάθε δυσκολία και εμπόδιο στη τριετή αυτή πορεία αλλά και σε όλη τη διάρκεια της ειδικότητας, μαζί του φάνταζαν απλά και εύκολα με την αμέριστη υποστήριξή του. Για όλα αυτά τον ευχαριστώ πολύ και νιώθω απέραντη τύχη και τιμή που με επέλεξε για συνεργάτη του.

Νιώθω επίσης την υποχρέωση να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Ζωή Δανιήλ, για την επίβλεψη, τη συνεχή συνεργασία, τις νέες ιδέες και προτάσεις και την απλόχερη βοήθεια της σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Εκτός από υποχρέωση, νιώθω βαθιά την ανάγκη να ευχαριστήσω την κ. Χάιδω Παστάκα, Επιμελήτρια Α΄ της Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού

Νοσοκομείου Λάρισας και υπεύθυνη του Ιατρείου Μελέτης ασθενών με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο για τη συνεργασία και υποστήριξή της από την πρώτη στιγμή της συνάντησή μας. Με υπομονή και αμέτρητη επιμονή συντέλεσε στη διεκπεραίωση της ερευνητικής αυτής μελέτης. Οι συμβουλές, οι συστάσεις και οι γνώσεις που απρόσκοπτα μου παρείχε, έπαιξαν καταλυτικό ρόλο στην ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής και γι' αυτό λοιπόν την ευχαριστώ θερμά.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Βασίλειο Τζώρτζη, Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κ. Σταύρο Γκράβα, Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, οι οποίοι με τη μεγάλη εμπειρία τους στον τομέα της έρευνας και της συγγραφής με βοήθησαν αποφασιστικά στην ολοκλήρωση της προσπάθειάς μου.

Επίσης, ευχαριστώ την κ. Μαρία Παπαλά, Γενική Ιατρό και συνεργάτη της πνευμονολογικής κλινικής, όχι μόνο λόγω της συνεχούς παρότρυνσης και ηθικής υποστήριξης που μου παρείχε, αλλά διότι συμμετείχε ενεργά και αδιάκοπα στη διαδικασία της μελέτης και συνέβαλε τα μέγιστα στην ολοκλήρωση της. Η αποτελεσματικότητα της στη διαχείριση των ασθενών ήταν καθοριστική για την πρόοδο της μελέτης και την ευχαριστώ ειλικρινά.

Τέλος, ευχαριστώ την κ. Μαρία Πινακά, τον κ. Αντώνη Παπακωνσταντίνου και τον κ. Γεώργιο Σειτανίδη που απαρτίζουν το νοσηλευτικό προσωπικό του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου που βοήθησαν με ιδιαίτερο ζήλο και αυταπάρνηση και χωρίς τη δική τους πολύτιμη συμμετοχή θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της μελέτης μας.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

του Χρήστου Αθ. Σταβάρα

Προσωπικά στοιχεία.

Όνομα: Χρήστος Αθ. Σταβάρας
Ημ/νία-τόπος γέννησης: 21 Ιουνίου 1976 -Stockport, Μεγάλη Βρετανία
Υπηκοότητα: Ελληνική, Βρετανική
Διεύθυνση κατοικίας: Φαρμακίδου 16, Λάρισα, Τ.Κ.41222, Ελλάς
Τηλέφωνο: 2410-530604, 6946469899
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος
E-Mail: christav27@yahoo.com, christos@stavaras.com

Σπουδές.

- 1994 Αποφοίτηση από το 5ο Γενικό Λύκειο Λάρισας
- 1996 Είσοδος στην Ιατρική Σχολή του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου
Αλεξανδρούπολης με Πανελλήνιες εξετάσεις.
- 1997 Μετεγγραφή στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης.
- 2002 Φοίτηση στο Dartmouth-Hitchcock Medical Center (New Hampshire-
USA) - πρακτική σε παθολογική κλινική (Sub-internship).
- 2003 Δίπλωμα ιατρού από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης με βαθμό «Λίαν Καλώς».
- 2008 Υποψήφιος διδάκτορας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Επαγγελματική δραστηριότητα

- 10.09.2003-09.12.2003: Τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Χανίων στα τμήματα Παθολογίας, Χειρουργικής και Καρδιολογίας.
- 10.12.2003-09.12.2004: Εκπλήρωση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου ως αγροτικός ιατρός στο Κ.Υ. Καντάνου-Χανιά Κρήτης.
- 12.08.2005-17.08.2006 Ολοκλήρωση ενός χρόνου ειδικότητας στην γενική χειρουργική, στην Α χειρουργική κλινική του Γ.Ν.Τρικάλων.
- 29.02.2008-18.08.2008 Ειδίκευση στην ουρολογία, στην ουρολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών “Η Αγία Σοφία”.
- 19.08.2008-01.03.2012: Ειδίκευση στην ουρολογία, στην ουρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
- 01.05.2012-30.07.2012: Μετεκπαίδευση στην ουρολογική κλινική του Πανεπιστημίου του Innsbruck της Αυστρίας-Department of Urology, University of Innsbruck, Innsbruck Austria.

Δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις συνεδρίων.

1. Stavaras C, Pastaka C, Papala M, Gravas S, Tzortzis V, Melekos M, Seitanidis G, Gourgoulisanis KI.
“Sexual function in pre- and post-menopausal women with obstructive sleep apnea syndrome”
Int J Impot Res. 2012 Jun 7 [Epub ahead of print]

2. Χ.Σταβάρας, Ε.Νικολαράκη, Μ.Πλατανάς, Σ.Αδάμης, Γ.Τσαχουρίδης, Α. Στεφανίδης
Προφορική ανακοίνωση με θέμα “Επιφανειακοί όγκοι ουροδόχου κύστεως στην παιδική ηλικία”
19^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό συνέδριο, Χαλκιδική 2008
Ουρολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Η «Αγία Σοφία»
3. C. Stavaras, A.E. Nikolaraki, G. Tsachouridis, A. Stefanidis
Προφορική ανακοίνωση με θέμα “Superficial bladder tumors in childhood”
20th Anniversary Congress of European Society for Paediatric Urology (ESPU), 6-9 May 2009, Amsterdam, The Netherlands
Department of Paediatric Urology, ‘Agia Sofia’ Children’s Hospital, Athens, Greece
4. C. Stavaras, C. Pastaka, M. Papala, G. Seitanidis, V. Tsolaki, K. Gourgoulialis
Αναρτημένη ανακοίνωση με θέμα “Sexual dysfunction in pre-and post-menopausal women with obstructive sleep apnoea syndrome”
20th Congress of the European Sleep Research Society Lisbon, Portugal
Department of Pneumonology, University Hospital of Larisa
Department of Urology, University Hospital of Larisa
5. Βιβλιογραφική ενημέρωση στην επιστημονική συνεδρία της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρίας, με θέμα “Κύστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση: Διάγνωση και αντιμετώπιση”
Νιμιτς, Αθήνα, 18.06.2008

6. Γ.Τσαχουρίδης, Α Παπαδόπουλος, Ν.Μακρής, Χ.Σταβάρας, Ε.Νικολαράκη, Α.Στεφανίδης
Επιστημονική προβολή (DVD) με θέμα “Μερική κινητοποίηση ουρογεννητικού κόλπου. Η αρχική μας εμπειρία”
19^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό συνέδριο, Χαλκιδική 2008
Ουρολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία»
1^ο βραβείο καλύτερης εργασίας
7. Δημητρόπουλος Κ., Μπαργιώτα Αλ., Γκράβας Στ., Σταβάρας Χρ., Μητράκας Α., Κουκούλης Γ., Μελέκος Μ., Τζώρτζης Β.
Προφορική ανακοίνωση με θέμα “Γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία σε τύπου 1 διαβητικές γυναίκες: Πρόδρομη μελέτη”
20ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, 23-27 Οκτωβρίου 2010, Κύπρος
Ουρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Ενδοκρινολογική κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
8. Γκράβας Σ., Τζώρτζης Β., Ζάχος Ι., Καρατζάς Α., Σακελλάρης Ε., Σταβάρας Χ., Αραβαντινός Ε., Μελέκος Μ.
Επιστημονική προβολή (DVD) με θέμα “Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της διπολικής εξάχνωσης (Plasma vaporization) σε ασθενείς με συμπτωματική καλοήγη υπερπλασία του προστάτη: αρχικά αποτελέσματα”
20ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, 23-27 Οκτωβρίου 2010, Κύπρος
Ουρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εκπαιδευτική δραστηριότητα-Μόρια Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης.

1. Επιτυχής συμμετοχή στο Advanced Trauma Life Support Course (ATLS).
2. 2005-2012: Παρακολούθηση των Ουρολογικών συμποσίων Κεντρικής Ελλάδας που διοργανώνει η ουρολογική κλινική του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
3. 18ο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρίας για την ουρολογική έρευνα (European Society for Urological Research-ESUR), Αθήνα 2004.
4. 16ο παγκόσμιο συνέδριο Video-Urology, Αθήνα 2005.
5. Συμμετοχή σε 5 μετεκπαιδευτικά σεμινάρια του European School of Urology (ESU course), κατά το 21ο ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Ουρολογίας, Παρίσι 2006.
6. Συμμετοχή σε 2 μετεκπαιδευτικά σεμινάρια του European School of Urology (ESU course), κατά το 22ο ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Ουρολογίας, Βερολίνο 2007.
7. 1^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Πειραματικής Βιοϊατρικής Έρευνας, Αθήνα Δεκέμβριος 2007.
8. 2007-2008: Συμμετοχή στον 1^ο Μετεκπαιδευτικό κύκλο Εξειδίκευσης/IBET 2007-2008: “ANTIBIOTIKA. Δράση-Αντοχή-Θεραπεία με βάση τις ενδείξεις”. Ινστιτούτο Βιοϊατρικής Έρευνας και Τεχνολογίας.
9. 2-7.09.20011: Συμμετοχή στο 9ο Ευρωπαϊκό σχολείο για τους ειδικευόμενους ουρολογίας-European Urology Residents Education Programme (EUREP) – 9th course, Prague, Czech Republic
10. 2012: Κτήση τίτλου FEBU (Fellows of the European Board of Urology Diploma) μετά γραπτές (FEBU written examination-7 Sep 2011, Score: 8) και προφορικές εξετάσεις (Brussels 2012, Score: 9)

Ξένες γλώσσες.

Αγγλικά (ευχερώς).

Λοιπά.

- Μέλος της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρίας.
- Μέλος της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας.
- Εγγεγραμμένος στον Βρετανικό Ιατρικό Σύλλογο (General Medical Council, GMC Ref. No: 6111453).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<u>Σελ.</u>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	
1Α. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	21
1Β. ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	22
1Γ. ΟΡΙΣΜΟΣ/ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	27
1Δ. ΑΙΤΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	31
1Ε. ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	37
1ΣΤ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	39
1Ζ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	43
2. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΑΑΥ)	
2Α. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	46
2Β. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	48
2Γ. ΟΡΙΣΜΟΣ	49
2Δ. ΑΙΤΙΑ/ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΑΑΥ.....	52
2Ε. ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΑΑΥ	61
2ΣΤ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	63
2Ζ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΑΥ	73
2Η. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΑΥ	78
3. ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ	83

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	86
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	87
2Α. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	87
2Β. ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	88
2Γ. ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	90
2Δ. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	91
2Ε. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	92
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	94
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	112
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	124
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	126
7. SUMMARY	129

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σεξουαλική υγεία αποτελεί απαραίτητο στοιχείο στη ζωή του ανθρώπου και η κατανόηση της σεξουαλικότητας είναι αναγκαία για τη βελτίωση της. Τα προγενέστερα χρόνια και παρά τη φυσική ανάγκη για μια υγιή σεξουαλική ζωή, τόσο οι επιστήμονες όσο και οι ασθενείς θεωρούσαν την επιδείνωση της σεξουαλικής τους λειτουργίας φυσιολογικό συνεπακόλουθο της αύξησης της ηλικίας. Η λανθασμένη αυτή θεώρηση, συμβάδιζε με την απροθυμία των ασθενών να αναφέρουν τους προβληματισμούς τους και να αναζητήσουν κατ' επέκταση κάποια θεραπευτική παρέμβαση. Από τις αρχές του 1970 άρχισε να εδραιώνεται η σεξουαλική επιστήμη που είχε ως στόχο τη βελτίωση της σεξουαλικής υγείας. Το 1975, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας όρισε τη σεξουαλική υγεία ως την ολοκλήρωση των σωματικών, συναισθηματικών, πνευματικών και κοινωνικών πτυχών της σεξουαλικής ζωής ενισχύοντας έτσι την προσωπικότητα, την επικοινωνία και την αγάπη.¹ Με την περαιτέρω και συνολική πρόοδο της ιατρικής επιστήμης, κατανοήθηκε σε μεγάλο βαθμό η φυσιολογία της σεξουαλικής λειτουργίας και η παθογένεια των προβλημάτων που σχετίζονται με τη σεξουαλική πράξη αλλά και πολύ περισσότερο αναπτύχθηκαν πολλές θεραπείες οι οποίες μπόρεσαν αποτελεσματικά να δώσουν λύση σε αρκετές περιπτώσεις. Η σεξουαλική δυσλειτουργία (ΣΔ) έπαψε πλέον στις σύγχρονες κοινωνίες να είναι ένα θέμα ταμπού και όλο και περισσότεροι ασθενείς "τολμούν" να αναζητήσουν βοήθεια και να λάβουν την ανάλογη θεραπεία. Η πρόοδος στον τομέα αυτό της επιστήμης καταδείχθηκε και από το γεγονός της καθιέρωσης το 2010, από τον παγκόσμιο οργανισμό της σεξουαλικής υγείας, της 4^{ης} Σεπτεμβρίου, ως την παγκόσμια ημέρα σεξουαλικής υγείας, στοχεύοντας στην ενημέρωση της κοινής γνώμης για τον σημαντικό ρόλο που παίζει η σεξουαλικότητα στην ανθρώπινη υγεία.

Το ενδιαφέρον των επιστημόνων, αλλά και των γυναικών για την ΣΔ, αυξάνει ολοένα και περισσότερο, ιδιαίτερα μετά τη ραγδαία πρόοδο που έχει συντελεστεί στον τομέα της αντρικής ΣΔ και τις αποτελεσματικές θεραπείες που έχουν εφαρμοστεί. Οι γυναίκες, σήμερα αισθάνονται πιο άνετα να συζητήσουν με τον ιατρό τους τα προβλήματα που αφορούν στη σεξουαλική τους υγεία και να αναζητήσουν λύσεις. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το 42% των γυναικών με σεξουαλική δυσλειτουργία, επισκέφτηκαν τον ιατρό τους για το λόγο αυτό, ενώ από αυτές που δεν το έκαναν, το 54% δήλωσε ότι το επιθυμούσε.² Είναι ακόμα, πλέον γνωστό, ότι για τις περισσότερες γυναίκες είναι σημαντικό να έχουν μια ικανοποιητική σεξουαλική ζωή.³

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (AAY), είναι μία αρκετά συχνή πάθηση με σημαντικές και ποικίλες συνέπειες για την υγεία των ασθενών.⁴⁻⁶ Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα την πτώση του επιπέδου του οξυγόνου στο αίμα και την αφύπνιση. Η νόσος συναντάται πιο συχνά στους άντρες (~4% του γενικού πληθυσμού) σε σχέση με τις γυναίκες (~2%).^{4,7} Ο ρόλος που παίζουν οι ορμόνες στην παθογένεια της AAY εξηγούν, σε κάποιο βαθμό, τη διαφορά εμφάνισης της νόσου στα δύο φύλα.⁸ Ομοίως, οι μεταβολές στο ορμονικό περιβάλλον των μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών ερμηνεύουν την αυξημένη εμφάνιση της AAY σε σχέση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{8,9}

Η συσχέτιση της ΣΔ στους άντρες με την AAY έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει επιβεβαιωθεί από τα αποτελέσματα αρκετών μελετών που δημοσιεύτηκαν ήδη από τα τέλη του 1970.¹⁰⁻¹⁴ Επιπλέον, η θεραπεία της AAY με την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airways pressure - CPAP, μέσω ρινικής μάσκας - nasal CPAP, nCPAP) βελτίωσε τη σεξουαλική λειτουργία

στους ασθενείς αυτούς.¹⁵⁻²¹ Αντίθετα, πολύ λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα αναφορικά με τις γυναίκες, επιβεβαιώνοντας, τις περισσότερες φορές, τη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ.²²⁻²⁵ Επιπροσθέτως, καμία μελέτη, μέχρι σήμερα, δεν έχει εκτιμήσει την επίδραση της CPAP θεραπείας στη γυναικεία ΣΔ.

Με βάση τα παραπάνω σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη, η οποία εστίασε στη διερεύνηση της σεξουαλικής λειτουργίας και των ορμονών των προ- και μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών που επισκέφθηκαν το ιατρείο μελέτης διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο. Έχει επίσης σαν στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ίσως οδηγήσουν στην εξαγωγή πολύ χρήσιμων συμπερασμάτων τόσο σε σχέση με τη ΣΔ στις γυναίκες όσο και με την ΑΑΥ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών αναφορικά με τον επιπολασμό της ΣΔ στις γυναίκες ποικίλουν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υιοθετήθηκαν διαφορετικά κριτήρια για να ορίσουν τη ΣΔ, ο ορισμός της οποίας αναθεωρήθηκε αρκετές φορές με την πάροδο του χρόνου.^{26,27} Επιπλέον, η χρήση διαφορετικών εργαλείων για τη διάγνωση της ΣΔ έπαιξε σημαντικό ρόλο στην διαφορά της εκτίμησης του επιπολασμού της νόσου μεταξύ των μελετών.²⁸ Μία πιθανή, τέλος, εξήγηση αποτελεί και το γεγονός ότι οι πληθυσμοί των μελετών αυτών δεν ήταν ομοιογενείς.²⁷

Παρά τη δυσκολία της ακριβούς εκτίμησης του επιπολασμού της ΣΔ, φαίνεται ότι τελικά το πρόβλημα είναι αρκετά συχνό. Σε αρκετές περιπτώσεις, μάλιστα, αποδείχτηκε ότι το πρόβλημα συναντάται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες.^{29,30} Ήδη, το 1992, μια μεγάλη επιδημιολογική έρευνα για τη δημόσια υγεία και την κοινωνική ζωή στην Αμερική (U.S. National Health and Social Life Survey, 1992) έδειξε ότι η ΣΔ συναντάται συχνότερα στις γυναίκες (43%) έναντι των αντρών (31%).²⁹ Στις μελέτες που δημοσιεύτηκαν αργότερα επιβεβαιώνεται το υψηλό αυτό ποσοστό που κυμαίνεται από 32% έως 60%.^{26-28,30-35}

Η ηλικία επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του προβλήματος, αφού έχει φανεί ότι η ΣΔ είναι πιο συχνή στις μεγαλύτερες ηλικίες, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση.^{36,37}

Αν και θα περίμενε κανείς η ΣΔ να προκαλεί ανησυχία και δυσφορία στις γυναίκες που βιώνουν το πρόβλημα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στην πραγματικότητα δεν συμβαίνει αυτό.^{34,35,38-40} Σύμφωνα με αυτές, τα αντικειμενικά

προβλήματα στη σεξουαλική λειτουργία δημιουργούν το υποκειμενικό αίσθημα της σεξουαλικής καταπόνησης μόνο στο 21% με 67% των γυναικών αυτών. Δεν σχετίζεται, λοιπόν, πάντα η ΣΔ με την έννοια του σεξουαλικού προβλήματος και της διαταραχής στη ζωή των γυναικών αυτών.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Η σεξουαλική λειτουργία στις γυναίκες είναι πολύπλοκη και πολυσύνθετη και συμβάλλει αναμφισβήτητα στην ψυχική και σωματική τους υγεία. Η ΣΔ είναι δυνατό να επηρεάσει αρνητικά τη διάθεση της γυναίκας, την αυτοεκτίμηση και τη γενικότερη ποιότητα της ζωής της, να δημιουργήσει συναισθηματική καταπόνηση και να προκαλέσει διαταραχή στις σχέσεις του ζευγαριού.^{1,27}

Τα μοντέλα της γυναικείας σεξουαλικής απόκρισης (female sexual response) αναπτύχθηκαν για να περιγράψουν την αλληλουχία των γεγονότων που συνιστούν, στο σύνολο τους, τη σεξουαλική λειτουργία των γυναικών.

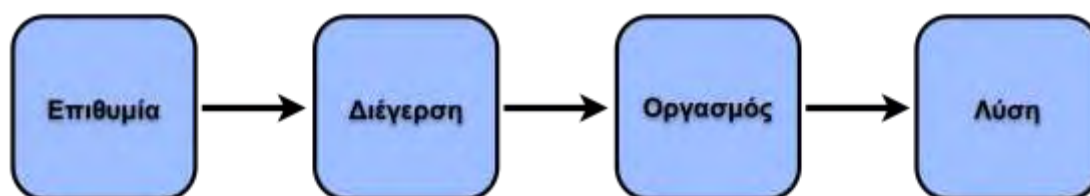
Πρώτοι οι Masters και Johnson, το 1966, ανέπτυξαν ένα μοντέλο που περιελάμβανε τέσσερεις φάσεις.⁴¹ Η αρχική φάση χαρακτηρίζεται από την έξαψη που αφορά στην υποκειμενική απόλαυση καθώς και τη γεννητική διέγερση, της λίπανσης δηλαδή του κόλπου και της διόγκωσης των έξω γεννητικών οργάνων ως αποτέλεσμα της αυξημένης αιματικής ροής. Η κορύφωση της πρώτης αυτής φάσης οδηγεί στην επόμενη φάση του plateau. Ακολουθεί ο οργασμός και τέλος η λύση, κατά την οποία επέρχεται ηρεμία και ικανοποίηση.

Η αρχική αυτή θεώρηση σχετικά με την γυναικεία σεξουαλική απόκριση είχε ως βασικό μειονέκτημα την παράλειψη της επιθυμίας η οποία προηγείται της σεξουαλικής πράξης. Το πρόβλημα αυτό διόρθωσε αργότερα (1974) η Kaplan με την

προσθήκη της σεξουαλικής επιθυμίας στην αρχή του μοντέλου.⁴² Επιπρόσθετα, το 1976, ο Robinson, κατήργησε τη φάση του plateau υποστηρίζοντας ότι στην πραγματικότητα αποτελεί το τελικό στάδιο της φάσης της έξαψης και της διέγερσης.⁴³

Το παραδοσιακό μοντέλο των Master, Johnson και Kaplan, αποτελείται συνολικά από τέσσερις, ανεξάρτητες φάσεις, η αλληλοδιαδοχή των οποίων γίνεται με ευθύ και γραμμικό τρόπο. (Διάγραμμα Α) Η αρχή της σεξουαλικής πράξης γίνεται με την εμφάνιση της αυτόματης επιθυμίας, η οποία χαρακτηρίζεται καλύτερα ως μία φαινομενικά εγγενής ή αυθόρμητη αίσθηση σεξουαλικής παρότρυνσης, ανάγκης ή όρεξης. Οι φαντασιώσεις σεξουαλικού περιεχομένου θεωρούνται δείκτες της αυθόρμητης επιθυμίας και η έλλειψη τους αποτελεί ένδειξη δυσλειτουργίας.⁴⁴ Το μοντέλο αυτό, επίσης, εκφράζει περισσότερο τις γυναίκες που βρίσκονται στην αρχή μίας σχέσης.⁴⁵

Διάγραμμα Α. Παραδοσιακό μοντέλο της γυναικείας σεξουαλικής απόκρισης



Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, το γραμμικό μοντέλο αποτέλεσε το αντικείμενο έντονης αμφισβήτησης και διαφωνιών μεταξύ των επιστημόνων. Οι επικριτές του θεώρησαν ότι η γυναικεία σεξουαλική λειτουργία είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και δεν μπορεί να περιγραφεί από ένα μοντέλο με μη αλληλοκαλυπτόμενες φάσεις, οι οποίες διαδέχονται η μία την άλλη με ένα αυστηρά γραμμικό τρόπο. Ένα τέτοιο μοντέλο χαρακτηρίζει περισσότερο την αντρική παρά τη γυναικεία σεξουαλική λειτουργία.^{46,47}

Επιπλέον, τα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών έδειξαν ότι η διέγερση μπορεί να προηγείται της επιθυμίας όπως επίσης και ότι η επίτευξη οργασμού δεν αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι μιας επιτυχημένης σεξουαλικής συνεύρεσης και μπορεί να παραληφθεί.^{45,48,49}

Οι παραπάνω ανησυχίες και προβληματισμοί οδήγησαν την Basson το 2000 στη διατύπωση ενός νέου μοντέλου, επαναπροσδιορίζοντας τις επιμέρους φάσεις καθώς και τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.⁴⁵ Η διαδοχή των φάσεων γίνεται πλέον με τρόπο κυκλικό και πολλές φορές αλληλοκαλύπτεται η μία από την άλλη. Μικρές αναθεωρήσεις έχουν δημιουργήσει το μοντέλο του «κύκλου της γυναικείας σεξουαλικής απόκρισης» στην τελική του μορφή, όπως συνοψίζεται στο Διάγραμμα Β.⁴⁹⁻⁵¹

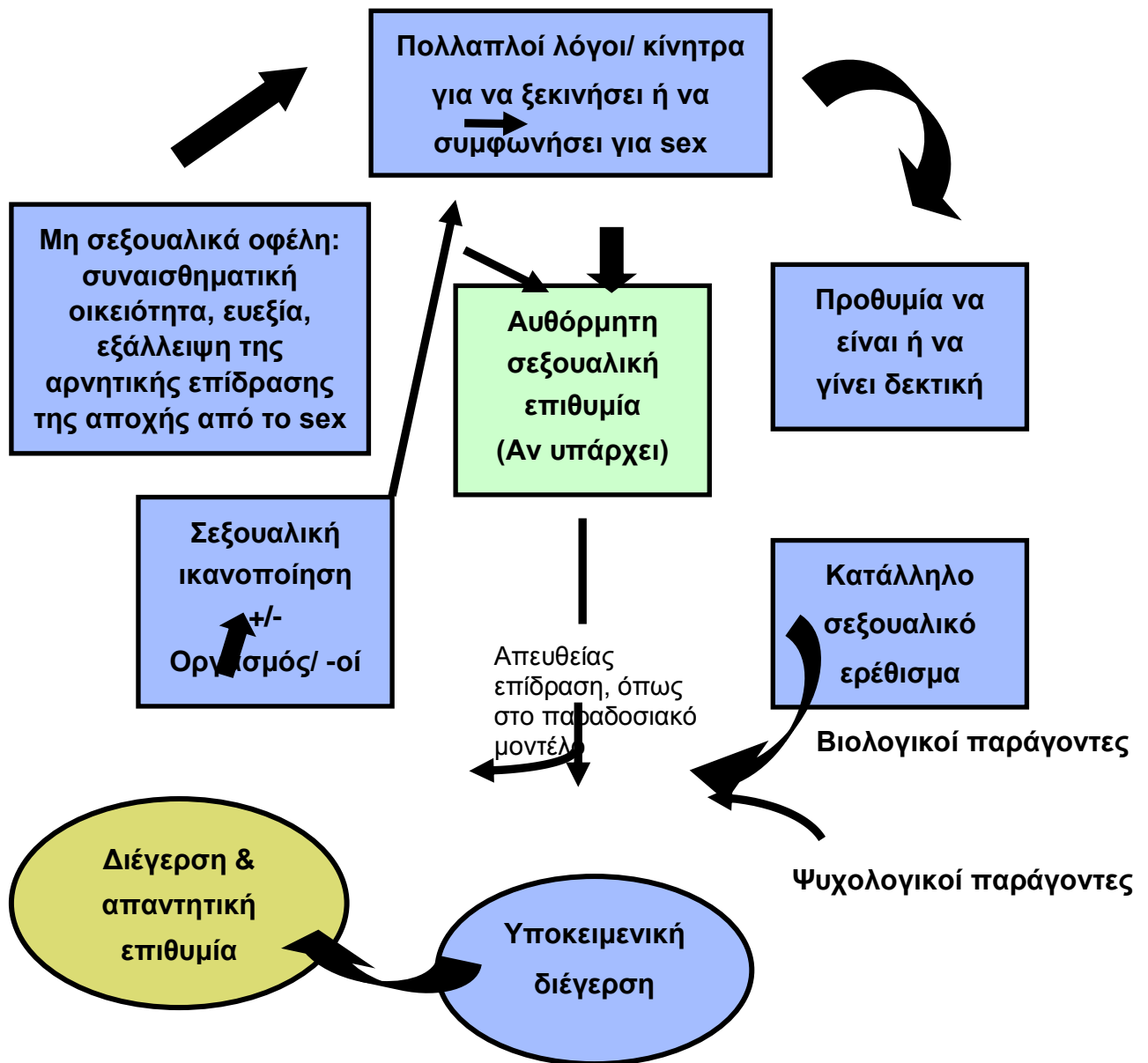
Η Basson αναφέρει ότι η γυναίκα έχει αρκετά και διαφορετικά κίνητρα για να ξεκινήσει ή να συναινέσει σε μία σεξουαλική πράξη με τον σύντροφό της.^{45,52} Τα σεξουαλικά της κίνητρα είναι πολύ πιο πολύπλοκα και δεν συνίστανται μόνο στην ύπαρξη απλά της σεξουαλικής επιθυμίας με την έννοια της σκέψης, της φαντασίωσης ή της λαχτάρας για σεξ, όπως περιγράφεται στο παραδοσιακό-γραμμικό μοντέλο. Εξάλλου, αρκετές γυναίκες αναφέρουν ότι οι φαντασιώσεις σεξουαλικού περιεχομένου αποτελούν περισσότερο ένα μέσο να μείνουν συγκεντρωμένες στο σεξουαλικό ερέθισμα και όχι ένδειξη σεξουαλικής επιθυμίας.⁵³ Τα επιπλέον κίνητρα, λοιπόν, τα οποία εισήγαγε η Basson στο μοντέλο της, περιλαμβάνουν την ευχαρίστηση του συντρόφου της και το περαιτέρω συναισθηματικό δέσιμο μαζί του, την έκφραση της αγάπης της, την αίσθηση ευεξίας, την αποφόρτιση από το καθημερινό άγχος και τέλος την ανάγκη να νιώσει πιο ελκυστική και να αυτοεπιβεβαιωθεί.^{45,52,54,55} Βρισκόμενη, έτσι, σε μία ουδέτερη φάση και με την παρουσία θετικών κινήτρων, η γυναίκα επιθυμεί να είναι δεκτική στα ερωτικά

ερεθίσματα του συντρόφου της. Εφόσον το ερέθισμα είναι το κατάλληλο, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για τη σεξουαλική της διέγερση (Υποκειμενική διέγερση).³⁶ Η έκβαση της φάσης αυτής εξαρτάται και επηρεάζεται από πολλούς βιολογικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Καθώς η έξαψη και η διέγερση της γυναίκας συνεχίζεται, σεξουαλικά συναισθήματα και επιθυμία για σεξουαλική ικανοποίηση κυριαρχούν πλέον στο μυαλό της, αντικαθιστώντας τα αρχικά της κίνητρα. Η επιθυμία για σεξ, που απουσίαζε στην αρχή, πυροδοτείται μετά τη διέγερσή της, συνιστώντας έτσι την αποκαλούμενη επιθυμία απαντητικής μορφής. Η σεξουαλική ικανοποίηση και ευχαρίστηση έρχεται, πλέον, όταν το σεξουαλικό ερέθισμα διατηρείται επαρκές και η ίδια παραμένει συγκεντρωμένη χωρίς την επίδραση αρνητικών ερεθισμάτων όπως το άλγος κατά την επαφή.

Μετά από μία θετική, συναισθηματικά και σωματικά, έκβαση, με ή χωρίς κορύφωση (οργασμό), πετυχαίνεται ο αρχικό στόχος της γυναίκας (π.χ. συναισθηματική σύσφιξη των σχέσεων) αλλά και αυτός που δημιουργήθηκε στην πορεία, δηλαδή της ικανοποίησης της σεξουαλικής επιθυμίας. Τα πολλαπλά οφέλη που προκύπτουν, ενισχύουν τα κίνητρα της γυναίκας για νέα μελλοντική, σεξουαλική δραστηριότητα.⁴⁵ Πρέπει να τονιστεί ότι σεξουαλική ικανοποίηση μπορεί να συμβαίνει χωρίς την επίτευξη οργασμού.⁵⁰

Το μοντέλο της Basson δεν αποκλείει το ενδεχόμενο, το έναυσμα της σεξουαλικής δραστηριότητας να είναι το αποτέλεσμα της δικής της αυθόρμητης επιθυμίας. Το αμιγώς σεξουαλικό κίνητρο που έχει τη μορφή της σεξουαλικής σκέψης/ φαντασίωσης, είναι δυνατό να ενισχύσει τις διάφορες φάσεις του κύκλου. Αυτή η μορφή της επιθυμίας μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας αφού επηρεάζεται από τον καταμήνιο κύκλο, συμβαίνει συχνότερα στην αρχή μιας σχέσης και εξασθενεί με την ηλικία.⁵⁵⁻⁵⁸

Διάγραμμα Β. Κύκλος της γυναικείας σεξουαλικής απόκρισης κατά Basson



Με βάση τα αποτελέσματα αρκετών μελετών, η Basson διαχώρισε τη διέγερση σε σωματική-γεννητική διέγερση (λίπανση του κόλπου και διόγκωση των έξω γεννητικών οργάνων ως αποτέλεσμα της αυξημένης αιματικής ροής) και στην υποκειμενική διέγερση που χαρακτηρίζεται από σκέψεις και συναισθήματα που πηγάζουν από τη σεξουαλική έξαψη και η οποία συμβάλλει περισσότερο στην συνολική διέγερση της γυναίκας.⁵⁹⁻⁶⁶

Οι φάσεις του κύκλου της σεξουαλικής λειτουργίας της γυναίκας δεν αποτελούν διακριτές και ανεξάρτητες οντότητες και η ΣΔ αφορά τις περισσότερες φορές, σε περισσότερες από μία φάσεις.⁴¹⁻⁴³

ΟΡΙΣΜΟΣ/ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Ο ορισμός της ΣΔ αναθεωρήθηκε αρκετές φορές στο παρελθόν, στα πλαίσια της καλύτερης κατανόησης της σεξουαλικής λειτουργίας της γυναίκας. Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση της γυναικείας ΣΔ βασίστηκε στο κυκλικό μοντέλο της γυναικείας σεξουαλικής απόκρισης κατά Basson και ανακοινώθηκε στη δεύτερη διεθνή σύσκεψη για την ΣΔ το 2004 στο Παρίσι.^{3,67}

Διαταραχή στο σεξουαλικό ενδιαφέρον/επιθυμία: Αφορά στην απουσία ή ελάττωση συναισθημάτων σεξουαλικού ενδιαφέροντος, στην απουσία σεξουαλικών σκέψεων ή φαντασιώσεων και στην έλλειψη της απαντητικής επιθυμίας. Τα κίνητρα και οι λόγοι για να προχωρήσουν στην σεξουαλική συνεύρεση και να διεγερθούν είναι σπάνια ή απουσιάζουν πλήρως. Η διαταραχή αυτή δεν σχετίζεται με τη μείωση του σεξουαλικού ενδιαφέροντος που συμβαίνει φυσιολογικά με την αύξηση της ηλικίας αλλά και στις μακροχρόνιες σχέσεις.

Η έλλειψη της επιθυμίας απαντητικής μορφής είναι το κλειδί στη διάγνωση αυτής της διαταραχής. Όταν τα κίνητρα της γυναίκας για να είναι σεξουαλικά δεκτική απουσιάζουν ή όταν το σεξουαλικό ερέθισμα δεν της προκαλεί διέγερση και επιθυμία να συνεχίσει, τότε υπάρχει σαφής διαταραχή στην επιθυμία. Αντίθετα, όταν οι αυτόματες σεξουαλικές σκέψεις και φαντασιώσεις απουσιάζουν σε μεγάλο βαθμό, δεν συνεπάγεται απαραίτητα την ύπαρξη της διαταραχής.⁵¹

Είναι η πιο συχνά αναφερόμενη σεξουαλική διαταραχή από τις γυναίκες.⁶⁸ Αφορά περίπου στο 32% των γυναικών ηλικίας από 18 μέχρι 59 ετών.²⁹ Τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μελέτης για την ελαττωμένη επιθυμία (libido) δείχνουν αναλυτικότερα τα εξής ποσοστά: 19% στις γυναίκες ηλικίας 20-49ετών, 32% στις γυναίκες ίδιας ηλικίας αλλά μετά χειρουργική εμμηνόπαυση (αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή), 46% στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών και 48% στις γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών, μετά όμως χειρουργική εμμηνόπαυση.⁶⁹

Πρέπει, τέλος, να διευκρινιστεί ότι όταν η διαταραχή της επιθυμίας γίνεται κλινικά σημαντική, δημιουργεί, δηλαδή, στη γυναίκα συναισθήματα έντονου προβληματισμού, ανυσυχίας και δυσφορίας τότε έχουμε την αποκαλούμενη «Διαταραχή υπολειτουργικής σεξουαλικής επιθυμίας» (HSDD-Hypoactive Sexual Desire Disorder).⁴⁵

Διαταραχή στην υποκειμενική σεξουαλική διέγερση: Πρόκειται για την απουσία ή σημαντική ελάττωση συναισθημάτων που σχετίζονται με τη σεξουαλική διέγερση (σεξουαλική έξαψη, ευχαρίστηση), μετά από την επίδραση οποιουδήποτε σεξουαλικού ερεθίσματος. Η ύγρανση του κόλπου ή άλλα σημεία γεννητικής διέγερσης παραμένουν και έτσι δεν απαιτείται η χρήση λιπαντικών μέσων του κόλπου στην προσπάθεια του ζευγαριού να καταστήσει την επαφή πιο άνετη ή αποτελεσματική.⁵¹ Αφορά στην πλειοψηφία των γυναικών με προβλήματα σεξουαλικής διέγερσης.

Διαταραχή της γεννητικής σεξουαλικής διέγερσης: Το πρόβλημα συνίσταται στο ότι γεννητική σεξουαλική διέγερση απουσιάζει ή είναι επηρεασμένη. Συγκεκριμένα, έχουμε ελάχιστη διόγκωση του αιδοίου ή λίπανση του κόλπου κατόπιν οποιουδήποτε σεξουαλικού ερεθίσματος καθώς επίσης και ελαττωμένη

σεξουαλική αίσθηση κατά τον ερεθισμό των έξω γεννητικών οργάνων. Η υποκειμενική σεξουαλική διέγερση διατηρείται λόγω της επίδρασης των μη γεννητικών σεξουαλικών ερεθισμάτων.

Η παρουσία-συνέχιση της υποκειμενικής σεξουαλικής διέγερσης ως αποτέλεσμα των μη γεννητικών ερεθισμάτων (φιλία, χάδια, ερεθισμός του στήθους) αποτελεί το κλειδί της διάγνωσης αυτής της διαταραχής.⁵¹

Συνδυασμένη διαταραχή της γεννητικής και της υποκειμενικής σεξουαλικής διέγερσης: Πρόκειται για την απουσία ή σημαντική ελάττωση της υποκειμενικής σεξουαλικής διέγερσης (συναισθημάτων σεξουαλικής έξαψη, ευχαρίστηση), μετά από οποιοδήποτε σεξουαλικό ερέθισμα, σε συνδυασμό με την απουσία ή την επιδείνωση της γεννητικής σεξουαλικής διέγερσης (Λίπανση κόλπου, διόγκωση του αιδοίου).

Συνεχής / επίμονη σεξουαλική διέγερση: Πρόκειται για την αυτόματη, ενοχλητική και ανεπιθύμητη γεννητική διέγερση (με τη μορφή γαργαλητού, σφυγμού, παλμού) απουσία όμως, σεξουαλικού ενδιαφέροντος και επιθυμίας. Η διέγερση δεν υποχωρεί με έναν ή περισσότερους οργασμούς και η αίσθηση αυτή μπορεί να διαρκέσει ώρες ή μέρες. Η διαταραχή αυτή είναι αρκετά σπάνια.

Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια αυτής της μορφής γεννητικής διέγερσης μπορεί να είναι το αποτέλεσμα κάποιας επιληπτικής διαταραχής και για το λόγο αυτό συνιστάται έλεγχος του κεντρικού νευρικού συστήματος.⁵¹

Διαταραχή του οργασμού: Παρά την παρουσία μεγάλης σεξουαλικής διέγερσης, υπάρχει έλλειψη οργασμού, σημαντική μείωση στην ένταση της αίσθησης του οργασμού ή τέλος, σημαντική καθυστέρηση στην επίτευξη του οργασμού μετά από οποιοδήποτε σεξουαλικό ερεθισμό.

Η διαφορική διάγνωση αυτής της διαταραχής μπορεί να είναι περίπλοκη στις γυναίκες με διαταραχή της διέγερσης στις οποίες τυπικά συνυπάρχει και έλλειψη οργασμού.

Προβλήματα με τον οργασμό αναφέρει το 24% των προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών.²⁹ Μετά την εμμηνόπαυση το ποσοστό ανεβαίνει φτάνοντας το 39% των γυναικών.⁷⁰

Δυσπαρεύνια: Επίμονο ή διαλείπων άλγος που προκαλείται κατά τη μερική ή πλήρη κολπική είσοδο και/ή πεικική-κολπική συνουσία. Υπάρχουν μερικές γυναίκες οι οποίες δεν πέτυχαν ποτέ συνουσία λόγω του πόνου κατά την είσοδο του πέους στον κόλπο. Η δυσπαρεύνια συναντάται στο 14,4% των γυναικών.²⁹

Κολεόσπασμος: Χαρακτηρίζεται από επίμονη ή διαλείπουσα δυσκολία της γυναίκας να επιτρέψει την είσοδο του πέους (ή δάκτυλου, ή αντικειμένου) στον κόλπο, παρά την δική της επιθυμία για επίτευξη συνουσίας. Συχνά υπάρχει αποφυγή φοβικού τύπου, καθώς η ανησυχία και το άγχος για το άλγος κατά την επαφή (πολλές φορές υποσυνείδητα) οδηγούν σε ακούσιες συσπάσεις των μυών της πυέλου. Ανατομικές ή άλλες ανωμαλίες, στη περίπτωση αυτή, θα πρέπει να διερευνηθούν.

Η μεμονωμένη ύπαρξη ενός τύπου διαταραχής είναι αρκετά σπάνια. Αντίθετα, η ΣΔ στις γυναίκες είναι συνήθως πολύπλοκη και η εμφάνιση μιας διαταραχής επηρεάζει και τις υπόλοιπες, με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη εμφάνιση και αλληλοκάλυψη τους. (Διάγραμμα Γ)

Διάγραμμα Γ. Σχηματική απεικόνιση της πολυπλοκότητας της γυναικείας ΣΔ (Διάγραμμα Venn). Οι διαφορετικοί τύποι διαταραχών αλληλοεπικαλύπτονται συχνά σε σημαντικό βαθμό



ΑΙΤΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η ΣΔ στις γυναίκες αποτελεί ένα πολύ-παραγοντικό πρόβλημα, με βιολογικούς, ψυχοσεξουαλικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (σχέση του ζεύγους, οικογένεια, κοινωνικοοικονομικά ζητήματα) να το επηρεάζουν. Αφορά, επίσης, σε αρκετά συστήματα όπως το αγγειακό, ορμονικό, νευρικό, μυοσκελετικό και το ανοσοποιητικό σύστημα. Εύστοχα, ένα αιώνα πριν, ο Freud χαρακτήρισε τη γυναικεία σεξουαλικότητα ως τη “σκοτεινή ήπειρο της ψυχής”. Τα αίτια, λοιπόν, και οι προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν ως εξής:

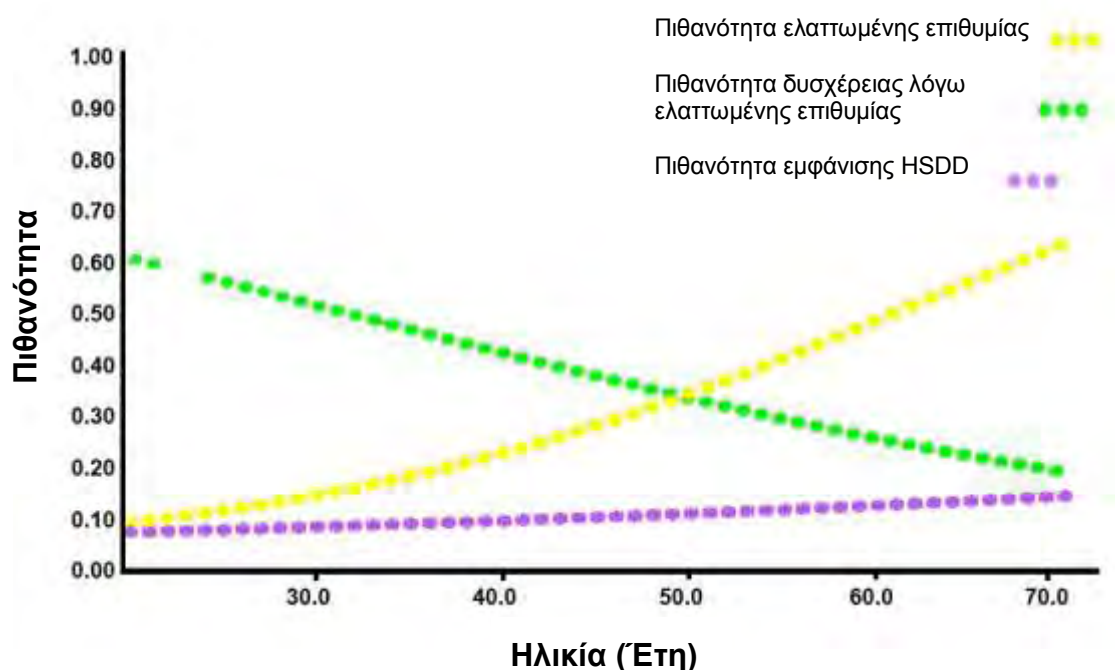
Ηλικία-εμμηνόπαυση: Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι καθώς η γυναίκα γηράσκει εμφανίζει με μεγαλύτερη συχνότητα προβλήματα ΣΔ. Επηρεάζονται όλοι οι τύποι διαταραχής με προεξάρχων αυτόν της διαταραχής της επιθυμίας.⁷¹⁻⁷³ Μειώνεται επίσης και η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών.⁷⁴ Με την αύξηση της ηλικίας και ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση, συμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στο ορμονικό περιβάλλον της γυναίκας, μαζί με άλλες φυσιολογικές αλλαγές, που στο σύνολό τους επηρεάζουν σημαντικά τις φάσεις του κύκλου της σεξουαλικής λειτουργίας της.^{68,75} Συνοπτικά οι αλλαγές που συμβαίνουν στην γυναίκα καθώς μεγαλώνει και είναι δυνατό να επηρεάσουν την σεξουαλική της ζωή είναι οι εξής:

- Ορμονικές αλλαγές (μείωση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων).⁷⁶⁻⁷⁸
- Ανατομικο-φυσιολογικές αλλαγές στο γεννητικό της σύστημα.
- Κατάθλιψη.
- Αυξάνουν τα προβλήματα υγείας που σχετίζονται άμεσα με την ηλικία όπως η αθηρωσκλήρυνση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια και οι αρθροπάθειες.⁷⁹ Η εμφάνιση των χρόνιων προβλημάτων, επιπρόσθετα, οδηγεί στη φυσική κατάπτωση της γυναίκας, στην επιδείνωση της εξωτερικής της εμφάνισης και της αυτό-εκτίμησης της, καθώς και σε κατάθλιψη.⁸⁰
- Αλλαγές στη σχέση με τον σύντροφο που έχουν να κάνουν με καταστάσεις όπως η διάρκεια της σχέσης, η απώλεια της σεξουαλικής επικοινωνίας, η παρουσία ή όχι συντρόφου, η ηλικία και τα προβλήματα υγείας του συντρόφου και πολύ περισσότερο η λειτουργική σεξουαλικά κατάσταση του άντρα.⁸¹ Επιπλέον, φάνηκε ότι όταν ο άντρας του ζευγαριού βελτίωσε τις επιδόσεις του λαμβάνοντας την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, βελτιώθηκε και η ΣΔ των συντρόφων τους.^{82,83}

Βέβαια, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η γυναίκα καθώς μεγαλώνει, επηρεάζεται σε σχετικά πολύ μικρό βαθμό από την επιδείνωση της σεξουαλικής της

λειτουργίας.^{27,52,84} Υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της πιθανότητας να βιώσει μία γυναίκα προβληματισμό και δυσφορία λόγω της ελαττωμένης της επιθυμίας για σεξουαλική επαφή.⁸⁵ (Διάγραμμα Δ) Το γεγονός αυτό αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στο ότι οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας υποεκτιμούν την σημασία των σεξουαλικών προβλημάτων τους και τελικά δεν νιώθουν ιδιαίτερη ενόχληση για να τα αναφέρουν.^{86,87}

Διάγραμμα Δ. Πιθανότητα ελαττωμένης γυναικείας επιθυμίας, δυσχέρειας λόγω ελαττωμένης επιθυμίας ή υπολειτουργικής σεξουαλικής επιθυμίας



ερμηνεία συντομεύσεων: HSDD=Hypoactive Sexual Desire Disorder (Διαταραχή υπολειτουργικής σεξουαλικής επιθυμίας)

Αγγειακά αίτια: Η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστά νοσήματα που προκαλούν αθηροσκλήρυνση και κατά συνέπεια εμφάνιση ΣΔ. Συγκεκριμένα, η αθηροσκλήρυνση των λαγονιουπογαστρικών και αιδοϊκών αρτηριών προκαλεί ελάττωση της αιματικής

ροής και κατ' επέκταση ίνωση των λείων μυών του κόλπου και της κλειτορίδας. Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε ελάττωση της ύγρυνσης του κόλπου στη δυσπαρευνία.^{88,89}

Διαταραχές της αιματικής ροής είναι δυνατό να προκληθούν και μετά από τραυματισμό των λαγονιουπογαστρικών και αιδοϊκών αρτηριών κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις της πυέλου (κυρίως μετά υστερεκτομή), μετά από κατάγματα της πυέλου ή τυφλά τραύματα, κατόπιν ακτινοβολίας της περιοχής και τέλος μετά τη χρόνια πίεση της περινεϊκής χώρας όπως συμβαίνει κατά την ποδηλασία.⁹⁰

Τα ορμονικά προβλήματα και ιδιαίτερα η ελάττωση των οιστρογόνων μπορούν επίσης να επηρεάσουν αρνητικά την αγγείωση και την αιματική ροή στον κόλπο.⁹⁰

Νευρολογικά αίτια: Παθήσεις όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος του Parkinson, η περιφερική νευροπάθεια (π.χ. διαβητική, αλκοολική που οδηγούν τελικά σε υπαισθησία του κόλπου και της κλειτορίδας και τελικά σε ανοργασμία), η επιληψία κροταφικού λοβού καθώς και οι κακώσεις σπονδυλικής στήλης σχετίζονται με διαταραχές στη σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας.⁹⁰

Ενδοκρινολογικά / Ορμονικά αίτια: Αφορά σε καταστάσεις όπου συμβαίνει μείωση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων και σπανιότερα σε διαταραχές της προλακτίνης και είναι οι εξής: Διαταραχές του άξονα θαλάμου-υποφύσεως, υπέρ/υποθυρεοειδισμός, χειρουργικός ή φαρμακευτικό ευνουχισμός, εμμηνόπαυση, πρόωρη ωοθηκική δυσλειτουργία, χρόνια χρήση αντισυλληπτικών χαπιών και τέλος η εγκυμοσύνη και η λοχεία (στη λοχεία αυξάνεται η προλακτίνη η οποία καταστέλλει τη λειτουργία των ωοθηκών). Τα πιο συχνά παράπονα των γυναικών με τέτοιου είδους προβλήματα είναι η ελάττωση της libido, η ξηρότητα του κόλπου και η ελαττωμένη σεξουαλική διέγερση.⁹⁰

Μυϊκά αίτια: Οι μύες του πυελικού εδάφους και ιδιαίτερα ο ανελκτήρας μυς του ορθού και η περινεϊκή μεμβράνη, συμμετέχουν στη σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας. Ο ανελκτήρας μυς του ορθού μετέχει στη φάση του οργασμού καθώς και κατά την είσοδο του πέους στον κόλπο (δεκτικότητα). Η περινεϊκή μεμβράνη σχηματίζεται από τους βολβοσηραγγώδεις και ισχιοσηραγγώδεις μυς, οι οποίοι όταν συσπώνται (εθελοντικά), εντείνουν τη σεξουαλική διέγερση και τον οργασμό. Όταν οι μύες είναι υπερτονικοί, μπορεί να εμφανιστεί κολεόσπασμος. Όταν οι μύες είναι υποτονικοί, είναι δυνατό να προκύψουν προβλήματα κολπικής υπαισθησίας και ανοργασμία, καθώς επίσης και ακράτεια ούρων κατά την επαφή ή τον οργασμό.⁹⁰

Ψυχογενή αίτια: Διάφορες ψυχογενείς καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν ΣΔ και συγκεκριμένα ελαττωμένη επιθυμία και διέγερση, μειωμένη αισθητικότητα και ανοργασμία. Πρόκειται για τις ακόλουθες περιπτώσεις: Χαμηλή αυτοεκτίμηση, κακή σχέση και επικοινωνία με τον σύντροφο, μετα-τραυματικές σεξουαλικές εμπειρίες, ανησυχία και άγχος αναφορικά με τη σεξουαλική επίδοση, θρησκευτικές αναστολές, ψυχιατρικές καταστάσεις όπως η κατάθλιψη και το παθολογικό άγχος. Σημαντικό ρόλο παίζουν, επίσης, και τα ψυχιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις.⁹⁰

Φάρμακα:

1) Φάρμακα που επηρεάζουν τη libido:

- Ψυχιατρικά φάρμακα: αντιψυχωσικά, βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, λίθιο, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.
- Καρδιολογικά φάρμακα: β-blockers, κλονιδίνη, διγοξίνη, μεθυλ-ντόπα, νιασίνη, ρεσερπίνη, σπιρονολακτόνη.

– Άλλα φάρμακα: H₂-blockers, ινδομεθακίνη, κετοκοναζόλη, μετοκλοπραμίδη, φαινυτοίνη, αντι-οιστρογόνα (ταμοξιφαίνη), αντισυλληπτικά χάπια (ανάλογα του ποσού της προγεστερόνης που περιέχουν).

2) Φάρμακα που επηρεάζουν τη σεξουαλική διέγερση: Αντιχολινεργικά φάρμακα, βενζοδιαζεπίνες, αναστολείς μόνο-άμινο οξειδάσης (MAO), SSRIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντι-οιστρογόνα (ταμοξιφαίνη, ραλοξιφαίνη).

3) Φάρμακα που επηρεάζουν τον οργασμό: Βενζοδιαζεπίνες, κλονιδίνη, διαζεπάμη, μεθαδόνη, μεθυλ-ντόπα, ναρκωτικά (οξυκωδόνη), SSRIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη).

Άλλα αίτια σεξουαλικής δυσλειτουργίας:

1) Γυναικολογικές παθήσεις: Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, υποτροπιάζουσες κολπίτιδες, έρπης γεννητικών οργάνων, όγκοι ουροποιογεννητικού, το σύνδρομο φλεγμονής του προστάτη του κολέου, ατροφία κολπικού βλεννογόνου, θηλώματα, ενδομητρίωση, ινομύματα μήτρας, πρόπτωση μήτρας, κυστεοκήλη, ορθοκήλη, φλεγμονώδης νόσος της πυέλου.

2) Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

3) Αυτοάνοσα νοσήματα.

4) Ουρολογικά προβλήματα (ακράτεια ούρων, κυστίτιδες).

5) Στεριότητα. Η γυναίκα νιώθει αβοήθητη, απελπισμένη, παθαίνει κατάθλιψη, νιώθει μη ελκυστική και σεξουαλικά μη επιθυμητή.

6) Χειρουργηθείς καρκίνος του μαστού.

7) Κατάχρηση ουσιών: αλκοόλ, οπιοειδή.

8) Τα ανθυγιεινά επαγγέλματα όπου υπάρχει έκθεση σε τοξικές ουσίες όπως ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και κάθε βινυλοχλωρίδο.⁹¹

9) Το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και η κακή οικονομική κατάσταση.²⁹

ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η επίδραση των ορμονών στη σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας είναι μεγάλη γι' αυτό και θα αναφερθούμε σε αυτές αναλυτικά.

Οιστρογόνα: Η δράση της οιστραδιόλης αφορά τόσο στο νευρικό σύστημα (αφού δρα στα νευρικά κύτταρα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος) όσο και το αγγειακό σύστημα όπου ασκεί αγγειοπροστατευτική και αγγειοδιασταλτική δράση. Αυξάνει την αρτηριακή αιματική ροή στον κόλπο, την κλειτορίδα και την ουρήθρα, και εμποδίζει την αθηροσκλήρυνση των πυελικών αρτηριών και αρτηριολίων.⁹² Τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης οδηγούν στη λέπτυνση του επιθηλίου του κολπικού βλεννογόνου, στην ατροφία των λείων μυών του κολπικού τοιχώματος και στην αύξηση του κολπικού PH. Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν, ακόμα, τη συνθετάση του κολπικού και κλειτοριδικού μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide-NO).⁹³ Η μείωση τους οδηγεί στη μείωση των επιπέδων του NO στον κόλπο, στην απόπτωση των κυττάρων των λείων μυών και του επιθηλίου του κόλπου και στην αύξηση της ίνωσης του κολπικού τοιχώματος. Η θεραπεία αποκατάστασης των οιστρογόνων επαναφέρει τα επίπεδα του κολπικού NO στο φυσιολογικό, ο βλεννογόνος γίνεται υγιής και αναστέλλεται ο θάνατος των κυττάρων του κόλπου.⁹⁴

Μείωση της οιστραδιόλης, ειδικά μετά την εμμηνόπαυση, κάτω από 50 pg/ml σχετίζεται άμεσα με την αύξηση των προβλημάτων ΣΔ.⁷⁷ Τα αποτελέσματα της μείωσης των οιστρογόνων στη σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας περιλαμβάνουν: ελάττωση της libido, μείωση της συχνότητας της σεξουαλικής πράξης, επώδυνη συνουσία, ελάττωση της ύγρανσης του κόλπου και μεγαλύτερη προσπάθεια και χρόνο

ώστε να επιτευχθεί αυτή, δυσκολία στην επίτευξη οργασμού και ελαττωμένη αισθητικότητα στη γεννητική περιοχή.

Ανδρογόνα: Τα κυριότερα ανδρογόνα κατά σειρά μεγαλύτερης συγκέντρωσης τους στον ορό του αίματος της γυναίκας είναι η θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η ανδροστενδιόνη (A), η τεστοστερόνη (T) και η διυδροτεστοστερόνη (DHT). Βέβαια, τα τρία πρώτα ανδρογόνα (DHEAS, DHEA και A) δεν αποτελούν δραστικές μορφές (προ-ανδρογόνα) και απαιτείται η μετατροπή τους σε T και DHT για να ασκήσουν την ανδρογονική τους δράση.⁹⁵

Τα ανδρογόνα παράγονται στα επινεφρίδια, τις ωοθήκες και μετά την περιφερική τους μετατροπή από τα προ-ανδρογόνα. Η DHEAS, η οποία είναι μία σημαντική πηγή για την περιφερική παραγωγή της τεστοστερόνης, παράγεται εξ' ολοκλήρου στα επινεφρίδια. Φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωση της, στην ηλικία μεταξύ 20 και 30, οπότε και αρχίζει να μειώνεται σταθερά μέχρι τα 50-60 χρόνια. Ακολούθως, η μείωση της συμβαίνει με μικρότερο ρυθμό κάτι που σημαίνει ότι ο ρυθμός ελάττωσης των επιπέδων της δεν επηρεάζεται περαιτέρω από το γεγονός της εμμηνόπαυσης.⁹⁵

Η DHEA παράγεται από τα επινεφρίδια (κατά 50%), τις ωοθήκες (κατά 20%) και το υπόλοιπο 30% προέρχεται από τη μετατροπή της DHEAS. Η συγκέντρωση της μειώνεται με την ηλικία.⁹⁵

Η ανδροστενδιόνη παράγεται κατά 50% από τις ωοθήκες και κατά 50% από τα επινεφρίδια.⁹⁵

Η τεστοστερόνη παράγεται από τις ωοθήκες (25%), τα επινεφρίδια (25%) και το υπόλοιπο 50% από τη μετατροπή της ανδροστενδιόνης.⁹⁵ Παρ' ότι η μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης ξεκινά από την ηλικία των 30 ετών και συνεχίζεται

σταθερά μέχρι και μετά την εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες συνεχίζουν να παράγουν τεστοστερόνη μετεμμηνοπαυσιακά.^{95,96} Ενώσω η γυναίκα δεν έχει μπει ακόμα στην εμμηνόπαυση, τα επίπεδα της τεστοστερόνης μπορεί να μειωθούν στο μισό σε σχέση με αυτά που υπήρχαν στα 30 ή στα 40 έτη. Όπως και με τη DHEAS, η εμμηνόπαυση δεν επιταχύνει τον ρυθμό μείωσης των επιπέδων της. Η ελάττωση των οιστρογόνων επιτείνει την ανεπάρκεια των ανδρογόνων γι' αυτό και μετεμμηνοπαυσιακά είναι πιο πιθανό να διαγνωστεί η ελάττωση ανδρογόνων.^{97,98}

Η DHT αποτελεί κυρίως προϊόν της περιφερικής μετατροπής της τεστοστερόνης και η συγκέντρωσή της στον ορό του αίματος είναι πολύ μικρή.⁹⁵

Η τεστοστερόνη είναι η πιο δραστική ορμόνη και η μείωσή της σχετίζεται με την ελάττωση του τριχώματος του εφηβαίου, τη λέπτυνση του κοιλιακού βλεννογόνου, την ελάττωση της ευεξίας και επιπλέον με την ελάττωση της σεξουαλικής διέγερσης, της γεννητικής αισθητικότητας, της libido και του οργασμού.^{99,100} Έρευνες έδειξαν ότι η τεστοστερόνη προάγει την έκφραση της συνθετάσης του NO του ενδοθηλίου αυξάνοντας την σύνθεση του NO στον κόλπο και την κλειτορίδα.¹⁰¹

Προλακτίνη: Η προλακτίνη αναστέλλει την ωοθηκική λειτουργία, γεγονός που οδηγεί στη μείωση των ανδρογόνων και οιστρογόνων. Αυτό εξηγεί και τα αυξημένα ποσοστά ΣΔ (ελαττωμένη libido, επώδυνη συνουσία) κατά την περίοδο της λοχείας οπότε και τα επίπεδα της προλακτίνης είναι αυξημένα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Ιστορικό: Η εκτίμηση της σεξουαλικής λειτουργίας της γυναίκας είναι δύσκολη και πολύπλοκη καθώς απαιτείται αρκετός χρόνος, είναι μία διαδικασία άβολη τόσο

για την ασθενή όσο και τον ιατρό και η διάγνωση είναι αρκετές φορές δύσκολη. Η λήψη του ιστορικού πρέπει να είναι λεπτομερής και μεθοδική.

Το ατομικό αναμνηστικό περιλαμβάνει τα συνοδά νοσήματα, το γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό, προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, τη λήψη φαρμάκων, το κάπνισμα και το αλκοόλ).

Το ψυχοκοινωνικό ιστορικό αφορά στην εκτίμηση της ψυχολογικής κατάστασης της γυναίκας, το μορφωτικό και βιοτικό της επίπεδο καθώς επίσης και την οικογενειακή της κατάσταση.

Η λήψη του σεξουαλικού ιστορικού απαιτεί διακριτικότητα και γνωστική επάρκεια στο αντικείμενο της γυναικείας ΣΔ. Πρέπει να αντληθούν πληροφορίες όπως η συναισθηματική και σεξουαλική σχέση με τον σύντροφο, η συχνότητα των επαφών και οι πρακτικές που ακολουθούνται. Επιπλέον, οι οικογενειακές, θρησκευτικές και προσωπικές πεποιθήσεις για τη σεξουαλικότητα καθώς και το ιστορικό σεξουαλικού τραύματος ή κακοποίησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Σημαντική βοήθεια στη διάγνωση της ΣΔ προσφέρουν τα ειδικά ερωτηματολόγια τα οποία χρησιμοποιούνται τόσο στην καθημερινή κλινική πρακτική όσο και στην έρευνα. Τα πιο γνωστά από αυτά είναι το Female Sexual Function Index (FSFI), το Sexual Function Questionnaire (SFQ28), το Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W), το Sexual Satisfaction Scale for Women (SSS-W) και το Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR).¹⁰²⁻¹⁰⁶ Πρόκειται για έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία που συμπληρώνονται από την ασθενή, και δίνουν μία σχετικά εύκολη και γρήγορη εκτίμηση της σοβαρότητας της ΣΔ, εφόσον υπάρχει.^{107,108}

Μία άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται στα πλαίσια της λήψης του σεξουαλικού ιστορικού, είναι η χρήση μοντέλων τα οποία βοηθούν τον ιατρό να

εισάγει στη συζήτηση του ιστορικού τα θέματα της σεξουαλικής λειτουργίας και της διαχείρισης τους με ένα πιο μεθοδικό και συστηματικό τρόπο (Μοντέλο PLISSIT-Permission, Limited Information, Specific Suggestions, Intensive Therapy). Το μοντέλο ALLOW (Ask, Legitimize, Limitations, Open up, Work together) διευκολύνει επίσης στην ολοκλήρωση του ιστορικού, στην περαιτέρω διερεύνηση αν χρειάζεται και στην εφαρμογή της θεραπείας.^{109,110}

Φυσική εξέταση: Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης είναι συχνά φυσιολογικά, απαιτείται να γίνεται πάντα με λεπτομερή και ολοκληρωμένο τρόπο για τον αποκλεισμό κάποιου παθολογικού αιτίου αλλά και για τη διαβεβαίωση της ασθενούς ότι δεν υπάρχει κάποιο σωματικό πρόβλημα.^{51,109} Αρχικά εκτιμάται η γενική εικόνα της ασθενούς, το βάρος (Δείκτης μάζας σώματος-BMI), η αρτηριακή πίεση καθώς και οι περιφερικές σφύξεις.¹¹⁰

Η εξέταση της πυέλου και του γεννητικού συστήματος είναι πολύ σημαντική καθώς μπορεί να αποκαλύψει έμμεσα στοιχεία ορμονικής ανεπάρκειας όπως η ατροφία του κολπικού βλεννογόνου και των μικρών χειλέων του αιδοίου (ένδειξη μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων) καθώς και η ελάττωση των τριχών στην περιοχή του εφηβαίου (ένδειξη μειωμένων επιπέδων τεστοστερόνης). Μπορεί να διαγνωσθεί, ακόμη, λοίμωξη (κολπικές εκκρίσεις), υπερτονικότητα ή υποτονικότητα των μυών του πυελικού εδάφους (πιθανά αίτια εμφάνισης κολεόσπασμου ή ανοργασμίας και ακράτειας ούρων κατά την επαφή), κυστεοκήλη, ορθοκήλη ή πρόπτωση μήτρας, ενδομητρίωση (μήτρα μη κινητή και σε οπίσθια κάμψη, ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του τραχήλου και κατά μήκος των ιερομητρικών συνδέσμων) και τέλος ανωμαλίες στο δέρμα του αιδοίου (ένδειξη χρόνιας μυκητιασικής κολπίτιδας ή σκληρυντικού λειχήνα-Lichen sclerosus).^{110,111}

Η εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος θα δώσει πληροφορίες για την ύπαρξη πιθανής οστεοαρθρίτιδας, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων μυοσκελετικών προβλημάτων που προκαλούν ΣΔ. Αναφορικά με το νευρικό σύστημα, αξιολογείται η κινητικότητα και η αισθητικότητα που επηρεάζονται από τη διαβητική και άλλες περιφερικές νευροπάθειες. Τέλος, η εξέταση ολοκληρώνεται με την ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένος καθώς και των μαστών για τον έλεγχο γαλακτόρροιας, ένδειξη προλακτινώματος.^{110,111}

Εργαστηριακός έλεγχος: Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν βοηθά στη διάγνωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων. Παρ' όλα αυτά, είναι σημαντικό να διενεργείται, ιδιαίτερα όταν μετά τη λήψη του ιστορικού και τη φυσική εξέταση, υπάρχουν παθολογικά ευρήματα.¹¹⁰ Αφορά στον συνήθη έλεγχο (Hct, Glu και HbA1c, έλεγχος λιπιδίων και βιοχημικοί δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας) καθώς και στη μέτρηση ορμονών όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες, η οιστραδιόλη, η προγεστερόνη, η προλακτίνη και η τεστοστερόνη.⁹⁰

Εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις:

Οι εξειδικευμένες εξετάσεις δεν είναι απαραίτητες για την εκτίμηση και διάγνωση των γυναικών με ΣΔ, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της προσέγγισης της ασθενούς. Πρόκειται για επεμβατικές και ακριβές μεθόδους που απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό ενώ σε αρκετές περιπτώσεις δεν έχουν καθοριστεί μέχρι τώρα με ακρίβεια οι φυσιολογικές τιμές των αποτελεσμάτων τους, γεγονός που έχει περιορίσει την χρήση τους.¹¹² Σε αυτές περιλαμβάνονται εξετάσεις με τη βοήθεια των οποίων εκτιμάται η αιματική ροή στα έξω γεννητικά: Κολπική φωτοπληθυσμογραφία (η πιο κοινή και καλά μελετημένη μέθοδος), τεχνικές κάθαρσης (κάθαρση του xenon-133 και μέθοδος οξυγόνου-θερμοκρασίας), μέτρηση κολπικής και κλειτοριδικής θερμοκρασίας, θερμογραφία, φωτοπληθυσμογραφία της κλειτορίδας και των μικρών

χειλέων του αιδοίου, duplex Doppler υπερηχοτομογραφία, μέτρηση της αρτηριακής παροχής με τη χρήση Laser Doppler, δυναμικός μαγνητικός συντονισμός των έξω γεννητικών οργάνων με και χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού (εξαιρετική απεικόνιση της αγγείωσης αλλά ιδιαίτερα ακριβή και χρονοβόρος μέθοδος) και τέλος η εκλεκτική αρτηριογραφία της αιδοϊκής αρτηρίας (παρέχει εξαιρετική απεικόνιση της αγγείωσης, αλλά είναι ιδιαίτερα επεμβατική μέθοδος).¹¹³

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η θεραπεία της ΣΔ στις γυναίκες είναι πολύπλοκη λόγω του ότι αρκετές φορές δεν ανευρίσκεται το αίτιο του προβλήματος, πολλές φορές συνυπάρχουν περισσότεροι από έναν τύπο δυσλειτουργίας, οι αποδεδειγμένα αποτελεσματικές θεραπείες είναι λίγες και μη διαθέσιμες πάντα ενώ ο θεράπων ιατρός συχνά δεν είναι εξοικειωμένος με αυτές.¹¹⁴

Η εκπαίδευση των ασθενών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπεία των γυναικών. Επίσης, η βελτίωση του τρόπου ζωής, όπως η καθημερινή άσκηση, ο υγιεινός τρόπος διατροφής και η επίτευξη ιδανικού βάρους βελτιώνουν τη σεξουαλική λειτουργία.^{115,116} Από την άλλη μεριά, λίγες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας και τα αποτελέσματα των περισσότερων είναι αμφίβολα, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στους άντρες και τη χρήση των αναστολέων φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5i).¹¹⁰ Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο της διαταραχής.

Θεραπεία της διαταραχής της επιθυμίας. Συνιστάται, αρχικά, η εκπαίδευση της ασθενούς αναφορικά με το τι θεωρείται φυσιολογική επιθυμία. Οι γυναίκες που θεωρούσαν ως φυσιολογική επιθυμία την προσδοκία τους αμιγώς για σεξ, πρέπει να

ενημερωθούν και να καθησυχαστούν σχετικά με το ότι ο τύπος της επιθυμίας αλλάζει με την ηλικία και τη διάρκεια της σχέσης και ότι η ανάγκη για περαιτέρω συναισθηματικό δέσιμο με τον σύντροφο μέσω της σεξουαλικής πράξης αποτελεί εξίσου μία φυσιολογική μορφή επιθυμίας.^{3,51} Αναφορικά με τον τρόπο ζωής, έχει φανεί ότι ο έλεγχος του καθημερινού άγχους, η επαρκής ξεκούραση και η τακτική σωματική άσκηση είναι αρκετά βοηθητικές.¹⁰⁹ Η φαρμακευτική θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση τεστοστερόνης (με τη μορφή δερματικών αυτοκόλλητων ή κρέμας). Παρά το ότι δεν έχει εγκριθεί η χρήση της τεστοστερόνης στις γυναίκες, μελέτες έχουν δείξει ότι βελτιώνουν τη σεξουαλική επιθυμία στις μεταεμμηνοπαυσιακές καθώς και στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλά επίπεδα της ορμόνης.¹¹⁷⁻¹²² Η τιβολόνη, επίσης, που είναι μία συνθετική στεροειδής ορμόνη με οιστρογονική, ανδρογονική και προγεσταγονική δράση φάνηκε ότι βοηθά τις γυναίκες με διαταραχή της επιθυμίας.¹²³

Θεραπεία της διαταραχής της διέγερσης. Μία σημαντική επιλογή για τις γυναίκες αυτές είναι η χρήση της κλειτοριδικής συσκευής Eros (Eros Clitoral Therapy Device), η οποία έχει φανεί ότι βοηθά τις γυναίκες με ελαττωμένη σεξουαλική διέγερση.^{124,125} Η θεραπεία αυτή, που έχει εγκριθεί και από τον Αμερικανικό οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (FDA), στηρίζει τη λειτουργία της στην αύξηση της αιματικής ροής στην κλειτορίδα, μέσω δημιουργίας ήπιας αρνητικής πίεσης.^{90,124} Η χρήση των PDE-5i έχει δείξει ότι ωφελεί συγκεκριμένες ομάδες γυναικών (προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σκλήρυνση κατά πλάκας, κάκωση σπονδυλικής στήλης-νευρογενής ΣΔ ή σακχαρώδη διαβήτη) ενώ δεν έχει αποτελεσματικότητα στις περισσότερες γυναίκες.¹²⁶⁻¹³³ Επιπλέον, η χορήγηση βουπροπιόνης (εκλεκτικός αναστολέας της νευρωνικής επαναπρόσληψης κατεχολαμινών) που χρησιμοποιείται κυρίως ως αντικαταθλιπτικό, βρέθηκε ότι βελτιώνει μόνο τη διέγερση και τον οργασμό στις

προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία.¹³⁴ Τέλος, η τιβολόνη και η φαιντολαμίνη (α1-αδρενεργικός ανταγωνιστής που προκαλεί αγγειοδιαστολή) έχει φανεί ότι βοηθούν τις γυναίκες με διαταραχή της διέγερσης.^{123,135-137}

Θεραπεία της διαταραχής του οργασμού. Η εκπαίδευση της ασθενούς, αλλά και του συντρόφου της, θεραπεύουν με επιτυχία το πρόβλημα της ανοργασμίας. Εφαρμόζονται τεχνικές όπως ο κατευθυνόμενος αυνανισμός όπου η γυναίκα εκπαιδεύεται πώς να έρθει μόνη της σε οργασμό ούτως ώστε να κατευθύνει στη συνέχεια τον σύντροφό της.¹³⁸ Χρήσιμη αποδείχτηκε επίσης η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία, η οποία εστιάζει στην ελάττωση του άγχους και στην αλλαγή της νοοτροπίας και των σκέψεων αναφορικά με το σεξ.¹³⁸ Αναφορικά με τη φαρμακευτική θεραπεία, δύο μελέτες έχουν δείξει ότι η βουπροπιόνη είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της ανοργασμίας.^{134,139}

Θεραπεία του κολεόσπασμου. Η φυσικοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για αυτή την κατηγορία ασθενών. Συγκεκριμένα η βιοανάδραση (biofeedback), η ηλεκτρική διέγερση των μυών του πυελικού εδάφους και η χρήση κολπικών διαστολέων αποδείχτηκαν αρκετά αποτελεσματικές μέθοδοι.^{140,141} Σημαντικό ρόλο παίζει και η ψυχοθεραπεία που έχει ως στόχο την καταπολέμηση του φόβου της ασθενούς αναφορικά με την κολπική διείσδυση αλλά και να αισθανθεί πιο οικεία με τα έξω γεννητικά της όργανα.¹⁴⁰ Η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία επίσης, η οποία πραγματοποιείται στα πλαίσια ομαδικής θεραπείας για έξι μήνες και εστιάζει στη συσχέτιση του άλγους με το άγχος και της υπερτονικότητας των μυών του πυελικού εδάφους με την αντίληψη του άλγους καθώς επίσης και γενικά στη σεξουαλική εκπαίδευση, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του κολεόσπασμου.¹⁴²

Θεραπεία της δυσπαρεύνιας. Η αιτιολογία της δυσπαρεύνιας ποικίλλει (λοίμωξη, ατροφία κολπικού βλεννογόνου, ενδομητρίωση) και ως εκ τούτου, η διερεύνηση των υποκείμενων αιτίων και η αντιμετώπιση τους αποτελεί το πρώτο βήμα στη θεραπευτική προσέγγιση της ασθενούς.¹⁴³ Αν δεν ανευρεθεί κάποιο αίτιο, τότε η θεραπεία της δυσπαρεύνιας καθίσταται πολυδιάστατη και απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων ώστε να αντιμετωπιστούν οι σωματικές, οι ψυχολογικές και οι συναισθηματικές πτυχές του προβλήματος.^{140,141,143}

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη αναφορά που σχετίζεται με διαταραχές στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου χρονολογείται τον 4^ο αιώνα π.χ. και αναφέρεται στον Διονύσιο, μονάρχη της Ηράκλειας του Πόντου (360 π.χ.).¹⁴⁴ Περιγράφεται ως ένας παχύσαρκος άνθρωπος με σοβαρά προβλήματα στην αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας και έντονη ημερήσια υπνηλία. Οι ιατροί της εποχής, για να τον αφυπνίσουν κατά τη διάρκεια των απνοιών, χρησιμοποιούσαν βελόνες τις οποίες προωθούσαν στο δέρμα του θώρακα και της κοιλιάς. Παρόμοια συμπτώματα σε παχύσαρκους αναφέρονται και σε άλλα αρχαία συγγράμματα όπως σε αυτά του Αθήναιου (Έλληνας βιολόγος, γαστρονόμος, 170-230 μ.χ.) στο έργο «Δειπνοσοφισταί» και του Πλουτάρχου (περ. 45-120 μ.χ.) με το έργο «Ηθικά».

Μία ιδιαίτερα χαρακτηριστική περιγραφή των συμπτωμάτων της AAY απαντάται στο μυθιστόρημα του Charles Dickens με τίτλο «The Posthumous Papers of the Pickwick Club» (1837).^{145,146} Αναφέρεται σε ένα παχύσαρκο παιδί (Joe, the fat boy) με ροδαλό πρόσωπο και οιδήματα κάτω άκρων, που ροχάλιζε δυνατά, είχε έντονη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και αντιμετώπιζε προβλήματα αδυναμίας συγκέντρωσης. Το 1889, ο Hill περιέγραψε ένα παιδί που ανέπνεε από το στόμα, ροχάλιζε δυνατά, είχε ανήσυχο ύπνο και υπέφερε τακτικά από κεφαλαλγίες στο σχολείο.¹⁴⁷ Αργότερα ο Osler (1918) εισήγαγε τον όρο «pickwickian» για να περιγράψει τους παχύσαρκους ασθενείς με προβλήματα υπνηλίας.

Ο Sieker το 1955 και ο Burwell το 1956 απέδωσαν τα αίτια αυτής της διαταραχής στην παχυσαρκία, η οποία οδηγούσε στον κυψελιδικό υποαερισμό.^{148,149} Η συνεπακόλουθη άνοδος του CO₂ στο αίμα δικαιολογούσε και την ημερήσια υπνηλία. Το 1965, οι Jung και Kuhlo περιέγραψαν για πρώτη φορά τη χαρακτηριστική, διακοπτόμενη αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας.¹⁵⁰ Έδειξαν επίσης ότι η υπνηλία δεν ήταν αποτέλεσμα της υπερκαπνίας, αφού συνεχίζονταν και όταν το CO₂ ήταν φυσιολογικό. Το ίδιο χρονικό διάστημα, ο Gastaut και οι συνεργάτες του, από τη Γαλλία, βρήκαν ότι οι διακοπές της αναπνοής που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο οφείλονται στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.¹⁵¹

Το 1973, περιγράφηκε για πρώτη φορά, από τον Guilleminault και τους συνεργάτες του, ο όρος «Σύνδρομο Άπνοιας στον Ύπνο».¹⁵² Ακολούθησαν και άλλες δημοσιεύσεις με τις οποίες παρουσιάστηκαν λεπτομερώς τα συμπτώματα και σημεία της νόσου στα παιδιά και στους ενήλικες.¹⁴⁴

Το 1981 ήταν μία χρονολογία σταθμός στην ιστορία της AAY, καθώς ο Sullivan και οι συνεργάτες του εφάρμοσαν για πρώτη φορά τη συνεχή θετική πίεση

διά μέσου της ρινικής οδού (CPAP), φέρνοντας επανάσταση στη θεραπεία του συνδρόμου.¹⁵³

Τα αποτελέσματα των μεταγενέστερων μελετών έδειξαν ότι η ΑΑΥ είναι ένα πολύ συχνό πρόβλημα με σημαντικές και σοβαρές συνέπειες για την υγεία των ασθενών. Βέβαια, αρκετά ερωτήματα σχετικά με τη νόσο παραμένουν αναπάντητα και έτσι το ενδιαφέρον των επιστημόνων διατηρείται αμείωτο όπως άλλωστε συνέβη και με όλους τους προγενέστερους ερευνητές που συνέβαλαν αποφασιστικά στην κατανόηση και αντιμετώπιση της ΑΑΥ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΑΑΥ είναι μία σχετικά συχνή νόσος και αφορά στο 4% των αντρών και 2% των γυναικών.⁴ Μία πρόσφατη ανασκόπηση μεγάλων επιδημιολογικών μελετών, συμπέρανε ότι το ποσοστό αυτό κυμαίνεται μεταξύ 3% και 7% για τους ενήλικες άντρες και από 2% έως 5% για τις γυναίκες.¹⁵⁴ Ωστόσο, πρόκειται για μια νόσο που υποδιαγνώσκεται σε πολύ μεγάλο βαθμό και εκτιμάται ότι αφορά στην πραγματικότητα, το 24% των αντρών και το 9% των γυναικών.⁴ Τα αποτελέσματα, επίσης, τριών μεγάλων ερευνών έδειξαν ότι ένας στους πέντε ενήλικες (άντρες και γυναίκες με μέση τιμή BMI 25-28) πάσχει το λιγότερο, από ΑΑΥ ήπιου βαθμού ($AHI \geq 5$), ενώ για τον ένα στους δεκαπέντε ενήλικες το πρόβλημα είναι τουλάχιστον μέτριου βαθμού ($AHI \geq 15$).^{5,6,155} Η ΑΑΥ συναντάται συχνότερα στους άντρες οι οποίοι έχουν δύο με τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν σε σχέση με τις γυναίκες.⁷ Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνει επίσης με την ηλικία και πολλές μελέτες έδειξαν μια αύξηση από δύο μέχρι τέσσερις φορές στους ηλικιωμένους σε σχέση με τις μικρότερες ηλικίες.^{5,6,155-157} Η εκτίμηση, τέλος, του επιπολασμού της

ΑΑΥ θεωρείται από τους ειδικούς ότι είναι μικρότερη από ότι συμβαίνει στην πραγματικότητα, δεδομένου ότι ακόμα και μια ανεπαίσθητη διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να είναι κλινικά σημαντική.¹⁵⁸

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η άπνοια ορίζεται ως η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα) με αποτέλεσμα τη σχεδόν πλήρη διακοπή της ροής του αναπνεόμενου αέρα (>90%) για τουλάχιστον δέκα δευτερόλεπτα που οδηγεί στη μείωση του κορεσμού του οξυγόνου περισσότερο από 3% ή/και στην αφύπνιση.¹⁵⁸ Βέβαια, οι αφυπνίσεις αυτές σπάνια οδηγούν σε πλήρη αφύπνιση. Πρόκειται περισσότερο για ηλεκτροεγκεφαλογραφικό εύρημα που διαρκεί τουλάχιστον τρία δευτερόλεπτα και ακολουθείται από τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα σταθερού ύπνου. Είναι μία κατάσταση που γενικά, δεν γίνεται συνειδητή από τον ασθενή, αλλά επηρεάζει την ποιότητα του ύπνου αφού μπορεί να εμποδίσει την πρόοδο του ύπνου σε βαθύτερα στάδια.

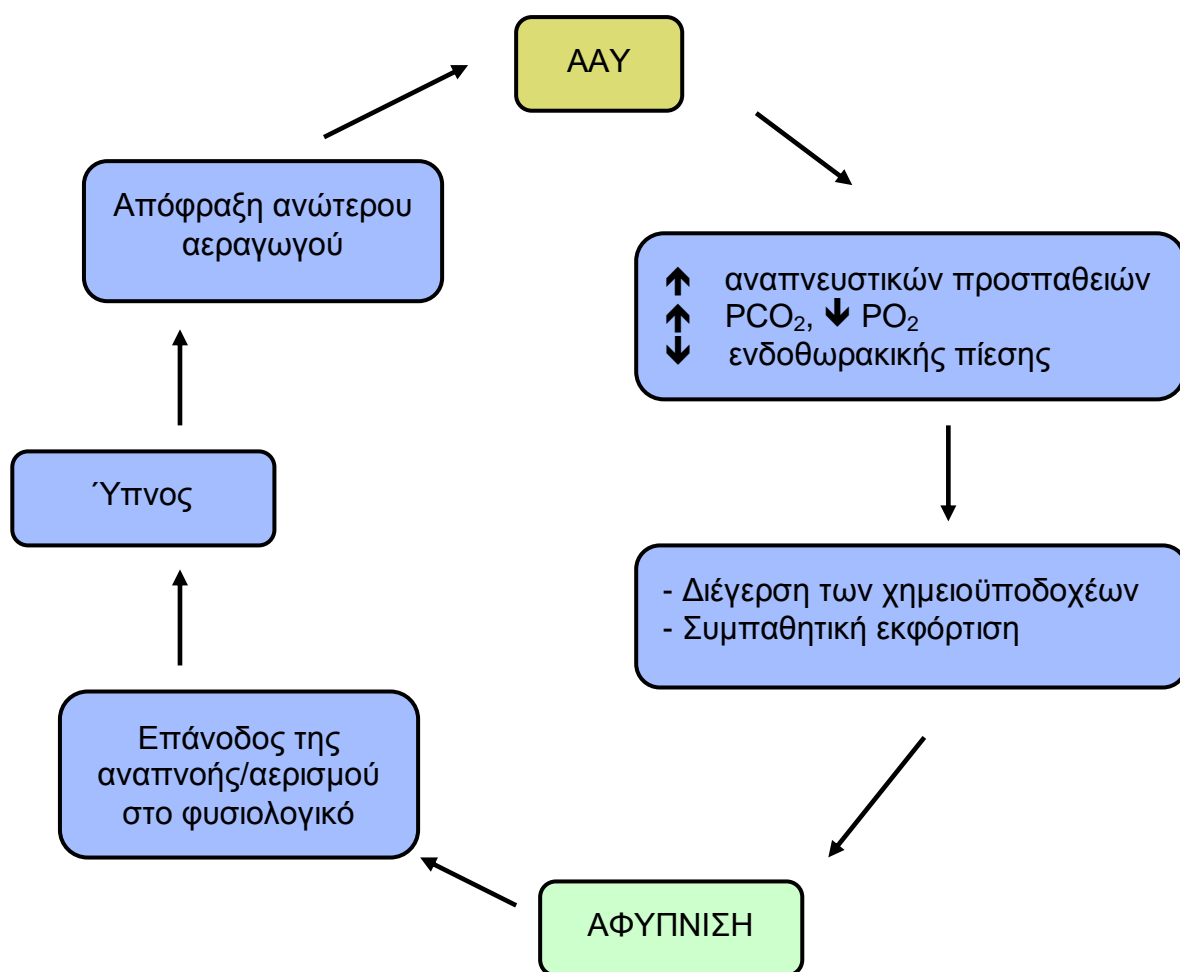
Η υπόπνοια αφορά στη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και η ροή του αέρα δεν διακόπτεται πλήρως αλλά διατηρείται σε ένα μικρό βαθμό. Ο ορισμός της αναθεωρήθηκε αρκετές φορές στο παρελθόν, και τελικά το 2005, η Αμερικανική Ακαδημία της Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine-AASM) έκανε αποδεκτή τη χρήση δύο διαφορετικών ορισμών.¹⁵⁹ Ειδικότερα, η υπόπνοια ορίζεται ως η μείωση του φυσιολογικού όγκου αέρα $\geq 30\%$ σε συνδυασμό με την ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου $\geq 4\%$ (συνιστώμενος ορισμός) ή εναλλακτικά ορίζεται ως η ελάττωση του φυσιολογικού όγκου αέρα $\geq 50\%$ που συνοδεύεται από μείωση του κορεσμού του οξυγόνου $\geq 3\%$ ή αφύπνιση (εναλλακτικός ορισμός).¹⁵⁹

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ορίζεται ως η επαναλαμβανόμενη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (επεισόδια απνοιών-υποπνοιών) που οδηγεί στην ελάττωση ή τη διακοπή της αναπνοής.¹⁶⁰ Αποτέλεσμα αυτών των επεισοδίων είναι η αύξηση των αναπνευστικών προσπαθειών, η μείωση την ενδοθωρακικής πίεσης και η διαταραχή των αερίων του αίματος (υπερκαπνία και υποξαιμία). Ακολουθεί η διέγερση των χημειούποδοχέων και η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος (συμπαθητική εκφόρτιση).¹⁶⁰ Συνέπεια των παραπάνω είναι η αφύπνιση του ασθενούς, που πιστεύεται ότι έχει προστατευτικό ρόλο μέσω της διάνοιξης του αεραγωγού (αυξάνεται η δραστηριότητα των μυών που ευθύνονται για τη διαστολή του ανώτερου αεραγωγού) και κατά συνέπεια της επανέναρξης της αναπνοής.^{161,162} Έτσι πετυχαίνεται η γρήγορη επάνοδος του PO₂ και του PCO₂ στο φυσιολογικό, και η επιστροφή στην κατάσταση του ύπνου. Αρχίζει, έτσι ένας φαύλος κύκλος όπου μειώνεται εκ νέου η δραστηριότητα των μυών που διαστέλλουν τον αεραγωγό, ο οποίος γίνεται στενότερος και αποφράσσεται, οδηγώντας σε ένα νέο επεισόδιο άπνοιας. Η διάρκεια αυτών των επεισοδίων τυπικά διαρκεί 20 με 40 δευτερόλεπτα, ενώ στις σοβαρού βαθμού AAY είναι δυνατό να έχουμε πάνω 100 απνοϊκά επεισόδια την ώρα.¹⁶⁰ (Διάγραμμα Ε)

Η AAY συμβαίνουν κυρίως στη φάση REM (Rapid Eye Movement) του ύπνου και αρκετά σπανιότερα στο στάδιο 1 και 2 της non-REM φάσης του ύπνου. Οι άπνοιες κατά τη διάρκεια της REM φάσης είναι, επίσης, μεγαλύτερης βαρύτητας και διαρκούν περισσότερο.

Όταν συνυπάρχουν και συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως υπνηλία και εύκολη κόπωση, τότε έχουμε το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Διάγραμμα Ε. Ο Κύκλος της AAY-Σχηματική απεικόνιση της αλληλουχίας των γεγονότων που συμβαίνουν στην αποφρακτική άπνοια



Η βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας καθορίζεται από τον αριθμό των επεισοδίων άπνοιας-υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου (AHI: apnea/hypopnea index-δείκτης απνοιών/υποπνοιών), εκφράζοντας τη συχνότητα των παθολογικών αναπνοών που οδηγούν στη μείωση της ροής του αέρα. Η διάγνωση του συνδρόμου της AAY γίνεται με τα ακόλουθα προτεινόμενα κριτήρια: Δείκτης απνοιών/υποπνοιών (AHI score) ≥ 5 και παρουσία κάποιου συμπτώματος κατά τη διάρκεια της ημέρας (υπνηλία, εύκολη κόπωση).¹⁵⁸ Η AAY ήπιου, μέτριου και σοβαρού βαθμού έχουν, συνήθως, ως κατώτερο όριο AHI score το 5, 15 και 30 απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα.¹⁵⁸

Εκτός από τον δείκτη AHI, χρησιμοποιούνται και άλλοι δείκτες τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα, για να περιγράψουν την βαρύτητα της υποξίας (π.χ. avSaO_2 : Μέσος κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης, MinSaO_2 : Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, ODI: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου) ή το εύρος του κατακερματισμού του ύπνου (συχνότητα αφυπνήσεων).⁴

Η κεντρική άπνοια στον ύπνο χαρακτηρίζεται από την επαναλαμβανόμενη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού που οφείλεται στην ελάττωση ή απουσία της κεντρικής, νευρικής ώσης προς τους αναπνευστικούς μύς.^{9,158} Αντίθετα με την AAY, στην κεντρική άπνοια δεν έχουμε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, ούτε αναπνευστικές προσπάθειες.^{9,158}

Η άπνοια που αρχίζει ως κεντρική και καταλήγει ως αποφρακτική, χαρακτηρίζεται μικτή άπνοια. Οι μικτές άπνοιες έχουν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό με τις αποφρακτικές και για αυτό περιλαμβάνονται σε αυτές.¹⁵⁸

ΑΙΤΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ AAY

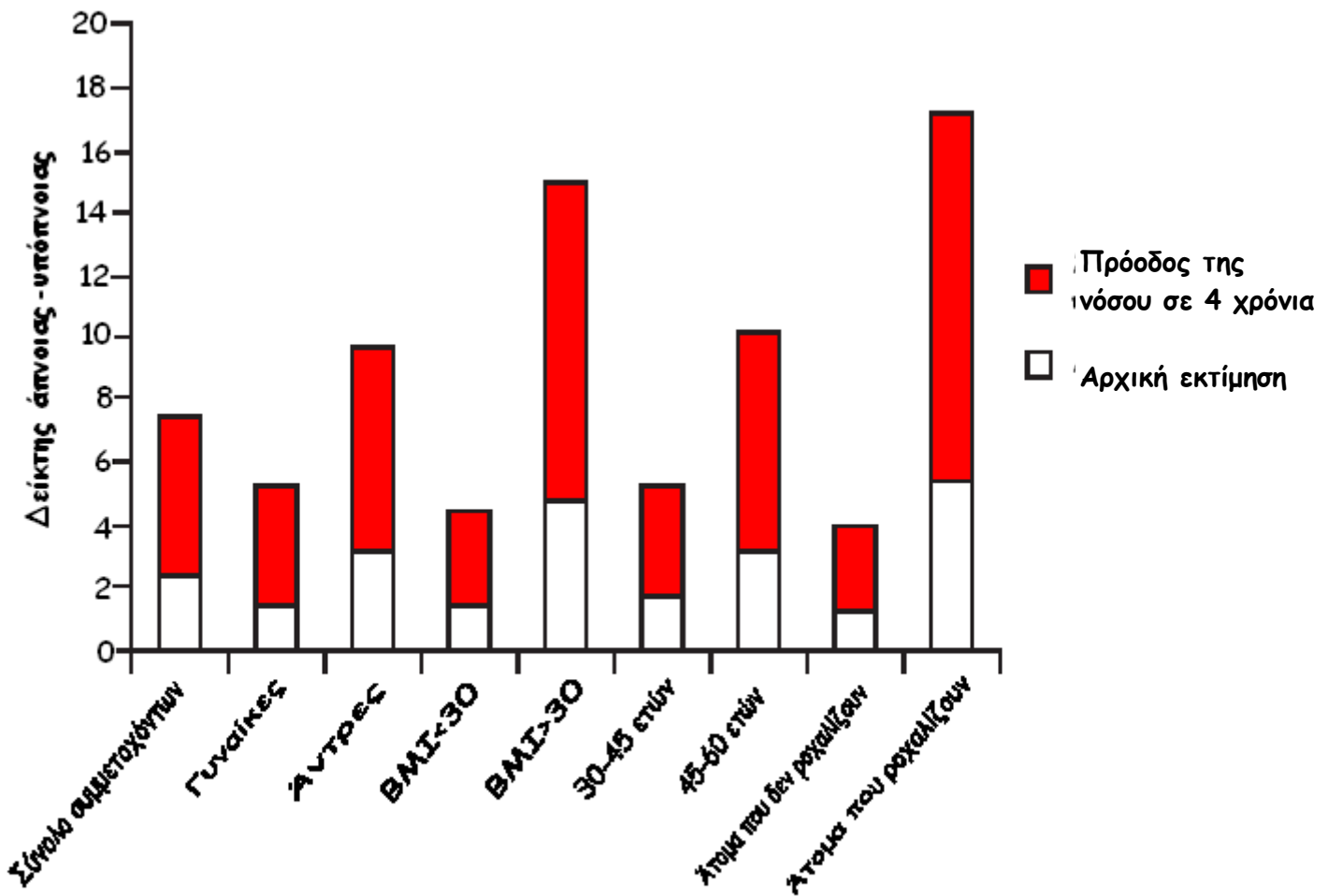
Παχυσαρκία. Το αυξημένο σωματικό βάρος ($\text{BMI}>25$) και ακόμα περισσότερο η παχυσαρκία ($\text{BMI}>30$) αποτελούν τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της AAY και αυτό έχει φανεί από πολλές μελέτες που έχουν γίνει στο παρελθόν.^{4,163-171} Αυξημένο σωματικό βάρος έχουν περισσότερο από το 60% των ασθενών που παραπέμπονται για διερεύνηση της AAY.⁷

Έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια της συσχέτισης του αυξημένου σωματικού βάρους και της AAY και περιλαμβάνουν τις αλλαγές των δομών (αύξηση της περιφέρειας του λαιμού, αυξημένο περιβαρυγγικό λίπος) ή της λειτουργικότητας του ανώτερου αναπνευστικού στους παχύσαρκους

(αυξημένη σύμπτωση τοιχωμάτων/απόφραξη του φάρυγγα), τη μεταβολή του νευρικού αντισταθμιστικού μηχανισμού που διατηρεί τη βατότητα του αεραγωγού, τη μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και την αύξηση των απαιτήσεων για οξυγόνο των ιστών όλου του σώματος.¹⁷²⁻¹⁷⁸

Το αυξημένο σωματικό βάρος, εκτός του ότι αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες εμφάνισης AAY στα υγιή άτομα, επιταχύνει σημαντικά και την πρόοδο της νόσου, επηρεάζοντας έτσι τη φυσική πορεία της νόσου. Τα αποτελέσματα της Wisconsin Sleep Cohort Study έδειξαν χαρακτηριστικά ότι ασθενείς με ήπιου βαθμού AAY, όταν αύξησαν το σωματικό τους βάρος κατά 10%, αύξησαν το AHI score κατά 32% και είχαν 6 φορές περισσότερες πιθανότητες να επιδεινώσουν την άπνοια τους σε μέτριου ή σοβαρού βαθμού σε σχέση με τους ασθενείς που δεν μετέβαλαν το βάρος τους.¹⁷⁹ Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την επιδείνωση της νόσου ήταν η ηλικία και το ροχαλητό.^{9,179} (Διάγραμμα ΣΤ) Αντίστροφα, η μείωση του σωματικού βάρους σχετίζεται ξεκάθαρα με τη βελτίωση της βαρύτητας της AAY και μάλιστα η σχέση αυτή γίνεται εντονότερη όταν χρησιμοποιούνται χειρουργικές μέθοδοι για τη θεραπεία της παχυσαρκίας σε σχέση με τις διαιτητικές μεθόδους.¹⁸⁰⁻¹⁸⁷

Διάγραμμα ΣΤ. Παράγοντες κινδύνου προόδου της AAY. Wisconsin Sleep Cohort Study



Το φύλο. Οι άντρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης AAY σε σχέση με τις γυναίκες. Αν και η αναλογία αντρών-γυναικών που παραπέμπονται για διερεύνηση της AAY κυμαίνεται από 5 έως 8:1, οι επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν την υπεροχή των αντρών έναντι των γυναικών σε μικρότερη αναλογία (2 έως 3:1).^{4-7,188}

Αρκετές πιθανές εξηγήσεις έχουν δοθεί και ερμηνεύουν σε κάποιο βαθμό τη διαφορά εμφάνισης της AAY στα δύο φύλα. Κατ'αρχάς οι άντρες εμφανίζουν διαφορές στον ανώτερο αεραγωγό, σε σχέση με τις γυναίκες, τόσο από λειτουργικής όσο και από ανατομικής πλευράς.^{189,190} Ο ρόλος των ορμονών στην παθογένεια της

νόσου, εξηγεί, επίσης, σε κάποιο βαθμό τη διαφορά αυτή στα δύο φύλα.^{5,191} Μία άλλη πιθανή εξήγηση έχει να κάνει με το γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν χαμηλότερο ουδό αναγνώρισης και κατ' επέκταση αναφοράς των συμπτωμάτων των συζύγων τους που πάσχουν από ΑΑΥ, γεγονός που συντελεί σε μικρότερο ποσοστό των αδιάγνωστων αντρών σε σχέση με τις γυναίκες που τα συμπτώματά τους δεν αναγνωρίζονται τόσο εύκολα από τους συζύγους τους.¹⁹² Η κλινική υποψία των ιατρών, τέλος, φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη για τους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, θεωρώντας ότι είναι μία πάθηση που συναντάται σχεδόν αποκλειστικά στους άντρες, αυξάνοντας το ποσοστό των αδιάγνωστων γυναικών με ΑΑΥ.¹⁹³

Εκτός από τις διαφορές στον επιπολασμό, οι γυναίκες διαφέρουν από τους άντρες και στα χαρακτηριστικά της ΑΑΥ. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες τείνουν να έχουν μικρότερο ΑΗΙ στη φάση non-REM του ύπνου σε σχέση με τους άντρες, κάτι βέβαια που δεν αφορά στη REM φάση του ύπνου.¹⁹⁴ Επιπλέον, τα απνοϊκά επεισόδια διαρκούν λιγότερο στις γυναίκες και συνοδεύονται από μικρότερο βαθμό αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης.¹⁹⁴

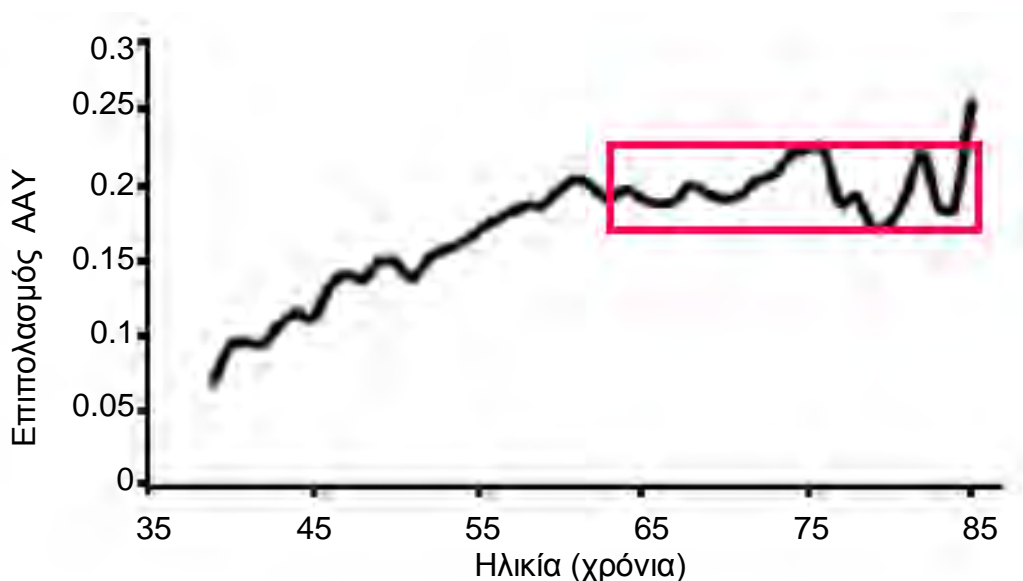
Φυλή. Οι επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ΑΑΥ δεν διαφέρει ιδιαίτερα ανάμεσα στις διάφορες φυλές.¹⁵⁴ Έχει ενδιαφέρον όμως το γεγονός ότι ενώ οι Ασιάτες είναι λιγότερο παχύσαρκοι από τους Λευκούς, το ποσοστό εμφάνισης ΑΑΥ δεν είναι αναλογικά μικρότερο. Επιπλέον, φάνηκε ότι συγκρίνοντας τους ασθενείς με παρόμοια ηλικία, φύλο και βάρος, οι Ασιάτες είχαν σοβαρότερου βαθμού ΑΑΥ από τους Λευκούς.^{195,196} Οι διαφορές αναφορικά με τα κράνιο-προσωπικά χαρακτηριστικά των δύο φυλών, είναι καλά τεκμηριωμένες και πιστεύεται ότι ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και σοβαρότητας της ΑΑΥ στους Ασιάτες, παρά τα μικρότερα ποσοστά παχυσαρκίας σε σχέση με τη Λευκή φυλή.¹⁹⁷

Ηλικία. Η ηλικία αποτελεί ένα ξεκάθαρο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΑΥ.¹⁵⁴ Η δεκαετία με τη μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της ΑΑΥ είναι η έκτη (60-69 έτη) για τις γυναίκες και η πέμπτη (50-59 έτη) για τους άντρες.^{5,155} Μία άλλη μελέτη, έδειξε ότι το 70% των αντρών και το 56% των γυναικών, ηλικίας μεταξύ 65 και 99 ετών, έχουν ΑΑΥ (AHI score πάνω από 10 άπνοιες/υπόπνοιες την ώρα στην πολυκαταγραφική μελέτη).¹⁹⁸ Βέβαια, η σταθερή αύξηση του επιπολασμού της ΑΑΥ με την ηλικία, φτάνει σε ένα plateau μετά την ηλικία των 60 ετών.^{5,155,157,198,199} (Διάγραμμα Z)

Οι πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τη συσχέτιση της ΑΑΥ με την ηλικία περιλαμβάνουν την αυξημένη εναπόθεση λίπους στους περιφερειακούς ιστούς, την αύξηση του μήκους της μαλθακής υπερώας και τις αλλαγές στις ανατομικές δομές που περιβάλλουν τον φάρυγγα.²⁰⁰⁻²⁰² Επιπλέον, το αντανακλαστικό του γενειογλωσσικού μυός στην αρνητική πίεση του φάρυγγα εξασθενεί με την ηλικία.^{200,203}

Το ερώτημα σχετικά με το αν η ΑΑΥ στους ηλικιωμένους αποτελεί μία διαφορετική κλινική οντότητα συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς δεν μπόρεσε να απαντηθεί. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΑΑΥ σε σχέση με τους νεότερους, ενώ άλλες έδειξαν μικρή ή καμία συσχέτιση.^{154,204} Αξιοσημείωτο, τέλος, είναι το αποτέλεσμα ορισμένων μελετών όπου φάνηκε ότι οι ηλικιωμένοι με ΑΑΥ, είχαν λιγότερο συχνά συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως η υπνηλία και οι διαταραχές στις γνωσιακές λειτουργίες.^{163,205,206}

Διάγραμμα Ζ. Επιπολασμός της ΑΑΥ σε σχέση με την ηλικία



Εμμηνόπαυση. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΑΑΥ σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{5,9} Η μεταβολή των ορμονών που επέρχεται μετά την εμμηνόπαυση και ειδικότερα η πτώση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, φαίνεται ότι ευθύνονται στο μεγαλύτερο βαθμό για την αυξημένη εμφάνιση της ΑΑΥ.^{5,9} Η θεραπεία, μάλιστα, αποκατάστασης των ορμονών, μπορεί να περιορίσει αυτή τη διαφορά.²⁰⁷

Στοματο-προσωπικές ανατομικές ιδιαιτερότητες. Διάφορες αλλαγές στις ανατομικές δομές του ανώτερου αεραγωγού, συντελούν στη μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων του και στην αυξημένη προδιάθεση για σύμπτωση του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου.¹⁵⁴ Τα αποτελέσματα των Nuckton και συνεργατών έδειξαν ότι η αύξηση στο mallampati score κατά ένα βαθμό, οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας για εμφάνιση ΑΑΥ κατά 2.5 φορές.²⁰⁸ Το Mallampati score αποτελεί ένα δείκτη που χρησιμοποιείται από τους αναισθησιολόγους για να προσδιορίσει τους ασθενείς οι οποίοι είναι δύσκολοι στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση και στηρίζεται

στα ανατομικά στοιχεία του αεραγωγού που φαίνονται κατά το άνοιγμα του στόματος και την έξοδο της γλώσσας.

Οι στατικές κεφαλομετρικές αναλύσεις που έχουν γίνει με τη βοήθεια της μαγνητικής (MRI) και αξονικής τομογραφίας (CT) έχουν αποκαλύψει τις ακόλουθες διαφορές μεταξύ των ατόμων με και χωρίς ΑΑΥ:

- Κοντός και παχύς λαιμός. Περιφέρεια λαιμού μεγαλύτερη από 43cm στους άντρες και 37cm στις γυναίκες σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΑΑΥ.^{174,175,209}

- Υπερτροφικές παρίσθμιες αμυγδαλές και σταφυλή καθώς και ευμεγέθους μαλθακή υπερώα.²¹⁰⁻²¹²

- Ανωμαλίες κατώτερου προσώπου που περιλαμβάνουν την μικρογναθία, την οπισθογναθία και την μακρογλωσσία.²¹¹⁻²¹³

- Κατωφερέστερη θέση του υοειδούς οστού.²¹²

- Στους φυσιολογικούς ανθρώπους, η πλάγια διάμετρος του ανώτερου αεραγωγού είναι μεγαλύτερη της προσθιοπίσθιας διαμέτρου.^{214,215} Το αντίθετο συμβαίνει στους ασθενείς με ΑΑΥ οδηγώντας σε σημαντική στένωση του αεραγωγού. Η ανατομικές δομές που φαίνεται ότι οδηγούν σε αυτή τη διαταραχή είναι τα πλάγια φαρυγγικά τοιχώματα.^{214,215}

Ακόμα και χωρίς την παρουσία εμφανούς κλινικής κρανίο-προσωπικής ανωμαλίας, ανεπαίσθητες διαφορές στο μέγεθος της άνω ή κάτω γνάθου είναι δυνατό να αυξήσουν την ευπάθεια για ΑΑΥ.²¹² Το αποτέλεσμα μέτα-ανάλυσης έδειξε ότι ο κρανίο-προσωπικός παράγοντας που σχετίζεται περισσότερο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΑΥ είναι το μήκος της κάτω γνάθου.²¹⁶

Η στένωση των πλάγιων φαρυγγικών τοιχωμάτων και το συνολικό μέγεθος της γλώσσας στα μέλη της ίδιας οικογένειας, συνιστά γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ΑΑΥ.²¹⁷

Αλκοόλ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ πριν τον ύπνο, αυξάνει την πιθανότητα να αποφραχθεί ο ανώτερος αεραγωγός (σύμπτωση του φάρυγγα) και προδιαθέτει έτσι στην εμφάνιση της ΑΑΥ, ακόμα και σε άτομα που είναι φυσιολογικά.²¹⁸⁻²²⁰ Σε ασθενείς που έχουν γνωστό ιστορικό απνοιών, το αλκοόλ αυξάνει την διάρκεια και τον αριθμό των επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας αλλά και το ροχαλητό.^{218,220-227} Ο μηχανισμός με τον οποίο το αλκοόλ προκαλεί ή επιδεινώνει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα. Πειραματικά μοντέλα σε ανθρώπους και πειραματόζωα έδειξαν ότι το αλκοόλ ελαττώνει την αναπνευστική κινητική ώση προς τον ανώτερο αεραγωγό, προκαλώντας υποτονία των μυών του οροφάρυγγα.^{228,229}

Κάπνισμα. Οι καπνιστές βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΑΥ.^{230,225,227,231} Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει κατά τρεις φορές στους καπνιστές σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας.²³² Οι πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τη συσχέτιση του καπνίσματος με την ΑΑΥ περιλαμβάνουν την αστάθεια στον ύπνο λόγω της μείωσης των επιπέδων της νικοτίνης το βράδυ, το “rebound effect” όπου η άμεση δράση της νικοτίνης στην αύξηση του τόνου του ανώτερου αεραγωγού αντιστρέφεται κατά την ολονύκτια πτώση των επιπέδων της και τέλος τη φλεγμονή που προκαλεί το κάπνισμα στον ανώτερο αεραγωγό.^{232,233}

Ρινική συμφόρηση. Οι ασθενείς με ρινική συμφόρηση εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΑΥ. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα της Wisconsin Sleep Cohort Study, όπου επιπρόσθετα φάνηκε και η πολύ ισχυρότερη συσχέτιση της ρινικής συμφόρησης με το ροχαλητό.

Γενετικοί παράγοντες. Η οικογενής προδιάθεση της ΑΑΥ αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1970, όταν αρκετά μέλη μίας οικογένειας που έπασχαν από ΑΑΥ μελετήθηκαν από τον Strohl και τους συνεργάτες του.²³⁴ Από τότε αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τον ρόλο της κληρονομικότητας και της οικογενούς προδιάθεσης στην εμφάνιση της ΑΑΥ.²³⁵ Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών που πάσχουν από ΑΑΥ έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο.²³⁶ Η πιθανότητα αυξάνει σημαντικά καθώς αυξάνει και ο αριθμός των μελών μίας οικογένειας με ΑΑΥ. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της νόσου στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΑΑΥ κυμαίνεται από 22% έως 84%.²³⁷ Ποια είναι, όμως, η κληρονομούμενη διαταραχή που εξηγεί τη γενετική προδιάθεση της ΑΑΥ; Έχει βρεθεί ότι κρανίο-προσωπικές ανωμαλίες όπως η οπίσθια μετάθεση της άνω ή/και της κάτω γνάθου και η ευμεγέθης μαλθακή υπερώα έχουν οικογενή προδιάθεση.^{238,239} Βρέθηκε επίσης ότι το πάχος των πλάγιων τοιχωμάτων του φάρυγγα, όπως επίσης και ο όγκος της γλώσσας και του συνόλου των μαλακών μορίων της περιοχής, είναι χαρακτηριστικά που κληρονομούνται.²¹⁷ Επιπλέον, κληρονομικές ανωμαλίες που σχετίζονται με τον έλεγχο της αναπνοής μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς στην εμφάνιση ΑΑΥ.^{240,241} Τέλος, στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, που αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα κινδύνου της ΑΑΥ, σημαντικό ρόλο εκτός από το περιβάλλον, παίζει και ο γενετικός παράγοντας.¹⁵⁴

Υποθυρεοειδισμός. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη συσχέτιση της ΑΑΥ με τον υποθυρεοειδισμό. Η υποθυρεοειδική μυοπάθεια, η εναπόθεση πρωτεϊνών και βλεννοπολυσακχαριδών στους ιστούς του ανώτερου αεραγωγού και η ελαττωμένη κεντρική αναπνευστική ώση προς τους αναπνευστικούς μυς αποτελούν μερικούς από τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς.^{8,242-244}

Πολυκυστική νόσος των ωοθηκών. Οι γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες αυξάνουν κατά 17% με 44% την πιθανότητα εμφάνισης AAY στον ύπνο. Η αυξημένη τεστοστερόνη του ορού και η παχυσαρκία αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με την αυξημένη προδιάθεση των γυναικών αυτών για εμφάνιση AAY.²⁴⁵⁻²⁴⁷

Εγκυμοσύνη. Η εγκυμοσύνη σχετίζεται επίσης με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ροχαλητού, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου.²⁴⁸ Αν και ορισμένες από τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την εγκυμοσύνη (άνοδος επιπέδων προγεστερόνης, σπανιότερη ύπτια θέση κατά την κατάκλιση) δρουν προστατευτικά έναντι της εμφάνισης της AAY, η αύξηση του βάρους, η ελάττωση των διαστάσεων του φάρυγγα και οι αλλαγές στη λειτουργία του αναπνευστικού αυξάνουν την προδιάθεση εμφάνισης διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου.^{249,250}

ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ορμονών του γυναικείου φύλου και της AAY. Αναλυτικότερα:

Προγεστερόνη. Η προγεστερόνη αποτελεί ισχυρό ερέθισμα του αναπνευστικού. Η αυξημένη έκκριση της προγεστερόνης εξηγεί τον υπεραερισμό και τη μείωση του CO₂ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά την ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου, οπότε και τα επεισόδια άπνοιας είναι σπανιότερα. Η προγεστερόνη εμποδίζει την κατάρρευση του φάρυγγα και βελτιώνει τη λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού. Έρευνες έδειξαν ότι η προγεστερόνη σχετίζεται θετικά με τη φασική και τονική δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός.²⁵¹ Η πτώση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, η οποία ξεκινά 4 χρόνια πριν την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης,

φτάνει το 20% των επιπέδων των προ-εμμηνοπαυσιακών ορμονών στην εμμηνόπαυση και συνεχίζει τα πρώτα χρόνια μετά από αυτή, εξηγεί σε κάποιο βαθμό το αυξημένο ρίσκο των μετά-εμμηνοπαυσιακών γυναικών.^{191,252,253}

Οιστρογόνα. Παρόμοια με την προγεστερόνη, τα μέγιστα επίπεδα της οιστραδιόλης ανιχνεύονται στην ωχρινική φάση, οπότε τα επεισόδια άπνοιας είναι σπανιότερα.⁸ Η οιστραδιόλη είναι απαραίτητη για την υπερ-ρύθμιση (αύξηση της συγγένειας) των υποδοχέων της προγεστερόνης. Η θεραπεία αναπλήρωσης των οιστρογόνων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΑΥ.⁹

Ανδρογόνα. Η μεγάλη υπεροχή των αντρών έναντι των γυναικών σε σχέση με τον επιπολασμό της ΑΑΥ υποδηλώνει τον ρόλο των ανδρογόνων στη νόσο. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης σε άντρες αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης ή επιδείνωσης της ΑΑΥ. Στις γυναίκες, εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης μεταβάλλει τις διαστάσεις του ανώτερου αεραγωγού και αυξάνει το ρίσκο εμφάνισης ΑΑΥ. Η τεστοστερόνη δεν επηρεάζει τα επίπεδα της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης αλλά θεωρείται ότι υπορυθμίζει τους υποδοχείς των ορμονών αυτών.⁸

Η ΑΑΥ αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα πτώσης των επιπέδων της τεστοστερόνης και μάλιστα μετά τη θεραπεία της τα επίπεδα της τεστοστερόνης βελτιώνονται. Τα αίτια είναι πολλά και περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, τη διαταραχή της ποιότητας του ύπνου που συνοδεύεται από παρατεταμένο σωματικό stress, αποστέρηση και κατακερματισμό του ύπνου καθώς και την υποξία η οποία μειώνει την LH και μεταβάλλει τον κιρκάδιο ρυθμό έκκρισης της τεστοστερόνης. Τέλος η μείωση της τεστοστερόνης μπορεί να είναι μέρος ενός προσαρμοστικού ομοιοστατικού μηχανισμού κατά τον οποίο ο οργανισμός προσπαθεί να βελτιώσει την υπνική άπνοια.⁸

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΑΑΥ σπάνια αναγνωρίζεται από τον ίδιο τον ασθενή και τα συμπτώματα είναι δυνατό να παραμένουν για χρόνια, μέχρις ότου αναφερθούν τελικά από τον/τη σύντροφο. Επιπλέον, πολλές μελέτες έδειξαν ότι το πρόβλημα υποδιαγνώσκεται συχνά και εκτιμάται ότι το 93% των γυναικών και 82% των αντρών με μετρίου και σοβαρού βαθμού ΑΑΥ παραμένουν αδιάγνωστοι.²⁵⁴ Το γεγονός αυτό ενισχύει την ανάγκη αναγνώρισης των συμπτωμάτων και σημείων της ΑΑΥ από τον κλινικό ιατρό.

Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας

Η αφύπνιση κατά τον ύπνο είναι ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΑΑΥ και είναι δυνατό να συνοδεύεται από αίσθημα πνιγμονής. Σπάνια γίνεται συνειδητή (πλήρης αφύπνιση) οπότε αναγνωρίζεται μόνο ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (μερική αφύπνιση).

Οι ασθενείς με ΑΑΥ συχνά αιτιώνται αϋπνία και ειδικότερα δυσκολεύονται να κοιμηθούν, αφυπνίζονται συχνά και ξυπνούν νωρίς το πρωί χωρίς να μπορούν να ξανακοιμηθούν. Αποτέλεσμα είναι η χρόνια κόπωση η ατονία και η ημερήσια υπνηλία.²⁵⁵ Οι ασθενείς που εκτός από ΑΑΥ υποφέρουν και από αϋπνία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ημερήσια υπνηλία, διαταραχή της διάθεσης και των νευρογνωστικών λειτουργιών όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες, η προσοχή και η μνήμη σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΑΑΥ.²⁵⁵⁻²⁵⁷

Η ρογχώδης αναπνοή (ροχαλητό), η οποίο υποδηλώνει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού, αποτελεί ένα σταθερό σύμπτωμα στους ασθενείς με ΑΑΥ. Η Sleep Heart Health Study μάλιστα, έδειξε ότι σχετίζεται με την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανεξάρτητα από τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας.²⁵⁸ Βέβαια,

υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ασθενών όπου το ροχαλητό δεν περιλαμβάνεται στην κλινική τους εικόνα και ως εκ τούτου δεν είναι επαρκές στη διάγνωση της ΑΑΥ.²⁵⁹

Άλλα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας περιλαμβάνουν τη νυκτουρία και την ξηρότητα του στόματος κατά την έγερση.

Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας

Η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα των ασθενών με ΑΑΥ και αφορά στην υποκειμενική αίσθηση του ασθενούς, ότι έχει μεγάλη ανάγκη να κοιμηθεί σε ακατάλληλο χρόνο και τόπο. Σε σοβαρές περιπτώσεις, ο ύπνος μπορεί να επέλθει κατά τη διάρκεια ενός γεύματος, μίας συζήτησης, ενός περιπάτου καθώς και κατά την οδήγηση, επηρεάζοντας σε μεγάλο βαθμό τις καθημερινές ασχολίες του ατόμου.²⁶⁰ Ειδικότερα, τα αποτελέσματα της Wisconsin Sleep Cohort Study έδειξαν ότι περίπου το 23% των γυναικών και το 16% των αντρών με AHI score ≥ 5 , είχαν υπερβολική υπνηλία τουλάχιστον δύο ημέρες την εβδομάδα, ποσοστό υψηλότερο σε σχέση με αυτά των γυναικών και αντρών που δεν ροχάλιζαν και είχαν AHI score ≤ 5 , όπου το ποσοστό έφτανε το 10% και 3% αντίστοιχα.⁴ Η υπνηλία σχετίζεται τόσο με τη βαρύτητα της νόσου (AHI score) όσο και με το ροχαλητό. Η συσχέτιση αυτή είναι παρόμοια για όλες τις ηλικίες και ανεξάρτητη του φύλου και του BMI score. Η θεραπεία της ΑΑΥ βελτιώνει σημαντικά και το σύμπτωμα της υπνηλίας.^{261,262} Ο κατακερματισμός του ύπνου (sleep fragmentation) πιστεύεται ότι ευθύνεται για την υπερβολική υπνηλία, αν και μερικές μελέτες δεν συμφωνούν με αυτό, καταδεικνύοντας την πολυπλοκότητα της παθογένειας της νόσου.²⁶³⁻²⁶⁵ Έχει βρεθεί, επίσης ότι η αύξηση των κυτταροκινών (μεσολαβητές φλεγμονής) και ιδιαίτερα της TNF α και της IL-6 είναι δυνατό να σχετίζονται με την ημερήσια υπνηλία στους ασθενείς με ΑΑΥ.²⁶⁶

Εξίσου σημαντικό και συχνό σύμπτωμα με την υπνηλία είναι αυτό της εύκολης κόπωσης (ψυχικής και σωματικής) καθώς και της αίσθησης της μειωμένης ενέργειας.^{267,268} Κάποιες φορές, μάλιστα αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα σε σχέση με την υπνηλία, γεγονός που συναντάται πιο συχνά στις γυναίκες.²⁶⁹ Φάνηκε, επίσης, ότι η κόπωση σχετίζεται με την εμφάνιση καθώς και τη βαρύτητα της κατάθλιψης.²⁷⁰

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η ΑΑΥ επηρεάζει αρνητικά τις νευρογνωστικές λειτουργίες των ασθενών. Ειδικότερα, είναι δυνατό να υπάρχει διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών όπως ο συντονισμός της συμπεριφοράς, η αναστολή απόκρισης και η οργάνωση των πληροφοριών. Επηρεάζεται ακόμα η ικανότητα συγκέντρωσης, η κρίση, η προσοχή και η μνήμη αν και τα αποτελέσματα μερικών ερευνών είναι αντικρουόμενα κυρίως για το θέμα της έκπτωσης της μνήμης.²⁷¹⁻²⁷⁵

Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν τις πρωινές κεφαλαλγίες, την ξηροστομία, την αδυναμία κατά τη διάρκεια της ημέρας, την κατάθλιψη και τη ΣΔ τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες..^{10-14,22-25,276,277}

Επιπτώσεις της ΑΑΥ στην καθημερινή ζωή

Η ΑΑΥ όταν παραμένει αδιάγνωστη και συνεπώς χωρίς θεραπεία, επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών όπως συμβαίνει και σε άλλα χρόνια νοσήματα μέτριας σοβαρότητας.^{278,279}

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΑΑΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμπλοκής σε τροχαίο ατύχημα με αυτοκίνητο ή δίκυκλο και μάλιστα το ρίσκο των ατυχημάτων αυτών σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.²⁸⁰⁻²⁸³ Μία σχετικά πρόσφατη μετά-ανάλυση έδειξε χαρακτηριστικά ότι εάν υποθέσει κανείς ότι το ρίσκο που έχει ένας άνθρωπο χωρίς ΑΑΥ είναι 0.08 ατυχήματα ανά άτομο/χρόνο τότε το αντίστοιχο ρίσκο για κάποιον που πάσχει από ΑΑΥ υπολογίζεται σε 0.19 (95% CI: 0.10 to 0.39) συμβάντα ανά άτομο/χρόνο. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν

περισσότερο με το αυξημένο ρίσκο τροχαίων ατυχημάτων ήταν το BMI, η βαρύτητα της AAY (AHI score), η υποξυγοναιμία και η ημερήσια υπνηλία.²⁸⁴ Η θεραπεία των ασθενών αυτών με CPAP μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο τροχαίου ατυχήματος και μάλιστα σε σύντομο χρονικό διάστημα αφού η υπνηλία βελτιώνεται μέσα σε μόλις μία ημέρα.²⁸³⁻²⁸⁵

Μεγάλη είναι και η συσχέτιση των ασθενών αυτών με τα ατυχήματα στον χώρο της εργασίας. Μία έρευνα έδειξε ότι ασθενείς με AAY είχαν κάποιο εργατικό ατύχημα δύο με τρεις φορές συχνότερα σε σχέση με φυσιολογικούς εργαζόμενους.⁹

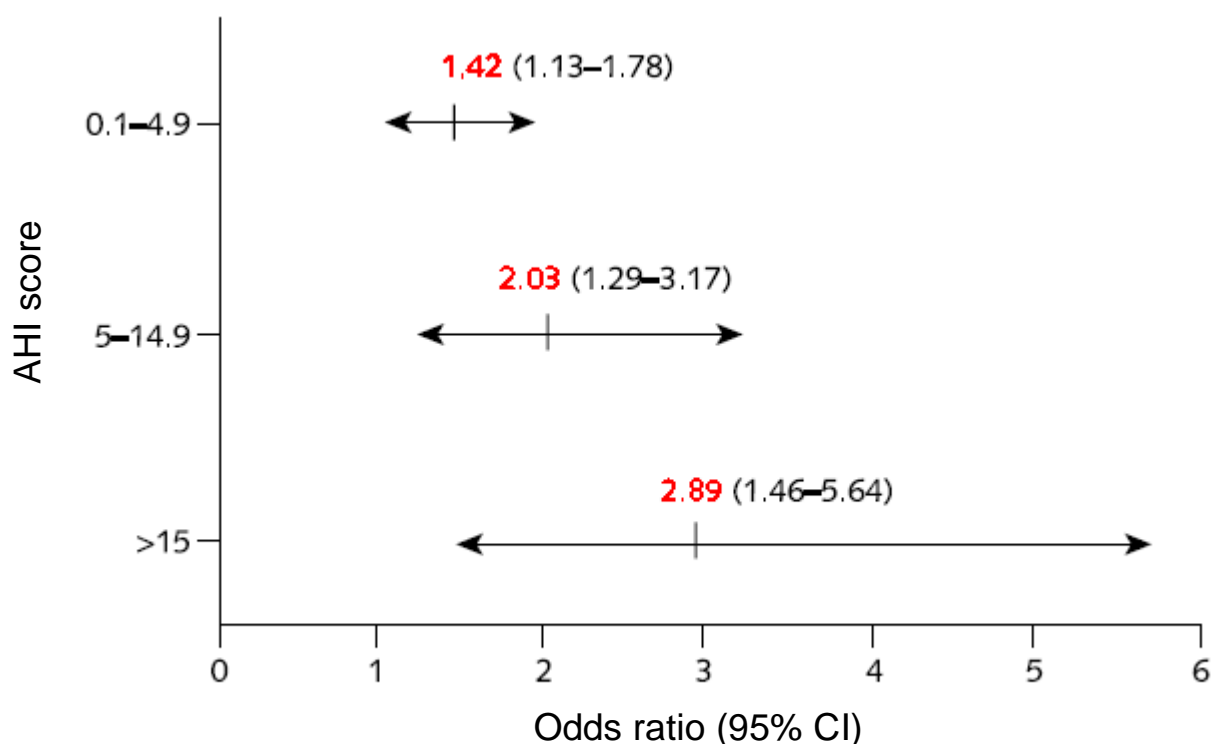
Επιπτώσεις της AAY στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια της non-REM φάσης του ύπνου, η μεταβολική δραστηριότητα, η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός ελαττώνονται ενώ η δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού αυξάνει. Παρά την παροδική διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και την διαλείπουσα αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού στη REM φάση του ύπνου, συνολικά η μέση τιμή των παραμέτρων αυτών διατηρείται χαμηλότερα συγκριτικά με τα επίπεδα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο ύπνος, κατά συνέπεια χαρακτηρίζεται από μία κατάσταση καρδιαγγειακής ηρεμίας. Η ηρεμία αυτή διαταράσσεται ποικιλοτρόπως από την AAY, με αρκετές και σοβαρές συνέπειες για την υγεία των ασθενών.

- Αρτηριακή υπέρταση. Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η AAY αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία ή άλλους γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου.^{6,286} Είναι χαρακτηριστικά τα αποτελέσματα της Wisconsin Sleep Cohort Study σύμφωνα με τα οποία, ασθενείς με πολύ μικρού βαθμού AAY (AHI score κυμαινόμενο από 0.1 σε 4.9) που ήταν αρχικά νορμοτασικοί, είχαν 42% περισσότερες

πιθανότητες να εμφανίσουν υπέρταση μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης.²⁸⁷ Διατυπώθηκε έτσι για πρώτη φορά ότι η AAY αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων ακόμα και για την ήπια AAY- Adjusted Odds Ratio [AOR]: 2, Διάγραμμα ΣΤ).²⁸⁷ Τα συχνά επεισόδια υποξίας τη νύχτα, οι αφυπνίσεις και οι μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης είναι πιθανό να οδηγούν σε μόνιμη άνοδο της αρτηριακής πίεσης μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών όπως η χρόνια αύξηση του συμπαθητικού τόνου, οι αλλαγές στη λειτουργία των τασεοϋποδοχέων των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου αλλά και η καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.²⁸⁸⁻²⁹¹ Η θεραπεία με τη χρήση CPAP βελτίωσε την αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με AAY αν και τα αποτελέσματα αρκετών μελετών παραμένουν αντικρουόμενα αναφορικά με το βαθμό της βελτίωσης.²⁹²⁻²⁹⁶ Οι περισσότερες και πιο πρόσφατες έρευνες επιβεβαιώνουν την μικρή αλλά αξιοσημείωτη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση της CPAP θεραπείας.²⁹⁷⁻²⁹⁹

Διάγραμμα ΣΤ. ΑΑΥ και πιθανότητα για αρτηριακή υπέρταση υπέρταση



- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων. Η διαλείπουσα υποξυγοναιμία και η επαναοξυγόνωση που ακολουθεί μετά το απνοϊκό επεισόδιο προκαλούν οξειδωτικό stress και κατά συνέπεια παράγονται δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS).^{300,301} Οι ROS ελαττώνουν τα επίπεδα του NO και έτσι διαταράσσεται η αγγειοδιασταλτική τους δράση στο ενδοθήλιο το οποίο παύει να ανταποκρίνεται και να προσαρμόζεται στις αλλαγές της κυκλοφορίας και ρευστότητας του αίματος.³⁰²⁻³⁰⁴ Ολονύκτια θεραπεία με CPAP αυξάνει τα επίπεδα του NO.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Το οξειδωτικό stress ευθύνεται επίσης για την αύξηση των επιπέδων ενδοθηλίνης, που είναι μία ισχυρή και μακράς διάρκειας αγγειοσυσπαστική ουσία.³⁰⁷ Η θεραπεία με CPAP αντιρροπεί τη διαταραχή των επιπέδων της ενδοθηλίνης.³⁰⁸ Επιπλέον, οι ROS ενεργοποιούν μεταγραφικούς πυρηνικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων και τον μεταγραφικό παράγοντα kappa B (NF-κB: Nuclear Factor-kappa B) ο οποίος διαδραματίζει

σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανοσοαπόκρισης. Ο NF-κB, ειδικότερα, πυροδοτεί τη διαδικασία της φλεγμονώδους απάντησης με την παραγωγή κυτταροκινών όπως ο Ιστικός Παράγοντας Νέκρωσης (TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α), οι ιντερλευκίνες 6 και 8 (IL-6, IL-8), η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) καθώς και μόρια προσκόλλησης όπως η σελεκτίνη E και το CD15.³⁰⁹⁻³¹² Το αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης είναι η βλάβη του ενδοθηλίου και η αθηρογένεση.³¹³ Πρόσφατα, ο Mehra και οι συνεργάτες του, βρήκαν ότι τόσο το ινωδογόνο όσο και ο αναστολέας 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1) αυξάνονται στους ασθενείς με AAY, ακόμα και σε αυτούς με ήπιας βαρύτητας νόσο (AHI<15).³¹⁴ Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει και ενισχύει την ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην AAY και την αθηροσκλήρυνση.^{313,315-}

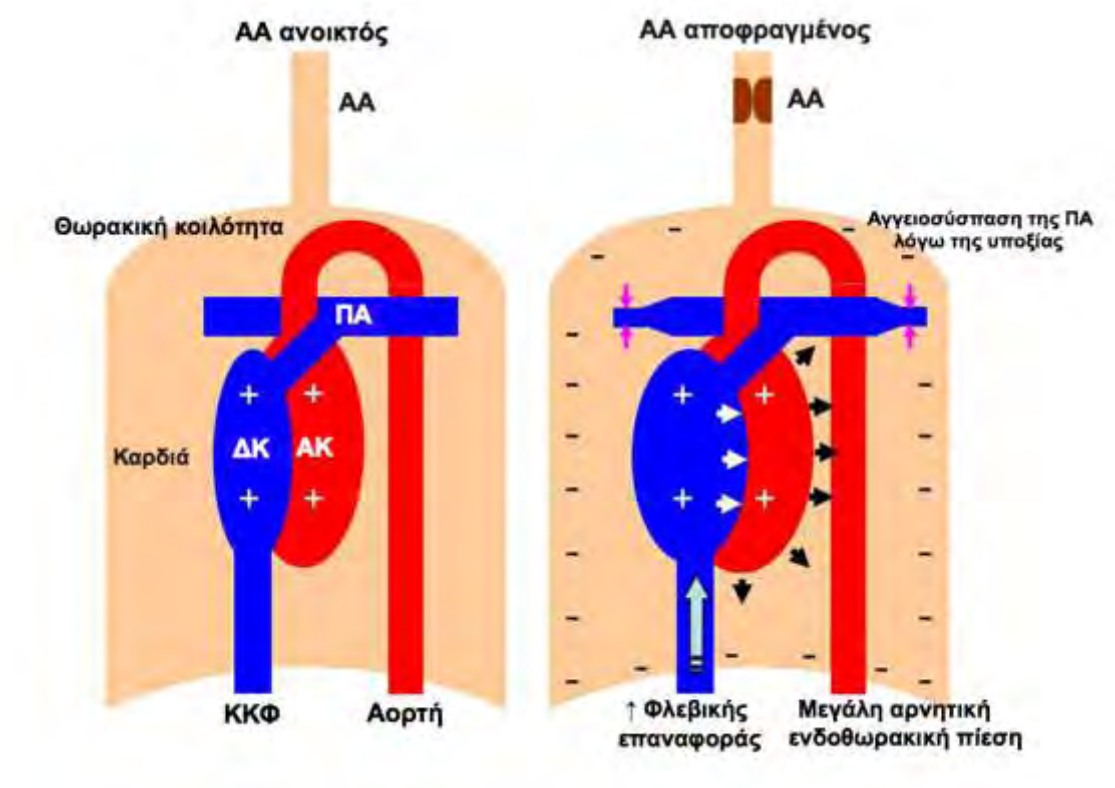
317

- Αρρυθμίες. Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού AAY έχουν τρεις με τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή διδυμία και τριδυμία.^{318,319} Παρόμοια, μία μελέτη όπου οι ασθενείς με AAY παρακολούθηθηκαν με 24ωρη καταγραφή του ρυθμού, έδειξε ότι το 3% των ασθενών έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή, ποσοστό αρκετά μεγαλύτερο από αυτό που εκτιμάται στον γενικό πληθυσμό.³²⁰ Η αύξηση της καρδιακής διατοίχωματικής πίεσης (διαφορά μεταξύ ενδοκαρδιακής και ενδοθωρακικής πίεσης-cardiac transmural pressure, PTM) κατά τη διάρκεια των απνοιών, προκαλεί διάταση του δεξιού κόλπου και της πνευμονικής φλέβας και πιθανώς ευθύνεται για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.³²¹ Άλλα πιθανά αίτια περιλαμβάνουν την αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, τα επεισόδια υπέρτασης, την υπερκαπνία και την υποξυγοναιμία, την οξέωση και τη συστηματική φλεγμονή. Η θεραπεία της AAY μειώνει τα επεισόδια των ταχυαρρυθμιών, ενώ τα ποσοστά της υποτροπής της

κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιοανάταξη είναι σημαντικά μικρότερα σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία με CPAP.³²²

- Καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά τη διάρκεια των απνοιών, η αυξημένη καρδιακή διατοίχωματική πίεση στην αριστερή κοιλία προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου.³²³ Παράλληλα αυξάνεται η φλεβική επαναφορά με αποτέλεσμα την αύξηση του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας ενώ η αγγειοσύσπαση της πνευμονικής αρτηρίας, λόγω της υποξίας, οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση και στην αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας.³²⁴ Έτσι, διατείνεται η δεξιά κοιλία και μετατοπίζεται, στη φάση της διαστολής, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς τα αριστερά γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την πλήρωση της αριστερής κοιλίας.³²⁵ Ο συνδυασμός του αυξημένου μεταφορτίου και του ελαττωμένου προφορτίου της αριστερής κοιλίας προκαλεί μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής.^{326,327} Επιπλέον, η ενισχυμένη δράση του συμπαθητικού αυξάνει την καρδιακή συχνότητα που σε συνδυασμό με την αυξημένη καρδιακή διατοίχωματική πίεση στην αριστερή κοιλία αυξάνουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου για οξυγόνο.^{323,328,329} Από την άλλη μεριά, κατά τη διάρκεια των απνοιών η παροχή του οξυγόνου είναι μειωμένη. Η κατάσταση αυτή προδιαθέτει στην εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αρρυθμιών καθώς και σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου τόσο στη φάση της συστολής όσο και κατά τη διαστολή.^{330,331} Μακροπρόθεσμα, είναι δυνατό να έχουμε καρδιακή αναδιαμόρφωση (cardiac remodeling), υπερτροφία και τελικά, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας.³³² (Εικόνα Α) Η θεραπεία της ΑΑΥ με CPAP, φάνηκε να βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς με συστολική ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ενώ η ελάττωση της διέγερσης του συμπαθητικού βελτίωσε την ευερεθιστότητα της αριστερής κοιλίας και τις αρρυθμίες.^{323,333,334}

Εικόνα Α. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός συσχέτισης της ΑΑΥ με τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας



ερμηνεία συντομεύσεων: ΑΑ= Ανώτερος αεραγωγός, ΠΑ=Πνευμονική αρτηρία, ΔΚ=Δεξιά κοιλία, ΑΚ=Αριστερή κοιλία, +=Θετική ενδοκαρδιακή πίεση, -=Αρνητική ενδοθωρακική πίεση

- Μεταβολική απορρύθμιση. Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΑΑΥ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{335,336} Η Sleep Heart Health Study ενδεικτικά έδειξε ότι η πιθανότητα εμφάνισης παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη αυξήθηκε από 9.3% στους ασθενείς με AHI score \leq 5 σε 15% σε αυτούς με AHI score \geq 15.³³⁷ Πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την υποξαιμία, τον κατακερματισμό και τη στέρηση του ύπνου, την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού (αυξάνουν τα επίπεδα των κατεχολαμινών), την ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία και τέλος, την απορύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης.³³⁸ Η θεραπεία με CPAP βελτιώνει την υπεργλυκαιμία αν και η επίδραση αυτή φαίνεται να εξασθενεί με την αύξηση του βάρους.^{339,340}

Η ρύθμιση της λεπτίνης φαίνεται ότι επηρεάζεται στους ασθενείς με AAY. Η λεπτίνη είναι ένα πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου Ob και είναι ανάλογη του συνολικού πάχους στον οργανισμό. Η υπερλεπτιναιμία στους ασθενείς με AAY αντανακλά στην αυξημένη αντίσταση των ιστών-στόχων έναντι της δράσης που έχει η λεπτίνη στη μείωση του σωματικού βάρους.³⁴¹ Γενετικοί παράγοντες είναι πιθανό επίσης να συμβάλλουν στα υψηλά επίπεδα λεπτίνης στους ασθενείς με AAY.³⁴²

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μία πλειάδα διαταραχών και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η AAY σχετίζεται με τρία από τα πέντε βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου που είναι η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress/συστηματική φλεγμονή. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με AAY έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου.^{343,344} Ωστόσο κάποια χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου όπως η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, σχετίζονται με την εμφάνιση της AAY και ως εκ τούτου δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η AAY συνιστά, τελικά, μία μεταβολική διαταραχή και μέρος του μεταβολικού συνδρόμου ή αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του.³⁴⁵

- Αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με AAY βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{164,230} Ενδεικτικά η Sleep Heart Health Study έδειξε ότι οι ασθενείς με AHI score \geq 11 είχαν 42% περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) συγκριτικά με τους ασθενείς με AHI score \leq 1.3, ανεξάρτητα από άλλους καρδιαγγειακούς

παράγοντες κινδύνου.³⁴⁶ Τα αποτελέσματα μίας αρκετά μεγάλης, προοπτικής μελέτης που διήρκεσε 10 χρόνια, έδειξε ότι σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ (ΑΗΙ score \geq 30) που παρέμεναν χωρίς θεραπεία, αυξήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης θανατηφόρου ή όχι καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά 2.87 και 3.17 φορές αντίστοιχα.³⁴⁷ Αξιοσημείωτο είναι, τέλος, το αποτέλεσμα μίας έρευνας που έδειξε ότι οι ασθενείς με ΑΑΥ έχουν αυξημένες πιθανότητες να υποστούν αιφνίδιο θάνατο στον ύπνο (από τα μεσάνυχτα μέχρι τις έξι το πρωί) συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.³⁴⁸

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Η διάγνωση της ΑΑΥ βασίζεται στην αναγνώριση των κλινικών χαρακτηριστικών της ΑΑΥ σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα εξετάσεων, με τη βοήθεια των οποίων γίνεται η αντικειμενική εκτίμηση του προβλήματος. Αναλυτικότερα, η διαγνωστική προσέγγιση έχει ως ακολούθως:

Ιστορικό. Η κλινική εκτίμηση του ασθενούς παρέχει σημαντικά στοιχεία στη διάγνωση της ΑΑΥ, παρότι οι περισσότερες αναφορές μειώνουν την αξία των κλινικών χαρακτηριστικών όταν η εξέταση περιορίζεται σε αυτά.³⁴⁹⁻³⁵³ Πράγματι, συμπτώματα χαρακτηριστικά της νόσου όπως το ροχαλητό και η υπνηλία, είναι δυνατό να οφείλονται σε διαφορετικά αίτια. Έτσι το ροχαλητό, που είναι ένα κοινό σύμπτωμα θα μπορούσε να συνδυαστεί με την υπνηλία που προκαλείται από τις κακές συνήθειες του τρόπου ζωής ή από άλλα προβλήματα υγείας του ασθενούς που διαταράσσουν την ποιότητα του ύπνου. Από την άλλη μεριά, η διάγνωση της ΑΑΥ δεν στηρίζεται αποκλειστικά στα αντικειμενικά ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης αλλά βασίζεται εξίσου, στα σχετικά κλινικά χαρακτηριστικά.³⁵⁴

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, απαραίτητη κρίνεται η παρουσία του συντρόφου ο οποίος παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά όχι μόνο με τα απνοϊκά

επεισόδια αλλά και με τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως η υπνηλία και η έκπτωση των νευρογνωστικών λειτουργιών. Έχει φανεί ότι οι ασθενείς με ΑΑΥ συχνά υποβαθμίζουν τα συμπτώματα τους. Αυτό οφείλεται πιθανότατα λόγω της γενικότερης άρνηση τους σε σχέση με το πρόβλημα τους, λόγω της επηρεασμένης κρίσης ή τέλος, επειδή έχουν συνηθίσει τα παραπάνω συμπτώματα.³⁵⁴

Κατά τη λήψη του ιστορικού πρέπει να αντληθούν πληροφορίες που αφορούν το ροχαλητό, τα απνοϊκά επεισόδια και την αφύπνιση κατά τον ύπνο, την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, την εύκολη κόπωση, την ελάττωση της μνήμης, τη μειωμένη αποδοτικότητα στην εργασία, τις πρωινές κεφαλαλγίες και την κατάθλιψη.³⁴⁰⁻³⁵¹

Χρήσιμα στοιχεία που βοηθούν στην πρόγνωση της νόσου παρέχονται με τη χρήση ερωτηματολογίων που απαντώνται από τον ασθενή.³⁵⁵⁻³⁵⁸ Σε αυτά περιλαμβάνονται το Berlin Questionnaire, το Multivariable Apnea Prediction Index καθώς και το Epworth Sleepiness Scale (ESS) με το οποίο γίνεται η εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας.³⁵⁵⁻³⁵⁸ Αναφορικά με τα δύο πρώτα ερωτηματολόγια, παρότι αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στον τομέα της έρευνας και στον προσυμπτωματικό έλεγχο του πληθυσμού (screening), δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αποδεικνύουν τη συμβολή τους στην ορθότητα της διάγνωσης.³⁵⁹

Φυσική εξέταση. Αρχικά εκτιμάται η παχυσαρκία με τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI). Εκτιμάται επίσης η περιφέρεια του λαιμού που αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ΑΑΥ. Ασθενείς με περιφέρεια λαιμού μικρότερη από 37cm ή μεγαλύτερη από 48cm έχουν, αντίστοιχα, μικρό και μεγάλο ρίσκο εμφάνισης ΑΑΥ.^{231,350} Ακολούθως, ο ασθενής ελέγχεται για την ύπαρξη κρανίο-προσωπικών ανωμαλιών όπως μικρογναθία, οπισθογναθία, μακρογλωσσία και υπερτροφία των αμυγδαλών. Παρόλα αυτά, το πιο κοινό εύρημα

της φυσικής εξέτασης στους ασθενείς με AAY είναι μία μη ειδική στένωση του ανώτερου αεραγωγού, στην περιοχή του οροφάρυγγα, με ή χωρίς την αύξηση των μαλακών ιστών.³⁶⁰ Η εξέταση ολοκληρώνεται με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης η οποία αποδεδειγμένα σχετίζεται με την AAY.^{286,287,306} Ασθενείς με υπέρταση και συμπτωματολογία της AAY έχουν αρκετές πιθανότητες να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Το ρίσκο της διάγνωσης της AAY αυξάνει ακόμα περισσότερο στους ασθενείς με υπέρταση ανθεκτική στη χορήγηση αντι-υπερτασικών.³⁶¹

Εξετάσεις που παρέχουν αντικειμενικά στοιχεία σχετικά με την AAY

Πολυκαταγραφική μελέτη. Η Πολυκαταγραφική μελέτη αποτελεί τη μέθοδο εκλογής στη διάγνωση της AAY. Παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη σταδιοποίηση του ύπνου, τον τύπο της αναπνοής, τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο καθώς επίσης και για τον καρδιακό ρυθμό, τη θέση του σώματος και τις κινήσεις των ποδιών.³⁶² Απαιτείται η ολονύκτια παραμονή στο εργαστήριο ύπνου καθώς και η παρουσία εξειδικευμένου προσωπικού. Το γεγονός αυτό συμβάλλει και στη μεγάλη λίστα αναμονής που παρατηρείται στα εργαστήρια ύπνου παγκοσμίως.³⁶³ Η πολυκαταγραφική μελέτη περιλαμβάνει δώδεκα τουλάχιστον απαγωγές καταγραφής: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) του υπογενειδίου μυός, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), τον κορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης με τη χρήση παλμικών οξύμετρων, τη ροή αέρα στη μύτη και το στόμα (με τη βοήθεια ανιχνευτών-θερμιστόρων που ανιχνεύουν τη διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του εισπνεόμενου και εκπνεόμενου αέρα), το ροχαλητό με τη χρήση μικροφώνου, τη θέση του σώματος καθώς και τις αναπνευστικές κινήσεις.³⁶² Η εξέταση διαρκεί τουλάχιστον έξι ώρες, αν και σε προφανείς περιπτώσεις AAY είναι δυνατό να διακοπεί η μελέτη νωρίτερα και να

ακολουθήσει η πολυκαταγραφική μελέτη τιτλοποίησης της θεραπευτικής πίεσης (split-night study). Η εξάωρη διάρκεια της εξέτασης επιτρέπει την καταγραφή καταστάσεων που μπορεί να μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του ύπνου όπως τα στάδια του ύπνου, η θέση του σώματος, η συχνότητα των απνοιών/υποπνοιών και οι κινήσεις των ποδιών. Ειδικότερα, στις ηπίου βαθμού ΑΑΥ, είναι δυνατό να υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στην καταγραφή του ΑΗΙ και αυτό να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα που φτάνει το 50%, όταν χρησιμοποιείται το όριο των 5 απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα για τη διάγνωση της νόσου.³⁶⁴ Επίσης, μπορεί να ποικίλλει η διάρκεια που ο ασθενής κοιμάται σε ύπτια θέση οπότε και ο δείκτης ΑΗΙ είναι μεγαλύτερος.³⁶⁵ Τέλος, άλλες παράμετροι που μπορεί να διαφοροποιήσουν τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης από νύχτα σε νύχτα είναι η προηγούμενη κατανάλωση αλκοόλ ή φαρμάκων, όπως επίσης και η μεταβλητότητα στα στάδια του ύπνου, ιδιαίτερα της REM φάσης.³⁶⁰

Ο μεγάλος αριθμός ασθενών που επισκέπτεται το ιατρείο ύπνου έχει δημιουργήσει την ανάγκη χρησιμοποίησης πιο απλοποιημένων μελετών στα πλαίσια διάγνωσης της ΑΑΥ. Αυτές περιλαμβάνουν τις ακόλουθες:

Φορητά μηχανήματα καταγραφής στο σπίτι. Παρότι είναι προφανές ότι οι ασθενείς προτιμούν αυτή τη μέθοδο εξέτασης, μία μελέτη έδειξε ότι τελικά προτιμούν το εργαστήριο ύπνου.³⁶⁶ Η μελέτη ύπνου στο σπίτι έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται η παρουσία εξειδικευμένου προσωπικού και το κόστος είναι μικρότερο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι γενικά υπάρχει συμφωνία στα αποτελέσματα που παρέχει η μελέτη ύπνου στο εργαστήριο και στο σπίτι με το κόστος να είναι πολύ μικρότερο στη δεύτερη περίπτωση.³⁶⁷⁻³⁷¹ Τα κριτήρια που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή μεταξύ των δύο μεθόδων μελέτης είναι το κόστος της κάθε εξέτασης και ο δείκτης κλινικής υποψίας σχετικά με την ΑΑΥ. Όταν οι

πόροι είναι περιορισμένοι, οι ασθενείς με μικρή ή μεγάλη κλινική υποψία για ΑΑΥ μπορούν να υποβληθούν πρώτα σε εξέταση μελέτης ύπνου στο σπίτι. Οι ασθενείς με ενδιάμεσου βαθμού κλινική υποψία ή εκείνοι με μη τυπική εκδήλωση των συμπτωμάτων της ΑΑΥ, είναι προτιμότερο να υποβάλλονται από την πρώτη στιγμή σε πολυκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο.³⁵⁴

Οξυμετρία. Ένας από τους πιο απλούς τρόπους να εκτιμηθεί ένας ασθενής με υποψία ΑΑΥ είναι η συνεχής καταγραφή του κορεσμού του οξυγόνου, κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στις σοβαρές περιπτώσεις ΑΑΥ, η μέθοδος αυτή είναι συχνά επαρκής λόγω του χαρακτηριστικού προτύπου των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων αποκορεσμού του οξυγόνου. Έχει το πλεονέκτημα ότι οι συσκευές που χρησιμοποιούνται είναι φορητές. Η αποτελεσματικότητά τους έχει εκτιμηθεί από πολλές μελέτες.³⁷²⁻³⁷⁴ Παρά το ότι ο αποκορεσμός του οξυγόνου χαρακτηρίζει την ΑΑΥ, είναι δυνατό να μην συνοδεύει τα επεισόδια υπόπνοιας, όπως επίσης να επηρεάζεται λίγο ή και καθόλου στους μη παχύσαρκους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η οξυμετρία είναι ελάχιστα βοηθητική στη διάγνωση του ήπιου βαθμού ΑΑΥ. Η ευαισθησία της μεθόδου ποικίλλει από 31% έως 98% ενώ η ειδικότητα από 41% έως 100%.³⁷⁵ Το μεγάλο εύρος των παραπάνω αποτελεσμάτων αντανακλά στη μεγάλη ανομοιομορφία των ασθενών σε σχέση με τη βαρύτητα της ΑΑΥ καθώς και στη χρήση παλμικών οξυμέτρων κακής ποιότητας στα οποία ο μέγιστος χρόνος μέσου όρου σήματος φτάνει τα 30 δευτερόλεπτα. Συνεπώς, η πλειοψηφία των ασθενών με ήπιου και μέτριου βαθμού ΑΑΥ, είναι απαραίτητο να μελετηθούν με πιο λεπτομερείς μεθόδους διάγνωσης.³⁷⁶

Κριτήρια διάγνωσης της ΑΑΥ. Λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα υποκειμενικά όσο και τα αντικειμενικά ευρήματα της εξέτασης του ασθενούς, η Αμερικάνικη Ακαδημία

της Ιατρικής του Ύπνου (AASM) θέσπισε τα ακόλουθα χρήσιμα κριτήρια για τη διάγνωση της AAY.¹⁵⁸

Ο ασθενής πρέπει να πληρεί το κριτήριο Γ και το κριτήριο Α ή Β για να τεθεί η διάγνωση της AAY.

Α. Υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια.

Β. Δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα που επίσης, δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια:

- Αίσθημα πνιγμονής ή ασφυξίας
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια αφυπνίσεων
- Αίσθηση μη αναζωογονητικού ύπνου
- Κόπωση
- Μείωση συγκέντρωσης

Γ. Πέντε ή περισσότερα επεισόδια άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα, όπως προκύπτει από την πολυκαταγραφική μελέτη.

Η προτεινόμενη διαβάθμιση της σοβαρότητας της AAY έχει ως εξής:

- Ήπια AAY: 5-15 άπνοιες/υπόπνοιες την ώρα
- Μέτρια AAY: 15-30 άπνοιες/υπόπνοιες την ώρα
- Σοβαρή AAY: >30 άπνοιες/υπόπνοιες την ώρα

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Α) Συντηρητική θεραπεία. Γενικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από το αν εφαρμόζονται ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- Μείωση σωματικού βάρους. Έχει φανεί ότι η μείωση του βάρους προκαλεί μείωση των επεισοδίων απνοιών και ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΑΑΥ.^{179,377}

- Αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ και ηρεμιστικών ή άλλων κατασταλτικών φαρμάκων τα οποία προκαλούν ή επιδεινώνουν την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.^{218,378}

- Αποφυγή ύπτιας θέσης ύπνου. Είναι γνωστό ότι η γλώσσα μπορεί να μετακινηθεί προς τα πίσω και να μειώσει το εύρος του φάρυγγα στην ύπτια θέση. Έτσι συνιστάται η πλάγια ή κοιλιακή θέση ύπνου κάτι που επιτυγχάνεται πολλές φορές με τη χρήση βοηθημάτων ώστε να διατηρείται η ορθή θέση καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας.³⁷⁷

B) Συσκευές χορήγησης θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (Continuous positive airway pressure-CPAP). Πρόκειται για τη θεραπεία εκλογής αναφορικά με την ΑΑΥ, παρέχοντας τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Η CPAP θεραπεία, στηρίζει τη λειτουργία της στη συνεχή διοχέτευση αυξημένης (σε σχέση με την ατμοσφαιρική) πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό, εμποδίζοντας έτσι την κατάρριψη και άρα την απόφραξη των μαλακών ιστών του, δρώντας, κατά μία έννοια, ως ένας νάρθηκας από αέρα. Ο τόνος των μυών, μετά την εφαρμογή της θεραπείας παραμένει ο ίδιος ή και μειώνεται.³⁷⁹ Η CPAP θεραπεία οδηγεί στην αύξηση των διαστάσεων και του όγκου του ανώτερου αεραγωγού.^{379,380}

Ένας δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο φαίνεται ότι δρα η CPAP θεραπεία είναι η αύξηση του πνευμονικού όγκου, γεγονός που οδηγεί στην έλξη της τραχείας προς τα κάτω και κατ' επέκταση στη διάταση των δομών του ανώτερου αεραγωγού και την αύξηση του μεγέθους του.³⁸¹ Η εφαρμογή της θετικής πίεσης γίνεται είτε με τη χρήση ρινικής μάσκας (nCPAP) ή εναλλακτικά μέσω στοματορρινικής μάσκας. Για την

εφαρμογή της θεραπείας είναι απαραίτητη η διενέργεια μίας δεύτερης μελέτης ύπνου όπου γίνεται η τιτλοποίηση της θεραπευτικής πίεσης.

Εκτός της CPAP θεραπείας όπου η πίεση παροχής του αέρα, τόσο κατά την εισπνοή όσο και κατά την εκπνοή, είναι συνεχής και προκαθορισμένη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά η BiPAP θεραπεία (Bilevel Positive Airway Pressure). Στην περίπτωση αυτή, η παροχή του αέρα είναι μεταβλητή/διφασική, δηλαδή είναι μεγαλύτερη στη φάση της εισπνοής (IPAP) και μικρότερη στη φάση της εκπνοής (EPAP). Η θεραπεία με BiPAP χρησιμοποιείται συνήθως όταν η χρήση της CPAP δεν γίνεται ανεκτή από τον ασθενή λόγω δυσκολιών κατά την εκπνοή. Ως εκ τούτου, ενδείκνυται συνήθως στους ασθενείς που χρειάζονται υψηλή θετική πίεση για την αντιμετώπιση της ΑΑΥ.³⁸²⁻³⁸⁵ Ένας άλλος τύπος συσκευής είναι αυτορυθμιζόμενη χορήγησης θετικής πίεσης (Auto-adjustable Positive Airway Pressure APAP). Με τη συσκευή αυτή προσδιορίζεται αυτόματα η θεραπευτική πίεση και με τη συνεχή αυτορύθμιση χορηγείται η μικρότερη δυνατή και αποτελεσματική πίεση σε όλα τα στάδια του ύπνου και σε διαφορετικές θέσεις σώματος.³⁸⁶⁻³⁸⁸ Οι συσκευές αυτές γίνονται καλύτερα ανεκτές από τον ασθενή και στοχεύουν στην καλύτερη συμμόρφωση της μακροχρόνιας θεραπείας.

Ενδείξεις χρήσης CPAP θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς με μέτριου ή σοβαρού βαθμού ΑΑΥ (AHI score >15), απαιτείται να λαμβάνουν CPAP θεραπεία ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων. Αναφορικά με τους ασθενείς που έχουν AHI score μεγαλύτερο από 5 και μικρότερο από 15, η χρήση CPAP θεραπείας δικαιολογείται όταν συνυπάρχουν συμπτώματα (π.χ. υπερβολική υπνηλία την ημέρα, αϋπνία, διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών, διαταραχές διάθεσης) ή συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως η αρτηριακή υπέρταση και το ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων.³⁸⁹⁻³⁹¹

Τα οφέλη της CPAP θεραπείας είναι πολλαπλά και σημαντικά:

- Μείωση του AHI score (<5 άπνοιες/υπόπνοιες ανά ώρα), βελτίωση της υπνηλίας, της ποιότητας του ύπνου, της ποιότητας της ζωής και των γνωσιακών λειτουργιών.³⁹²⁻³⁹⁴
- Μείωση της ενόχλησης του/της συντρόφου στον ύπνο και βελτίωση αντίστοιχα της ποιότητας ζωής.³⁸¹
- Μείωση του ρίσκου αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο και με την αυξημένη θνητότητα.^{297,333,381}
- Μείωση της πιθανότητας ατυχήματος κατά την οδήγηση οχημάτων.²⁸³
- Μείωση του συνολικού κόστους της υγείας συγκρίνοντας το κόστος της CPAP θεραπείας με αυτό που απαιτείται για την αντιμετώπιση των πολλών προβλημάτων που σχετίζονται με την AAY.³⁹⁵

*Ανεπιθύμητες ενέργειες της CPAP θεραπείας.*³⁹⁶⁻⁴⁰⁰ Αυτές σχετίζονται με τη μάσκα και αφορούν στη διαφυγή αέρα (μπορεί να παράγει θόρυβο ή να προκαλέσει δυσφορία), την αλλοίωση/ερεθισμό του δέρματος, την ξηρότητα του στόματος, την κλειστοφοβία και την ακούσια αφαίρεση της μάσκας. Παρενέργειες που σχετίζονται με τη μύτη έχουν να κάνουν με τη ρινική συμφόρηση και απόφραξη, τη ρινορραγία, τον πόνο και τη ρινίτιδα. Άλλα πρόβλημα που προκύπτουν κατά τη χρήση της CPAP θεραπείας περιλαμβάνουν τη δυσανεξία στην πίεση και την αεροφαγία.

Αποδοχή στην CPAP θεραπεία ορίζεται η επιθυμία του ασθενούς να πάρει μια συσκευή CPAP στο σπίτι του και να τη χρησιμοποιήσει για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Τα ποσοστά των ασθενών που δεν αποδέχονται την θεραπεία κυμαίνονται από 5% σε 50%.³⁹⁶

Η συμμόρφωση στη θεραπεία, όπως ορίζεται από την χρήση της CPAP θεραπείας για περισσότερο από 4 ώρες ανά νύχτα και για πάνω από το 70% των

ημερών, αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα. Το ποσοστό των ασθενών με κακή συμμόρφωση κυμαίνεται από 40% έως 80%.^{396,401,402}

Γ) Ενδοστοματικές συσκευές. Παρά το γεγονός ότι η CPAP θεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με AAY, η αποτελεσματικότητα της, αρκετά συχνά, περιορίζεται λόγω της μειωμένης ανεκτικότητας από τους ασθενείς και ως εκ τούτου της μη ικανοποιητικής συμμόρφωσης στη θεραπεία.^{403,404}

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ενδοστοματικές συσκευές στηρίζουν τη λειτουργία τους στην ώθηση της κάτω γνάθου προς τα μπροστά έτσι ώστε να προωθηθεί η βάση της γλώσσας και να διευρυνθεί εν τέλει η οπισθοφαρυγγική μοίρα του αεραγωγού. Κάθε συσκευή κατασκευάζεται και τοποθετείται, από εξειδικευμένο οδοντίατρο, ειδικά για τον κάθε ασθενή. Απαραίτητη κρίνεται η διενέργεια μίας δεύτερης πολυκαταγραφικής μελέτης ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Συχνότερα χρησιμοποιούνται οι ρυθμιζόμενες συσκευές όπου μεταβάλλεται το εύρος της ώθησης της κάτω γνάθου και είναι περισσότερο αποτελεσματικές στη θεραπεία της AAY, συγκριτικά με τις σταθερές συσκευές.

Οι ενδοστοματικές συσκευές αποτελούν μια αποδεκτή και συχνά εναλλακτική επιλογή στη θεραπεία της AAY.⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸ Μελέτες έδειξαν ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικές σε σχέση με τις περισσότερο διαδεδομένες χειρουργικές τεχνικές θεραπείας και εξίσου αποτελεσματικές με τη CPAP θεραπεία όταν στα κριτήρια της επιτυχίας της θεραπείας περιλαμβάνεται και η συμμόρφωση στη θεραπεία.⁴⁰⁹⁻⁴¹⁴ Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας της Ιατρικής του Ύπνου (AASM) συστήνουν τη χρήση των ενδοστοματικών συσκευών ως εναλλακτική μέθοδο θεραπείας ασθενών με ήπιου προς μέτριου βαθμού AAY και οι οποίοι προτιμούν περισσότερο αυτή τη μέθοδο ή δεν ανέχονται τη CPAP θεραπεία.⁴⁰⁶

Δ) Χειρουργική θεραπεία. Διάφορες τεχνικές έχουν εφαρμοστεί για τη θεραπεία της ΑΑΥ και τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους είναι πολλές φορές αντιφατικά.⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ Το ποσοστό της επιτυχίας της θεραπείας ποικίλλει από 24% έως 86%, ανάλογα με την βαρύτητα της ΑΑΥ, την επιλογή των ασθενών και τη χειρουργική τεχνική.⁴¹⁸⁻⁴¹⁹ Οι τεχνικές, ειδικότερα, περιλαμβάνουν την πλαστική της σταφυλής και της μαλθακής υπερώας, τη μείωση του όγκου της γλώσσας, την τραχειοστομία και την προώθηση της γνάθου με την τελευταία να κρίνεται ιδιαίτερα επεμβατική και να μην αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής. Απαραίτητη, τέλος, είναι και η χειρουργική αποκατάσταση της ρινικής αναπνοής, η οποία θεωρείται καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου του ασθενούς, ενώ καθιστά εφικτή τη χρήση της nCPAP θεραπείας όταν χρειάζεται.

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Η συσχέτιση της ΣΔ των αντρών και της ΑΑΥ έχει μελετηθεί αρκετά και ήδη από τα τέλη του 1970 άρχισαν να ανακοινώνονται τα πρώτα ενδιαφέροντα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών.¹⁰ Έκτοτε, έχουν γίνει αρκετές μελέτες, εκ των οποίων οι περισσότερες επιβεβαιώνουν, σε μικρό ή μεγάλο βαθμό, την αυξημένη πιθανότητα των ασθενών με ΑΑΥ να εμφανίσουν ΣΔ.¹¹⁻¹⁴ Επιπλέον, έχει φανεί ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει τη σεξουαλική λειτουργία στους άνδρες σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 20% έως 75%.¹⁵⁻²¹

Αντίθετα με ό,τι έχει συμβεί στους άντρες, πολύ λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα αναφορικά με τις γυναίκες και όλες συμφωνούν ότι η ΑΑΥ σχετίζεται με τη ΣΔ.²²⁻²⁵ Στην πλειονότητα τους οι μελέτες αυτές δεν

συμπεριέλαβαν τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες, μάλιστα, έχουν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΑΑΥ, ενώ σε μια περίπτωση που έγινε αυτό, δεν μελετήθηκαν ανεξάρτητα από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης δεν αξιολογήθηκε ο βαθμός της σεξουαλικής τους λειτουργίας αλλά και το ορμονικό προφίλ τους, πριν και μετά τη θεραπεία της ΑΑΥ.

Οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί που ερμηνεύουν τη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ στις γυναίκες έχουν ως εξής:

- Έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της βλάβης των αγγείων και της καρδιαγγειακής νόσου με την ΑΑΥ, γεγονός που επιδρά αρνητικά στη σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας.^{88,89,313,346}

- Η παχυσαρκία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου της ΑΑΥ. Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα των μελετών αναφορικά με τη συσχέτιση της ΣΔ στις γυναίκες και την παχυσαρκία είναι αντιφατικά.^{168,420-424} Εντούτοις, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι αν και δεν αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα της ΣΔ, η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει αρκετούς τομείς της σεξουαλικότητας των γυναικών.

- Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων που συμβαίνει μετά την εμμηνόπαυση σχετίζεται άμεσα τόσο με την ΑΑΥ όσο και με την ΣΔ της γυναίκας.^{8,9,77,92} Επιπλέον η μείωση των ανδρογόνων που παρατηρείται στην ΑΑΥ επιδρά αρνητικά στην σεξουαλική λειτουργία της γυναίκας, κυρίως στον τομέα της επιθυμίας και της διέγερσης.^{8,99,100}

- Η ΑΑΥ, τέλος, σχετίζεται με υπερβολική υπνηλία, μειωμένη διάθεση, εύκολη κόπωση και κατάθλιψη, καταστάσεις οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σεξουαλική δυσλειτουργία.^{90,260,267,270}

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η προοπτική έρευνα των γυναικών με ΑΑΥ που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο Ιατρείο Μελέτης ασθενών με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και η συσχέτιση των ασθενών αυτών με τη σεξουαλική τους λειτουργία.

Παράλληλα εκτιμήθηκε η επίδραση της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ.

Οι στόχοι της έρευνας μας συμπεριέλαβαν την εκτίμηση των ορμονών του φύλου στη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ καθώς επίσης και τη μεταβολή τους μετά την θεραπεία της ΑΑΥ σε σχέση με τη βελτίωση ή όχι της σεξουαλικής λειτουργίας. Αναλυτικά οι σκοποί ήταν οι εξής:

1. Η συσχέτιση της σεξουαλικής λειτουργίας των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΑΑΥ.
2. Η εκτίμηση των ορμονών του φύλου των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και η μελέτη του ρόλου τους στη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ.
3. Η εκτίμηση της επίδρασης της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.
4. Η εκτίμηση της μεταβολής των ορμονών μετά τη θεραπεία της ΑΑΥ και η συσχέτιση της με τη βελτίωση ή όχι της ΣΔ στον υπό μελέτη πληθυσμό.
5. Η εκτίμηση πιθανών προγνωστικών παραγόντων που προβλέπουν καλύτερα τη μεταβολή της σεξουαλικής λειτουργίας μετά τη CPAP θεραπεία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το πρώτο σκέλος της μελέτης μας, που αφορά στη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη σεξουαλική λειτουργία των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, σχεδιάστηκε ως μια προοπτική, αναλυτική έρευνα παρατήρησης και ειδικότερα ως μία μελέτη ασθενών-ομάδας ελέγχου (case control).

Το δεύτερο σκέλος της μελέτης, ως έρευνα παρέμβασης (interventional), όπου διερευνήθηκε η επίδραση της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ, σχεδιάστηκε ως ημιπειραματική μελέτη (quasi-experimental), η οποία συνίσταται στη μέτρηση δεδομένων πριν και μετά τη παρέμβαση (CPAP θεραπεία) σε μια ομάδα ατόμων.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς αντλήθηκαν από το Ιατρείο Μελέτης ασθενών με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και το διάστημα από τον Μάρτιο του 2008 έως τον Μάιο του 2010. Συμπεριλήφθηκαν όλες οι προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 20 ετών που προσήλθαν στο ιατρείο λόγω συμπτωματολογίας ενδεικτικής της ΑΑΥ. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν λεπτομερώς για τον σκοπό της μελέτης και ήταν απολύτως σύμφωνες να συμμετέχουν σε αυτή.

Με βάση το πρωτόκολλο της μελέτης μας, τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είχαν ως ακολούθως:

– Γυναίκες που ήταν στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, δηλαδή στο στάδιο μετάβασης τους στην εμμηνόπαυση (menopausal transition). Αυτό θεωρήθηκε απαραίτητο ούτως ώστε οι ομάδες μελέτης να απαρτίζονται από αμιγείς πληθυσμούς.

Για τον προσδιορισμό των γυναικών αυτών χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο της ηλικίας και ειδικότερα αποκλείστηκαν όσες βρίσκονταν μεταξύ του 45ου και 55ου έτους της ηλικίας.⁴²⁵

- Σοβαρή καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσος.
- Μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση.
- Ενδοκρινολογικά προβλήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η θυρεοειδοπάθεια.
- Σοβαρού βαθμού πρόπτωση πυελικών οργάνων (π.χ. πρόπτωση μήτρας).
- Χειρουργική εμμηνόπαυση (π.χ. ωοθηκεκτομή).
- Οξεία ή χρόνια ψυχιατρικά προβλήματα.
- Λήψη φαρμάκων με γνωστή επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία όπως οι β-blockers, τα αντισυλληπτικά χάπια και τα ψυχοτρόπα φάρμακα.
- Αλκοολισμός, χρήση ναρκωτικών ουσιών.
- Γνωστό πρόβλημα σεξουαλικής δυσλειτουργίας για το οποίο η ασθενής έχει προχωρήσει στη θεραπεία.
- Η απουσία μόνιμου συντρόφου.
- Προηγούμενη χρήση CPAP θεραπείας.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Αρχικά λήφθηκε από όλες τις συμμετέχουσες λεπτομερές ιστορικό, που αφορούσε στα δημογραφικά δεδομένα και το ατομικό ιατρικό ιστορικό με έμφαση στην παρουσία σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών της ΑΑΥ. Ειδικότερα:

Στα δημογραφικά στοιχεία συμπεριλήφθησαν η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση (έγγαμη, άγαμη, μόνιμη σχέση κλπ.), το επίπεδο μόρφωσης (απόφοιτη δημοτικού, λυκείου, ανώτατης εκπαίδευσης) και το επάγγελμα.

Ακολούθως, έγινε προσεκτική και μεθοδική λήψη του ατομικού ιατρικού ιστορικού οπότε και καταγράφηκαν οι συνήθειες καπνίσματος και η κατανάλωση αλκοόλ, οι πιθανές συνοδές παθολογικές καταστάσεις, το ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στο παρελθόν, το γυναικολογικό/μαιευτικό ιστορικό (π.χ. ύπαρξη σταθερού κύκλου ή όχι, αριθμός τέκνων) και η λήψη φαρμάκων.

Εκτιμήθηκε επίσης η ψυχική υγεία των γυναικών με έμφαση στη διάγνωση πιθανής κατάθλιψης. Επιπλέον ελήφθη λεπτομερές σεξουαλικό ιστορικό που περιελάμβανε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας.

Το ιστορικό σχετικά με τον ύπνο αφορούσε στην κατά προσέγγιση διάρκεια του καθημερινού ύπνου, τα βασικά συμπτώματα υπνηλίας, εύκολης κόπωσης και κακής ποιότητας του ύπνου, την ύπαρξη ροχαλητού ή όχι καθώς επίσης και τους παράγοντες που επιδεινώναν τα συμπτώματα (π.χ. κατανάλωση αλκοόλ ή γεύματος προ της κατάκλισης). Ακολούθως αντλήθηκαν περισσότερα στοιχεία αναφορικά με την ημερήσια υπνηλία, με τη χρήση ειδικού ερωτηματολογίου (ESS).

Η φυσική εξέταση αφορούσε στη μέτρηση του βάρους σώματος και τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (BMI).

Η ορμόνες του φύλου που εξετάστηκαν ήταν η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), η οιστραδιόλη (E_2), η τεστοστερόνη (T), η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), η προλακτίνη (PRL) και η προγεστερόνη (PRG). Η λήψη αίματος γινόταν το πρωί, σε χρονική απόσταση δύο ωρών από τον ύπνο όπως ήταν απαραίτητο για τη μέτρηση της προλακτίνης. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η εξέταση πραγματοποιούνταν τη τρίτη ημέρα της περιόδου (θυλακοειδής φάση) ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες την ημέρα της επίσκεψης στο ιατρείο (τυχαία ημέρα).

Ερωτηματολόγια. Η εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας, της σεξουαλικής λειτουργίας και της κατάθλιψης έγινε με τη βοήθεια ερωτηματολογίων. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν τα εξής:

Epworth Sleepiness Scale (ESS).⁴²⁶ Πρόκειται για ένα έγκυρο και εύχρηστο εργαλείο εκτίμησης της ημερήσιας υπνηλίας. Αποτελείται από οκτώ ερωτήσεις και είναι αυτοσυμπληρούμενο. Το σκορ που προκύπτει κυμαίνεται από 0 έως 24 και οι μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν και μεγαλύτερο βαθμό υπνηλίας. Γενικά, μια τιμή μεγαλύτερη από 10 θεωρείται ενδεικτική παθολογικής υπνηλίας ενώ όταν ξεπερνά το 14 τότε εκφράζει υψηλό επίπεδο υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Δείκτης Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργίας (Female Sexual Function Index-FSFI).^{102,107,108} Το FSFI είναι το πιο διαδεδομένο και αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης της σεξουαλικής λειτουργίας στις γυναίκες. Εκτιμά όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας της γυναίκας όπως την επιθυμία, τη διέγερση, τη λίπανση του κόλπου, τον οργασμό, την επώδυνη επαφή και τη συνολική ικανοποίηση. Αποτελείται από 19 αυτοσυμπληρούμενες ερωτήσεις. Ένα συνολικό σκορ μικρότερο από 26.55 είναι ενδεικτικό ΣΔ.

Beck Depression Inventory (BDI).^{427,428} Αποτελείται από 21 αυτοσυμπληρούμενες ερωτήσεις και εκτιμά την παρουσία και τη σοβαρότητα της κλινικής κατάθλιψης. Το εύρος του σκορ κυμαίνεται από 0 έως 63. Φυσιολογικές τιμές θεωρούνται αυτές που είναι μικρότερες από 9, ενώ μεγαλύτερες από 40 είναι ενδεικτικές σοβαρού βαθμού κατάθλιψης.

ΠΟΛΥΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου διενεργήθηκε στο κέντρο ιατρικής του ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου

Λάρισας με τον υπνογράφο Alice 4 Diagnostic Device OBS/G7829, Respironics, marietta-Georgia-U.S.A. Ο χώρος ήταν κατάλληλα διαμορφωμένος και εξοπλισμένος, όπως αναφέρεται και στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.⁴²⁹ Τα υπνοδωμάτια ήταν μονόκλινα, ηχομονωμένα, κλιματιζόμενα και με δυνατότητα συσκότισης. Ο χώρος που βρίσκονταν το προσωπικό ήταν ξεχωριστός αλλά σε άμεση γειτνίαση με τα δωμάτια των εξεταζομένων. Το παραϊατρικό προσωπικό του ιατρείου ήταν εξειδικευμένο για την ορθή λειτουργία του και με μεγάλη ικανότητα και εμπειρία για την απρόσκοπτη καταγραφή των δεδομένων καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας. Το σύστημα βαθμονόμησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν σύμφωνο με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας της Ιατρικής του Ύπνου (AASM). Η διάρκεια του ύπνου έπρεπε να είναι τουλάχιστον 5 ώρες για να θεωρηθούν έγκυρα τα αποτελέσματα.¹⁵⁸

Οι παράμετροι που καταγράφηκαν περιέλαβαν το ηλεκροεγκεφαλογράφημα (HEΓ), το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (HOΓ), το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) του υπογενειδίου και πρόσθιου κνημιαίου μυός, το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), τον κορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης με τη χρήση παλμικών οξύμετρων, τη ροή αέρα στη μύτη και το στόμα, τη θέση του σώματος καθώς και τις αναπνευστικές κινήσεις. Ο ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου (MinSaO_2) και ο δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου (ODI) καταγράφηκαν επίσης σε όλες τις περιπτώσεις.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στο πρώτο σκέλος της έρευνας μας, όπου διερευνήθηκε η συσχέτιση της AAY με τη σεξουαλική λειτουργία, οι προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μελετήθηκαν ξεχωριστά, συνιστώντας έτσι δύο μεγάλες ομάδες μελέτης. Τα άτομα της κάθε ομάδας ταξινομήθηκαν περαιτέρω, με βάση τη βαρύτητα της AAY όπως προέκυψε από την πολυκαταγραφική μελέτη, σε δύο υπό-ομάδες. Την ομάδα Α (ομάδα ήπιου-

μέτριου βαθμού AAY, AHI 10-30) και την ομάδα Β (ομάδα σοβαρού βαθμού AAY, AHI >30). Οι γυναίκες που διαγνώστηκαν χωρίς AAY μετά τη μελέτη (AHI <10), αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (control group).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, στο δεύτερο και παρεμβατικό σκέλος συμπεριλήφθηκαν όλες οι γυναίκες με AAY και ΣΔ σε μία ομάδα. Οι ασθενείς έλαβαν CPAP θεραπεία για τρεις μήνες και ακολούθως εκτιμήθηκε το όφελος της θεραπείας σε σχέση με τη ΣΔ. Εξετάστηκαν εκ νέου οι ορμόνες του φύλου και αξιολογήθηκε η πιθανή συμβολή τους στη βελτίωση ή όχι της ΣΔ. Στη φάση του επανελέγχου, οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν τη CPAP συσκευή λιγότερο από 6 ημέρες την εβδομάδα και 5 ώρες τη νύκτα αποκλείονταν από την περαιτέρω συμμετοχή τους σε αυτό το σκέλος της μελέτης. Το χρονικό διάστημα των τριών μηνών που διήρκεσε η παρακολούθηση ήταν αρκετό κατ' αρχάς, ώστε να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα και από την άλλη ελάττωσε τις πιθανότητες σημαντικής μείωσης του σωματικού βάρους των ασθενών, γεγονός που δυνητικά θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα μας. Ασθενείς με σημαντική απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποκλείστηκαν από την έρευνα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά καθορίστηκε η ασυμμετρία, η κανονική (συμμετρική) κατανομή, δηλαδή, των δεδομένων ή όχι με τη βοήθεια του Kolmogorov-Smirnov test. Στην περιγραφική ανάλυση των συνεχών μεταβλητών υπολογίστηκαν οι μέσοι όροι και οι σταθερές αποκλίσεις, σε σχέση πάντα με τον σκοπό της μελέτης. Η σύγκριση των μέσων τιμών, μεταξύ των ομάδων, έγινε με τη χρήση του μη-παραμετρικού Mann-Whitney U test και του Kruskal Wallis test. Η συσχέτιση μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών, όπως του FSFI με το AHI, MinSaO₂, ODI, ESS, BMI και BDI, έγινε με

το συντελεστή συσχέτισης του Pearson (Pearson correlation coefficients). Επιπρόσθετα ο συντελεστής μερικής συσχέτισης (Partial correlation coefficient) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI. Η στατιστική ανάλυση περιέλαβε επίσης την πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση (multiple linear regression analyses) έτσι ώστε να καθοριστεί η ανεξάρτητη μεταβλητή μεταξύ της ηλικίας, του AHI, του BDI και του BMI που επιδρά περισσότερο στη σεξουαλική λειτουργία (FSFI score-εξαρτώμενη μεταβλητή).

Αναφορικά με το δεύτερο σκέλος της έρευνας μας, η μελέτη της μεταβολής των χαρακτηριστικών των ασθενών πριν και μετά τη CPAP θεραπεία πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του t-τεστ για εξαρτημένα δείγματα (Paired-Samples T test). Επιπρόσθετα, για τον υπολογισμό των πιθανών προγνωστικών παραγόντων που προβλέπουν καλύτερα τη μεταβολή της σεξουαλικής λειτουργίας μετά τη CPAP θεραπεία, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη μεταβολή του FSFI. Η σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ της ομάδας I (βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας-άνοδος του FSFI) και ομάδας II (επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας-πτώση του FSFI) έγινε με τη βοήθεια του t-τεστ για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Samples T test). Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών πριν τη CPAP θεραπεία (AHI, ODI, MinSaO₂, ESS, BMI, BDI, FSFI score) και των μεταβολών στη σεξουαλική λειτουργία (FSFI συνολικό σκορ και σκορ τομέων σεξουαλικής λειτουργίας) έγινε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή μερικής συσχέτισης (Partial correlation coefficient) οπότε και ελέγχθηκε η επίδραση της ηλικίας. Με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλίνδρομης ανάλυσης υπολογίστηκε, τέλος, ποιά από τις ανεξάρτητες μεταβλητές, πριν τη CPAP θεραπεία (AHI, ODI, MinSaO₂, ESS, FSFI, BDI, BMI και ηλικία)

προβλέπει καλύτερα τη βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας (εξαρτώμενη μεταβλητή).

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές του $p\text{-value} < 0.05$. Η καταχώρηση των δεδομένων έγινε στο πρόγραμμα Excel ενώ όλες οι στατιστικές αναλύσεις και τα διαγράμματα πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, έκδοση 12).

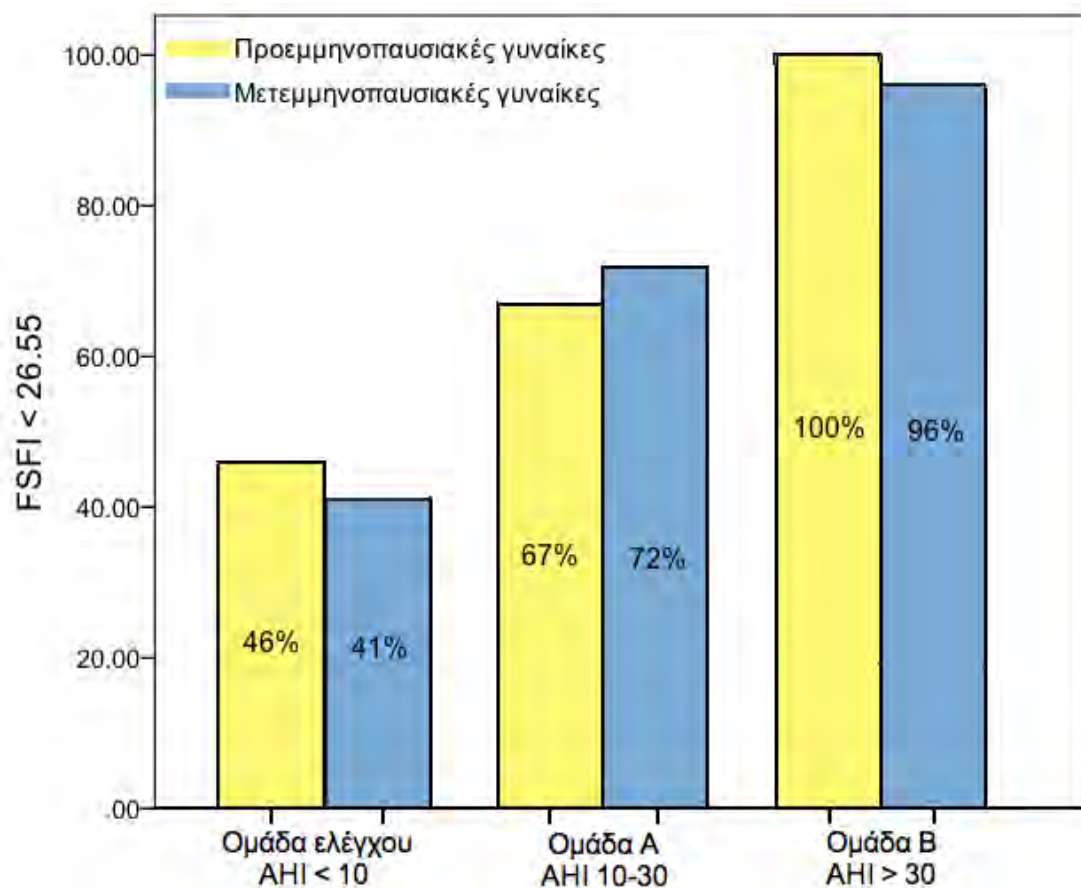
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν συνολικά 101 γυναίκες, εκ των οποίων οι 43 (42.6%) ήταν προεμμηνοπαυσιακές και οι 58 (57.4%) είχαν μπει στην εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Δεκαεπτά (39.5%) προεμμηνοπαυσιακές και 41 (70.6%) μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαγνώστηκαν τελικά με AAY μετά την πολυκαταγραφική μελέτη.

Στην ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, διαγνώστηκε ΣΔ (FSFI score < 26.55) και στις 8 (100%) ασθενείς με σοβαρού βαθμού AAY (ομάδα B), σε 6 (66.6%) ασθενείς με ήπιου-μέτριου βαθμού AAY (ομάδα A) και σε 12 (46.1%) γυναίκες χωρίς AAY (ομάδα ελέγχου). Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της ΣΔ μεταξύ των ατόμων με σοβαρού βαθμού AAY και της ομάδας ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$). (Διάγραμμα 1)

Ομοίως, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ΣΔ διαγνώστηκε σε υψηλότερο ποσοστό στην ομάδα B (22 -95.6%) σε σχέση με τα άτομα χωρίς AAY (7 -41.2%) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$). Στην ομάδα A, ΣΔ είχαν 13 (72.2%) ασθενείς. (Διάγραμμα 1)

Διάγραμμα 1. Σεξουαλική δυσλειτουργία (FSFI<26.55) στις τρεις ομάδες της μελέτης



Τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών παρουσιάζονται στον πίνακα 1α. Όπως φαίνεται, 8 (18.6%) ασθενείς διαγνώστηκαν με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ, 9 (20.9%) με ήπιου-μέτριου βαθμού ΑΑΥ, ενώ 26 (60.5%) αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Το σημαντικότερο εύρημα αυτού του πίνακα ήταν ότι η μέση τιμή του FSFI ήταν αρκετά μικρότερη στις ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ (16.5 ± 4.0) σε σχέση με αυτές με ήπιου-μέτριου βαθμού ΑΑΥ και την ομάδα ελέγχου (23.4 ± 5.5 και 27.0 ± 5.5 αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.01$). Όπως είναι ευνόητο, σχετικά με τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της ΑΑΥ (AHI, ODI, MinSaO₂), όλες οι ομάδες διέφεραν μεταξύ τους, στατιστικώς σημαντικά, αφού με βάση αυτά τα δεδομένα έγινε

η ταξινόμηση των ατόμων της μελέτης. Βέβαια, δεν συνέβη το ίδιο με τον δείκτη ημερήσιας υπνηλίας (ESS) και την κατάθλιψη (BDI) αφού παρότι οι τιμές τους αυξάνονταν με τη βαρύτητα της νόσου, εντούτοις δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πίνακας 1α. Βασικά χαρακτηριστικά των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών

<i>Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N=43</i>							
	Control (AHI<10) N=26	Ομάδα Α (AHI 10-30) N=9	Ομάδα Β (AHI>30) N=8	A-B p⁺	A-C p⁺	B-C p⁺	p*
Ηλικία (έτη)	42.1 ± 4.9	43.7 ± 3.8	40.1 ± 5.9	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BMI (Kgr/m²)	30.3 ± 6.3	40.6 ± 7.9	43.8 ± 8.7	n.s.	<0.01	<0.01	<0.01
ESS	7.7 ± 4.4	9.0 ± 2.7	9.7 ± 5.6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MinSaO₂ (%)	89.2 ± 3.2	79.9 ± 5.4	66.9 ± 14.0	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01
AHI	3.8 ± 2.6	16.2 ± 4.9	82.6 ± 32.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ODI	5.6 ± 5.9	26.7 ± 13.5	97.9 ± 26.3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
BDI	14.8 ± 10.3	15.6 ± 7.8	17.7 ± 5.5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FSFI	27.0 ± 5.5	23.4 ± 5.5	16.5 ± 4.0	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01

ερμηνεία συντομεύσεων: p⁺ Mann – Whitney U-test, p Kruskal Wallis Test*

A-B: Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και Β, **A-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και ομάδας ελέγχου, **B-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Β και ομάδας ελέγχου, **BMI:** Body Mass Index, **ESS:** Epworth Sleepiness Scale, **MinSat:** Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, **AHI:** Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, **ODI:** Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, **BDI:** Beck Depression Inventory, **n.s.:** Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Η πλειοψηφία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών διαγνώστηκε με AAY αφού 18 (31%) είχαν ήπιου-μέτριου βαθμού AAY, ενώ σε 23 (40%) περιπτώσεις η νόσος ήταν σοβαρού βαθμού. (Πίνακας 1β) Σε 19 (29%) άτομα η πολυκαταγραφική μελέτη δεν ανέδειξε παθολογικό ύπνο και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Ομοίως με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στην περίπτωση των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η μέση τιμή του FSFI βρέθηκε σημαντικά μικρότερη στην ομάδα με

σοβαρού βαθμού AAY (16.9 ± 4.7) σε σχέση με τις γυναίκες με ήπιο-μέτριο βαθμό AAY και την ομάδα ελέγχου (21.8 ± 7.5 , $p < 0.05$ και 24.0 ± 6.7 , $p < 0.01$ αντίστοιχα). Από την άλλη, εκτός από τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της AAY (AHI, ODI, MinSaO₂), υπήρχε και στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του ESS μεταξύ της ομάδας με σοβαρό βαθμό AAY (11.0 ± 4.8) σε σχέση με τις γυναίκες με ήπιου-μέτριου βαθμού AAY και την ομάδα ελέγχου (7.4 ± 3.1 , $p < 0.05$ και 7.0 ± 3.7 , $p < 0.05$ αντίστοιχα). Τέλος, οι γυναίκες της ομάδας B είχαν μεγαλύτερο δείκτη-μάζας σώματος (BMI: 34.7 ± 8.1) σε σχέση την ομάδα ελέγχου (29.2 ± 5.1 , $p < 0.05$) ενώ ήταν και λίγο μεγαλύτερες ηλικιακά (62.3 ± 4.6) τόσο σε σχέση με τις ασθενείς της ομάδας A (58.3 ± 4.4 , $p < 0.05$) όσο και με την ομάδα ελέγχου (58.5 ± 4.5 , $p < 0.05$).

Πίνακας 1β. Βασικά χαρακτηριστικά των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

<i>Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N=58</i>							
	Control (AHI<10) N=17	Ομάδα Α (AHI 10-30) N=18	Ομάδα Β (AHI>30) N=23	A-B p ⁺	A-C p ⁺	B-C p ⁺	p*
Ηλικία (έτη)	58.5 ± 4.5	58.3 ± 4.4	62.3 ± 4.6	<0.05	n.s.	<0.05	<0.05
BMI (Kg/m²)	29.2 ± 5.1	32.5 ± 5.9	34.7 ± 8.1	n.s.	n.s.	<0.05	<0.05
ESS	7.0 ± 3.7	7.4 ± 3.1	11.0 ± 4.8	<0.05	n.s.	<0.05	<0.05
MinSaO₂ (%)	87.4 ± 3.3	81.5 ± 4.3	66.8 ± 14.2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
AHI	4.4 ± 2.9	17.0 ± 5.0	56.5 ± 23.8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ODI	6.6 ± 5.1	24.1 ± 14.7	71.2 ± 27.8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
BDI	14.1 ± 8.9	12.9 ± 11.4	11.6 ± 7.8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FSFI	24.0 ± 6.7	21.8 ± 7.5	16.9 ± 4.7	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01

ερμηνεία συντομεύσεων: p⁺ Mann – Whitney U-test, p Kruskal Wallis Test*

A-B: Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και Β, **A-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και ομάδας ελέγχου, **B-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Β και ομάδας ελέγχου, **BMI:** Body Mass Index, **ESS:** Epworth Sleepiness Scale, **MinSat:** Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, **AHI:** Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, **ODI:** Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, **BDI:** Beck Depression Inventory, **n.s.:** Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Στον πίνακα 2α φαίνονται τα σεξουαλικά χαρακτηριστικά των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και στις τρεις ομάδες. Η μέση τιμή του σκορ όλων των τομέων της σεξουαλικής λειτουργίας ήταν, στατιστικώς, σημαντικά μικρότερη στην ομάδα με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ σε σχέση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου και με αυτές με ήπιου-μέτριου βαθμού ΑΑΥ, αν και στις τελευταίες και συγκεκριμένα στον τομέα της επιθυμίας η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Πίνακας 2α. Σεξουαλικά χαρακτηριστικά των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N=43

<i>Τομείς σεξουαλικής λειτουργίας</i>	Control (AHI<10) N=26	Ομάδα Α (AHI 10-30) N=9	Ομάδα Β (AHI>30) N=8	A-B p⁺	A-C p⁺	B-C p⁺	p*
FSFI	27.0 ± 5.5	23.4 ± 5.5	16.5 ± 4.0	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
Επιθυμία	3.2 ± 1.2	2.8 ± 0.9	2.2 ± 0.7	n.s.	n.s.	<0.05	n.s.
Διέγερση	4.3 ± 1.1	3.6 ± 1.2	2.5 ± 0.6	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01
Λίπανση	4.6 ± 1.0	4.0 ± 1.0	2.7 ± 1.0	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01
Οργασμός	4.4 ± 1.4	4.2 ± 1.2	2.7 ± 0.9	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
Ικανοποίηση	4.6 ± 1.3	4.7 ± 1.0	3.3 ± 0.7	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
Άλγος	4.8 ± 1.0	4.2 ± 1.2	3.0 ± 0.5	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01

ερμηνεία συντομεύσεων: p⁺ Mann – Whitney U-test, p Kruskal Wallis Test*

A-B: Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και Β, **A-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και ομάδας ελέγχου, **B-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Β και ομάδας ελέγχου, **FSFI:** Female Sexual Function Index, **n.s.:** Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Τα σεξουαλικά χαρακτηριστικά των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών παρουσιάζονται στον πίνακα 2β. Φαίνεται ότι τα άτομα με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ είχαν χειρότερο σκορ σε όλους τους τομείς της σεξουαλικής τους λειτουργίας συγκρινόμενα με αυτές της ομάδας ελέγχου, όπως συνέβη άλλωστε και στην ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Είχαν, επίσης, χειρότερη επίδοση στους περισσότερους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας σε σχέση με τις γυναίκες με ήπιο-

μέτριο βαθμό AAY, εκτός από την περίπτωση της επιθυμίας και της ικανοποίησης όπου η διαφορά δεν ήτανε στατιστικά σημαντική. Όταν συγκρίναμε την ομάδα A με την ομάδα ελέγχου, η μοναδική, στατιστικώς σημαντική διαφορά αφορούσε στον τομέα της επιθυμίας (2.9 ± 1.0 και 3.5 ± 1.1 αντίστοιχα, $p < 0.05$).

Πίνακας 2β. Σεξουαλικά χαρακτηριστικά των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες $N=58$

Τομείς σεξουαλικής λειτουργίας	Control (AHI<10) N=17	Ομάδα A (AHI 10-30) N=18	Ομάδα B (AHI>30) N=23	A-B p^+	A-C p^+	B-C p^+	p^*
FSFI	24.0 ± 6.7	21.8 ± 7.5	16.9 ± 4.7	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01
Επιθυμία	3.5 ± 1.1	2.9 ± 1.0	2.3 ± 0.9	n.s.	<0.05	<0.01	<0.01
Διέγερση	3.9 ± 1.1	3.4 ± 1.4	2.6 ± 0.8	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01
Λίπανση	3.9 ± 1.0	3.6 ± 1.2	2.7 ± 0.9	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
Οργασμός	4.1 ± 1.3	3.7 ± 1.6	2.5 ± 1.1	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
Ικανοποίηση	4.4 ± 1.4	4.0 ± 1.6	3.6 ± 1.0	n.s.	n.s.	<0.05	n.s.
Άλγος	4.1 ± 1.2	4.1 ± 1.5	3.1 ± 0.9	<0.05	n.s.	<0.01	<0.01

ερμηνεία συντομεύσεων: p^+ Mann – Whitney U-test, p^* Kruskal Wallis Test

A-B: Σύγκριση μεταξύ Ομάδας A και B, **A-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας A και ομάδας

ελέγχου, **B-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας B και ομάδας ελέγχου, **FSFI:** Female Sexual

Function Index, **n.s.:** Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 3α, υπήρχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του FSFI σκορ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και του δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI), τόσο πριν όσο και μετά τον έλεγχο σχετικά με την επίδραση της ηλικίας και του δείκτη μάζας-σώματος ($r = -0.61$, $p < 0.01$ και $r = -0.45$, $p < 0.05$ αντίστοιχα). Στατιστικά σημαντική παρέμεινε η συσχέτιση ανάμεσα σε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας και των εργαστηριακών χαρακτηριστικών της AAY (AHI, MinSaO₂, ODI) εκτός από τον τομέα της επιθυμίας μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI. Αναφορικά με την κατάθλιψη, υπήρξε

στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη BDI και του FSFI σκορ ($r = -0.52$, $p < 0.01$). Μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI, η σημαντικότητα διατηρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από τον τομέα της επώδυνης επαφής. Ο δείκτης της ημερήσιας υπνηλίας (ESS) δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με κάποιο σεξουαλικό χαρακτηριστικό.

Πίνακας 3α. Συσχέτιση των τομέων της σεξουαλικής λειτουργίας και των παραγόντων που σχετίζονται με την ΑΑΥ και της κατάθλιψης πριν και μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N=43

	AHI		MinSaO ₂		ODI		ESS		BDI	
<i>Τομείς σεξουαλικής λειτουργίας</i>	r	r*	r	r*	r	r*	r	r*	r	r*
FSFI	-0.61 ^b	-0.45 ^a	0.60 ^b	0.46 ^b	-0.65 ^b	-0.50 ^b	-0.09	-0.03	-0.52 ^b	-0.51 ^b
Επιθυμία	-0.37 ^b	-0.18	0.40 ^b	0.24	-0.39 ^b	-0.20	-0.12	-0.04	-0.42 ^b	-0.42 ^b
Διέγερση	-0.54 ^b	-0.34 ^a	0.60 ^b	0.45 ^b	-0.60 ^b	-0.42 ^b	-0.09	-0.04	-0.61 ^b	-0.60 ^b
Λίπανση	-0.65 ^b	-0.51 ^b	0.63 ^b	0.50 ^b	-0.67 ^b	-0.54 ^b	-0.21	-0.12	-0.37 ^b	-0.37 ^b
Οργασμός	-0.50 ^b	-0.36 ^a	0.48 ^b	0.35 ^a	-0.53 ^b	-0.40 ^b	-0.02	-0.01	-0.44 ^b	-0.41 ^b
Ικανοποίηση	-0.41 ^b	-0.35 ^a	0.40 ^b	0.33 ^a	-0.44 ^b	-0.39 ^b	-0.05	-0.02	-0.45 ^b	-0.45 ^b
Άλγος	-0.55 ^b	-0.39 ^b	0.51 ^b	0.37 ^b	-0.59 ^b	-0.45 ^b	0.07	0.18	-0.30 ^a	-0.28

ερμηνεία συντομεύσεων:

r : Συντελεστής συσχέτισης Pearson , r* : Συντελεστής μερικής συσχέτισης για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του δείκτη μάζας-σώματος (BMI)

^a : Στατιστική σημαντικότητα $p < 0.05$, ^b : Στατιστική σημαντικότητα $p < 0.01$

AHI: Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, **MinSaO₂**: Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, **ODI**: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, **ESS**: Epworth Sleepiness Scale, **BDI**: Beck Depression Inventory

Η πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση ανέδειξε ότι ο ανεξάρτητος παράγοντας που επιδρά περισσότερο στον δείκτη FSFI (ανάμεσα στην ηλικία, το

δείκτη AHI, το BDI και το BMI) ήταν ο δείκτης AHI με την προγνωστική ικανότητα του μοντέλου να φτάνει το 45% ($F_{1,41} = 23.72$, $p < 0.01$).

Όπως στις προεμμηνοπαυσιακές, έτσι και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπήρξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του FSFI σκορ και του δείκτη AHI ($r = -0.39$, $p < 0.01$). (Πίνακας 3β) Η στατιστική σημαντικότητα αφορούσε σε όλους του τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας. Εντούτις, μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI, μόνο η συσχέτιση με τον τομέα της διέγερσης παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($r = -0.26$, $p < 0.05$). Αυτό, βέβαια, δεν συνέβη στην περίπτωση του δείκτη αποκορεσμού του οξυγόνου (ODI) που συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με όλους των τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας τόσο πριν όσο και μετά τη μερική συσχέτιση εκτός της περίπτωσης της επώδυνης επαφής μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI. Ο δείκτης της ημερήσιας υπνηλίας (ESS) συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το FSFI σκορ καθώς και με τον τομέα της επιθυμίας, της διέγερσης, της λίπανσης του κόλπου και του οργασμού μολονότι μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI, η στατιστική σημαντικότητα διατηρήθηκε μόνο για τους τρεις τελευταίους τομείς. Τέλος, τα αποτελέσματα μας σε σχέση με τον δείκτη BDI, μετά τη μερική συσχέτιση, ήταν στατιστικά σημαντικά σε όλες τις κατηγορίες της σεξουαλικής λειτουργίας εκτός από τον τομέα της επιθυμίας.

Η βηματική ανάλυση της πολλαπλής παλίνδρομης έδειξε ότι η ηλικία είναι υπεύθυνη για το 33% της διακύμανσης του FSFI σκορ ($F_{1,56} = 15.4$, $p < 0.01$) ενώ ο δείκτης AHI προσέθεσε άλλο ένα 6% της διακύμανσης ($F_{1,55} = 12.2$, $p < 0.05$).

Πίνακας 3β. Συσχέτιση των τομέων της σεξουαλικής λειτουργίας και των παραγόντων που σχετίζονται με την ΑΑΥ και της κατάθλιψης πριν και μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N=58

	AHI		MinSaO ₂		ODI		ESS		BDI	
<i>Τομείς σεξουαλικής λειτουργίας</i>	r	r*	r	r*	r	r*	r	r*	r	r*
FSFI	-0.39^b	-0.22	0.33^b	0.14	-0.47^b	-0.30^a	-0.27^a	-0.24	-0.38^b	-0.31^a
Επιθυμία	-0.33^b	-0.20	0.21	0.05	-0.38^b	-0.26^a	-0.25^a	-0.21	-0.23	-0.17
Διέγερση	-0.41^b	-0.26^a	0.35^b	0.17	-0.45^b	-0.30^a	-0.31^b	-0.28^a	-0.35^b	-0.30^a
Λίπανση	-0.39^b	-0.25	0.34^b	0.20	-0.44^b	-0.33^b	-0.31^b	-0.29^a	-0.40^b	-0.35^b
Οργασμός	-0.41^b	-0.23	0.41^b	0.22	-0.48^b	-0.33^b	-0.31^b	-0.28^a	-0.38^b	-0.33^b
Ικανοποίηση	-0.26^a	-0.08	0.26^a	0.07	-0.29^a	-0.12	-0.22	-0.18	-0.38^b	-0.32^b
Άλγος	-0.28^a	-0.15	0.20	0.04	-0.37^b	-0.28^a	-0.07	-0.02	-0.26^a	-0.20^b

ερμηνεία συντομεύσεων:

r : Συντελεστής συσχέτισης Pearson , r* : Συντελεστής μερικής συσχέτισης για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του δείκτη μάζας-σώματος (BMI)

^a : Στατιστική σημαντικότητα p<0.05, ^b : Στατιστική σημαντικότητα p<0.01

AHI: Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, **MinSaO₂**: Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, **ODI**: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, **ESS**: Epworth Sleepiness Scale, **BDI**: Beck Depression Inventory

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των ορμονών στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζονται στον πίνακα 4α. Όπως φαίνεται, η οιστραδιόλη (E₂) ήταν μικρότερη στην ομάδα των ασθενών με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (42.15±15.88 και 59.86±19.41 αντίστοιχα, p<0.05). Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ βρέθηκε, επίσης, ότι είχαν ελαττωμένη προγεστερόνη (0.26±0.20) σε σχέση τόσο με την ομάδα ήπιου-μέτριου βαθμού ΑΑΥ όσο και με την ομάδα ελέγχου (0.55±0.14, p<0.01 και 0.62±0.16, p<0.01 αντίστοιχα). Σχετικά με την προλακτίνη, η μέση τιμή της ήταν

χαμηλότερη στην ομάδα B σε σχέση με την ομάδα A (11.62 ± 1.54 και 14.77 ± 3.02 αντίστοιχα, $p < 0.05$). Τέλος, παρά το ότι τα επίπεδα της τεστοστερόνης και της LH ήταν χαμηλότερα στην ομάδα B συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Πίνακας 4α. Ορμονικό προφίλ των τριών ομάδων των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N= 43

	Control (AHI<10) N=26	Ομάδα A (AHI 10-30) N=9	Ομάδα B (AHI>30) N=8	A-B p^+	A-C p^+	B-C p^+	p^*
Testo	0.33 ± 0.19	0.43 ± 0.21	0.29 ± 0.21	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
E2	59.86 ± 19.41	60.81 ± 16.75	42.15 ± 15.88	n.s.	n.s.	<0.05	<0.05
PRG	0.62 ± 0.16	0.55 ± 0.14	0.26 ± 0.20	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
PRL	13.46 ± 4.04	14.77 ± 3.02	11.62 ± 1.54	<0.05	n.s.	n.s.	n.s.
FSH	8.13 ± 2.35	8.40 ± 1.70	8.53 ± 1.79	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LH	6.05 ± 2.51	5.72 ± 1.73	5.71 ± 2.08	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DHEAS	175.6 ± 59.3	200.6 ± 59.7	164.3 ± 76.3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ερμηνεία συντομεύσεων: p^+ Mann – Whitney U-test, p^ Kruskal Wallis Test*

A-B: Σύγκριση μεταξύ Ομάδας A και B, **A-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας A και ομάδας ελέγχου, **B-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας B και ομάδας ελέγχου, **Testo:** Τεστοστερόνη, **E2:** Οιστραδιόλη, **PRG:** Προγεστερόνη, **PRL:** Προλακτίνη, **FSH:** Θυλακιοτρόπος ορμόνη, **LH:** Ωχρινοτρόπος ορμόνη, **DHEAS:** Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη, **n.s.:** Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Όπως και στις προεμμηνοπαυσιακές έτσι και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η προγεστερόνη στις ασθενείς με σοβαρό βαθμό ΑΥΥ (0.13 ± 0.04) ήταν μικρότερη συγκριτικά με αυτές με ήπιο-μέτριο βαθμό ΑΥΥ καθώς και με την ομάδα ελέγχου (0.19 ± 0.06 , $p < 0.01$ και 0.18 ± 0.05 , $p < 0.01$ αντίστοιχα). (Πίνακας 4β)

Πίνακας 4β. Ορμονικό προφίλ των τριών ομάδων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N= 58

	Control (AHI<10) N=17	Ομάδα Α (AHI 10-30) N=18	Ομάδα Β (AHI>30) N=23	A-B p ⁺	A-C p ⁺	B-C p ⁺	p [*]
Testo	0.25±0.19	0.28±0.19	0.20±0.09	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
E2	8.05±5.21	9.39±6.13	7.34±3.27	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PRG	0.18±0.05	0.19±0.06	0.13±0.04	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
PRL	9.97±2.18	10.70±3.97	10.07±4.6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FSH	67.04±24.81	74.12±24.81	57.77±20.79	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LH	28.98±8.46	34.11±7.25	27.52±9.90	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DHEAS	82.1±65.4	105.8±52.8	86.6±28.2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ερμηνεία συντομεύσεων: p⁺ Mann – Whitney U-test, p^{} Kruskal Wallis Test*

A-B: Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και Β, **A-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Α και ομάδας ελέγχου, **B-C:** Σύγκριση μεταξύ Ομάδας Β και ομάδας ελέγχου, **Testo:** Τεστοστερόνη, **E2:** Οιστραδιόλη, **PRG:** Προγεστερόνη, **PRL:** Προλακτίνη, **FSH:** Θυλακιοτρόπος ορμόνη, **LH:** Ωχρινοτρόπος ορμόνη, **DHEAS:** Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη, **n.s.:** Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προγεστερόνης και του FSFI σκορ μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI, στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ($r = 0.31$, $p < 0.01$). Κάτι τέτοιο δεν συνέβη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου αντίθετα, στατιστικά σημαντική ήταν η μερική συσχέτιση μεταξύ της οιστραδιόλης και του FSFI σκορ ($r = 0.32$, $p < 0.05$). Τέλος, σχετικά με την τεστοστερόνη, η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης με το FSFI σκορ ($r = 0.26$, $p < 0.05$) δεν διατηρήθηκε μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI.

Πίνακας 5. Συσχέτιση των ορμονών με τη σεξουαλική λειτουργία των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

	<i>Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N= 43</i>		<i>Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες N=58</i>	
	FSFI		FSFI	
Ορμόνη	r	r*	r	r*
Testo	0.16	0.21	0.26^a	0.15
E2	0.20	0.14	0.35^b	0.32^a
PRG	0.39^b	0.31^b	0.12	0.05
PRL	0.11	0.03	0.17	0.11
FSH	-0.12	-0.17	0.20	0.06
LH	0.09	0.06	0.18	0.02
DHEAS	0.19	0.15	0.27	0.22

ερμηνεία συντομεύσεων:

r : Συντελεστής συσχέτισης Pearson , r* : Συντελεστής μερικής συσχέτισης για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του δείκτη μάζας-σώματος (BMI)

^a : Στατιστική σημαντικότητα p<0.05, ^b : Στατιστική σημαντικότητα p<0.01

FSFI: Female Sexual Function Index, **Testo:** Τεστοστερόνη, **E2:** Οιστραδιόλη,

PRG: Προγεστερόνη, **PRL:** Προλακτίνη, **FSH:** Θυλακιοτρόπος ορμόνη,

LH: Ωχρινोटρόπος ορμόνη, **DHEAS:** Θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη.

Στο δεύτερο σκέλος της έρευνας μας, από τις 249 γυναίκες που εκτιμήθηκαν αρχικά για ΑΑΥ, αποκλείστηκαν οι 152 διότι δεν είχαν ΣΔ με βάση το FSFI σκορ, λάμβαναν φάρμακα που επηρέαζαν τη σεξουαλική λειτουργία, έπασχαν από θερεοειδοπάθεια, σοβαρή καρδιαγγειακή και αναπνευστική νόσο και δεν είχαν σεξουαλικό σύντροφο, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης μας. Από τις 97 συμμετέχουσες που προχώρησαν στην πολυκαταγραφική μελέτη, ΑΑΥ διαγνώστηκε στις 54. Τελικά, CPAP θεραπεία με ικανοποιητική συμμόρφωση έλαβαν 36 (69%) ασθενείς και αποτέλεσαν τον πληθυσμό του δεύτερου αυτού σκέλους της μελέτης. Οι υπόλοιπες δεν συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα μας διότι επιλέχθηκε κάποιο άλλο

είδος θεραπείας, δεν θεώρησαν τη CPAP θεραπεία αποδεκτή μέθοδο ή δεν είχαν ικανοποιητική συμμόρφωση στη θεραπεία μετά από τρεις μήνες οπότε και επανεκτιμήθηκαν (χρήση < 6 ημέρες/εβδομάδα και <5 ώρες/νύκτα).

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των 36 προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΣΔ που έλαβαν CPAP θεραπεία στα πλαίσια της αντιμετώπισης της ΑΑΥ.

Πίνακας 6. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών που έλαβαν CPAP θεραπεία

	Πληθυσμός μελέτης n=36
Ηλικία (έτη)	54.7 ± 10.5
BMI	37.8 ± 8.8
ESS	10.7 ± 4.2
AHI	55.4 ± 32.5
ODI	67.8 ± 35.7
MinSaO₂	67.9 ± 13.6
BDI	14.3 ± 7.9

ερμηνεία συντομεύσεων:

BMI: Body Mass Index, **ESS:** Epworth Sleepiness Scale, **AHI:** Δείκτης απνοιών-

υποπνοιών, **ODI:** Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, **MinSaO₂:** Ελάχιστος κορεσμός

οξυγόνου, **BDI:** Beck Depression Inventory

Τα κλινικά και σεξουαλικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 7. Τρεις μήνες μετά την έναρξη της CPAP θεραπείας οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του FSFI σκορ (17.2 ± 4.4 vs. 19.0 ± 4.3 , $p < 0.01$). (Διάγραμμα 2) Η βελτίωση αυτή παρατηρήθηκε σε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας. Στατιστικά σημαντική ήταν επίσης και η βελτίωση τόσο του δείκτη ESS (10.7 ± 4.2 vs. 4.6 ± 2.6 , $p < 0.01$) όσο και του δείκτη BDI (14.3 ± 7.9 vs. 7.8 ± 4.7 , $p < 0.01$). Το BMI στον πληθυσμό της μελέτης μας δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά.

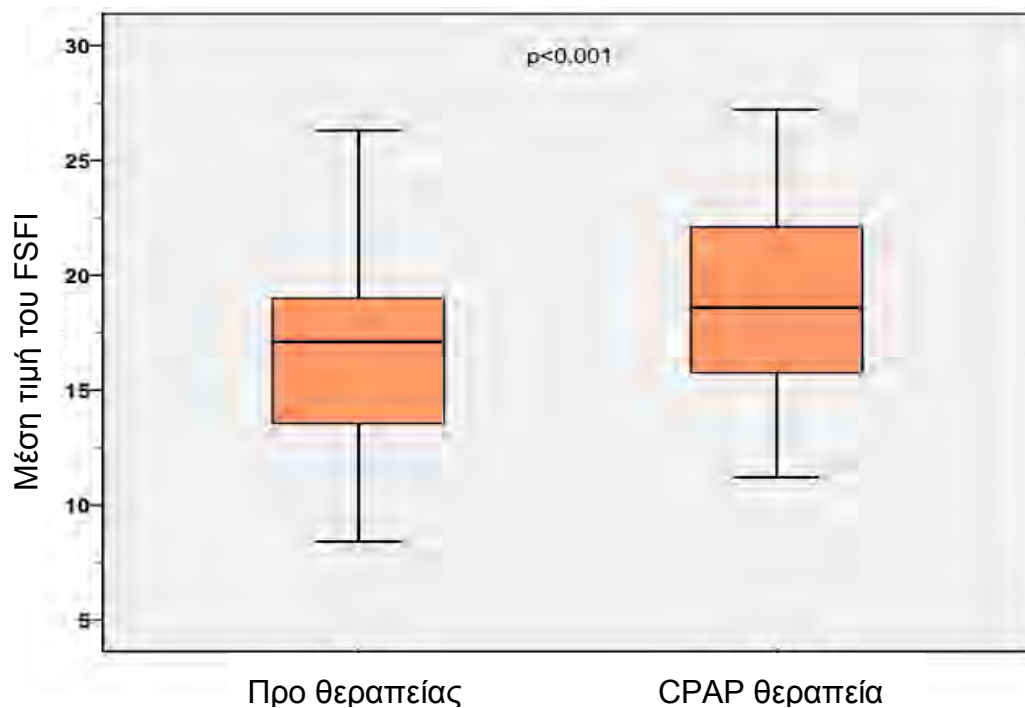
Πίνακας 7. Σύγκριση των κλινικών και σεξουαλικών χαρακτηριστικών των ασθενών πριν και μετά τη CPAP θεραπεία

	Προ θεραπείας	CPAP θεραπεία	p
BMI	37.8 ± 8.8	37.4 ± 8.8	n.s.
ESS	10.7 ± 4.2	4.6 ± 2.6	<0.01
BDI	14.3 ± 7.9	7.8 ± 4.7	<0.01
FSFI	17.2 ± 4.4	19.0 ± 4.3	<0.01
Επιθυμία	2.3 ± 0.7	3.0 ± 1.0	<0.01
Διέγερση	2.6 ± 0.8	3.0 ± 0.8	<0.01
Λίπανση	2.8 ± 0.9	3.0 ± 0.9	<0.01
Οργασμός	2.7 ± 1.0	2.8 ± 0.9	<0.05
Ικανοποίηση	3.5 ± 1.0	3.8 ± 0.9	<0.01
Άλγος	3.3 ± 0.9	3.4 ± 0.8	<0.05

ερμηνεία συντομεύσεων: **p** The Paired-Samples T test,

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, **BMI**: Body Mass Index, **ESS**: Epworth Sleepiness Scale, **BDI**: Beck Depression Inventory, **FSFI**: Female Sexual Function Index, **n.s.**: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Διάγραμμα 2. Σύγκριση του FSFI σκορ πριν και μετά τη CPAP θεραπεία



ερμηνεία συντομεύσεων:

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, **FSFI**: Female Sexual Function Index

Πίνακας 7. Σύγκριση των ορμονών πριν και μετά τη CPAP θεραπεία

Ορμόνη	Προ θεραπείας	CPAP θεραπεία	p
Testo	0.26 ± 0.17	0.30 ± 0.21	<0.05
E2	18.02 ± 18.90	20.27 ± 19.02	n.s.
PRG	0.22 ± 0.15	0.27 ± 0.17	n.s.
PRL	12.07 ± 4.36	10.38 ± 4.54	<0.05
FSH	46.45 ± 32.59	45.92 ± 33.22	n.s.
LH	20.29 ± 13.66	25.57 ± 14.28	<0.05
DHEAS	124.06 ± 62.42	131.62 ± 65.84	n.s.

ερμηνεία συντομεύσεων:

p: The Paired-Samples T test, **CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure, **Testo:** Τεστοστερόνη, **E2:** Οιστραδιόλη, **PRG:** Προγεστερόνη, **PRL:** Προλακτίνη, **FSH:** Θυλακιοτρόπος ορμόνη, **LH:** Ωχρινοτρόπος ορμόνη, **DHEAS:** Θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη.

Η μέτρηση των ορμονών μετά από τρεις μήνες θεραπείας ανέδειξε ορισμένες σημαντικές μεταβολές όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Η τεστοστερόνη όπως και η LH αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά στις γυναίκες που έλαβαν CPAP θεραπεία (0.26 ± 0.17 vs. 0.30 ± 0.21 , $p < 0.05$ και 20.29 ± 13.66 vs. 25.57 ± 14.28 , $p < 0.05$ αντίστοιχα). Η προλακτίνη, επίσης, σημείωσε στατιστικά σημαντική πτώση (12.07 ± 4.36 vs. 10.38 ± 4.54). Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις υπόλοιπες ορμόνες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, με βάση τη μεταβολή του FSFI ώστε να υπολογιστούν οι παράγοντες εκείνοι που προβλέπουν καλύτερα τη μεταβολή της σεξουαλικής λειτουργίας μετά τη CPAP θεραπεία. Συνολικά 27 (75.0%) γυναίκες βελτίωσαν τη σεξουαλική τους λειτουργία και αποτέλεσαν την ομάδα I ενώ στις υπόλοιπες 9 (25.0%) παρατηρήθηκε ελάττωση του FSFI σκορ και ταξινομήθηκαν στην ομάδα II. (Πίνακας 8) Διαπιστώθηκε ότι οι μεταβλητές που σχετίζονται με την ΑΑΥ διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των

δύο ομάδων. Συγκεκριμένα οι ασθενείς που βελτίωσαν τη σεξουαλική τους λειτουργία είχαν πριν την έναρξη της CPAP θεραπείας μεγαλύτερο δείκτη AHI (63.6 ± 32.7 vs. 31.0 ± 16.1 , $p < 0.01$) και ODI (77.5 ± 34.4 vs. 38.4 ± 21.7 , $p < 0.01$) και μικρότερο MinSaO₂ (64.3 ± 13.5 vs. 78.9 ± 6.7 , $p < 0.01$) συγκριτικά με τις γυναίκες που επιδείνωσαν τις σεξουαλικές τους επιδόσεις. Επιπρόσθετα, τα άτομα της ομάδας I είχαν χειρότερο FSFI προ της θεραπείας σε σχέση με την ομάδα II (16.2 ± 3.8 vs. 20.1 ± 5.2 , $p < 0.05$).

Πίνακας 8. Σύγκριση των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων που σχηματίστηκαν με βάση τη μεταβολή του FSFI σκορ

	Ομάδα I ↑ FSFI (n=27)	Ομάδα II ↓ FSFI (n=9)	p⁺
Ηλικία (έτη)	54.6 ± 10.5	54.9 ± 11.0	n.s.
BMI	38.0 ± 8.5	37.2 ± 10.3	n.s.
ESS	10.6 ± 4.3	11.2 ± 4.0	n.s.
AHI	63.6 ± 32.7	31.0 ± 16.1	<0.01
ODI	77.5 ± 34.4	38.4 ± 21.7	<0.01
MinSaO₂	64.3 ± 13.5	78.9 ± 6.7	<0.01
BDI	15.1 ± 8.4	12.0 ± 6.2	n.s.
FSFI	16.2 ± 3.8	20.1 ± 5.2	<0.05
Testo	0.27 ± 0.16	0.23 ± 0.19	n.s.
E2	16.58 ± 16.61	22.3 ± 25.20	n.s.
PRG	0.21 ± 0.16	0.25 ± 0.15	n.s.
PRL	10.3 ± 4.29	13.22 ± 4.03	n.s.
FSH	48.37 ± 34.2	40.67 ± 28.1	n.s.
LH	22.62 ± 14.47	21.31 ± 11.6	n.s.
DHEAS	123.69 ± 66.18	125.17 ± 53.0	n.s.

ερμηνεία συντομεύσεων: **p⁺** Independent-Samples T test,

FSFI: Female Sexual Function Index, **BMI**: Body Mass Index, **ESS**: Epworth Sleepiness

Scale, **AHI**: Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, **ODI**: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου,

MinSaO₂: Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, **BDI**: Beck Depression Inventory, **Testo**:

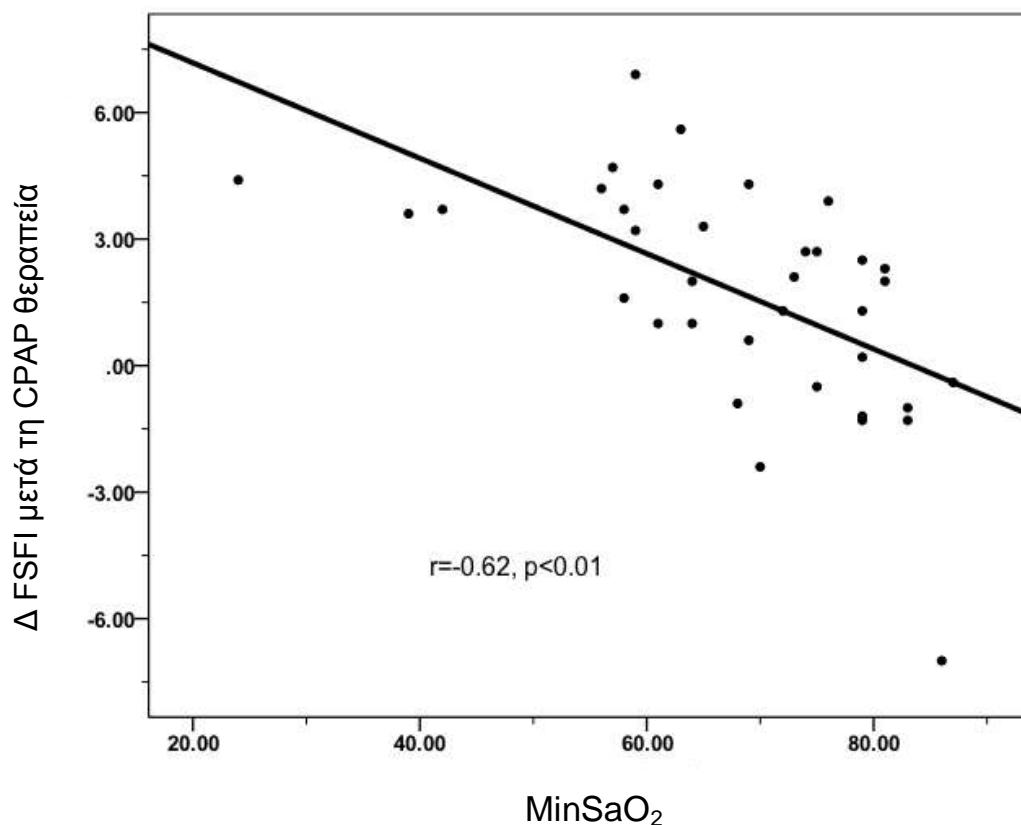
Τεστοστερόνη, **E2**: Οιστραδιόλη, **PRG**: Προγεστερόνη, **PRL**: Προλακτίνη, **FSH**:

Θυλακιοτρόπος ορμόνη, **LH**: Ωχρινοτρόπος ορμόνη, **DHEAS**: Θεϊκή

δεϋδροεπιανδροστερόνη, **n.s.**: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Τα αποτελέσματα της μερικής συσχέτισης μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών πριν τη CPAP θεραπεία (AHI, ODI, MinSaO₂, ESS, BMI, BDI, FSFI score) και των μεταβολών στη σεξουαλική λειτουργία (FSFI συνολικό σκορ και σκορ τομέων σεξουαλικής λειτουργίας) μετά και τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας φαίνονται στον πίνακα 9. Η μεταβολή στο FSFI σκορ συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά τόσο με τις μεταβλητές που σχετίζονται με την AAY (AHI $r=0.46$, ODI $r=0.52$ και MinSaO₂ $r=-0.62$, $p<0.01$) όσο και με το FSFI σκορ προ της θεραπείας ($r=0.39$, $p<0.05$). (Διάγραμμα 3) Ο δείκτης της κατάθλιψης, τέλος, συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την επιθυμία ($r=0.40$, $p<0.05$).

Διάγραμμα 3. Συσχέτιση της μεταβολής του FSFI σκορ μετά τη CPAP θεραπεία με την αρχική τιμή του MinSaO₂



ερμηνεία συντομεύσεων:

Δ: Μεταβολή σε, **FSFI**: Female Sexual Function Index, **MinSaO₂**: Ελάχιστος κορεσμός

οξυγόνου

**Πίνακας 9. Σύγκριση των BMI, ESS, BDI, FSFI και των μεταβλητών της
ΑΑΥ προ θεραπείας με τη μεταβολή των σεξουαλικών χαρακτηριστικών**

Μεταβολή των σεξουαλικών χαρακτηριστικών	BMI	ESS	AHI	ODI	MinSaO ₂	BDI	FSFI
ΔFSFI	0.22	0.17	0.46^b	0.52^b	-0.62^b	0.29	-0.39^a
Δ Επιθυμίας	0.17	0.18	0.43^b	0.53^b	-0.61^b	0.40^a	-0.29
Δ Διέγερσης	0.23	0.29	0.45^b	0.47^b	-0.60^b	0.32	-0.26
Δ Λίπανσης	0.04	0.08	0.30	0.31	-0.35^a	-0.05	-0.20
Δ Οργασμού	0.14	0.26	0.43^b	0.46^b	-0.48^b	0.18	-0.45^b
Δ Ικανοποίησης	0.12	0.10	0.34^a	0.41^b	-0.46^b	0.25	-0.33^a
Δ Άλγους	0.28	-0.03	0.27	0.30	-0.37^a	0.15	-0.38^a

ερμηνεία συντομεύσεων:

^a : Στατιστική σημαντικότητα $p < 0.05$, ^b : Στατιστική σημαντικότητα $p < 0.01$

BMI: Body Mass Index, **ESS**: Epworth Sleepiness Scale, **AHI**: Δείκτης απνοιών-

υποπνοιών, **ODI**: Δείκτης αποκρεσμού οξυγόνου, **MinSaO₂**: Ελάχιστος κορεσμός

οξυγόνου, **BDI**: Beck Depression Inventory, **FSFI**: Female Sexual Function Index,

Δ: Μεταβολή σε

Η πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση έδειξε ότι ο ανεξάρτητος παράγοντας που επιδρά περισσότερο στη μεταβολή του FSFI σκορ (ανάμεσα στην ηλικία, τους δείκτες AHI, ODI, MinSaO₂, BDI, ESS, το BMI και το FSFI σκορ προ θεραπείας) ήταν ο δείκτης AHI με την προγνωστική ικανότητα του μοντέλου να φτάνει το 37% ($F_{1,34} = 20.56$, $p < 0.01$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΑΑΥ είναι μια κλινική οντότητα που έχει αναγνωρισθεί πριν από τουλάχιστον σαράντα χρόνια. Παρά την αλματώδη πρόοδο που έχει συντελεστεί στον τομέα της ιατρικής του ύπνου η οποία βοήθησε δραστικά στην καλύτερη κατανόηση, τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενών, η ΑΑΥ παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα για την ιατρική κοινότητα εξαιτίας κυρίως των ποικίλων και σοβαρών συνεπειών της στην υγεία των ασθενών. Μία σημαντική επίπτωση της ΑΑΥ είναι η επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, φάνηκε ότι τόσο οι προεμμηνοπαυσιακές όσο και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ εμφανίζουν σημαντικά χειρότερη σεξουαλική λειτουργία συγκριτικά με αυτές που πάσχουν από τη νόσο σε ηπιότερο βαθμό αλλά και τις γυναίκες χωρίς ΑΑΥ. Η μελέτη των ορμονών του φύλου ανέδειξε τον ρόλο της προγεστερόνης στην πιθανή συσχέτιση της ΑΑΥ και της ΣΔ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αποδείχθηκε επίσης, για πρώτη φορά, ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει τη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ. Μάλιστα, οι ασθενείς με σοβαρότερου βαθμού ΑΑΥ και χειρότερη σεξουαλική λειτουργία ήταν αυτές που επωφελήθηκαν περισσότερο από τη θεραπεία. Η ελάττωση της ημερήσιας υπνηλίας και της κατάθλιψης με τη χρήση της CPAP θεραπείας φαίνεται πως συνέβαλαν στη βελτίωση της ΣΔ. Επίσης, η αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης που παρατηρήθηκε στους τρεις μήνες παρακολούθησης φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη βελτίωση της ΣΔ.

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν τόσο οι προ- όσο και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η διάγνωση της ΑΑΥ ήταν πιο συχνή στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επιβεβαιώνοντας τη βιβλιογραφία ότι τόσο η

εμμηνόπαυση όσο και η ηλικία είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου.^{5,9}

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ειδικότερα, η επιδείνωση αφορούσε σε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας των ασθενών με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ συγκριτικά με την ομάδα ήπιου-μέτριου βαθμού καθώς και με τα υγιή άτομα. Δεν παρατηρήθηκε εντούτοις διαφορά μεταξύ της ομάδας με ήπιου-μέτριου βαθμού ΑΑΥ και των υγιών γυναικών, γεγονός που δείχνει τη συσχέτιση της σοβαρότητας της ΑΑΥ με τη ΣΔ. Οι αντικειμενικοί δείκτες της ΑΑΥ (AHI, ODO και MinSaO₂) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας εκτός από τον τομέα της επιθυμίας μετά τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας και του BMI. Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν τον ανεξάρτητο ρόλο της ΑΑΥ στην επιδείνωση των περισσότερων σεξουαλικών χαρακτηριστικών. Από την άλλη μεριά, η επιθυμία φάνηκε να επηρεάζεται από την ηλικία και το βάρος των ασθενών. Πράγματι, η αύξηση της ηλικίας επηρεάζει πρωτίστως τη libido και θα μπορούσε να παίζει κάποιο ρόλο στην επιδείνωση της.⁷¹⁻⁷³ Παρά ταύτα, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας αναφορικά με το αυξημένο βάρος και τη ΣΔ είναι αντιφατικά. Πιστεύεται, όμως, ότι η παχυσαρκία θα μπορούσε να επηρεάσει αρκετούς τομείς της σεξουαλικότητας των γυναικών, μεταξύ αυτών και την επιθυμία.⁴²⁰⁻⁴²⁴

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με τις λιγοστές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Πρώτος ο Koseoglu και οι συνεργάτες του το 2007 ανακοίνωσαν την αρνητική συσχέτιση του δείκτη RDI (Respiratory Disturbance Index) με όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας, εκτός από αυτόν της επώδυνης επαφής και της ευχαρίστησης.²² Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης RDI που προσομοιάζει στον δείκτη AHI αφού περιλαμβάνει τα επεισόδια απνοιών-υποπνοιών

αλλά μπορεί να εμπεριέχει και άλλα δεδομένα όπως επεισόδια υποαερισμού και αποκορεσμού. Αντίθετα με τα δικά μας αποτελέσματα, ο δείκτης της ημερήσιας υπνηλίας (ESS), συσχετίστηκε με όλους τους τομείς εκτός από την επώδυνη επαφή, τον οργασμό και την ευχαρίστηση ενώ ο ελάχιστος κορεσμού οξυγόνου (MinSaO₂) συνδέθηκε μόνο με την επιδείνωση του οργασμού. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ημερήσια υπνηλία είναι ένα υποκειμενικό και μη ειδικό σύμπτωμα της AAY, γεγονός που να εξηγεί σε κάποιο βαθμό τη διαφορά των δύο μελετών.²⁶⁴ Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική συσχέτιση των αντικειμενικών δεικτών της AAY (AHI, ODI και MinSaO₂) με τους όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας επιβεβαιώνοντας έτσι τη συσχέτιση της AAY με τη ΣΔ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αργότερα, ο Onem επιβεβαίωσε τη συσχέτιση της AAY με τη ΣΔ, μολονότι δεν συνέβη το ίδιο αναφορικά με τον βαθμό της σοβαρότητας της AAY.²³ Το τελευταίο, έρχεται σε αντίθεση με δική μας μελέτη αλλά και με ανακοινώσεις που αφορούσαν στους άντρες, όπου φάνηκε ότι η όσο πιο σοβαρή είναι η AAY τόσο περισσότερο επηρεάζεται η σεξουαλική λειτουργία.¹³

Μία μελέτη σε 21 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έπασχαν από AAY απέδειξε, επίσης, το μεγάλο ποσοστό της εμφάνισης της ΣΔ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.²⁴ Αντίθετα με τα δικά μας αποτελέσματα, δεν συσχετίστηκε η σοβαρότητα της AAY με τη ΣΔ, ενώ αναφορικά με τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας ξεχωριστά, ο δείκτης RDI συσχετίστηκε μόνο με τον τομέα της διέγερσης.

Η τελευταία και πιο πρόσφατη αναφορά έγινε από τον Petersen και τους συνεργάτες του, οι οποίοι μελέτησαν 80 γυναίκες ηλικίας μεταξύ 28 και 64 ετών.²⁵ Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με AAY έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ μολονότι ο παράγοντας που φάνηκε να παίζει τον καθοριστικό ρόλο σε αυτή τη

συσχέτιση δεν ήταν ο δείκτης AHI αλλά η κατάθλιψη. Ένα σημαντικό μειονέκτημα στο σχεδιασμό αυτής της έρευνας ήταν η μελέτη των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ως μία ενιαία ομάδα ασθενών, χωρίς μάλιστα να αποκλειστούν τα άτομα που βρίσκονταν στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Αυτό κατέστησε τον πληθυσμό της μελέτης ιδιαίτερα ανομοιογενή όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου της ΣΔ όπως είναι η ηλικία και οι ορμόνες του φύλου.

Η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης αυξάνει σημαντικά στις γυναίκες με AAY.^{270,276} Το γεγονός αυτό δεν συμβαδίζει με τα αποτελέσματα μας αφού ο δείκτης BDI δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης. Μια πιθανή εξήγηση βασίζεται στο ότι η AAY και η καταθλιπτική συνδρομή μοιράζονται πολλές φορές κοινά συμπτώματα.^{430,431} Αρκετές από τις ασθενείς μας, παραπέμφθηκαν στο Ιατρείο Μελέτης διαταραχών του ύπνου, λόγω συμπτωμάτων όπως η υπνηλία, η κατάθλιψη και η εύκολη κόπωση που είναι μη ειδικά σύμπτωμα και τα οποία συναντώνται και σε ασθενείς που δεν πάσχουν από AAY.^{264,430,431} Πράγματι αυτές οι γυναίκες, μετά την πολυκαταγραφική μελέτη αποτέλεσαν την ομάδα η οποία συγκρίθηκε με τα άτομα που διαγνώστηκαν με AAY και ως εκ τούτου δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ τους αναφορικά με τον δείκτη BDI. Βέβαια, η μελέτη μας έδειξε ότι η κατάθλιψη εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με όλους τους τομείς της ΣΔ, εύρημα που είναι σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.^{432,433} Ο Onem επιβεβαίωσε, εν μέρει, τα αποτελέσματα μας, αφού η κατάθλιψη συσχετίστηκε μόνο με τον τομέα της επιθυμίας και της ικανοποίησης.²³

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, είναι η πρώτη φορά που συμπεριλήφθηκαν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και διερευνήθηκε η συσχέτιση της AAY με τη ΣΔ ανεξάρτητα από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μια δεύτερη μελέτη που περιέλαβε όλες τις γυναίκες από 28 έως 64 ετών, δεν διαχώρισε τις

προεμμηνοπαυσιακές από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ούτε απέκλεισε τις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συνιστούν μία ενδιάμεση, βιολογικά, κατάσταση γεγονός που κρίνεται επισφαλές για την εξαγωγή έγγυρων συμπερασμάτων, ιδιαίτερα στα θέματα σχετικά με τη σεξουαλική λειτουργία και τις ορμόνες του φύλου.²⁵ Θεωρούμε ότι το γεγονός της ανεξάρτητης μελέτης των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένου ότι η μέγιστη, ηλικιακά, συχνότητα εμφάνισης της ΑΑΥ είναι η έκτη δεκαετία της ζωής. Από την άλλη μεριά, η εμμηνόπαυση και η αύξηση της ηλικίας σχετίζονται με μια σειρά φυσιολογικών αλλαγών αλλά και με αρκετά προβλήματα υγείας, κάνοντας την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας πιο δύσκολη και περίπλοκη.

Όπως και στην περίπτωση των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, βρέθηκε ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ είχαν σημαντικά χαμηλότερο FSFI σκορ σε σχέση με την ομάδα ήπιου-μέτριου βαθμού καθώς και με την ομάδα ελέγχου. Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε σε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας εκτός από την επιθυμία και την ικανοποίηση. Βέβαια, καθώς η γυναίκα μεγαλώνει, μειώνεται η πιθανότητα να βιώσει προβληματισμό και δυσφορία λόγω της ελαττωμένης της επιθυμίας για σεξουαλική επαφή εξηγώντας έτσι σε κάποιο βαθμό τη διαφοροποίηση της επιθυμίας στα αποτελέσματα μας.⁸⁵ Στην παρούσα μελέτη υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μεταβλητών της ΑΑΥ (AHI, ODI και MinSaO₂) με τη σεξουαλική λειτουργία όπως προσδιορίστηκε από τον δείκτη FSFI. Η συσχέτιση αυτή έχασε τη στατιστική σημαντικότητα της μετά τον έλεγχο για την επίδραση της ηλικίας και του BMI, αποδεικνύοντας ότι η σχέση μεταξύ της ΣΔ και της ΑΑΥ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι περισσότερο πολύπλοκη και πολυπαραγοντική.

Πράγματι, η αύξηση της ηλικίας αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΔ και επηρεάζονται αρνητικά όλοι οι τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας.⁷¹⁻⁷³ Οι περισσότερες αναφορές, βέβαια, συμφωνούν στο ότι η μειωμένη επιθυμία και το ελαττωμένο ενδιαφέρον για μια φυσιολογική σεξουαλική ζωή είναι τα δύο κύρια και συχνότερα χαρακτηριστικά της ΣΔ της γυναίκας καθώς μεγαλώνει. Η επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας γίνεται πιο έκδηλη μετά την εμμηνόπαυση.^{68,75} Οι φυσιολογικές αλλαγές που επέρχονται στο σώμα αλλά και τα διάφορα προβλήματα υγείας που κάνουν την εμφάνιση τους, είναι δυνατό να μεταβάλλουν τον κύκλο της γυναικείας σεξουαλικής απόκρισης κάνοντας τη σεξουαλική λειτουργία δυσλειτουργική.⁷⁹ Βέβαια, στην παρούσα μελέτη οι γυναίκες με καρδιαγγειακά και πνευμονολογικά προβλήματα, σακχαρώδη διαβήτη και άλλες καταστάσεις που θα μπορούσαν να “μολύνουν” τον πληθυσμό μας αποκλείστηκαν από τη μελέτη και έτσι τα αποτελέσματά μας έγιναν πιο σαφή αναφορικά με την ΑΑΥ. Παρ’ όλα αυτά δεν θα μπορούσαμε να ελέγξουμε όλους τους παράγοντες που σχετίζονται με την ηλικία όπως η επιδείνωση της εικόνας του σώματος και η χαμηλή αυτοεκτίμηση της γυναίκας για τον εαυτό της καθώς μεγαλώνει, η σεξουαλική υποβάθμιση της σχέσης του ζευγαριού λόγω της μακράς διάρκειας της σχέσης αλλά και της απώλειας της σεξουαλικής επικοινωνίας. Με τον τρόπο αυτό ερμηνεύεται, σε κάποιο βαθμό, η επίδραση της ηλικίας στη συσχέτιση της ΣΔ με την ΑΑΥ.

Εντούτοις, η συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ μετά τον έλεγχο της ηλικίας και του BMI διατηρήθηκε στην περίπτωση του δείκτη ODI δείχνοντας ότι η υποξία αυτή καθ’ αυτή ευθύνεται περισσότερο για τις αρνητικές συνέπειες της ΑΑΥ σε σχέση με τον αριθμό των επεισοδίων απνοιών-υποπνοιών.¹⁹

Όπως αναμενόταν, ο δείκτης ESS ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα σοβαρού βαθμού ΑΑΥ συγκριτικά με τις γυναίκες με ήπιου-μέτριου βαθμού και την ομάδα

ελέγχου. Φαίνεται λοιπόν ότι και η υπνηλία έπαιξε κάποιο ρόλο στην επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας στις γυναίκες με AAY όπως άλλωστε προέκυψε και από τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ESS με τον δείκτη FSFI αλλά και τους τομείς της επιθυμίας, της διέγερσης, της λίπανσης του κόλπου και του οργασμού.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με AAY εμφανίζουν διαταραχές των ορμονών του φύλου, οι οποίες θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν σε κάποιο βαθμό τη συσχέτιση της νόσου με τη ΣΔ.^{8,434} Ο κατακερματισμός του ύπνου και η αλλεπάλληλη διακοπή των φάσεων του, τα αυξημένα επίπεδα των ορμονών του stress (αδρεναλίνη, κορτιζόλη) λόγω των ολονύκτιων αφυπνίσεων, η διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης εξαιτίας της άμεσης δράσης της υποξίας στους κεντρικούς νευροδιαβιβαστές, η υπερκαπνία και τέλος η διατάραξη του κερκαδιανού ρυθμού έκκρισης των ορμονών οδηγούν στην εμφάνιση ορμονικών διαταραχών στους ασθενείς με AAY.^{8,435} Πράγματι, η μελέτη μας έδειξε ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού AAY είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα προγεστερόνης συγκριτικά με αυτές με ήπιου-μέτριου βαθμού AAY και με την ομάδα ελέγχου, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες αναφορές.^{8,434} Έχει φανεί ότι η προγεστερόνη συνιστά μία πολύ δραστική ορμόνη του αναπνευστικού συστήματος.^{8,436} Η αύξηση του αερισμού και τα χαμηλά επίπεδα του CO₂ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου ερμηνεύονται από τα υψηλά επίπεδα της προγεστερόνης.^{8,436} Μολονότι δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα που να συσχετίζουν την προγεστερόνη με τη ΣΔ, τα αποτελέσματα της έρευνας μας έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προγεστερόνης και του FSFI, πιθανολογώντας τη συμμετοχή της ορμόνης στην επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με AAY.⁴³⁷ Η οιστραδιόλη, επίσης, βρέθηκε ελαττωμένη στις γυναίκες με σοβαρή AAY σε σχέση

με την ομάδα ήπιου-μέτριου βαθμού AAY και τα υγιή άτομα. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία.⁸ Βέβαια, η οιστραδιόλη δεν έπαιξε κάποιο ρόλο στην επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας στις γυναίκες αυτές, αφού δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το FSFI σκορ.

Ο ρόλος των ορμονών στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι καθοριστικός και διττός αφού επηρεάζει τόσο την ποιότητα της αναπνοής στον ύπνο όσο και τη σεξουαλική λειτουργία. Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης μετά την εμμηνόπαυση εξηγεί σε μεγάλο βαθμό την υπεροχή των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έναντι των προεμμηνοπαυσιακών στη συχνότητα εμφάνισης της AAY.^{5,438} Η θεραπεία αναπλήρωσης, μάλιστα, με οιστρογόνα ή συνδυασμό οιστρογόνων-προγεστερόνης εξισορόπησε αυτή τη διαφορά.^{207,439} Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι οι γυναίκες με σοβαρού βαθμού AAY είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα προγεστερόνης σε σχέση με την ήπιου-μέτριου βαθμού νόσο και τα υγιή άτομα, επιβεβαιώνοντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία.⁵ Εντούτις η οιστραδιόλη δεν φάνηκε να διαφέρει μεταξύ των τριών ομάδων της AAY. Σε αντίθεση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η προγεστερόνη δεν συσχετίστηκε με το FSFI και ως εκ τούτου δεν φάνηκε να παίζει κάποιο ρόλο στην επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας. Η οιστραδιόλη, ωστόσο, συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το FSFI σκορ, αποδεικνύοντας την επίδραση των χαμηλών επιπέδων των οιστρογόνων στην σεξουαλική λειτουργία των γυναικών, εύρημα που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία.⁷⁷

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης μας, διερευνήθηκε η επίδραση της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των γυναικών με AAY. Η προσεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκάλυψε ότι, σε αντίθεση με τους άντρες, είναι η πρώτη φορά που ερευνάται το αποτέλεσμα της θεραπείας της AAY στη ΣΔ στις γυναίκες.

Τα αποτελέσματα μας δείχναν ότι μετά από τρεις μήνες CPAP θεραπείας, περίπου το 75% των γυναικών με AAY βελτίωσαν τη σεξουαλική τους λειτουργία. Το εντυπωσιακό αυτό ποσοστό συμφωνεί με τα πλούσια βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στους άντρες, όπου η βελτίωση της στυτικής τους δυσλειτουργίας μετά τη θεραπεία της AAY κυμάνθηκε μεταξύ 20% και 75%.^{12,15-21,440} Η βελτίωση αφορούσε σε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας.

Η ημερήσια υπνηλία και η εύκολη κόπωση είναι κάποιες από τις αιτίες της ΣΔ των γυναικών με AAY.^{51,90} Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει σημαντικά την υπνηλία και τη γενικότερη ποιότητα ζωής και έτσι θα μπορούσε να επιδράσει θετικά στη σεξουαλική λειτουργία.⁴⁴¹⁻⁴⁴³ Πράγματι, η ημερήσια υπνηλία, όπως εκτιμήθηκε με το δείκτη ESS παρουσίασε θεαματική βελτίωση στον υπό μελέτη πληθυσμό, ερμηνεύοντας έτσι την ευεργετική επίδραση της CPAP θεραπείας στη ΣΔ.

Η κατάθλιψη, επίσης σχετίζεται με την AAY και επηρεάζει αρνητικά τη σεξουαλική ζωή των γυναικών.^{276,277,432,433} Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει τα συμπτώματα της κατάθλιψης.⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ Ομοίως με ό,τι συνέβη στην ημερήσια υπνηλία, η κατάθλιψη βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά στους τρεις μήνες της CPAP θεραπείας, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη βελτίωση της ΣΔ.

Μια ενδιαφέρουσα και πιθανή εξήγηση της βελτίωσης της ΣΔ έχει να κάνει με την ευεργετική επίδραση της CPAP θεραπείας στον σεξουαλικό σύντροφο της γυναίκας, η οποία πριν τη θεραπεία είχε άστατο και ανήσυχο ύπνο που συχνά συνοδευόταν από ροχαλητό. Μελέτες έδειξαν ότι βελτιώνεται ταυτόχρονα και η ποιότητα του ύπνου του συντρόφου με αποτέλεσμα την ελάττωση της υπνηλίας και της ανησυχίας του και τη βελτίωση της ποιότητας της καθημερινής του ζωής.⁴⁴⁷ Αυτό

οδηγεί στην βελτίωση της σεξουαλικής του επίδοσης και πιθανώς και της σεξουαλικής λειτουργίας της συντρόφου με ΑΑΥ.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της τεστοστερόνης αυξήθηκαν ενώ η προλακτίνη μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μετά τη θεραπεία της ΑΑΥ. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των περιορισμένων, σε αριθμό, αναφορών σχετικά με την επίδραση της CPAP θεραπείας στις ορμόνες του φύλου είναι αντιφατικά, οι περισσότερες συμφωνούν με τα παρόντα ευρήματα.^{435,448-453} Η τεστοστερόνη επηρεάζει αρκετούς τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας της γυναίκας όπως τη σεξουαλική διέγερση, τη γεννητική αισθητικότητα, τον οργασμό και πολύ περισσότερο την επιθυμία.^{99,100} Η θεραπεία αναπλήρωσης, μάλιστα, με τη χορήγηση τεστοστερόνης σε διάφορες μορφές βελτίωσε τη σεξουαλική λειτουργία, αν και λόγω των αρκετών ανεπιθύμητων ενεργειών, αυτή η μορφή θεραπείας δεν έχει καθιερωθεί.^{119,454-456} Αναφορικά με την προλακτίνη, είναι γνωστό ότι συνδέεται με διαταραχές στη σεξουαλική λειτουργία και κυρίως με τη μείωση της επιθυμίας κάτι που εξηγεί και την ελαττωμένη libido κατά την περίοδο της λοχείας οπότε και τα επίπεδα της προλακτίνης είναι αυξημένα.⁴³⁷ Συμπερασματικά, τόσο η αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης όσο και η μείωση της προλακτίνης που παρατηρήθηκε μετά τη CPAP θεραπεία δυνητικά συνέβαλλαν στη βελτίωση της ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ.

Υπάρχουν αρκετοί άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο βελτιώθηκε η ΣΔ μετά τη θεραπεία της ΑΑΥ. Η ΑΑΥ προκαλεί βλάβη των αγγείων και καρδιαγγειακά προβλήματα λόγω της ανόδου της αρτηριακής πίεσης, της χρόνιας αύξησης του συμπαθητικού τόνου, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη φλεγμονή και τη μεταβολική απορρύθμιση με κύρια συνέπεια την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{286,287,291,303,309,323,335,343}

Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η ελάττωση της αιματικής ροής των λαγονοϋπογάστριων και αιδουικών αρτηριών που προκαλεί ίνωση και δυσλειτουργία των λείων μυών του κόλπου και της κλειτορίδας και κατά συνέπεια ΣΔ.⁹⁰ Από την άλλη μεριά, πολλές μελέτες έδειξαν τη θετική επίδραση της CPAP θεραπείας στα καρδιαγγειακά προβλήματα.^{457,458} Ειδικότερα, φάνηκε ότι βελτιώνεται η αρτηριακή υπέρταση καθώς και η συμπαθητική υπερδραστηριότητα.²⁹⁷⁻²⁹⁹ Επιπλέον, αρκετοί δείκτες συστηματικής φλεγμονής όπως ο Ιστικός Παράγοντας Νέκρωσης (TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α), οι ιντερλευκίνες 6 και 8 (IL-6, IL-8) και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μειώθηκαν σημαντικά μετά τη CPAP θεραπεία μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αθηροσκλήρωσης.^{459,460} Η θεραπεία, τέλος, της ΑΑΥ αποδείχτηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα του NO και έτσι αποκαθίσταται η αγγειοδιασταλτική του δράση ενώ συντελεί και στη διόγκωση των έξω γεννητικών οργάνων (της κλειτορίδας και των μικρών χειλέων του αιδοίου), στη χάλαση του κοιλιακού τοιχώματος και τη λίπανση του κόλπου.^{305,461} Παρά το γεγονός ότι οι παθοφυσιολογικοί αυτοί μηχανισμοί δεν μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη, είναι προφανής η συμμετοχή τους στη βελτίωση της ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ που έλαβαν CPAP θεραπεία.

Η διερεύνηση των πιθανών προγνωστικών παραγόντων που προβλέπουν καλύτερα τη μεταβολή της σεξουαλικής λειτουργίας μετά τη CPAP θεραπεία αποκάλυψε ένα επιπλέον σημαντικό εύρημα της μελέτη μας. Φάνηκε ότι οι γυναίκες που έπασχαν από σοβαρότερου βαθμού ΑΑΥ πριν την έναρξη της θεραπείας, όπως προσδιορίστηκε από τις τιμές του δείκτη AHI, ODI και MinSaO₂, ήταν αυτές που επωφελήθηκαν περισσότερο από τη CPAP θεραπεία αναφορικά με τη βελτίωση της ΣΔ. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία όπου βρέθηκε ότι οι άντρες με σοβαρότερου βαθμού ΑΑΥ έχουν περισσότερες πιθανότητες βελτίωσης της

στυτικής τους δυσλειτουργίας μετά τη θεραπεία της AAY.^{18,19} Βρέθηκε επίσης ότι μεταξύ των τριών εργαστηριακών παραγόντων της AAY (AHI, ODI και MinSaO₂), ο ελάχιστος κορεσμός του οξυγόνου (MinSaO₂) ήταν αυτός που συσχετίστηκε περισσότερο με τη βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι η υποξία και όχι ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας παίζει τον καθοριστικότερο ρόλο στην AAY.¹⁹ Ένας επιπλέον παράγοντας που προέβλεψε τη βελτίωση της ΣΔ ήταν ο δείκτης FSFI, υποδηλώνοντας ότι οι γυναίκες με τη χειρότερη σεξουαλική λειτουργία είχαν και τις περισσότερες πιθανότητες να βελτιωθούν με τη θεραπεία της AAY. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν φανεί σε προηγούμενες μελέτες στους άντρες.^{18,20} Οι γυναίκες με πιο έντονα συμπτώματα κατάθλιψης, βοηθήθηκαν επίσης περισσότερο στη βελτίωση της ΣΔ με τη χρήση της CPAP θεραπείας και ειδικότερα βελτιώθηκε ο τομέας της επιθυμίας επιβεβαιώνοντας έτσι το γεγονός ότι η κατάθλιψη συνδέεται πρωτίστως με την ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία η οποία βελτιώνεται με τη θεραπεία της AAY μέσω της ελάττωσης της υπνηλίας, της αύξησης της διάθεσης και της ευεξίας.^{51,444-446}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συμπεριλήφθησαν όλες οι προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επισκέφθηκαν το Ιατρείο Μελέτης διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο στα πλαίσια διερεύνησης της ΑΑΥ. Στον πληθυσμό αυτό και μετά την πολυκαταγραφική μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση της ΣΔ με την ΑΑΥ. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ. Παράλληλα, εκτιμήθηκαν τα επίπεδα των ορμονών του φύλου και διερευνήθηκε ο ρόλος τους στη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ καθώς επίσης και η μεταβολή τους μετά την θεραπεία της ΑΑΥ σε σχέση με τη βελτίωση ή όχι της σεξουαλικής λειτουργίας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης οδήγησαν στα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Η επίπτωση της ΑΑΥ είναι μεγαλύτερη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
2. Οι προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού ΑΑΥ εμφανίζουν σημαντικά χειρότερη σεξουαλική λειτουργία συγκριτικά με αυτές που πάσχουν από τη νόσο σε ηπιότερο βαθμό αλλά και τις γυναίκες χωρίς ΑΑΥ.
3. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ΑΑΥ επηρέασε όλους τους τομείς της σεξουαλικής λειτουργίας.
4. Είναι πιθανό η προγεστερόνη να παίζει κάποιο ρόλο στη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
5. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΑΑΥ, η επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας αφορούσε στους τομείς της διέγερσης, της λίπανσης του κόλπου, του οργασμού και του άλγους κατά την επαφή.

6. Η σχέση της ΣΔ και της ΑΑΥ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι περισσότερο πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και φαίνεται ότι η ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο.
7. Αποδείχθηκε, για πρώτη φορά, ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει τη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ.
8. Οι προγνωστικοί παράγοντες βελτίωσης της ΣΔ περιελάμβαναν τη σοβαρού βαθμού ΑΑΥ και τη χειρότερη σεξουαλική λειτουργία προ της CPAP θεραπείας.
9. Η βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας, της κατάθλιψης και η ευεξία που παρατηρήθηκε στις ασθενείς μετά τη θεραπεία της ΑΑΥ εξηγούν σε κάποιο βαθμό τη βελτίωση της ΣΔ.
10. Η αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης που παρατηρήθηκε μετά τρεις μήνες CPAP θεραπείας φάνηκε να συμμετέχει στη βελτίωση της ΣΔ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συσχέτιση της ΣΔ των αντρών με την ΑΑΥ έχει μελετηθεί αρκετά και ήδη από τα τέλη του 1970 άρχισαν να ανακοινώνονται τα πρώτα ενδιαφέροντα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών. Έκτοτε έχουν γίνει αρκετές μελέτες, εκ των οποίων οι περισσότερες επιβεβαιώνουν, σε μικρό ή μεγάλο βαθμό, την αυξημένη πιθανότητα των ασθενών με ΑΑΥ να εμφανίσουν ΣΔ. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει τη σεξουαλική λειτουργία στους άνδρες σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 20% έως 75%.

Αντίθετα με ό,τι έχει συμβεί στους άντρες, πολύ λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα αναφορικά με τις γυναίκες και όλες συμφωνούν ότι η ΑΑΥ σχετίζεται με τη ΣΔ. Στην πλειονότητα τους οι μελέτες αυτές δεν συμπεριέλαβαν τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες, μάλιστα, έχουν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΑΑΥ, ενώ σε μία περίπτωση που έγινε αυτό, δεν μελετήθηκαν ανεξάρτητα από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης δεν αξιολογήθηκε ο βαθμός της σεξουαλικής τους λειτουργίας αλλά και το ορμονικό προφίλ τους, πριν και μετά τη θεραπεία της ΑΑΥ.

Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης μας ήταν η συσχέτιση της ΑΑΥ και της σεξουαλικής λειτουργίας των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Εκτιμήθηκαν, επίσης, οι ορμόνες του φύλου και εξετάστηκε ο ρόλος τους στη συσχέτιση της ΑΑΥ με τη ΣΔ. Επιπλέον, εκτιμήθηκε η επίδραση της CPAP θεραπείας στη ΣΔ των γυναικών με ΑΑΥ και διερευνήθηκαν οι προγνωστικοί παράγοντες της βελτίωσης της ΣΔ.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλες οι προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επισκέφθηκαν το Ιατρείο Μελέτης διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο και αποτέλεσαν δύο ξεχωριστές ομάδες μελέτης. Μετά

την πολυκαταγραφική μελέτη και με βάση τη σοβαρότητα της AAY οι ασθενείς χωρίστηκαν περαιτέρω σε ομάδα σοβαρού βαθμού AAY (AHI>30) και ομάδα ήπιου-μέτριου βαθμού AAY (AHI 10-30). Οι γυναίκες που διαγνώστηκαν χωρίς AAY (AHI <10) αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η σεξουαλική λειτουργία εκτιμήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου FSFI (Female Sexual Function Index). Εκτιμήθηκε ακόμα η ημερήσια υπνηλία και η κατάθλιψη με τη βοήθεια των ESS (Epworth Sleepiness Scale) και BDI (Beck Depression Inventory) ερωτηματολογίων αντίστοιχα. Η εξέταση των ορμονών γινόταν την τρίτη ημέρα της περιόδου (θυλακοειδής φάση) στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και την ημέρα της επίσκεψης στο ιατρείο (τυχαία ημέρα) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Περιελάμβαναν τη θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), την οιστραδιόλη (E_2), την τεστοστερόνη (T), τη θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), την προλακτίνη (PRL) και την προγεστερόνη (PRG). Στο δεύτερο και παρεμβατικό σκέλος της μελέτης μας, συμπεριλήφθηκαν όλες οι γυναίκες με AAY και ΣΔ σε μία ομάδα. Οι ασθενείς έλαβαν CPAP θεραπεία για τρεις μήνες και ακολούθως εκτιμήθηκε το όφελος της θεραπείας σε σχέση με τη ΣΔ αλλά και η μεταβολή των ορμονών. Προσδιορίστηκαν, τέλος, οι προγνωστικοί παράγοντες βελτίωσης της ΣΔ.

Όσον αφορά τα αποτελέσματά μας, φάνηκε ότι τόσο οι προεμμηνοπαυσιακές όσο και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού AAY εμφανίζουν σημαντικά χειρότερη σεξουαλική λειτουργία συγκριτικά με αυτές που πάσχουν από τη νόσο σε ηπιότερο βαθμό αλλά και τις γυναίκες χωρίς AAY. Η μελέτη των ορμονών του φύλου ανέδειξε τον ρόλο της προγεστερόνης στην πιθανή συσχέτιση της AAY και της ΣΔ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αποδείχθηκε επίσης, για πρώτη φορά, ότι η CPAP θεραπεία βελτιώνει τη ΣΔ των γυναικών με AAY.

Μάλιστα, οι ασθενείς με σοβαρότερου βαθμού ΑΑΥ και χειρότερη σεξουαλική λειτουργία ήταν αυτές που επωφελήθηκαν περισσότερο από τη θεραπεία. Η ελάττωση της ημερήσιας υπνηλίας και της κατάθλιψης μετά τη χρήση της CPAP θεραπείας φαίνεται πως συνέβαλαν στη βελτίωση της ΣΔ. Επίσης, η αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης που παρατηρήθηκε στους τρεις μήνες παρακολούθησης φάνηκε να παίζει κάποιο ρόλο στη βελτίωση της ΣΔ.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea (OSA) is a clinical entity that was recognized more than thirty years ago. The disorder is characterized by recurrent upper airway collapses during sleep resulting in oxygen desaturation and arousals from sleep. The results of several studies have shown that this is a very common problem with significant consequences on the health of the patients. The most commonly reported symptoms include daytime sleepiness, impaired neurocognitive function and decreased quality of life. There is a strong male preponderance since OSA affects approximately 4% of the male and 2% of the female adults. The role of hormones in the pathogenesis of the disease explains to some extent the difference in the two sexes. Furthermore, hormone changes explain the fact that postmenopausal women are more likely to develop (OSA) compared to premenopausal women. The association between sexual dysfunction (SD) and obstructive sleep apnea in men has been studied thoroughly and has been confirmed by many studies published since the late 1970s. Moreover, treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) has been demonstrated to improve erectile dysfunction. Unlike men, there have been very few studies concerning women and all reports agree that OSA is associated with SD. However, to date none has evaluated the effects of CPAP treatment on SD.

The objective of our study was to determine the association between OSA, sexual function and hormonal profile in pre- and postmenopausal women. In addition, we examined the effect of CPAP treatment on sexual difficulties in women with OSA and we estimated the changes in sex hormones in order to clarify their role in the potential improvement of SD.

Patients were recruited from the respiratory clinic of our institution from March 2008 to May 2010. In all cases a detailed sleep and past medical history was

received. Sexual function of OSA women was evaluated with the use of Female Sexual Function Index (FSFI). The Female Sexual Function Index is a brief, 19-item, self-report questionnaire for the assessment of female sexual function (FSF) including the domains of desire, arousal, orgasm, lubrication, satisfaction, and pain/discomfort. A total score less than 26.55 indicates that the individual has sexual difficulties. Daytime sleepiness was estimated by filling out the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Patients were also asked to fill out Beck Depression Inventory (BDI), a 21-item, self-report inventory, which is an instrument for measuring clinical depression. Progesterone (PRG), estradiol (E2), total testosterone (T), prolactin (PRL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) were measured in day 3 (Follicular phase) in case of cycling women and a random day in postmenopausal women. Blood samples were obtained mid-morning to allow direct comparisons of diurnally variant hormonal production. Pre- and postmenopausal women were allocated into two separate groups. All patients underwent a full-night polysomnography and were further classified according to the presence and severity of OSA as having no OSA (control group-AHI < 10), not-severe OSA (AHI 10-30) and severe OSA (AHI > 30). Furthermore, female patients with SD and OSA which received CPAP treatment evaluated after 3 months of initiation of treatment for potential changes in sexual function status, depression, sleepiness and hormonal profile. CPAP usage and compliance was assessed using the machine measurements. Patients with CPAP use of less than 6 night per week and 5 hours per night were excluded from the study.

Our study demonstrated that the premenopausal women with severe OSA were more likely to have SD compared to control and not-severe OSA women indicating that there is an association between severity of OSA and SD. We also demonstrated a

statistically significant negative correlation between AHI and FSFI that remained after controlling for the effects of age and BMI. Similarly to the premenopausal women, our results showed that postmenopausal women with severe OSA were found to have worse sexual function compared to women in not-severe OSA and control group. Nevertheless, additional factors such as age appear to be involved in SD thus underlining the complexity of sexual function in the aging woman. With regards to hormones we showed that PRG may play a role in the association between OSA and FSD in premenopausal women. The present study is the first to evaluate the effect of CPAP treatment on sexual function in OSA women with sexual difficulties. Our results demonstrated that 75% of OSA women treated with CPAP improved their overall sexual function. We also showed that women with more severe OSA as well as with more pronounced sexual difficulties are more likely to benefit with CPAP treatment. Improvement in terms of sleepiness and depression and the increase of testosterone level explains to some extent the beneficial effect of CPAP on sexual function.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Education and treatment in human sexuality: the training of health professionals. Geneva, World Health Organization, 1975 (WHO Technical Report Series No. 572).
2. Berman L, Berman J, Felder S, Pollets D, Chhabra S, Miles M, Powell JA. Seeking help for sexual function complaints: what gynaecologists need to know about the female patient's experience. *Fertil Steril* 2003; 79:572-6
3. Basson R, Althof S, Davis S, Fugl-Meyer K, Goldstein I, Leiblum S, Meston C, Rosen R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med* 2004; 1:24-34
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing in middle-age adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235
5. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:608-613
6. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J respir Crit Care Med* 2001; 163:685-689
7. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:274-289
8. Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003; 22:161-172
9. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-

10. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med* 1977; 137: 296-300
11. Teloken PE, Smith EB, Lodowsky C, Freedom T, Mulhall JP. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction. *Urology* 2006; 67:1033-1037
12. Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva T. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med* 2005; 6:333-339
13. Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology* 2004; 63:545-549
14. Heruti R, Shochat T, Tekes-Manova D, Ashkenazi I, Justo D. Association between erectile dysfunction and sleep disorders measured by self-assessment questionnaires in adult men. *J Sex Med* 2005; 2:543-550
15. Karacan I, Karatas M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *J Sex Marital Ther* 1995; 21:239-247
16. Perimenis P, Karkoulas K, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G, Kiriazopoulou V, Spiropoulos K. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome: a randomized study of the efficacy of sildenafil and continuous positive airway pressure. *Int J Impot Res* 2004; 16:256-260
17. Li F, Feng Q, Zhang X, Liu Q. Treatment of erectile dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome by nasal continual positive airway

- pressure. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10:355–357
18. Perimenis P, Karkoulas K, Konstantinopoulos A, Alchanatis M, Perimeni PP, Athanasopoylos A, Spyropoylos K. The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. *Respir Med* 2007; 101:210-216
 19. Margel D, Tal R, Livne PM, Pillar G. Prediction of erectile function improvement in obstructive sleep apnea with long-term CPAP treatment. *Int J Impot Res* 2005; 17:186-190
 20. Hoekema A, Stel AL, Stegenga B, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, van Driel MF, de Bont LG. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med* 2007; 4:1153-1162
 21. Taskin U, Yigit O, Acioglu E, Aricigil M, Toktas G, Guzelhan Y. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res* 2010; 22:134-139
 22. Köseoğlu N, Köseoğlu H, İtil O, Öztura I, Baklan B, İkiz AO, Esen AA. Sexual function status in women with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sex Med* 2007; 4:1352-1357
 23. Onem K, Erol B, Sanli O, Kadioglu P, Yalin AS, Canik U, Cuhadaroglu C, Kadioglu A. Is sexual dysfunction in women with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome associated with the severity of the disease? A pilot study. *J Sex Med* 2008; 5:2600-2609
 24. Subramanian S, Bopparaju S, Desai A, Wiggins T, Rambaud C, Surani A. Sexual dysfunction in women with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*

2010; 14:59-62

25. Petersen M, Kristensen E, Berg S, Giraldi A, Midgren B. Sexual function in female patients with obstructive sleep apnea. *J Sex Med* 2011; 8:2560-2568
26. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin-Morales A. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1:35-39
27. Simons JS, Carey MP. Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. *Arch Sex Behav* 2001; 30:177-219
28. Hayes R, Dennerstein L, Bennet C, Fairley C. What is the “true” prevalence of female sexual dysfunctions and does the way we assess these conditions have an impact? *J Sex Med* 2008; 5:777–787
29. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-544
30. Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED Jr, Paik A, Gingell C. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004; 64:991-997
31. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey of 329 women in an outpatient gynaecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993; 19:171-188
32. Nazareth I, Boynton P, King M. Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. *BMJ* 2003; 327:423
33. Mercer CH, Fenton KA, Johnson AM, Wellings K, Macdowall W, McManus S, Nanchahal K, Erens B. Sexual function problems and help seeking behaviour in Britain : national probability sample survey. *BMJ* 2003; 327:426-

34. Hayes R, Dennerstein L, Bennet C, Sidat M, Gurrin L, Fairley C. Risk factors for female sexual dysfunction in the general population: Exploring factors associated with low sexual function and sexual distress. *J Sex Med* 2008; 5:1681–1693
35. Hayes RD, Bennett CM, Fairley CK, Dennerstein L. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med* 2006; 3:589-595
36. Meston CM. Aging and sexuality. *West J Med* 1997; 167:285-290
37. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl 4:42-48
38. Oberg K, Fugl-Meyer K. On Swedish women's distressing sexual dysfunctions: Some concomitant conditions and life satisfaction. *J Sex Med* 2005; 2:169–180
39. Shifren J, Monz B, Russo P, Segreti A, Johanes C. Sexual problems and distress in United States women: Prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112:970–978
40. Ferenidou F, Kapoteli V, Moisidis K, Koutsogiannis I, Giakoumelous A, Hatzichristou D. Presence of a sexual problem may not affect women's satisfaction from their sexual function. *J Sex Med* 2008; 5:631–639
41. Masters WH, Johnson VE. Human Sexual Response. Boston: Little, Brown. 1966
42. Kaplan, H. S. The new sex therapy. New York, NY: Brunner/ Mazel 1974
43. Robinson, P. The modernisation of sex. Ithaca, NY: Cornell University Press. 1976

44. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: Author. 2000
45. Basson R. The Female Sexual Response: A Different Model. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:51-65
46. Tiefer L, Hall M, Tavis C. Beyond dysfunction: A new view of women's sexual problems. *J Sex Marital Ther* 2002; 28:225-232
47. Bean JL. Expressions of female sexuality. *J Sex Marital Ther* 2002; 1:29-38
48. Levin RJ. Sexual desire and the deconstruction and reconstruction of the human female sexual response model of Masters and Johnson. In Everaerd W, Laan E, Both S (eds.). Sexual appetite, desire and motivation: Energetics of the sexual system. Proceedings of the Colloquium, Amsterdam 1998:25-9
49. Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, Schover L, van Lankveld J, Schultz WW. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2003; 24:221-229
50. Basson R, Brotto L, Laan E, Redmond G, Utian W. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: Problematic Desire and Arousal. *J Sex Med* 2005; 2:291-300
51. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ* 2005; 172:1327-1333
52. Cain VS, Johannes CB, Avis NE, Mohr B, Schocken M, Skurnick J, Ory M. Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: baseline results from SWAN [Study of Women's Health Across the Nation]. *J Sex Res* 2003; 40:266-76

53. Garde K, Lunde I. Female sexual behaviour: a study in a random sample of 40-year-old women. *Maturitas* 1980; 2:225-240
54. Regan P, Berscheid E. Belief about the states, goals and objects of sexual desire. *J Sex Marital Ther* 1996; 22:110-120
55. Klusmann D. Sexual motivation and the duration of partnership. *Arch Sex Behav* 2002; 31:275-287
56. Dennerstein L, Lehert P. Modeling mid-aged women's sexual functioning: a prospective, population-based study. *J Sex Marital Ther* 2004; 30:173-183
57. Nappi RE, Abbiati I, Luisi S, Ferdeghini F, Polatti F, Genazzani AR. Serum allopregnanolone levels relate to FSFI score during the menstrual cycle. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:95-102
58. Dennerstein L, Lehert P, Dudley E, Guthrie J. Factors contributing to positive mood during the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189:84-89
59. Brotto L, Basson R, Gorzalka B. Psychophysiological assessment in female sexual arousal disorder. *J Sex Med* 2004; 1:266-277
60. Brotto LA, Gorzalka BB. Genital and subjective sexual arousal in postmenopausal women: influence of laboratory-induced hyperventilation. *J Sex Mar Ther* 2002; 28:39-53
61. Laan E, Everaerd W, van der Velde J, Geer JH. Determinants of subjective experience of sexual arousal in women: feedback from genital arousal and erotic stimulus content. *Psychophysiology* 1995; 32:444-451
62. Meston CM, Worcel M. The effects of yohimbine plus L-arginine glutamate on sexual arousal in postmenopausal women with sexual arousal disorder. *Arch Sex Behav* 2002; 31:323-332
63. Van Lunsen RH, Laan E. Genital vascular responsiveness and sexual feelings

- in midlife women: psychophysiologic, brain, and genital imaging studies
[review]. *Menopause* 2004; 11:741-748
64. Meston CM, Heiman JR. Ephedrine-activated physiological sexual arousal in women. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:652-656
 65. Maas CP, ter Kuile MM, Laan E, Tuijnman CC, Weijnenborg PT, Trimbos JB, Kenter GG. Objective assessment of sexual arousal in women with a history of hysterectomy. *BJOG* 2004; 111:456-462
 66. Laan E, Everaerd W, van Bellen G, Hanewald G. Women's sexual and emotional responses to male- and female-produced erotica. *Arch Sex Behav* 1994; 23:153-169
 67. Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, Schover L, van Lankveld J, Schultz WW. Revised Definitions of Women's Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1:40-48
 68. Dennerstein L, Alexander J, Kotz K. The menopause and sexual functioning: A review of population-based studies. *Annual Review of Sex Research* 2003; 14:64-82
 69. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med* 2006; 3:212-222
 70. Sarrell PM, Whitehead MI. Sex and the menopause: defining the issues. *Maturitas* 1985; 7:217-224
 71. Hayes R, Dennerstein L. The impact of Aging on Sexual Function and Sexual Dysfunction in Women: A Review of Population-Based Studies. *J Sex Med* 2005; 2:317-330

72. Nappi RE, Albani F, Valentino V, Polatti F, Chiovato L, Genazzani AR.
Aging and sexuality in women. *Minerva Ginecol* 2007; 59:287-298
73. Camacho ME, Reyes-Ortiz CA. Sexual dysfunction in the elderly: age or disease? *Int J Impot Res* 2005; 17 Suppl 1:S52–56
74. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, et al. Factors affecting sexual functioning of women in the midlife years. *Climacteric* 1999; 2:254-262
75. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009; 63:138-141
76. Davis SR. Androgens and female sexuality. *J Gend Specif Med* 2000; 3:36-40
77. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75:S26–30
78. Davison SL, Davis SR. Androgenic hormones and aging--the link with female sexual function. *Horm Behav* 2011; 59:745-753
79. Basson R, Schultz W. Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet* 2007; 369:409–424
80. Wincze JP, Carey MP. Sexual dysfunction. New York: Guilford Press, 1991
81. Deeks AA, McCabe MP. Sexual function and the menopausal woman: The importance of age and partners sexual functioning. *J Sex Res* 2001; 38:219-225
82. Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E. The assessment of sexual function in women with male partners complaining of erectile dysfunction: does treatment of male sexual dysfunction improve female partner's sexual function? *J Sex Marital Ther* 2004; 30:333–341
83. Ichikawa T, Takao A, Manabe D, Saegusa M, Tanimoto R, Aramaki K, Yamamoto M, Okazaki T. The female partner's satisfaction with sildenafil citrate treatment of erectile dysfunction. *Int J Urol* 2004; 11:755–762

84. Johnson S, Phelps D, Cottler L. The association of sexual dysfunction and substance use among a community epidemiological sample. *Arch Sex Behav* 2004; 33:55-63
85. Prevalence and evaluation of sexual health problems--HSDD in Europe. Graziottin A. *J Sex Med* 2007; 4 Suppl 3:211-219
86. Bergstrom-Walan M, Neilsen H. Sexual expression among 60-80 year old men and women: A sample from Stockholm, Sweden. *J Sex Res* 1990; 27:289-295
87. Bretschneider JG, McCoy NL. Sexual interest and behavior in healthy 80 to 102 year olds. *Arch Sex Behav* 1988;17:109-129
88. Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249:612-617
89. Goldstein I, Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. *Int J Impot Res* 1998; 10 Suppl 2:S84-90
90. Berman JR. Physiology of female sexual function and dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17 Suppl 1:S44-51
91. Berman JR, Berman L, Werbin T, Goldstein I. Female sexual dysfunction: Anatomy, physiology, evaluation and treatment options. *Curr Opin Urol* 1999; 9:563-568
92. Sarrel PM. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res* 1998; 10:S91-S93
93. Wyckoff MH, Chambliss KL, Mineo C, Yuhanna IS, Mendelsohn ME, Mumby SM, Shaul PW. Plasma membrane estrogen receptors are coupled to

- endothelial nitric-oxide synthase through Galpha(i). *J Biol Chem* 2001; 276:27071–27076
94. Berman JR, McCarthy MM, Kyprianou N. Effect of estrogen withdrawal on nitric oxide synthase expression and apoptosis in the rat vagina. *Urology* 1998; 51:650–656
 95. Henry G. Burger, M.D. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77:S3-5
 96. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002; 77:S94-99
 97. Davis SR. When to suspect androgen deficiency other than at menopause. *Fertil Steril* 2002; 77:S68-71
 98. Sarrel PM. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. *Fertil Steril* 2002; 77:S63-67
 99. Traish AM, Moreland RB, Huang YH, Kim NN, Berman J, Goldstein I. Development of human and rabbit vaginal smooth muscle cell cultures: Effects of vasoactive agents on intracellular levels of cyclic nucleotides. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999; 2:131-137
 100. Davis SR. Androgens and female sexuality. *J Gender Specific Med* 2000; 3:36-40
 101. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 1999; 61:1012–1016
 102. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a

- multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:191-208
103. Quirk FH, Heiman JR, Rosen RC, Laan E, Smith MD, Boolell M. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11:277-289
 104. Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav* 1994; 23:627-643
 105. Meston C, Trapnell P. Development and validation of a five-factor sexual satisfaction and distress scale for women: the Sexual Satisfaction Scale for Women (SSS-W). *J Sex Med* 2005; 2:66-81
 106. Derogatis LR. The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR): an introductory report. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:291-304
 107. Giraldi A, Rellini A, Pfaus JG, Bitzer J, Laan E, Jannini EA, Fugl-Meyer AR. Questionnaires for assessment of female sexual dysfunction: a review and proposal for a standardized screener. *J Sex Med* 2011; 8:2681-2706
 108. Meston CM, Derogatis LR. Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl 1:155-64
 109. Feldman J, Striepe M. Women's sexual health. *Clin Fam Pract* 2004; 6:839-861
 110. Frank JE, Mistretta P, Will J. Diagnosis and treatment of female sexual dysfunction. *Am Fam Physician* 2008; 77:635-642
 111. Potter JE. A 60-year-old woman with sexual difficulties. *JAMA* 2007; 297:620-633

112. Mandal S, Goldstein I, Berman JR. Clinical evaluation of female sexual dysfunction: new diagnostic and treatment strategies. *Prim Psychiatry* 2001; 8:54-59
113. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review. *Fertil Steril* 2009; 92:19-34
114. Bachmann G. Female sexuality and sexual dysfunction: are we stuck on the learning curve? *J Sex Med* 2006; 3:639-645
115. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, Castelo-Branco C, Graziottin A, Kenemans P, Lachowsky M, Mimoun S, Nappi RE, Palacios S, Schwenkhagen A, Studd J, Wylie K, Zahradnik HP. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010; 13:103-120
116. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Schisano B, Autorino R, Iuliano S, Vietri MT, Cioffi M, De Sio M, Giugliano D. Mediterranean diet improves sexual function in women with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007; 19:486-491
117. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:1582-1589
118. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5226-5233

119. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RHW, Lopes P, Ribot C, Rees M, Moufarege A, Rodenberg C, Buch A, Purdie DW. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13:387-396
120. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105:944-952
121. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C, Bearnson P, Kakos N, O'Neill S, Levine S, Wekselman K, Buch A, Rodenberg C, Kroll R. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13:770-779
122. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003; 10:390-398
123. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4:28-41
124. Billups KL, Berman L, Berman J, Metz ME, Glennon ME, Goldstein I. A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2001; 27:435-441

125. Wilson SK, Delk JR 2nd, Billups KL. Treating symptoms of female sexual arousal disorder with the Eros-Clitoral Therapy Device. *J Gend Specif Med* 2001; 4:54-58
126. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *BJOG* 2001; 108:623-628
127. Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, Ikeguchi EF, Laor E, Te AE, Martins AC. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53:481-486
128. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomized controlled trial. *BJOG* 2003; 110:1014-1024
129. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double blind, placebo controlled study. *J Urol* 2003; 170:2333-2338
130. Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11:367-377
131. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Intelisano G, Di Mari L, Cianci A. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85:1496-1501

132. Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, Hamer RM. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology* 2000; 55:812-815
133. DasGupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 2004; 171:1189-1193
134. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:339-342
135. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, Davis SR; LISA study investigators. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active controlled trial. *J Sex Med* 2008; 5:646-656
136. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC 3rd, Ferguson DM. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:137-44
137. Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, Lara C, Ramírez A, Rampazzo C, Hurtado de Mendoza MT, Lowrey F, Loehr LA, Lammers P. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl 1:205-15
138. Meston CM, Hull E, Levin RJ, Sipski M. Disorders of orgasm in women. *J Sex Med* 2004; 1:66-68

139. Modell JG, May RS, Kathou CR. Effect of bupropion SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:231-240
140. Crowley T, Richardson D, Goldmeier D; Bashh Special Interest Group for Sexual Dysfunction. Recommendations for the management of vaginismus: BASHH Special Interest Group for Sexual Dysfunction. *Int J STD AIDS* 2006; 17:14-18
141. Rosenbaum TY. Physiotherapy treatment of sexual pain disorders. *J Sex Marital Ther* 2005; 31:329-430
142. ter Kuile MM, Weijenborg PT. A cognitive-behavioral group program for women with vulvar vestibulitis syndrome (VVS): factors associated with treatment success. *J Sex Marital Ther* 2006; 32:199-213
143. Weijmar Schultz W, Basson R, Binik Y, Eschenbach D, Wesselmann U, Van Lankveld J. Women's sexual pain and its management. *J Sex Med* 2005; 2:301-316
144. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27:465-484
145. Dickens C: The Posthumous Papers of the Pickwick Club. London, Chapman & Hall, 1837
146. Kryger MH. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6:555-652
147. Hill W: On some causes of backwardness and stupidity in children and the relief of these symptoms in some instances by NP scarification. *BMJ* 1889; 2:711-712

148. Sieker HO, Estes EH Jr, Kelser GA, McIntosh HD. A cardiopulmonary syndrome associated with extreme obesity. *J Clin Invest* 1955; 34:916
149. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21:811-818
150. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965; 18:140-159
151. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112:568-579
152. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181:856-858
153. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865
154. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:136-143
155. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144-148
156. Redline S. Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Semin Respir Crit Care* 1998; 19:113-122
157. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Enright PL, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893-900

158. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667-689
159. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007
160. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:144-153
161. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931–938
162. Nigro CA, Rhodius EE. Variation in the duration of arousal in obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2005; 11:CR188–CR192
163. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996; 19:531-538
164. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:717-720
165. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:533-540

166. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; 5:377-381
167. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103:1336-1342
168. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107:362-366
169. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241:11-18
170. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Palazzi S, Castronovo V, Oldani A, Della Marca G, Smirne S. Snoring and nocturnal oxygen desaturations in an Italian middle-aged male population: epidemiologic study with an ambulatory device. *Chest* 1994; 105:1759-1764
171. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Shahar E, Pickering TG, Quan SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:50-59
172. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59:159-163
173. Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with

- sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1673–1689
174. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1228–1231
 175. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3:509–514
 176. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:462–466
 177. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 4:435–452
 178. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19:104–115
 179. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015-3021
 180. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:494-498
 181. Nahmias J, Kirschner M, Karetzky MS. Weight loss and OSA and pulmonary function in obesity. *N Engl J Med* 1993; 90:48-53
 182. Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Houben JJ, Linkowski P. Sleep apnea after 1 year domiciliary nasal-continuous positive airway pressure

- and attempted weight reduction: potential for weaning from continuous positive airway pressure. *Chest* 1996; 109:138-143
183. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppalainen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med* 1991; 230:125-129
 184. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1192-1195
 185. Suratt PM, McTier RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhoit SC. Effect of verylow-calorie diets with weight loss on obstructive sleep apnea. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:182S-184S
 186. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994; 106:1702-1704
 187. Pasquali R, Colella P, Cirignotta F, Mondini S, Gerardi R, Buratti P, Rinaldi Ceroni A, Tartari F, Schiavina M, Melchionda N, et al. Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. *Int J Obes* 1990; 14:207-217
 188. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:722-726
 189. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003; 7:377-389

190. Jordan AS, McEvoy RD, Edwards JK, Schory K, Yang CK, Catcheside PG, Fogel RB, Malhotra A, White DP. The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. *J Physiol* 2004; 558:993-1004
191. Krystal A, Edinger J, Wohlgemuth W, Marsh G. Sleep in perimenopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev* 1998; 2:243-253
192. Breugelmans JG, Ford DE, Smith PL, Punjabi NM. Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:547-552
193. Banno K, Manfreda J, Walld R, Delaive K, Kryger MH. Healthcare utilization in women with obstructive sleep apnea syndrome 2 years after diagnosis and treatment. *Sleep* 2006; 29:1307-1311
194. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 2000; 23:165-170
195. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med* 1998; 92:843-848
196. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000; 110:1689-1693
197. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60:504-510
198. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:486-495

199. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291:2013-2016
200. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006; 119:72.e9-72.e14
201. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007; 131:1702-1709
202. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997; 10:2087-2090
203. Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, Lutz J, Katz ES, Black CA, Galster P, Carson KA. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* 2004; 97:98-108
204. Launois SH, Pepin JL, Levy P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? *Sleep Med Rev* 2007; 11:87-97
205. Young T. Sleep-disordered breathing in older adults: is it a condition distinct from that in middle-aged adults? *Sleep* 1996; 19:529-530
206. Foley DJ, Monjan AA, Masaki KH, Enright PL, Quan SF, White LR. Associations of symptoms of sleep apnea with cardiovascular disease, cognitive impairment, and mortality among older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:524-528
207. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1186-1192

208. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29:903-908
209. Flemons WW, Remmers JE, Whitelaw WA, Brant R. The clinical prediction of sleep apnea. *Sleep* 1993; 16:S10
210. Moser RJ III, Rajagopal KR. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1265-1267
211. Victor LD. Obstructive sleep apnea in primary care. Dearborn, Mich: Oakwood Hospital, 1997
212. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology* 1996; 1:167-174
213. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: i. Skeletal morphology. *J Laryngol Otol* 1989; 103:287-292
214. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Ver* 2003; 7:9-33
215. Tobin MJ. Sleep-disordered breathing, control of breathing, respiratory muscles, pulmonary function testing in AJRCCM 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:254-264
216. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE Jr. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome—a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109:163-172

217. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:453-463
218. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981; 71:240-245
219. Block AJ, Hellard DW. Ingestion of either scotch or vodka induces equal effects on sleep and breathing of asymptomatic subjects. *Arch Intern Med* 1987; 147:1145-1147
220. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12:801-805
221. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:353-359
222. Remmers JE. Obstructive sleep apnea. A common disorder exacerbated by alcohol. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:153-155
223. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16:909-913
224. Tsutsumi W, Miyazaki S, Itasaka Y, Togawa K. Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54:332-333
225. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring: importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988; 93:678-683

226. Jennum P, Hein HO, Suadican P, Gyntelberg F. Cardiovascular risk factors in snorers: a cross-sectional study of 3,323 men aged 54 to 74 years. The Copenhagen Male Study. *Chest* 1992; 102:1371-1376
227. Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993; 22:439-444
228. Bonora M, Shields GI, Knuth SL, Bartlett D Jr, St. John WM. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:156-161
229. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:247-250
230. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150:597-601
231. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46:85-90
232. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154:2219-2224
233. Pack AI, Cola MF, Goldszmidt A, Ogilvie MD, Gottschalk A. Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram. *J Appl Physiol* 1992; 72:985-992
234. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 299:969-973

235. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4:583-602
236. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:682-687
237. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. New York: Saunders; 2005.
238. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107:1545-1551
239. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apneahypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:174-178
240. Pillar G, Schnall RP, Peled N, Oliven A, Lavie P. Impaired respiratory response to resistive loading during sleep in healthy offspring of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1602-1608
241. Redline S, Leitner J, Arnold J, Tishler PV, Altose MD. Ventilatory control abnormalities in familial sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:155-160
242. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988; 85:775-779
243. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, Lufkin EG, Weil JV. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292:662-665
244. Simsek G, Yelmen NK, Guner I, Sahin G, Oruc T, Karter Y. The role of peripheral chemoreceptor activity on the respiratory responses to hypoxia

- and hypercapnia in anaesthetised rabbits with induced hypothyroidism. *Chin J Physiol* 2004; 47:153-159
245. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos P. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:517-520
 246. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1175-1180
 247. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002; 3:401-404
 248. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005; 28:1299-1305
 249. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001; 120:1448-1454
 250. Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J* 2006; 27:321-327
 251. Saaresranta T, Polo O. Hormones and Breathing. *Chest* 2002; 122:2165-2182

252. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996; 23:129–136
253. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21:103–113
254. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705-706
255. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2001; 120:1923-1929
256. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* 2004; 55:449-456
257. Gooneratne NS, Gehrman PR, Nkwuo JE, Bellamy SL, Schutte-Rodin S, Dinges DF, Pack AI. Consequences of comorbid insomnia symptoms and sleep-related breathing disorder in elderly subjects. *Arch Intern Med* 2006; 166:1732-1738
258. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1512-1517
259. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* 1995; 108:610-618

260. American Sleep Disorders Association. ICSD - International classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and coding manual. Rochester: American Sleep Disorders Association; 1997:23
261. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:495-501
262. Engleman H, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:461-467
263. Kribbs NB, Gesty JE, Dinges DF. Investigation and management of daytime sleepiness in sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. Sleep and breathing, 2nd ed. New York: Marcel Dekker;1994.p.575-604
264. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:502-507
265. Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1596-1601
266. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1313-1316

267. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7:161-166
268. Odens ML, Fox CH: Adult sleep apnea syndromes. *Am Fam Physician* 1995; 52:859-866
269. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:372-379
270. Bardwell WA, Moore P, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Fatigue in obstructive sleep apnea: driven by depressive symptoms instead of apnea severity? *Am J Psychiatry* 2003; 160:350-355
271. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2001; 5:423-445
272. Redline S, Strauss M, Adams N, Winters M, Roebuck T, Spry K, Rosenberg C, Adams K. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep* 1997; 20:160-167
273. Kim HC, Young TB, Matthews CG, Weber SM, Woodard AR, Palta M. Sleep disordered breathing and neuropsychological deficits: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1813-1819
274. Jennum P, Sjol A. Self-assessed cognitive function in snorers and sleep apneics: an epidemiological study of 1,504 females and males aged 30-60 years. The Dan-MONICA II Study. *Eur Neurol* 1994; 34:204-208
275. Adams N, Strauss M, Schluchter M, Redline S. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1626-1631
276. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev* 2009; 13:437-444

277. Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:277-288
278. Finn L, Young TB, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998; 21:701-706
279. Baldwin CM, Griffitch KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001; 24:96-105
280. Young TB, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20:608-613
281. Terán-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340:847-851
282. Barbé F, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:18-22
283. George CFP. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56:508-512
284. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:573-581
285. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with

- obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33:1373-1380
286. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836
 287. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384
 288. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19:388-397
 289. Dempsey JA. Sleep apnea causes daytime hypertension. *J Clin Invest* 1997; 99:1-2
 290. Fletcher EC. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular death: cause-effect? *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50:340-341
 291. Fletcher EC. Hypertension in patients with sleep apnoea: a combined effect? *Thorax* 2000; 55:726-728
 292. Pankow W, Lies A, Lohmann FW. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343:966
 293. Barbé F, Mayoralas LR, Durán J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Ladaría A, Rubio M, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agustí AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime

- sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:1015-1023
294. Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35:144-147
 295. Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers.” *Sleep* 1996; 19:378-381
 296. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:344-348
 297. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, Garcia-Rio F, de Atauri JD, Terán J, Mayos M, Monasterio C, del Campo F, Gomez S, de la Torre MS, Martinez M, Montserrat JM; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:718-726
 298. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, Gonzalez M, Lloberes P, Masa JF, De La Peña M, Carrizo S, Mayos M, Barbé F; Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c5991

299. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:954-960
300. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127:1674-1679
301. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: An oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7:35-51
302. Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14:577-584
303. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: Association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085-1091
304. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2166-2171
305. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55:1046-1051

306. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29:156-178
307. Allahdadi KJ, Walker BR, Kanagy NL. Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2005; 45:705-709
308. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6
309. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33:1195-1205
310. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934-939
311. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111:1978-1984
312. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462-2464
313. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media

- thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:625-630
314. Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, Redline S. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:826-833
 315. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613-618
 316. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:612-617
 317. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Loredó JS, Dimsdale JE. Day/Night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33:371-377
 318. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:565-571
 319. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:910-916

320. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52:490-494
321. Franz MR, Cima R, Wang D, Profitt D, Kurz R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation* 1992; 86:968-978
322. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589-2594
323. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001 Jun; 119:1827-1835
324. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992; 72:583-589
325. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61:626-633
326. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea *J Appl Physiol* 1983; 55:1718-1724
327. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, Phillipson EA. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1888-1896

328. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678
329. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104:231-238
330. Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca²⁺-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986; 59:270-282
331. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89:165-169
332. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:119-127
333. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101:392-397
334. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102:61-66
335. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:670-676

336. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:677-682
337. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:521-530
338. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354:1435-1439
339. Harsch JA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:156-162
340. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, Sullivan CE, Yue DK. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1681-1685
341. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in Leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H234-237
342. Larkin EK, Elston RC, Patel SR, Tishler PV, Palmer LJ, Jenny NS, Redline S. Linkage of serum leptin levels in families with sleep apnea. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:260-267

343. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:735-741
344. Sharma SK, Reddy EV, Sharma A, Kadiravan T, Mishra HK, Sreenivas V, Mishra HK, Lakshmy R. Prevalence and risk factors of syndrome Z in urban Indians. *Sleep Med* 2010; 11:562-568
345. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9:211–224
346. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25
347. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-1053
348. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-1214
349. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:117-124
350. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16:118-122
351. Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, Gould GA, Douglas NJ. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q J Med* 1989; 72: 659-666

352. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann InternMed* 1991; 115:356-359
353. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis: are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996; 156:2445-2451
354. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:154-160
355. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131:485-491
356. Kump K, Whalen C, Tishler PV, Browner I, Ferrette V, Strohl KP, Rosenberg C, Redline S. Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:735-741
357. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, Schwab RJ, Dinges DF. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995; 18:158-166
358. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15:376-381
359. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath* 2008; 12:39-45
360. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1995; 8:1161-1178

361. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271-2277
362. Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:406-422
363. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:668-672
364. Chediak AD, Acevedo-Crespo JC, Seiden DJ. Nightly variability in the indices of sleep-disordered breathing in men being evaluated for impotence with consecutive night polysomnograms. *Sleep* 1996; 19:589-592
365. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005; 128:2130-2137
366. Fry JM, DiPhillipo MA, Curran K, Goldberg R, Baran AS. Full polysomnography in the home. *Sleep* 1998; 15:635-642
367. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest* 2002; 122:1156-1161
368. Whittle AT, Finch SP, Mortimore IL, MacKay TW, Douglas NJ. Use of home sleep studies for diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997; 52:1068-1073
369. Cirignotta F, Mondini S, Gerardi R, Mostacci B, Sancisi E. Unreliability of automatic scoring of MESAM 4 in assessing patients with complicated obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2001; 119:1387-1392

370. Garcia-Diaz E, Quintana-Gallego E, Ruiz A, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Capote F. Respiratory polygraphy with actigraphy in the diagnosis of sleep apnea–hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 131:725-732
371. Portier F, Portmann A, Czernichow P, Vascaut L, Devin E, Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF. Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:814-818
372. Se´rie` s F, Marc I, Cormier Y, La Forge J. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:449-453
373. Whitelaw WA, Brant RF, Flemons WW. Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:188-193
374. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R, Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:932-937
375. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest* 2001; 120:625-633
376. Jobin V, Mayer P, Bellemare F. Predictive value of automated oxygen saturation analysis for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in a home-based setting. *Thorax* 2007; 62:422-427
377. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, Pancer J, Swick T;

- Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29:1031-1035
378. Noda A, Nakai S, Soga T, Sugiura T, Iwayama N, Maeda K, Atarashi M, Yasuma F, Ozaki N, Yokota M, Koike Y. Factors contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients. *Intern Med* 2006; 45:1273-1278
379. Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:969-975
380. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, Metzger LJ, Oh E, Getsy JE, Hoffman EA, Geftter WB. Upper airway and soft tissue structural changes influences by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1106-1116
381. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132:1057-1072
382. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. *Chest* 1990; 98:317-324
383. Reeves-Hoche' MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:443-449
384. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, Sergi M. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnea syndrome:

- Italian experience in 105 subjects; a prospective two centre study. *Respir Med* 1998; 92:820-827
385. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Lüderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel positive airway pressure. *Respir Med* 1998; 92:208-215
386. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:734-740
387. Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of autotitrating CPAP for treatment of adults with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002; 25:148-173
388. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, Johnson SF, Merrill SW; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002; 25:143-147
389. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest* 1999; 115:863–866
390. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29:381-401

391. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-380
392. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163:565-571
393. Bédard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15:330-341
394. Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998; 21:392-397
395. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010; 131:236-244
396. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2003; 7:81-99
397. Rolfe I, Olson LG, Sanders NA. long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1130-1133

398. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1994; 49:263-266
399. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir, et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnea: benefits, tolerance, compliance, and quality of life. *Eur Respir J* 1998; 12:185-192
400. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, et al. Long term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1108-1114
401. Pe'pin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, Deschaux C, Grillier V, Lévy P. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure: a European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1124-1129
402. Sin DD, Mayers I, Man GCW, Pawluk L. Long-term compliance rate to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121:430-435
403. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:173-178
404. Smith I, Nadig V, Lasserson TJ. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines for adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD007736

405. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006; 29:244-262
406. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP; American Academy of Sleep. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006; 29:240-243
407. Schwarting S, Huebers U, Heise M, Schlieper J, Hauschild A. Position paper on the use of mandibular advancement devices in adults with sleep-related breathing disorders. *Sleep Breath* 2007; 11:125-126
408. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:263-276
409. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring. *Chest* 2004; 125:1270-1277
410. Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122:569-575
411. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, Pierce RJ. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild

- to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:656-664
412. Hoekema A. Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review and preliminary results of a randomized trial. *Sleep Breath* 2006; 10:102-103
413. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL, Trzepizur W, Racineux JL. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009; 34:914-920
414. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011; 81:411-419
415. Powell N. Upper airway surgery does have a major role in the treatment of obstructive sleep apnea. “The tail end of the dog”. *J Clin Sleep Med* 2005; 1:236-240
416. Phillips B. Upper airway surgery does not have a major role in the treatment of sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2005; 1:241-245
417. Sundaram S, Bridgman S, Lim J, Lasserson T, Sundaram S. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD001004
418. Khan A, Ramar K, Maddirala S, Friedman O, Pallanch JF, Olson EJ. Uvulopalatopharyngoplasty in the management of obstructive sleep apnea: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:795-800
419. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, Harwick JD. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33:1396-1407

420. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Bisogni C, Schisano B, Autorino R, Cobellis L, De Sio M, Colacurci N, Giugliano D. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res* 2007; 19:353-735
421. Kolotkin RL, Binks M, Crosby RD, Østbye T, Gress RE, Adams TD. Obesity and sexual quality of life. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:472-479
422. Kadioglu P, Yetkin DO, Sanli O, Yalin AS, Onem K, Kadioglu A. Obesity might not be a risk factor for female sexual dysfunction. *BJU Int* 2010; 106:1357-1361
423. Yaylali GF, Tekekoglu S, Akin F. Sexual dysfunction in obese and overweight women. *Int J Impot Res* 2010; 22:220-226
424. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C; CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* 2010; 340:c2573
425. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 2008; 61:4-16
426. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15:376-81
427. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998; 31:160-168
428. Beck A, Steer R, Brown LP. Manual for the Beck Depression Inventory II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996 pp 1-82
429. Pevernagie D; Steering Committee of European Sleep Research Society. European guidelines for the accreditation of Sleep Medicine Centres. *J Sleep Res* 2006; 15:231-238

430. Baran AS, Richert AC. Obstructive sleep apnea and depression. *CNS Spectr* 2003; 8:128-134
431. Jackson ML, Stough C, Howard ME, Spong J, Downey LA, Thompson B. The contribution of fatigue and sleepiness to depression in patients attending the sleep laboratory for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011; 15:439-445
432. Reynaert C, Zdanowicz N, Janne P, Jacques D. Depression and sexuality. *Psychiatr Danub* 2010; 22 Suppl 1:S111-113
433. Shindel AW, Eisenberg ML, Breyer BN, Sharlip ID, Smith JF. Sexual function and depressive symptoms among female North American medical students. *J Sex Med* 2011; 8:391-399
434. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003; 7:25-29
435. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3394-3398
436. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983; 54:874-879
437. Davis SR, Guay AT, Shifren JL, Mazer NA. Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1:82-86
438. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001; 120:151-155

439. Sarti CD, Chiantera A, Graziottin A, Ognisanti F, Sidoli C, Mincigrucci M, Parazzini F; Gruppo di Studio IperAOGOI. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause* 2005; 12:545-551
440. Petersen M, Kristensen E, Berg S, Midgren B. Sexual function in male patients with obstructive sleep apnoea after 1 year of CPAP treatment. *Clin Respir J* 2012 [Epub ahead of print]
441. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 2011; 34:111-119
442. Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34:121-126
443. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M, Craig SE, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2008; 31:1551-1558
444. Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:277-288
445. Sánchez AI, Martínez P, Miró E, Bardwell WA, Buéla-Casal G. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev* 2009; 13:223-233

446. Ramos Platón MJ, Espinar Sierra J. Changes in psychopathological symptoms in sleep apnea patients after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Int J Neurosci* 1992; 62:173-195
447. Doherty LS, Kiely JL, Lawless G, McNicholas WT. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on the quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2003; 124:2209-2214
448. Macrea MM, Martin TJ, Zagrean L. Infertility and obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy on serum prolactin levels. *Sleep Breath* 2010; 14:253-257
449. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Lavie P. Pituitary-gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24:463-467
450. Bratel T, Wennlund A, Carlström K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999; 93:1-7
451. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 352-358
452. Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 461-470

453. Spiegel K, Follenius M, Krieger J, Sforza E, Brandenberger G. Prolactin secretion during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res* 1995; 4: 56-62
454. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Eng J Med* 2000;343:682-688
455. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual function in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987; 49:397-409
456. Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, Burger HG. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21:227-236
457. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008; 134:686-962
458. McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293:R1666-1670
459. Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizisi O, Kyriazis G, Christaki P, Froudarakis M, Bouros D. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009; 32:537-543

460. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129-1134
461. Hoyle CH, Stones RW, Robson T, Whitley K, Burnstock G. Innervation of vasculature and microvasculature of the human vagina by NOS and neuropeptide-containing nerves. *J Anat* 1996; 188:633-644