



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο -
Εργαστηριακή και κλινική ιατρική του ύπνου

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ
ΥΠΝΟΥ**

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΚΟΝΤΖΙΑΛΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Τρακαδά Γεωργία, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

Δικαίος Δημήτριος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Λουτράρη Ελένη, Βιολόγος, Μέλος ΕΔΙΠ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αφιερωμένη στη Μαργαρίτα
στην Ιωάννα
και στην Ελευθερία

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	7
1.1. Εισαγωγή - Ορισμός	7
1.2. Κλινική εικόνα.....	8
1.3. Αιτιοπαθογένεια.....	11
1.4. Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.....	12
2. Διαταραχές του ύπνου.....	13
2.1. Αϋπνία.....	13
2.2. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.....	14
2.3. Κεντρικές διαταραχές υπερυπνίας.....	14
2.4. Διαταραχές κirkάδιου ρυθμού.....	15
2.5. Παραϋπνίες.....	15
2.6. Κινητικές διαταραχές ύπνου.....	15
2.7. Διαταραχές του ύπνου και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	16
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
3. Διαταραχές του ύπνου στο Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	17
3.1. Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και PCOS.....	17
3.1.1. Αιτιοπαθογένεια του ΣΑΑΥ στο PCOS.....	19
Α. Ορμόνες του φύλου.....	19
Β. Παχυσαρκία.....	20
Γ. Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	21
Δ. Φλεγμονή.....	23
3.2. Αϋπνία και PCOS.....	25
3.2.1. Αιτιοπαθογένεια της αϋπνίας στο PCOS.....	26
3.3 Διαταραχές στην αρχιτεκτονική και στην ποιότητα ύπνου και PCOS.....	29
3.4 Υπερβολική ημερήσια υπνηλία και PCOS.....	32
4. Συνέπειες των διαταραχών ύπνου στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	31
5. Θεραπεία των διαταραχών ύπνου στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	33
6. Συμπέρασμα.....	37
7. Βιβλιογραφία.....	38

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

8-OHdG: 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνη

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone - φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη

AHI: Apnea-Hypopnea Index – Δείκτης απνοιών-υποπνοιών

aMT6s: 6-σουλφατοξυμελατονίνη

AIS: Athens Insomnia Scale

BMI: Body mass index – Δείκτης μάζας σώματος

CBT-I: Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia

CI: Confidence interval

CPAP: Continuous positive airway pressure

CRP: C-reactive protein

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illnesses 5th edition

ESS: Epworth Sleepiness Scale

FSH: Follicle-stimulating hormone - ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη

HDL: High-density lipoprotein – Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HR: Hazard ratio

ICD-10: International Classification of Diseases, Tenth Revision

ICDS-3: International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition

ISI: Insomnia Severity Index

LDL: Low-density lipoprotein – Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

LH: Lutenizing hormone - ωχρινοτρόπος ορμόνη

NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease

OD: Odds ratio

ODI: Oxygen desaturation index

PCOS: Polycystic Ovary Syndrome Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

PLMD: Periodic Limb Movement Disorder

PSG: Polysomnography – Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

RDI: Respiratory Disturbance Index

REM: Rapid eye movement

RLS: Restless Legs Syndrome

SDB: Sleep Disordered Breathing – Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

SHBG: Sex hormone-binding globulin -δεσμευτική των ορμονών του φύλου σφαιρίνη

SMD: Standardized Mean Difference

TECSA: Treatment-emergent central sleep apnea -

VLDL: Very low-density lipoprotein – Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΣΑΑΥ: Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο

ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Περίληψη

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS), αποτελεί την πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Κάνει την εμφάνισή του στην εφηβεία και χαρακτηρίζεται από κλινική (δασυτριχισμός, ακμή) και εργαστηριακή υπερανδρογοναιμία, ανωμαλίες της έμμηνου ρύσης (ολιγο-αμηνόρροια) και διαταραχές του μεταβολισμού (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη). Συνδέεται στενά με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ) αλλά και με άλλες διαταραχές όπως η αϋπνία και γενικότερα η κακή ποιότητα ύπνου, καθώς και με μεταβολές της αρχιτεκτονικής αυτού, που συνολικά οδηγούν στην εμφάνιση υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και στην αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Στην αιτιολογία των διαταραχών του ύπνου υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες όπως οι ορμόνες του φύλου, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η φλεγμονή, οι διαταραχές του συναισθήματος και η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος στρες. Η θεραπεία περιλαμβάνει πρωτίστως την τροποποίηση των συνηθειών της ζωής (υγιεινή διατροφή, άσκηση, αποφυγή καπνίσματος – αλκοόλ) αλλά και ειδικές για κάθε διαταραχή θεραπείες (CPAP στο ΣΑΑΥ, CBT-I στην αϋπνία). Φάρμακα όπως η μετφορμίνη και τα από του στόματος αντισυλληπτικά που συχνά χρησιμοποιούνται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται να έχουν θετική επίδραση και στις διαταραχές του ύπνου.

Λέξεις-κλειδιά

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, Διαταραχές Ύπνου, Αποφρακτική Άπνοια, Αϋπνία

Abstract

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinopathy across women of reproductive age. Features of the syndrome classically emerge during puberty and include clinical (hirsutism, acne) and laboratory findings of androgen excess, irregular menstrual cycles (oligo-anovulation) and metabolic disorders (obesity, insulin resistance). It is closely related to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to other sleep disturbances such as insomnia, poor sleep quality and altered sleep architecture, that may lead to excessive daytime sleepiness (EDS) and to increased cardiometabolic risk. Numerous factors are involved in the etiology of sleep disorders in PCOS, which include sex hormones, obesity, insulin resistance, inflammation, mood disorders and hyperresponsivity of the human stress system (HPA axis). Treatment primarily involves life style changes (healthy diet, physical exercise, cigarette smoke and alcohol avoidance), but also specific for each disorder treatments (CPAP for OSAS, CBT-I for insomnia). Drugs like metformin and oral contraceptives commonly used in PCOS, seem to have a positive effect on sleep disturbances as well.

Key Words

Polycystic ovary syndrome, Sleep Disorders, Obstructive Apnea, Insomnia

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

1.1 Εισαγωγή - Ορισμός

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS), αποτελεί την πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με επιπτώσεις καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής από την εφηβία έως και μετά την εμμηνόπαυση. Ο επιπολασμός του συνδρόμου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα κυμαίνεται μεταξύ 10% και 13%¹. Πρόκειται για μια ετερογενή διαταραχή με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που οφείλονται κυρίως στην υπερανδρογοναιμία (δασυτριχισμός, ακμή), καθώς και στην δυσλειτουργία των ωοθηκών (ολιγο- ή αμηνόρροια, πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών).

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1935 από τους Stein και Leventhal σε μια σειρά επτά γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, ως συνδυασμός δασυτριχισμού (παρουσία τελικών τριχών σε ανδρικό μοτίβο στις γυναίκες), αμηνόρροιας (απουσία έμμηνου ρήσης), χρόνιας ανωορρηξίας και υπογονιμότητας, παχυσαρκίας και διευρυμένων, κυστικών ωοθηκών². Ωστόσο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το συμπεριέλαβε για πρώτη φορά στις διαταραχές της ωοθηκικής λειτουργίας μόλις το 1990 κατά την 10^η αναθεώρηση του ICD10 (E28.2 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών).

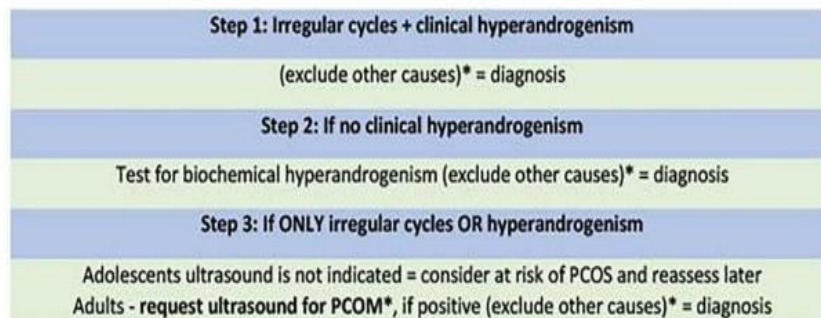
Σήμερα η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται σε τρεις διαφορετικές δέσμες κριτηρίων, καθώς δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία όσον αφορά στον ορισμό του. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι αυτά που προτάθηκαν από το Rotterdam Consensus Workshop το 2003. Σύμφωνα με αυτά οι γυναίκες που πάσχουν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πρέπει να πληρούν τουλάχιστον δύο από τα κάτωθι: όλιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία, κλινικά και/ή βιοχημικά χαρακτηριστικά υπερανδρογοναιμίας και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών σε υπερηχοτομογραφική απεικόνιση³. Αντίθετα το 2006 η Androgen Excess Society (AES) θεωρεί ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι πρωτίστως μια διαταραχή που οφείλεται στην περίσσεια ανδρογόνων και γι' αυτό η κλινική – βιοχημική υπερανδρογοναιμία πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι παρούσα, σε συνδυασμό με την όλιγο- ή ανωοθυλακιορρηξία ή/και την πολυκυστική απεικόνιση των ωοθηκών⁴.

Τέλος το εθνικό ινστιτούτο υγείας παιδιού των ΗΠΑ (National Institute of Child Health and Human Disease of the U.S. National Institutes of Health - NIH) διατηρεί έναν παλαιότερο ορισμό (1990) ο οποίος προϋποθέτει την παρουσία υπερανδρογοναιμίας και δυσλειτουργίας της ωοθυλακιορρηξίας, ανεξάρτητα από τη μορφολογία των ωοθηκών⁵. Και οι τρεις αυτοί ορισμοί του συνδρόμου απαιτούν τον αποκλεισμό άλλων ενδοκρινικών διαταραχών που έχουν παραπλήσια συμπτώματα όπως η συγγενής υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων, η υπερπρολακτιναιμία,

το σύνδρομο Cushing, οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα καθώς και οι ανδρογόνο-εκκριτικοί όγκοι.

Κατά την συγγραφή της παρούσης δημοσιεύθηκαν οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση και τη διάγνωση του συνδρόμου πολύκυστικών ωοθηκών από την Ευρωπαϊκή Ενδοκρινολογική Εταιρεία. Σε αυτές η διάγνωση του συνδρόμου δεν διαφοροποιείται ριζικά από τα κριτήρια του Rotterdam, όπως φαίνεται και στον κάτωθι διαγνωστικό αλγόριθμο (Εικόνα: 1).

Diagnostic algorithm in Polycystic ovary syndrome (PCOS)

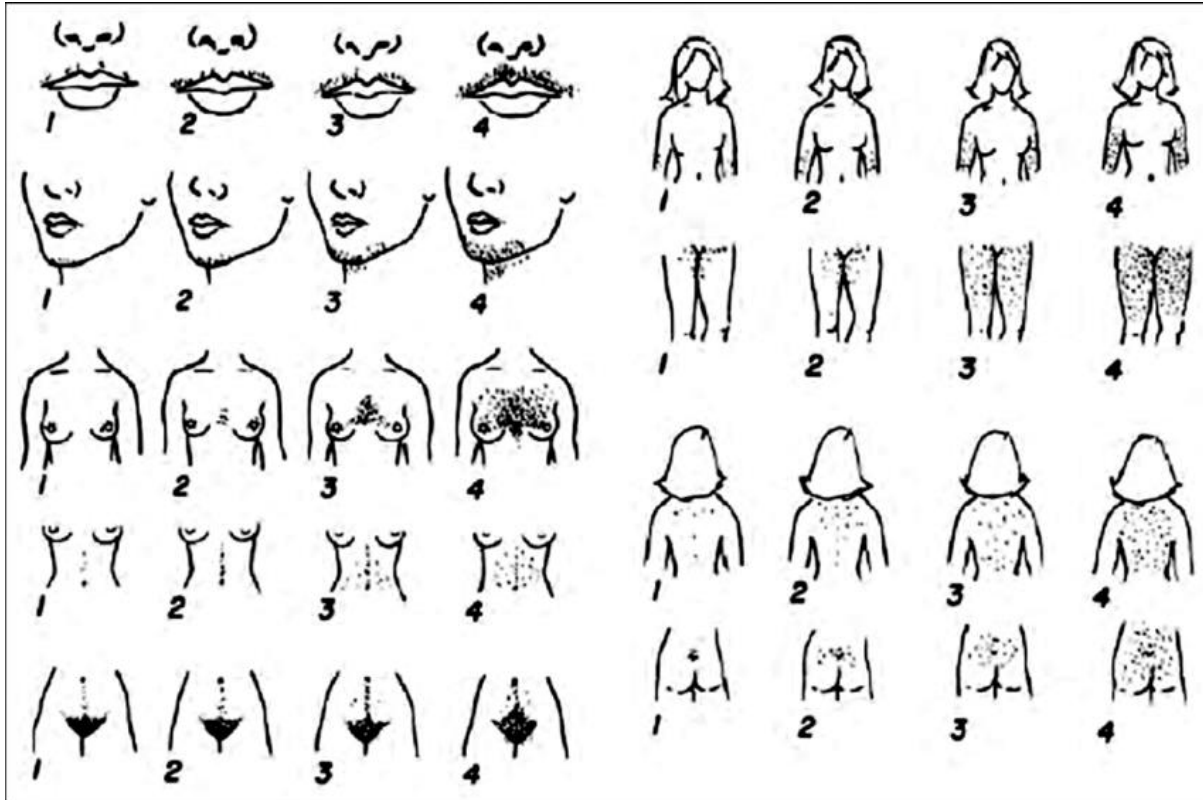


Εικόνα 1 —diagnostic algorithm for polycystic ovary syndrome (PCOS). *Exclusion of other causes = TSH, prolactin, 17-OH progesterone, FSH or others if clinically indicated (eg, Cushing's syndrome, adrenal tumours). For hypogonadotropic hypogonadism, usually due to low body fat or intensive exercise, exclude clinically and with LH and FSH levels. PCOM, polycystic ovarian morphology on ultrasound; TSH, thyroid stimulating hormone. © Monash University on behalf of the NHMRC Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life, 2023. © International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023, Helena Teede et al. Monash University (monash.edu/medicine/mchri/pcos), 2023, by permission of Monash University, on behalf of the NHMRC Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life. This image/content is not covered by the terms of the Creative Commons licence of this publication. For permission re reuse, please contact the rights holder.

1.2 Κλινική εικόνα

Η κλινική έκφραση του συνδρόμου που συνήθως κάνει την εμφάνισή του στην εφηβεία, περιλαμβάνει σημεία υπερανδρογοναιμίας, ανωμαλίες της έμμηνου ρύσης και διαταραχές του μεταβολισμού. Συμπτώματα υπερανδρογοναιμίας όπως ο δασυτριχισμός, η ακμή, η σμηγματόρροια ή η σπανίως εμφανιζόμενη ανδρογενής αλωπεκία μπορεί να είναι παρόντα. Δασυτριχισμός είναι η παρουσία τελικών τριχών σε ανδρικό μοτίβο σε γυναίκες. Μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με τη χρήση του κλινικού συστήματος βαθμολογίας που περιγράφηκε από τους Ferriman και Gallwey (1961) και εκτιμά την ανάπτυξη των τελικών τριχών σε 11 χωριστά τμήματα του σώματος βαθμολογώντας την από το 0 έως το 4. Σήμερα χρησιμοποιείται μια τροποποιημένη εκδοχή της κλίμακας αυτής που περιλαμβάνει μόνο 9 περιοχές (Εικόνα 2). Συνολική βαθμολογία 8 και άνω δηλώνει δασυτριχισμό. Για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της υπερανδρογοναιμίας, απαραίτητη είναι και η μέτρηση των επιπέδων των ανδρογόνων στο αίμα. Αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στην κυκλοφορία, προερχόμενα από οποιαδήποτε πηγή παραγωγής τους, θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη. Η τεστοστερόνη είναι το συχνότερο ανδρογόνο που βρίσκεται σε αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα. Επίπεδα ολικής τεστοστερόνης της τάξης των 60mg είναι περίπου δυο σταθερές αποκλίσεις υψηλότερα από αυτά των γυναικών με

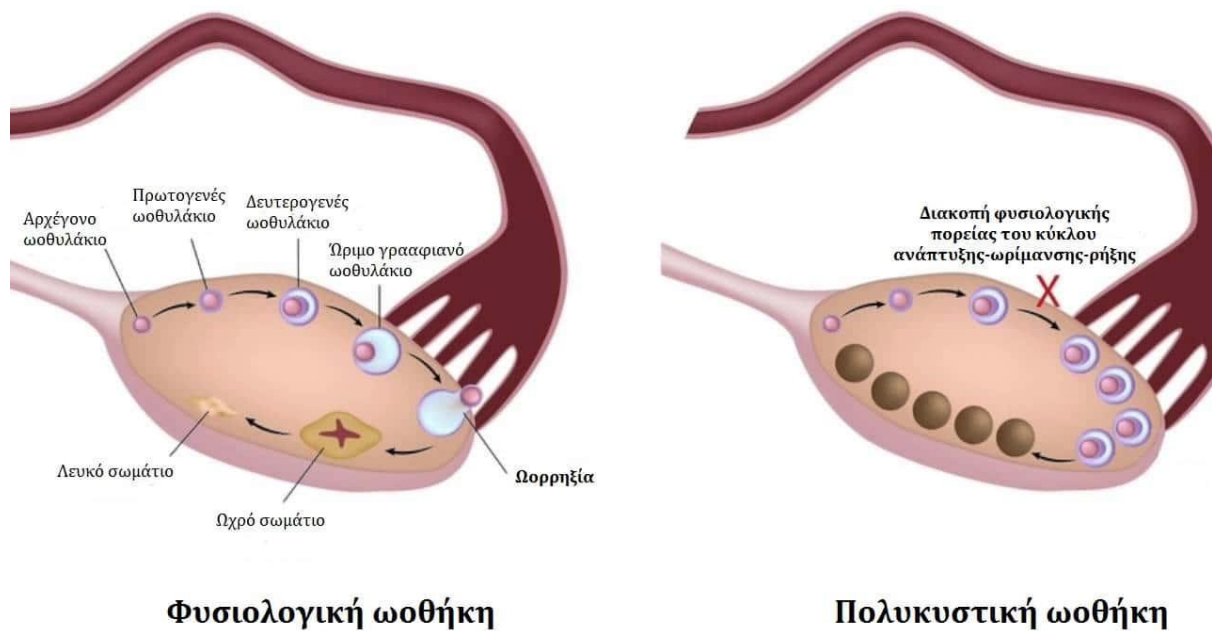
φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και θεωρούνται ως βιοχημική υπερανδρογοναιμία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα υπερανδρογοναιμικά συμπτώματα δεν συνδέονται πάντα με τα επίπεδα των ανδρογόνων στο αίμα⁶.



Εικόνα 2: Τροποποιημένη κλίμακα Ferriman–Gallwey

Οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι συνήθως χρόνιες και εκφράζονται σαν αραιομηνόρροια (λιγότεροι από 6 εμμηνορρυσιακοί κύκλοι ανά έτος) ή σπανιότερα σαν αμηνόρροια. Οι ανωμαλίες της περιόδου μπορεί να πρωτο εμφανιστούν στην εμμηναρχή, αλλά είναι πιθανό να εμφανιστούν και αργότερα, σαν αποτέλεσμα επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η αύξηση του σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά, διαστήματα με φυσιολογικούς έμμηνους κύκλους είναι πιθανόν να συνυπάρχουν. Το βασικό χαρακτηριστικό της ανωοθυλακιορρηξίας είναι η διακοπή της ανάπτυξης των ώριμων-τριτογενών ωοθυλακίων (ωοθυλάκια του Graaf) στο τελικό στάδιο της ωρίμανσής τους. Τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης αναστέλλουν την επαγωγή από την FSH, των υποδοχέων LH στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας, με αποτέλεσμα την αναστολή ωρίμανσης των ωοθυλακίων. Έτσι το επικρατούν ωοθυλάκιο δεν ωριμάζει πλήρως, δεν αυξάνει σε διάμετρο και δεν συμβαίνει η ωορρηξία υπό την επίδραση της ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH)⁷ (Εικόνα 3). Η υπερινσουλιναίμία η οποία απαντάται συχνά στο σύνδρομο, μπορεί να συμβάλλει

και αυτή στην πρόωρη διακοπή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Απεικονιστικά η πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών καθορίζεται από την παρουσία 20 ή περισσότερων ωοθυλακίων σε τουλάχιστον μια ωοθήκη διαμέτρου 2-9mm και/ή αυξημένο όγκο ωοθηκών της τάξης 10ml ή περισσότερο και δευτερευόντως από την αύξηση του στρώματος της ωοθήκης και την περιφερική κατανομή των ωοθυλακίων.



Εικόνα 3

Η συνεπακόλουθη υπογονιμότητα, αποτελεί το κύριο πρόβλημα για περίπου 40% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Το χαμηλό ποσοστό των κύησεων θα μπορούσε να αποδοθεί εκτός από τις διαταραχές της ωοθυλακιωρρηξίας και στο δυσμενές ενδοκρινικό περιβάλλον στο οποίο εκτίθενται τα ωοθυλάκια. Ακόμα και αν επιτευχθεί κύηση η πιθανότητα αποβολής αναλογεί στο 30% των περιπτώσεων. Επιπλέον τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης όσο και η προεκλαμψία εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες αυτές από ότι στο γενικό πληθυσμό⁸.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αντιρροπιστική υπερινσουλιαιμία παρότι δεν συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια, κατέχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου. Η ινσουλινοαντοχή συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, αλλά έχει διαπιστωθεί και σε μη παχύσαρκες γυναίκες. Υπολογίζεται ότι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν 3 με 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στη μέση ηλικία. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν βλάβες στο μονοπάτι της μεταβίβασης του σήματος της ινσουλίνης στον μυϊκό και στον λιπώδη ιστό. Έτσι οι γυναίκες που

πάσχουν φαίνεται να έχουν πρόβλημα τόσο στη δράση της ινσουλίνης όσο και στη μετάδοση του σήματός της. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συχνά σχετίζεται με τις εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου, με αποτέλεσμα το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών να θεωρείται ως μια μορφή μεταβολικού συνδρόμου σχετιζόμενη με το φύλο και συχνά να χρησιμοποιείται ο όρος «σύνδρομο ΧΧ» στην περιγραφή αυτού. Υπολογίζεται ότι περίπου το 75% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου⁹.

1.3 Αιτιοπαθογένεια

Πέρα από την αύξηση του όγκου των ωοθηκών που προαναφέρθηκε, στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρατηρείται και πάχυνση της έσω θήκης και της κοκκιδώδους στιβάδας του ωοθυλακίου. Απαντώντας στην έκκριση ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) από την υπόφυση τα κύτταρα θήκης παράγουν ανδροστενεδιόνη και τεστοστερόνη. Η ανδροστενεδιόνη με τη σειρά της μετατρέπεται περαιτέρω σε τεστοστερόνη μέσω της 17β- υδροξυστεροειδοδεϋδρογονάσης και σε οιστρόνη μέσω της αρωματάσης του κυτοχρώματος P450. Στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται ότι τα κύτταρα θήκης είναι πιο αποτελεσματικά στην παραγωγή τεστοστερόνης από τα πρόδρομα ανδρογόνα σε σχέση με την παραγωγή οιστρογόνων. Με τον τρόπο αυτό παράγεται περίσσεια ανδρογόνων, γεγονός που οδηγεί στην άποψη ότι η παθογένεια του συνδρόμου ξεκινά από την ωοθήκη. Αυτό όμως δεν είναι κοινά αποδεκτό καθώς αφενός μεν οι ορμονικές διαταραχές θα μπορούσαν να είναι κεντρικής προέλευσης (βλάβη στον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια), αφετέρου δε παρεμβάσεις μείωσης των ανδρογόνων σε γυναίκες με το σύνδρομο είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Από την άλλη πλευρά η αντίσταση στην ινσουλίνη, θα μπορούσε να είναι αυτή η αιτία της υπερανδρογοναιμίας και της όλιγο- ανωορρηξίας. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη δρα ως γοναδοτροπίνη στην ωοθήκη, διευκολύνει την έκκριση ανδρογόνων από τον φλοιό των επινεφριδίων, τροποποιεί την παλμικότητα της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και μειώνει την ηπατική παραγωγή των δεσμευτικών σφαιρινών, των ορμονών του φύλου (SHBG). Αναλόγως ασθενείς με οποιαδήποτε διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναιμία, παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών¹⁰. Παρόλα αυτά η υπερινσουλιναιμία δεν είναι πάντοτε παρούσα στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αντιστρόφως δεν εμφανίζουν όλες οι γυναίκες με υπερινσουλιναιμία το σύνδρομο.

Επίσης η υπερανδρογοναιμία πέραν όλων των άλλων εκδηλώσεων που συζητήθηκαν παραπάνω, επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις επακόλουθες μεταβολικές διαταραχές, προάγοντας την σπλαγχνική παχυσαρκία. Σύμφωνα με μελέτες τα γενομικά, μεταγραφικά και πρωτεομικά προφίλ του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ομοιάζουν με αυτά

ανδρών και όχι υγιών γυναικών, υποδεικνύοντας ότι η περίσσεια ανδρογόνων συμβάλλει στην σπλαγχνική τους παχυσαρκία¹¹.

Έτσι μπορεί να λεχθεί ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών πηγάζει από ένα φαύλο κύκλο περίσσειας ανδρογόνων που διευκολύνει την κοιλιακή εναπόθεση λίπους και την σπλαγχνική παχυσαρκία, με συνέπεια την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, η οποία με τη σειρά της προάγει την έκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες και το φλοιό των επινεφριδίων¹².

Η αιτιολογία όλων των παραπάνω παθοφυσιολογικών μηχανισμών παραμένει εν πολλοίς άγνωστη αν και θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Η αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών μεταξύ γυναικών της ίδιας οικογένειας υποδηλώνει γενετική προδιάθεση και η φαινοτυπική ποικιλομορφία αυτών, ότι υπεύθυνα είναι παραπάνω από ένα γονίδια. Οι περισσότερες μελέτες αναζήτησης των υπεύθυνων γονιδίων έχουν αποβεί άκαρπες και λίγες μόνο γενετικές παραλλαγές και μεταλλάξεις φαίνεται να είναι κοινές σε διαφορετικούς πληθυσμούς γυναικών με το σύνδρομο (κυρίως πολυμορφισμοί σε θέσεις υποδοχέων ανδρογόνων και σηματοδότησης της ινσουλίνης)¹³. Έτσι όπως και σε άλλες συχνές μεταβολικές διαταραχές (πχ διαβήτη τύπου 2), το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών θεωρείται σήμερα μια σύνθετη, πολυγονιδιακή διαταραχή στην οποία προδιαθεσικές και προστατευτικές γενετικές παραλλαγές, αλληλεπιδρούν με ισχυρούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (διατροφή, τρόπος ζωής κ) οδηγώντας σε διαφορετικούς φαινοτύπους.

Τα τελευταία χρόνια μεγάλος όγκος δεδομένων κυρίως από ζωικά μοντέλα υποστηρίζει την εμβρυϊκή προέλευση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Έτσι η πρώιμη έκθεση σε περίσσεια ανδρογόνων κατά την ενδομήτριο ζωή και ο περιορισμός ή η επιτάχυνση της ανάπτυξης του εμβρύου, οδηγούν σε εμφάνιση συμπτωμάτων του συνδρόμου στους απογόνους. Είναι απίθανο τα ανδρογόνα της μητέρας να επηρεάζουν το έμβρυο, αλλά είναι δυνατή η παραγωγή ωοθηκικών ανδρογόνων από το ίδιο. Επιπρόσθετα έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες, όπως χημικές ουσίες που δρουν στο ενδοκρινικό σύστημα μιμούμενες ορμόνες, αλλά και φάρμακα όπως το γνωστό αντιεπιληπτικό βαλπροϊκό οξύ (που έχει σχετιστεί με φαινότυπο πολυκυστικών ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση του συνδρόμου στους απογόνους¹⁴.

1.4 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και καρδιαγγειακής νόσου από ότι ο γενικός πληθυσμός. Έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν 5-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔ2 από τις φυσιολογικές γυναίκες, κίνδυνος που μπορεί να επιδεινωθεί από την παχυσαρκία, τη δυσλειτουργία των β-εκκριτικών κυττάρων, την ινσουλinoαντοχή την υπερανδρογοναιμία και το οικογενειακό ιστορικό. Ειδικότερα, προοπτικές μελέτες αποκάλυψαν στις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, κατά την τέταρτη δεκαετία της

ζωής τους, επικράτηση διαταραγμένης δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σε ποσοστό 31-35% και επιπολασμό του ΣΔ2 σε ποσοστό 7,5-10%. Τα ευρήματα αυτά εμφανίζονται ακόμη και σε μικρότερης ηλικίας γυναίκες. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι σε απουσία οποιασδήποτε παρέμβασης οι γυναίκες με το σύνδρομο, έχουν ένα σημαντικό βαθμό μετάπτωσης από νορμογλυκαιμικές σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή ΣΔ2 με το πέρασμα του χρόνου¹⁵.

Οι ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν επίσης, με μεγαλύτερη συχνότητα διάφορους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερινσουλιαιμία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία (χαμηλή HDL, αυξημένη LDL, VLDL και τριγλυκερίδια)¹⁶. Ακόμα το σύνδρομο σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, γεγονός που τεκμηριώνεται από τα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 και από τη μείωση της διασταλτικής χωρητικότητας των φλεβών. Επιπλέον, απεικονιστικές μελέτες ανέδειξαν αυξημένη πάχυνση του μέσου χιτώνα των αρτηριδίων και αυξημένη ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται και με δυσλειτουργία στην ινωδόλυση και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Όλα αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά υποκείμενης καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας και συνακόλουθου αυξημένου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει υπολογιστεί ότι οι γυναίκες με PCOS έχουν 4-7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου από ότι οι φυσιολογικές¹⁷.

Τέλος οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο υπερπλασίας και καρκινώματος του ενδομητρίου¹⁸. Αυτό οφείλεται στη χρόνια ανωοθυλακιορρηξία που οδηγεί σε συνεχή και ανεμπόδιστη από την προγεστερόνη έκκριση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Το καρκίνωμα του ενδομητρίου έχει επιπλέον συσχετιστεί με την παχυσαρκία, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης του ορού, το ΣΔ2 και την υπογονιμότητα. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες και στις γυναίκες με PCOS.

Τα ανωτέρω καταδεικνύουν ότι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δεν αποτελεί απλά μια κοσμητική ενόχληση ή μια διαταραχή της αναπαραγωγής, αλλά ένα μεταβολικό πρόβλημα με μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία των γυναικών.

2. Διαταραχές του ύπνου

Οι διαταραχές του ύπνου κατατάσσονται στις εξής πέντε βασικές κατηγορίες με βάση την διεθνή ταξινόμηση ICDS-3 (International Classification of Sleep Disorders)

2.1 Αϋπνία

Πρόκειται για την συχνότερη διαταραχή του ύπνου. Ως αϋπνία, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-5 για τις ψυχιατρικές διαταραχές, ορίζεται η διαταραχή του ύπνου στην οποία βιώνεται δυσκολία επέλευσης ή διατήρησης αυτού ή η διαταραχή της ποσότητας και ποιότητας του ύπνου (αϋπνία επέλευσης, ενδιάμεση αφύπνιση, πρόωπη αφύπνιση, μη αναζωογονητικός νυχτερινός ύπνος), ενώ υπάρχει

επαρκής χρόνος και ευκαιρία για ύπνο. Η διαταραχή αυτή έχει συνέπειες στη λειτουργικότητα, στην ημερήσια δραστηριότητα και στην ψυχική διάθεση του ατόμου και είναι παρούσα τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών.

2.2 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Η κατηγορία αυτή διαιρείται στις εξής τέσσερις υποκατηγορίες

A. Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ). Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο των ενηλίκων χαρακτηρίζεται από συχνές, επαναλαμβανόμενες διακοπές της αναπνοής κατά τον ύπνο, λόγω απόφραξης (πλήρους ή μερικούς) του ανώτερου αεραγωγού. Κλινικά διαγιγνώσκεται με την ανίχνευση της συχνότητας των απνοιών (μείωση της ροής του αέρα >90%, για χρονικό διάστημα >10 δευτερολέπτων), των υποπνοιών (μείωση της ροής του αέρα >40% συνοδευόμενη από αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης >4% ή ηλεκτροεγκεφαλικής αφύπνισης, για διάστημα 10 δευτερολέπτων) και τον συνακόλουθο υπολογισμό του δείκτη απνοιών – υποπνοιών ανά ώρα (AHI). Για τη διάγνωση του συνδρόμου απαιτείται δείκτης απνοιών – υποπνοιών μεγαλύτερος από 15/ώρα ή μεγαλύτερος από 5/ώρα παρουσία χαρακτηριστικών συμπτωμάτων όπως ημερήσια υπνηλία, έντονο ροχαλητό ή μαρτυρία απνοιών από τον παρακοιμώμενο.

B. Σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας. Περιλαμβάνει πλήθος διαταραχών με βασικό γνώρισμα την παρουσία κεντρικών απνοιών στον ύπνο. Γνωστότερη η κεντρικού τύπου άπνοια στον ύπνο με αναπνοή Cheyne-Stokes που απαντάται στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε βλάβες του ΚΝΣ, αλλά και οι κεντρικές άπνοιες που εμφανίζονται μετά από ανάβαση σε μεγάλο υψόμετρο, μετά από εφαρμογή PAP για θεραπεία ΣΑΑΥ (Treatment-emergent central sleep apnea - TECSA) καθώς και η πρωτοπαθής κεντρικού τύπου υπνική άπνοια.

Γ. Διαταραχές υποαερισμού στον ύπνο. Περιλαμβάνουν το σύνδρομο παχυσαρκίας υπαερισμού, το σύνδρομο συγγενούς κεντρικού κυψελιδικού υπαερισμού, τον κεντρικό υποαερισμό καθυστερημένης έναρξης με υποθαλαμική δυσλειτουργία, τον ιδιοπαθή κεντρικό κυψελιδικό υπαερισμό και τον υπαερισμό στον ύπνο οφειλόμενο σε φάρμακα, ουσίες ή ιατρικές διαταραχές

Δ. Υποξαιμία στον ύπνο. Χαρακτηρίζεται από τον αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης $\leq 88\%$ για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 5 λεπτών, χωρίς παράλληλη αύξηση του pCO_2 και μπορεί να οφείλεται σε υποαερισμό, διαταραχές V/Q, $\downarrow PaO_2$, shunt ή σε συνδυασμό των ανωτέρω.

Ε. Μεμονωμένα συμπτώματα και φυσιολογικές παραλλαγές. Ροχαλητό, αναστεναγμοί, βογγητό

2.3 Κεντρικές διαταραχές υπερυπνίας

Πρόκειται για ομάδα διαταραχών που έχουν ως βασικό γνώρισμα την υπερβολική ημερήσια υπνηλία που δε δύναται να αποδοθεί σε άλλη διαταραχή ύπνου ή σε

ανωμαλίες του κιρκάδιου ρυθμού. Χαρακτηρίζονται από περιόδους ακατανίκητης επιθυμίας για ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπου οι ασθενείς συχνά πέφτουν ακουσίως για ύπνο. Σημαντικότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας είναι η ναρκοληψία (με ή χωρίς καταπληξία, τύπου 1 και 2 αντίστοιχα) και ακολουθούν η ιδιοπαθής υπερυπνία, το σύνδρομο Kleine – Levin (KLS), η υπερυπνία που σχετίζεται με φάρμακα ή ιατρικές – ψυχιατρικές διαταραχές και το σύνδρομο του ανεπαρκούς ύπνου.

2.4 Διαταραχές κιρκάδιου ρυθμού

Χαρακτηρίζονται από πρόβλημα στο ενδογενές σύστημα κιρκάδιας χρονοδότησης ή από δυσαρμονία μεταξύ κιρκάδιου συστήματος και εξωτερικού περιβάλλοντος. Πρόκειται για χρόνιο - επαναλαμβανόμενο μοντέλο αποδιοργάνωσης του ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης, με συμπτώματα υπνηλίας ή αϋπνίας και επιπτώσεις σε ψυχικό, σωματικό, κοινωνικό, επαγγελματικό και μαθησιακό επίπεδο. Περιλαμβάνουν τη διαταραχή ύπνου-εγρήγορσης καθυστερημένης φάσης (έφηβοι), τη διαταραχή ύπνου-εγρήγορσης πρώιμης φάσης (ηλικιωμένοι), τη διαταραχή ύπνου-εγρήγορσης ακανόνιστου ρυθμού (νευροεκφυλιστικές διαταραχές), τη διαταραχή μη 24ωρου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης (τυφλοί), τη διαταραχή εναλλασσόμενου ωραρίου εργασίας και τη διαταραχή από μεταβολή χρονικής ζώνης (jet lag).

2.5 Παραϋπνίες

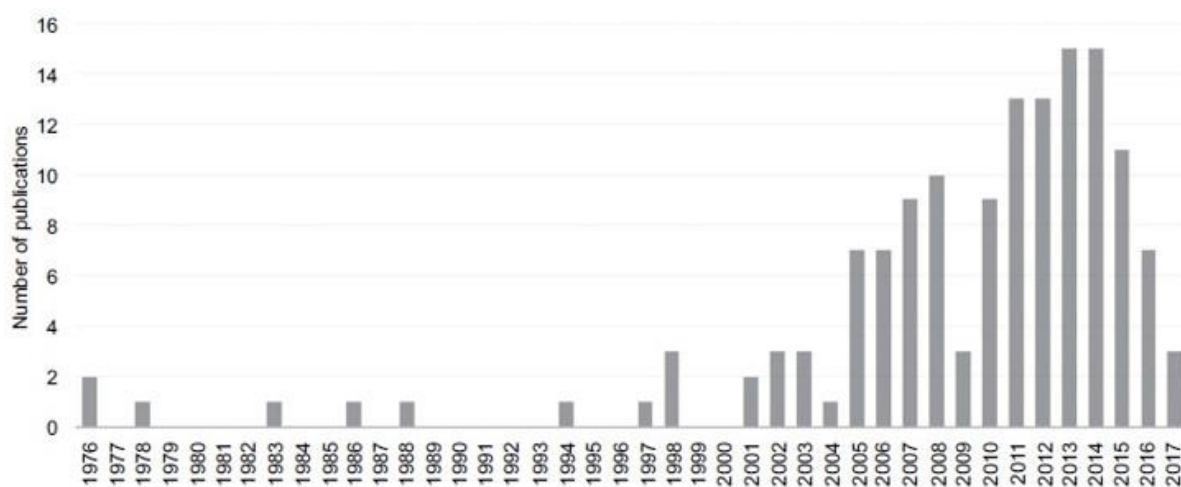
Πρόκειται για σύνθετα κινητικά ή συμπεριφορικά επεισόδια ή εμπειρίες, που σχετίζονται με τον ύπνο, με δύναμη καταστροφικές επιπτώσεις ή και τραυματισμούς (του παρακοιμώμενου), με κατακερματισμό του ύπνου και ανεπιθύμητες επιδράσεις στην σωματική και ψυχοκοινωνική υγεία. Διαιρούνται σε τρεις κατηγορίες: Α. Παραϋπνίες NREM (Διαταραχές αφύπνισης από NREM ύπνο, Συγχυτικές αφυπνίσεις, Υπνοβασία, Νυχτερινός τρόμος), Β. Παραϋπνίες REM (Συμπεριφορική διαταραχή στον ύπνο REM, RBD-rem behaviour disorder, Επαναλαμβανόμενη μεμονωμένη παράλυση στον ύπνο, Εφιάλτες), Γ. Άλλες παραϋπνίες (χωρίς προτίμηση σε φάσεις ύπνου - Σύνδρομο κεφαλής που εκρήγνυται, Υπναγωγικές παραισθήσεις, Νυχτερινή ενούρηση, Παραϋπνία οφειλόμενη σε παθολογική διαταραχή, φάρμακο ή ουσία)

2.6 Κινητικές διαταραχές ύπνου

Χαρακτηρίζονται από απλές, επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές κινήσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου που έχουν ως αποτέλεσμα τη διατάραξη του νυχτερινού ύπνου και την ημερήσια υπνηλία. Κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι το Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών-RLS (κλινική διάγνωση με βάση την έντονη επιθυμία για κίνηση των ποδιών, που συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστη αίσθηση στα πόδια, η οποία επιδεινώνεται σε περιόδους αδράνειας, ανακουφίζεται με την κίνηση και εμφανίζεται κυρίως το βράδυ) και η Διαταραχή περιοδικής κίνησης των ποδιών-PLMD (διάγνωση με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου)

2.7 Διαταραχές του ύπνου και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι διαταραχές του ύπνου όπως το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, η αϋπνία και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία απαντώνται συχνότερα σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η αυξημένη επίπτωση των διαταραχών του ύπνου οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι οι γυναίκες αυτές τείνουν να είναι υπέρβαρες - παχύσαρκες. Ταυτόχρονα όμως φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες όπως η υπερανδρογοναιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι μεταβολές στην έκκριση κορτιζόλης και μελατονίνης αλλά και ψυχολογικά-συμπεριφορικά αίτια συμβάλλουν σε αυτό. Όπως προκύπτει από τον αυξανόμενο όγκο δημοσιεύσεων τα τελευταία έτη (Εικόνα: 4), το ενδιαφέρον για τις διαταραχές του ύπνου στο PCOS μεγαλώνει. Στην (ελληνική τουλάχιστον) βιβλιογραφία όμως δεν υπάρχει κάποια ολοκληρωμένη παρουσίαση της σχέσης αυτής.



Αριθμός δημοσιεύσεων στο PubMed ανά έτος με θέμα PCOS και ύπνος

Fernandez. Nature and Science of Sleep 2018

Εικόνα: 4

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της παρούσας είναι μέσα από την ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας, η διερεύνηση της επίπτωσης των διαταραχών του ύπνου στις γυναίκες με PCOS, οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις διαταραχές αυτές, οι επιπτώσεις στην υγεία των γυναικών καθώς και οι διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

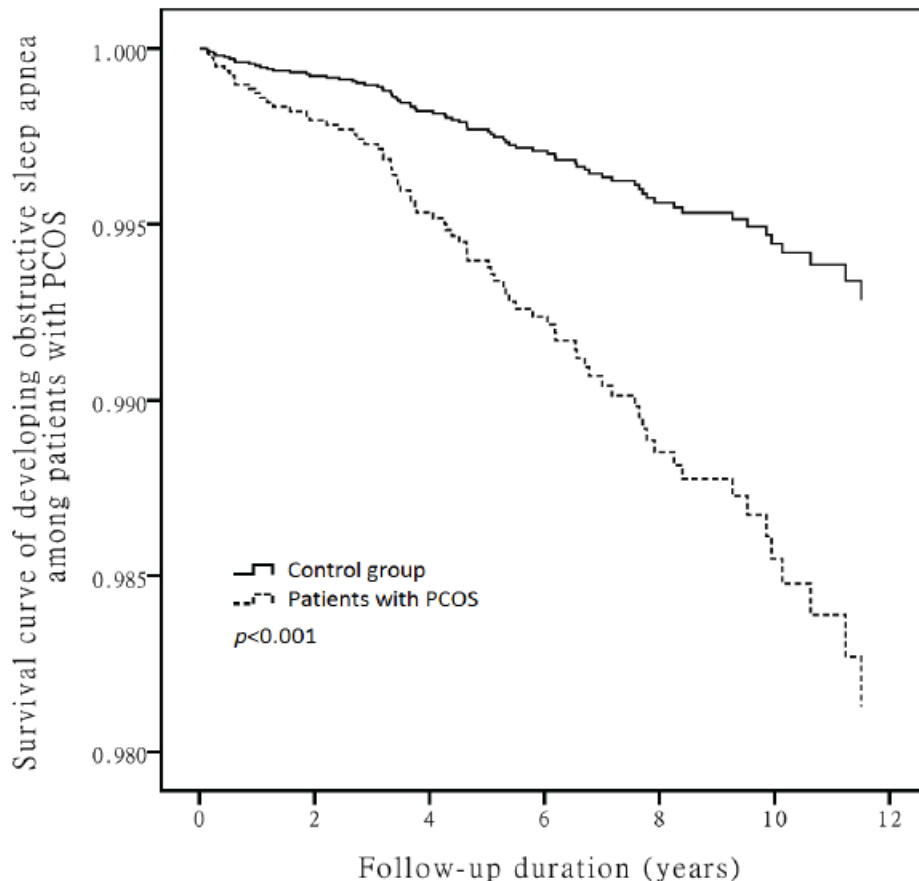
3. Διαταραχές του ύπνου στο Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

3.1. Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και PCOS

Η στενή σχέση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο έχει τεκμηριωθεί εδώ και χρόνια. Ήδη από το 2001 έχει περιγραφεί ότι γυναίκες με το σύνδρομο έχουν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (Sleep Disordered Breathing, SDB) σε σχέση με υγιείς γυναίκες προεμμηνόπαυσιακής ηλικίας¹⁹. Οι γυναίκες αυτές θα λάβουν θεραπεία για την διαταραχή του ύπνου σε ποσοστό που ανέρχεται σε 17%, ενώ οι υγιείς μάρτυρες μόνο σε 0,6% αντίστοιχα και ταυτόχρονα αναφέρουν πολύ συχνότερα υπερβολική ημερήσια υπνηλία (EDS) (80,4 vs 27%). Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε επίσης ότι οι γυναίκες με PCOS που χρειάστηκε να λάβουν θεραπεία, εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο αίμα και χαμηλότερο λόγο γλυκόζης προ ινσουλίνη, σε σχέση με αυτές που δεν έλαβαν θεραπεία, ενώ τα επίπεδα της τεστοστερόνης δεν παρουσίαζαν διαφορά. Το γεγονός αυτό οδήγησε τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι στις γυναίκες αυτές, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση διαταραχών αναπνοής στον ύπνο από ότι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και τα επίπεδα τεστοστερόνης.

Τα δεδομένα αυτά έκτοτε έχουν επαληθευτεί από πλήθος άλλων μελετών. Ενδιαφέρον λόγω μεγέθους παρουσιάζει μελέτη παρατήρησης από την Ταϊβάν η οποία βασίστηκε σε στοιχεία από τη βάση δεδομένων του εθνικού συστήματος ασφάλισης της χώρας (Taiwan National Health Insurance Research Database NHIRD). Σε αυτήν 4595 γυναίκες >18 ετών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και χωρίς προηγούμενη διάγνωση ΣΑAY και 4595 υγιείς μάρτυρες εξετάστηκαν για 2 έτη όσον αφορά στην πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο. Η πιθανότητα νέας διάγνωσης συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στις γυναίκες με PCOS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ήταν μεγαλύτερη (επίπτωση 1.71 vs 0.63 ανά 1000 άτομα/έτη) και η διαφορά στατιστικά

σημαντική ($p < 0.001$) όπως προκύπτει και από την καμπύλη Kaplan – Meier (Εικόνα 5). Η αυξημένη αυτή επίπτωση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) ή άλλα δημογραφικά στοιχεία και ενδεχομένως μικρότερη της πραγματικής εξαιτίας του γεγονότος ότι τα άτομα που διαγνώστηκαν με ΣΑΑΥ ήταν μόνο εκείνα που αναζήτησαν ιατρική βοήθεια.



Εικόνα 5: Πιθανότητα νέας διάγνωσης ΣΑΑΥ σε γυναίκες με PCOS και υγιείς μάρτυρες

Από την άλλη πλευρά εργασίες βασισμένες σε αποτελέσματα από πολυσωματοκαταγραφικές μελέτες ύπνου (PSG) έχουν τον περιορισμό ότι στηρίζονται σε πολύ μικρότερο αριθμό ασθενών. Και σε αυτές όμως τα ευρήματα δεν διαφέρουν, με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο να είναι συχνό στις γυναίκες με PCOS και να εμφανίζεται σε ποσοστό 17–75%, σημαντικά μεγαλύτερο από ότι σε γυναίκες της ίδιας ηλικίας και παραπλήσιων δημογραφικών χαρακτηριστικών. Τα παραπάνω φαίνεται να ισχύουν τόσο για παχύσαρκες όσο και για γυναίκες με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Έτσι γυναίκες με PCOS και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος εμφανίζουν σύνδρομο αποφρακτικών άπνοιών σε ποσοστό 70%, χωρίς ο BMI να σχετίζεται ευθέως με την βαρύτητα της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (Respiratory Disturbance Index, RDI)²¹. Επίσης μη παχύσαρκες γυναίκες (BMI <27) με PCOS εμφανίζουν υψηλότερο δείκτη άπνοιών –

υποπνοιών ειδικά κατά τον non-REM ύπνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (0.79 ± 0.21 vs 0.29 ± 0.09 , $P=0.041$ και 0.57 ± 0.19 vs 0.03 ± 0.03 , $P=0.014$ κατά τον nREM ύπνο)²².

3.1.1 Αιτιοπαθογένεια του ΣΑΑΥ στο PCOS

Η αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται να έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία με τους κάτωθι παράγοντες να υπεισέρχονται σε αυτή.

A. Ορμόνες του φύλου. Οι διαφορετικές συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων ορμονών του φύλου όπως τα ανδρογόνα, η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα μεταξύ ανδρών και γυναικών, εξηγούν εν μέρει τις διαφορές που παρατηρούνται στο φυσιολογικό ύπνο μεταξύ των δύο φύλων, αλλά και την αυξημένη επίπτωση και βαρύτητα του ΣΑΑΥ στους άνδρες. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών όπου πέρα από την υπερανδρογοναιμία που διεξοδικά αναλύθηκε παραπάνω, παρατηρούνται και χαμηλότερα επίπεδα προγεστερόνης και οιστρογόνων. Η μειωμένη παραγωγή των τελευταίων οφείλεται στην χαμηλή έκφραση της αρωματάσης στις ωοθήκες και στην συνεπακόλουθη μείωση της παραγωγής οιστρονών και οιστραδιόλης από τα αντίστοιχα πρόδρομα ανδρογόνα ανδροστενεδιόνη και τεστοστερόνη. Οιστρονών όμως παράγεται και από περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων (ιδίως στον λιπώδη ιστό), με αποτέλεσμα τα επίπεδα της να είναι φυσιολογικά ή και ελαφρώς αυξημένα σε γυναίκες με PCOS. Παρόλα αυτά καθώς πρόκειται για ένα ασθενές οιστρογόνο (εμφανίζει περίπου το 1/10 της δραστηριότητας της οιστραδιόλης) τα συνολικά επίπεδα αυτών παραμένουν χαμηλά στις γυναίκες αυτές.

Ενώ η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα έχουν προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, τα ανδρογόνα θεωρείται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτού. Πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης έχει αρνητικές συνέπειες στην αναπνοή κατά τον ύπνο και προδιαθέτει στην εμφάνιση ΣΑΑΥ. Και αυτό γιατί φαίνεται να επηρεάζει τόσο τον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής, όσο και την μηχανική του ανώτερου αεραγωγού. Η περίσσεια ανδρογόνων στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών προκαλεί μεταβολές στην κατανομή του λίπους στο σώμα, ευνοώντας την ανάπτυξη κεντρικής παχυσαρκίας. Έχει μάλιστα θετική συσχέτιση με την αναλογία μέσης-γοφών (waist to hip ratio), που είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία στις γυναίκες αυτές. Έτσι φαίνεται ότι κυρίως η οφειλόμενη στα ανδρογόνα κεντρική παχυσαρκία, παρά το συνολικά μεγαλύτερο βάρος σώματος συμβάλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Αυτό υποστηρίζεται και από μελέτες σε παχύσαρκες γυναίκες με PCOS όπου ο δείκτης απνοιών - υποπνοιών (AHI), σχετίζεται ευθέως με τα επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα και με την

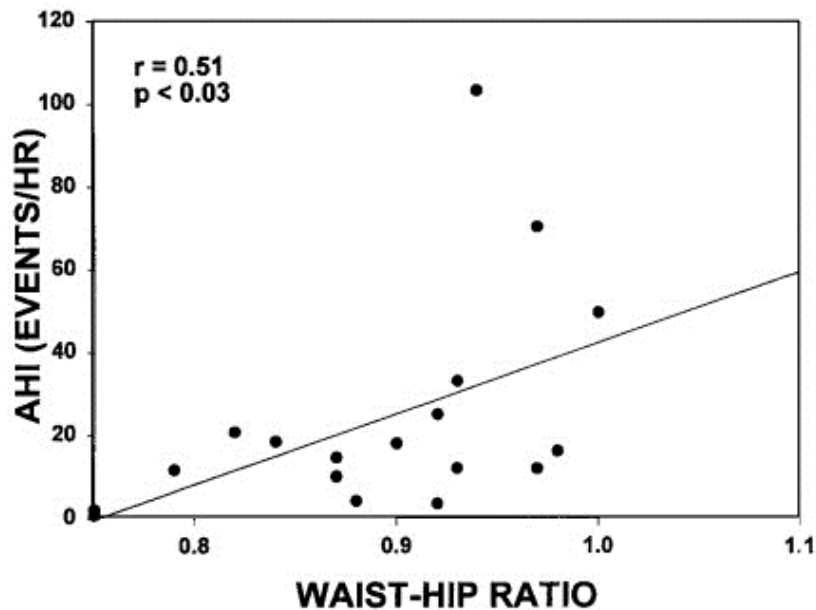
αναλογία μέσης-γοφών²³. Παράλληλα η χορήγηση τεστοστερόνης με διαδερμικά επιθέματα σε υγιείς, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει τον υποκαπνικό, απνοϊκό ουδό κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου, προκαλώντας κεντρικού τύπου απνοϊκά επεισόδια, οδηγώντας έτσι σε αστάθεια της αναπνοής κατά τον ύπνο²⁴. Τέλος υποδοχείς ανδρογόνων έχουν εντοπιστεί στον κινητικό πυρήνα του υπογλωσσίου νεύρου, με αποτέλεσμα η υπερανδρογοναιμία να θεωρείται ότι επηρεάζει την λειτουργικότητα των διαστολέων μυών του φάρυγγα.

Από την άλλη πλευρά όπως ειπώθηκε η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα φαίνεται να δρουν προστατευτικά έναντι της εμφάνισης του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο. Είναι γνωστό ότι η αύξηση της προγεστερόνης στην εγκυμοσύνη προστατεύει τις εγκύους από την ανάπτυξη ΣΑΑΥ λόγω της αύξησης του σωματικού βάρους. Η προστατευτική αυτή δράση θεωρείται ότι οφείλεται στην άμεση διέγερση της αναπνευστικής ώσης μέσω της αύξησης της αναπνευστικής απόκρισης στην υποξυγοναιμία και στην υπερκαπνία²⁵. Ταυτόχρονα ενισχύει την δράση των διαστολέων μυών του φάρυγγα, μειώνοντας έτσι την αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού, κάτι που φαίνεται να συμβαίνει και μετά την ωορρηξία στην ωχρινική φάση του κύκλου, σε αντίθεση με την ωοθυλακική. Σε αντιστοιχία με τα παραπάνω, μελέτη σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξε ότι αυτές που ελάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά (αυξάνοντας τα επίπεδα οιστρογόνων-προγεστερόνης) ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΣΑΑΥ¹⁹. Τέλος χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης φαίνεται να αυξάνουν την συχνότητα απνοϊκών επεισοδίων σε ένα μεγάλο φάσμα ηλικιών (γυναίκες ηλικίας 24-72 ετών)²⁶.

B. Παχυσαρκία. Η παχυσαρκία είναι ένας από τους σπουδαιότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στον γενικό πληθυσμό. Αυτό οφείλεται κυρίως στις ανατομικές μεταβολές λόγω της εναπόθεσης λίπους στον ανώτερο αεραγωγό και στον θώρακα. Είναι γνωστό ότι αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10%, αυξάνει 6 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης μετρίου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ. Στη νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI > 40 \text{ Kgr/m}^2$) εξάλλου, η επίπτωση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο φτάνει το 92%.

Έτσι και στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όπου η παχυσαρκία κατέχει κεντρικό ρόλο, αυτή ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την εμφάνιση του ΣΑΑΥ. Σε μια μετα-ανάλυση 35 κλινικών μελετών που συμπεριέλαβε 15129 γυναίκες, 61% των γυναικών με PCOS κατατάχθηκαν ως υπέρβαρες ($BMI > 25 \text{ Kgr/m}^2$), 49% ως παχύσαρκες ($BMI > 30 \text{ Kgr/m}^2$) και 54% παρουσίαζαν κεντρικού τύπου παχυσαρκία²⁷. Η τελευταία φαίνεται να είναι και η κατά κύριο λόγο υπεύθυνη για την αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο, παρά ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) από μόνος του. Έχει εξάλλου τεκμηριωθεί η σχέση μεταξύ της αναλογίας μέσης-γοφών (δείκτης κεντρικής παχυσαρκίας) και της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (AHI)²³ σε γυναίκες με PCOS (Εικόνα 6). Το σπλαγχνικό λίπος είναι περισσότερο μεταβολικά ενεργό και φαίνεται να συνδέεται στενά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑΥ. Επίσης είναι γνωστό ότι η αναλογία σπλαγχνικού προς ολικό σωματικό λίπος είναι αυξημένη στους παχύσαρκους

άνδρες σε σχέση με τις παχύσαρκες γυναίκες, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη επίπτωση των αποφρακτικών απνοιών στους πρώτους σε σχέση με τις δεύτερες.



Εικόνα 6: Συσχέτιση δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI) και αναλογίας μέσης-γοφών (WHR) σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το αυξημένο βάρος στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται με την ηλικία, την εθνικότητα καθώς και τη βαρύτητα του συνδρόμου. Ωστόσο δεν είναι σαφές γιατί οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν προδιάθεση στην παχυσαρκία. Υποστηρίζεται ότι η όρεξη και ο κορεσμός είναι επηρεασμένες με συνέπεια να παρουσιάζουν αυξημένη μεταγευματική πείνα και μικρότερο μεταγευματικό κορεσμό. Εντερικές ορμόνες όπως η γκρελίνη και η χολοκυστοκινίνη έχουν βρεθεί κατεσταλμένες μετά το γεύμα, συμβάλλοντας έτσι στο αίσθημα της πείνας. Παράλληλα στην παχυσαρκία συμβάλλει και η δυσλειτουργία των ενεργειακών δαπανών, καθώς γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν μειωμένο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας και χαμηλή θερμική επίδραση της τροφής (το ποσό της ενέργειας που απαιτείται για την πέψη, την απορρόφηση και τον μεταβολισμό της τροφής - 42 kJ/γεύμα, ισοδύναμο με πρόσληψη βάρους 1.9 kg/έτος)²⁸. Τέλος ψυχολογικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την αυξημένη επίπτωση άγχους και κατάθλιψης που εμφανίζουν οι γυναίκες αυτές προδιαθέτουν και αυτοί με τη σειρά τους στον κακό έλεγχο του σωματικού βάρους.

Γ. Αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πολύ συχνά παρούσα στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και θεωρείται ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου. Στις γυναίκες αυτές μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία) απαιτούνται για να διατηρηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης σε φυσιολογικά πλαίσια. Η υπερινσουλιναιμία με τη σειρά της

συμβάλει στα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο και προδιαθέτουν στην εμφάνιση απνοιών, όπως ήδη αναφέρθηκε. Αυτό συμβαίνει άμεσα καθώς η ινσουλίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της στα κύτταρα θήκης στις ωοθήκες, προάγοντας την σύνθεση τεστοστερόνης και έμμεσα μειώνοντας την συγκέντρωση της δεσμεύουσας σφαιρίνης των φυλετικών ορμονών στο πλάσμα, αυξάνοντας έτσι την συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης. Παράλληλα η ινσουλίνη φαίνεται να αυξάνει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού, γεγονός που επηρεάζει την αρχιτεκτονική του ύπνου και ενδεχομένως μεγαλώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο²⁹.

Η συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, της ανοχής στην ινσουλίνη και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχει τεκμηριωθεί με πλήθος μελετών στον γενικό πληθυσμό. Σε μεγάλη (n=3565) προοπτική μελέτη που διεξήχθη στη Γαλλία σε άνδρες και γυναίκες η υπερινσουλιαιμία νηστείας και ο υψηλός δείκτης HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση (άνδρες OR 1.38, 1.15–1.65, p=0.0004, γυναίκες OR 1.31, 1.13–1.51, p=0.0002) με την εμφάνιση διαταραχών αναπνοής στον ύπνο, ανεξάρτητη από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου³⁰.

Σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών δύο είναι οι βασικές μελέτες που υποστηρίζουν τα ανωτέρω. Στην πρώτη, ασθενείς στις οποίες συστήθηκε θεραπεία για ΣΑΑΥ, μετά από πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και χαμηλότερο λόγο ινσουλίνης προς γλυκόζη, σε σχέση με γυναίκες με PCOS που δεν παρουσίαζαν διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (Εικόνα 7). Χρησιμοποιώντας στατιστικά μοντέλα οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΑΑΥ¹⁹ πριν και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, το BMI και τα επίπεδα της ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης.

	SDB group	Non-SDB group	P
Free testosterone (nmol/L)	124.81 ± 44.52	118.11 ± 16.54	NS
Total testosterone (nmol/L)	276.20 ± 73.1	284.77 ± 26.41	NS
Glucose (nmol/L)	5.65 ± 0.31	5.48 ± 0.25	NS
Insulin (pmol/L)	306.48 ± 52.39	176.71 ± 18.53	0.01
Glucose/insulin ratio	0.02 ± 0.006	.04 ± 0.003	0.05

Εικόνα 7: Βιοχημικά προφίλ γυναικών με PCOS που εμφανίζουν ή όχι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο (SDB)

Στη δεύτερη, σε ομάδα 32 γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα και ο δείκτης HOMA - IR βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε εκείνες που παρουσίαζαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης

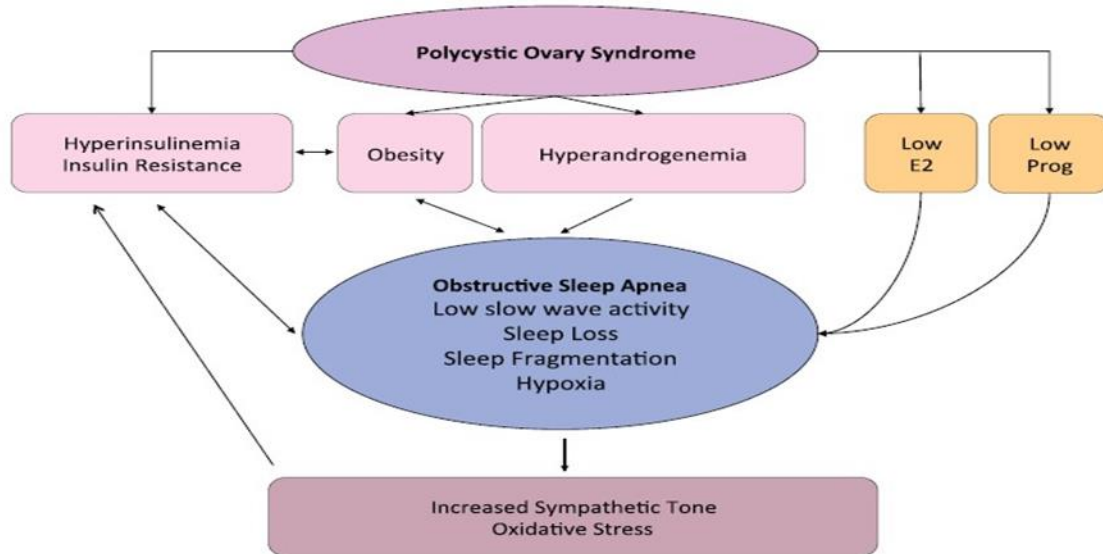
αποφρακτικών απνοιών με βάση το ερωτηματολόγιο του Βερολίνου³¹. Περαιτέρω στην ίδια μελέτη 8 γυναίκες εξετάστηκαν με ολονύχτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου και με από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Πέραν των διαφορών που παρατηρήθηκαν στην αποδοτικότητα του ύπνου (Sleep Efficiency) και θα αναφερθούν παρακάτω, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανοχής στη γλυκόζη και της βαρύτητας του ΣΑΑΥ. Συγκεκριμένα ο δείκτης απνοιών – υποπνοιών (AHI) και ο δείκτης αποκορεσμών >3% (ODI) κατά τον ύπνο REM σχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά με την ανοχή στη γλυκόζη.

Από τη στιγμή λοιπόν που η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, φάρμακα που βελτιώνουν την πρώτη θα περίμενε κανείς να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα και στις δεύτερες. Έτσι μετά από χορήγηση μετφορμίνης σε έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, παρατηρήθηκε βελτίωση των διαταραχών του ύπνου και της ημερήσιας υπνηλίας, γεγονός όμως που δεν επιβεβαιώθηκε σε αντίστοιχη μελέτη με χορήγηση πιογλιταζόνης, παρά την βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη³²⁻³³. Αντιστρόφως μελέτες παρέμβασης έχουν αποδείξει ότι η θεραπεία με CPAP βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει τα επίπεδα του μεταγευματικού σακχάρου και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης³⁴. Εν κατακλείδι πολλά δεδομένα υποστηρίζουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, χωρίς όμως να έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί.

Δ. Φλεγμονή. Ένας άλλος μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι η σχετιζόμενη με το δεύτερο χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση. Εξετάζοντας τα επίπεδα στο πλάσμα φλεγμονωδών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο παράγοντας νεκρώσεως των όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) σε 180 γυναίκες με PCOS και 75 υγιείς μάρτυρες, αυτά βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στις πρώτες συγκριτικά με τις δεύτερες. Η συσχέτιση ήταν περισσότερο έκδηλη στις παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και σχετιζόταν επίσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον δείκτη HOMA³⁵. Παραπλήσια αποτελέσματα όσον αφορά στην ιντερλευκίνη-6 παρουσίασε και δεύτερη μελέτη, στην οποία τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στις γυναίκες με PCOS ήταν ανεξάρτητα του βάρους και της παρουσίας ΣΑΑΥ³⁶.

Ταυτόχρονα υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την ύπαρξη χαμηλού βαθμού, χρόνιας φλεγμονής και στο σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, οφειλόμενης κατά κύριο λόγο στον κατακερματισμό του ύπνου και στην διαλείπουσα υποξία. Μετα-ανάλυση περιέγραψε αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων της CRP (SMD: 1.77, 95% CI: 1.28-2.26), του TNF-α (SMD: 1.03, 95% CI: 0.67-1.39) και της IL-6 (SMD: 2.16, 95% CI: 1.62-2.69) σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Επίσης δεδομένα από την ισλανδική κοόρτη υπνικής άπνοιας (n=454) (ISAC - Icelandic Sleep Apnea Cohort)

υποδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 και της βαρύτητας του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, ιδίως σε υπέρβαρους ασθενείς (BMI>30)³⁷. Έτσι λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, η χρόνια φλεγμονή και τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών που απαντώνται τόσο στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όσο και στο σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο στις γυναίκες με PCOS.



Εικόνα 8: Παθογενετικοί μηχανισμοί του ΣΑΑΥ στο PCOS

Η παχυσαρκία, η υπερανδρογοναιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η χρόνια φλεγμονή που παρατηρούνται στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, συμβάλλουν στην αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο όπως διεξοδικά αναλύθηκε ανωτέρω. Ταυτόχρονα όμως φαίνεται ότι ισχύουν και τα αντίστροφα. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο προάγει την χρόνια φλεγμονή, την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και έμμεσα την υπερανδρογοναιμία, εγκαθιδρύοντας έτσι έναν φαύλο κύκλο με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, την αύξηση του οξειδωτικού stress και την συνεπακόλουθη αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου στις γυναίκες αυτές (Εικόνα 8)³⁸.

3.2 Αϋπνία

Μέχρι και σήμερα στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών η έρευνα όσον αφορά στις διαταραχές του ύπνου έχει επικεντρωθεί κυρίως στο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο. Τα τελευταία έτη όμως πληθαίνουν οι αναφορές για αυξημένη επίπτωση και της αϋπνίας στις γυναίκες αυτές.

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης διάρκειας 8 ετών, που βασίστηκε σε στοιχεία από τη βάση δεδομένων του εθνικού συστήματος ασφάλισης της Ταϊβάν (Taiwan NHIRD) και αφορούσε την συχνότητα των ψυχικών διαταραχών στις γυναίκες με PCOS (n= 5431)³⁹, ανέδειξε μεταξύ άλλων αυξημένη επίπτωση διαταραχών του ύπνου στις γυναίκες αυτές (εξαιρουμένου του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας). Πιο συγκεκριμένα διαταραχή του ύπνου (ICD-9-CM κωδικοί: 780.5 – διαταραχές ύπνου και 307.4 – ειδικές διαταραχές ύπνου) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 1.75% των γυναικών με PCOS σε σχέση με 1.16% των υγιών μαρτύρων, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική (p< 0.001, HR: 1.495). Οι συγγραφείς απέδωσαν το εύρημα αυτό στα αυξημένα νυχτερινά επίπεδα μελατονίνης στα ούρα των γυναικών με PCOS, που έχουν συσχετιστεί με χειρότερης ποιότητας ύπνο.

Αντίστοιχα αποτελέσματα είχε και μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης (cross-sectional study) που διεξήχθη στην Αυστραλία⁴⁰. Σε αυτήν 87 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συγκρίθηκαν με 637 υγιείς μάρτυρες όσον αφορά στην συχνότητα των διαταραχών ύπνου. Κάθε γυναίκα ανέφερε την υποκειμενική της αντίληψη για τον ύπνο (poor-good sleeper) και απάντησε στο Jenkins Sleep Questionnaire (α. πόσο συχνά είχε δυσκολία να αποκοιμηθεί το βράδυ, β. πόσες νύχτες ο ύπνος είχε διακοπεί από αφύπνιση, γ. πόσες ημέρες την εβδομάδα είχε ξυπνήσει νωρίτερα από το επιθυμητό χωρίς να μπορέσει να κοιμηθεί εκ νέου, δ. πόσο συχνά είχε αισθανθεί ημερήσια υπνηλία και πόσο συχνά ήταν ευερέθιστη λόγω κακού ύπνου). Το 35% των γυναικών με PCOS ανέφερε δυσκολία να αποκοιμηθεί, συγκριτικά με το 20% των υγιών μαρτύρων και το 21% των πρώτων ανέφερε δυσκολία διατήρησης του ύπνου συγκριτικά με το 11% των δεύτερων, διαφορές που ήταν στατιστικά σημαντικές. Πιο συγκεκριμένα οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρουσίαζαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών επέλευσης καθώς και διατήρησης του ύπνου, συσχέτιση που εξασθενεί όταν λαμβάνεται υπόψη ο δείκτης μάζας σώματος και τα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά παραμένει στατιστικά σημαντική (Εικόνα 9).

Sleep characteristic (each considered separately as an outcome variable)	Model A Unadjusted OR (95% CI)	Model B Adjusted for BMI OR (95% CI)	Model C Adjusted for depressive symptoms OR (95% CI)	Model D Adjusted for BMI and depressive symptoms OR (95% CI)
Poor sleeper versus good/neither	1.66 (1.01–2.71)	1.63 (0.98–2.69)	1.55 (0.94–2.56)	1.54 (0.93–2.56)
Difficulty falling asleep	1.94 (1.28–2.95)	1.85 (1.21–2.83)	1.57 (1.03–2.38)	1.54 (1.01–2.36)
Wakes for no reason, for > 15 min	1.92 (1.12–3.31)	1.87 (1.07–3.27)	1.74 (1.00–3.02)	1.73 (0.98–3.03)
Unintended early morning waking	1.35 (0.89–2.05)	1.32 (0.87–2.01)	1.17 (0.77–1.78)	1.18 (0.77–1.80)
Drowsy in daytime	1.20 (0.80–1.81)	1.09 (0.72–1.65)	0.95 (0.63–1.43)	0.89 (0.58–1.36)
Moody or irritable because of poor sleep	1.59 (1.06–2.37)	1.43 (0.95–2.15)	1.23 (0.81–1.86)	1.15 (0.75–1.74)

Εικόνα 9: PCOS και συμπτώματα διαταραχών ύπνου

Παραπλήσια αποτελέσματα προκύπτουν και με τη χρήση της Κλίμακας Αϋπνίας των Αθηνών (Athens Insomnia Scale - AIS) και της Κλίμακας Βαρύτητας της Αϋπνίας (Insomnia Severity Index - ISI)⁴¹. Σε μελέτη γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (n= 95) που απάντησαν στις ανωτέρω κλίμακες, κλινικά σημαντική αϋπνία παρουσίαζε 12.6% σύμφωνα με την AIS και 10.5% σύμφωνα με την ISI, σε σχέση με 3.2% και 1.1% αντίστοιχα των υγιών μαρτύρων, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.01 και p=0.004 αντίστοιχα).

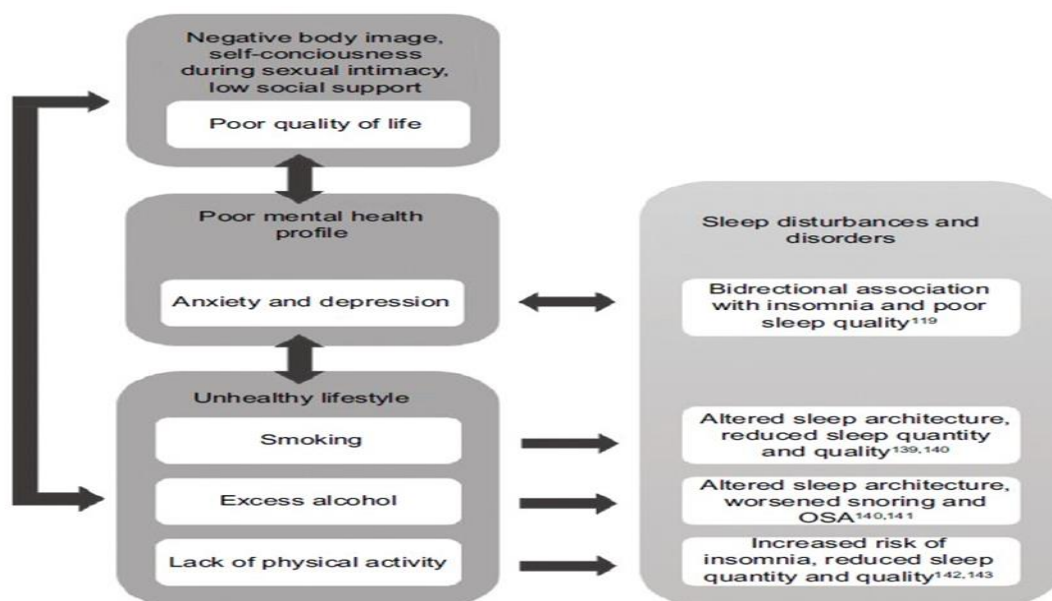
Τέλος πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 18 μελέτες (σύνολο συμμετεχόντων 16152) από 9 διαφορετικές χώρες, επιβεβαίωσε ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχές του ύπνου (OR = 6.22; 95% CI: 2.77, 13.97; p < 0.001)⁴². Συγκεκριμένα οι γυναίκες αυτές εμφανίζουν μικρότερη διάρκεια ύπνου (MD= -15.65 min, 95% CI: -27.18, -4.13; p =0.008) και υψηλότερη βαθμολογία στο PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) (MD = 2.10; 95%, CI: 0.29, 3.90; p = 0.02). Παράλληλα ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση, η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), η γλυκόζη νηστείας και η μεταγευματική γλυκόζη, η περίμετρος της μέσης ήταν αυξημένες και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη μειωμένη στις γυναίκες με PCOS και διαταραχές ύπνου σε σχέση με αυτές χωρίς διαταραχές.

3.2.1 Αιτιοπαθογένεια της αϋπνίας στο PCOS

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί όσον αφορά στην παθογένεση της αϋπνίας στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Καταρχάς έχει συνδεθεί με την κατάθλιψη και το άγχος που παρουσιάζουν οι γυναίκες αυτές. Είναι γνωστό ότι οι τελευταίες εμφανίζουν τρεις με έξι φορές συχνότερα μέτρια προς σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό⁴³. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στα κλινικά συμπτώματα της νόσου (δασυτριχισμός, παχυσαρκία, υπογονιμότητα), στην υπερανδρογοναιμία, στα αυξημένα επίπεδα ορμονών του στρες (κορτιζόλη), αλλά και στην χειρότερη

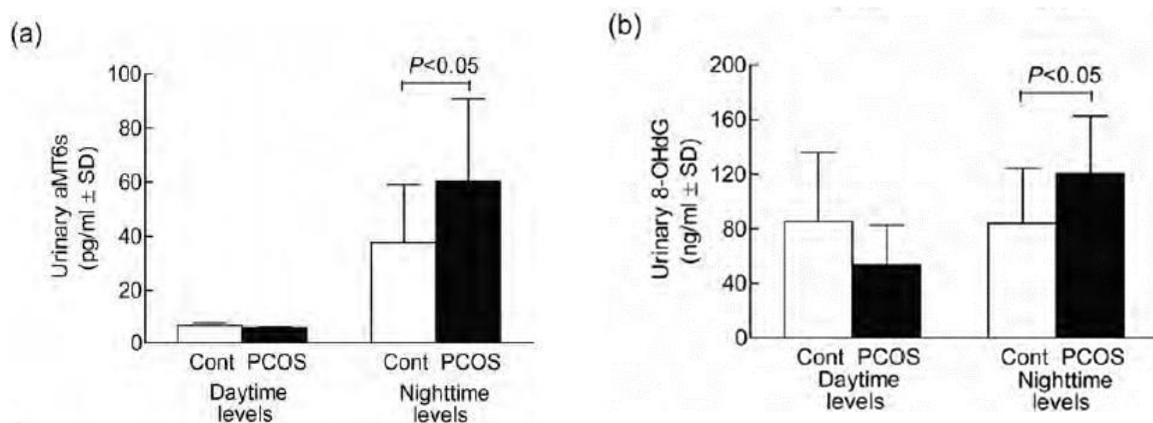
ποιότητα ζωής που παρουσιάζουν. Σε πρόσφατη μελέτη 433 γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών η κατάθλιψη και η αγχώδης διαταραχή ήταν τρεις με πέντε φορές συχνότερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με διαταραχές στον ύπνο, ανεξάρτητη του βάρους ή άλλων συγχυτικών παραγόντων⁴⁴. Πιο συγκεκριμένα η αγχώδης διαταραχή και η κατάθλιψη σχετίστηκαν με την ποιότητα ύπνου (OR = 1.611 και 1.467 αντίστοιχα), τον διαταραγμένο ύπνο (OR = 2.326 και 1.624) και την ημερήσια δυσλειτουργία (OR = 1.457 και 1.406), όπως αυτά προσδιορίζονται από το PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index). Η παραπάνω σχέση φαίνεται να είναι αμφίδρομη καθώς και ο διαταραγμένος ύπνος με την σειρά του συμβάλλει στην εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής.

Παράλληλα οι γυναίκες με PCOS φαίνεται να υιοθετούν έναν λιγότερο υγιεινό τρόπο ζωής, με αυξημένη έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και μειωμένη σωματική άσκηση. Σε σειρά ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που επισκέφθηκαν κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οι μισές από αυτές ήταν καπνίστριες⁴⁵. Επίσης γυναίκες με διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να καπνίζουν και να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ⁴⁶. Οι γυναίκες τέλος με PCOS παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και δυσκολεύονται να ακολουθήσουν σε βάθος χρόνου προγράμματα βελτίωσης της φυσικής τους κατάστασης⁴⁷. Το κάπνισμα (διαταραχή της αρχιτεκτονικής, μείωση του χρόνου και της ποιότητας του ύπνου), το αλκοόλ (μείωση NREM και κατακερματισμός ύπνου) και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (μείωση διάρκειας ύπνου, αύξηση αϋπνίας) συμβάλλουν από κοινού στον διαταραγμένο ύπνο των γυναικών αυτών (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Αμφίδρομη σχέση μεταξύ των διαταραχών ύπνου και της ποιότητας ζωής, της ψυχικής υγείας και του ανθυγιεινού τρόπου ζωής στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών⁴⁸

Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί για τις διαταραχές του ύπνου στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, είναι τα αυξημένα επίπεδα μελατονίνης, ιδίως κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει αυξημένα επίπεδα μελατονίνης ή μεταβολιτών της στα ούρα (6-σουλφατοξυμελατονίνη, aMT6s) σε γυναίκες με PCOS κατά τις βραδινές ώρες και σε μια από αυτές αυτά έχουν συνδεθεί με διαταραγμένο ύπνο (αυξημένο PSQI score)⁴⁹. Η μελατονίνη εκτός των άλλων δεσμεύει και απομακρύνει αποτελεσματικά ελεύθερες ρίζες και προϊόντα οξειδωτικού στρες από την αιματική κυκλοφορία. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα της κατά τη νύχτα θα μπορούσαν να ερμηνευτούν ως απάντηση του οργανισμού στο αυξημένο οξειδωτικό στρες που παρατηρείται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σε αυτό συνηγορεί η παράλληλη αύξηση των επιπέδων της aMT6s και της 8-OHdG (8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης), γνωστού βιοδείκτη του οξειδωτικού στρες, στα ούρα γυναικών με PCOS τη νύχτα (Εικόνα 11)⁴⁹. Επίσης τα επίπεδα μελατονίνης συνδέονται στενά με τα επίπεδα της τεστοστερόνης που βρίσκονται αυξημένα στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Αυτό προκύπτει από την μείωση των πρώτων μετά από βελτίωση της υπερανδρογοναιμίας κατόπιν χορήγησης αντισυλληπτικής αγωγής (κρυπτοτερόνης, αιθινυλοιστραδιόλης)⁵⁰. Αντιστρόφως εξωγενής χορήγηση μελατονίνης (2mg για διάστημα 2 μηνών) βελτίωσε την υπερανδρογοναιμία και τις διαταραχές του κύκλου⁵¹. Παρότι εκ πρώτης όψεως θα αναμέναμε τα αυξημένα επίπεδα μελατονίνης που παρουσιάζουν οι γυναίκες με PCOS τις βραδινές ώρες να δρουν ευεργετικά στον ύπνο, αυτά φαίνεται ότι παίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην επέλευση, παρά στην διατήρηση αυτού. Έτσι ενώ προάγουν την πρώτη, οδηγούν ταυτόχρονα σε αύξηση του ύπνου REM στην αρχή της νύχτας, που αντιρροπίζεται ακολουθείται από αύξηση της εγρήγορσης κατά το δεύτερο ήμισυ αυτής⁵².



Εικόνα 11: α) Επίπεδα aMT6s σε γυναίκες με PCOS και στην ομάδα ελέγχου, ημέρα και νύχτα, β) Επίπεδα 8-OHdG σε γυναίκες με PCOS και στην ομάδα ελέγχου, ημέρα και νύχτα

Τέλος η υπεραντιδραστικότητα του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων που παρατηρείται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται ότι και αυτή με τη

σειρά της συμβάλλει στην εμφάνιση διαταραχών ύπνου στις γυναίκες αυτές. Έτσι 15 λεπτά μετά την έκθεση σε συγκεκριμένο στρεσογόνο ερέθισμα, γυναίκες με PCOS παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και κορτιζόλης⁵³. Επίσης οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού, που συνδέονται κυρίως με τον αυξημένο δείκτη μάζας-σώματος (BMI). Οποιαδήποτε δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον ύπνο (η έκκριση της κορτιζόλης που ακολουθεί τον κirkάδιο ρυθμό σχετίζεται στενά με τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης), ευνοώντας τον κατακερματισμό αυτού, μειώνοντας την συνολική του διάρκεια καθώς και τον ύπνο βραδέων κυμάτων. Αντίστροφα η έλλειψη ύπνου λειτουργεί ως στρεσογόνος παράγοντας που προάγει την περαιτέρω παραγωγή κορτιζόλης, εγκαθιδρύοντας έτσι μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ της τελευταίας και των διαταραχών του ύπνου, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

3.3 Διαταραχές στην αρχιτεκτονική και στην ποιότητα ύπνου και PCOS

Τα τελευταία χρόνια πληθαίνουν οι μελέτες στις οποίες ενήλικες και έφηβες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών υποβάλλονται σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου. Ενώ αρχικά δεν ανεδείχθησαν σημαντικές διαφορές στην αρχιτεκτονική του ύπνου (χρόνος επέλευσης ύπνου, αποδοτικότητα ύπνου, ποσοστό REM ύπνου)²³ ή αναδείχθηκε διαφορά μόνο στον χρόνο επέλευσης αυτού¹⁹, στην πορεία αυξήθηκαν οι αναφορές για μεταβολές στα στάδια και στην ποιότητα του ύπνου στις γυναίκες με PCOS.

Πιο συγκεκριμένα σε σειρά 8 παχύσαρκων γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, ο χρόνος επέλευσης ύπνου (Sleep Latency) βρέθηκε μεγαλύτερος και ο ύπνος τους παρουσίαζε χαμηλότερη αποδοτικότητα (Sleep Efficiency), μικρότερο ποσοστό REM και μικρότερη συνολική διάρκεια (Total Sleep Time), συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες με φυσιολογικό σωματικό βάρος, διαφορές που ήταν στατιστικά σημαντικές³¹. Ταυτόχρονα στο δεύτερο σκέλος (n: 40) της ίδιας μελέτης το 63% των γυναικών με PCOS εμφάνισε PSQI > 5, όριο πάνω από το οποίο η ποιότητα ύπνου θεωρείται χαμηλή (mean PSQI: 7.8). Παραπλήσια αποτελέσματα παρουσίασε και μελέτη μεγαλύτερης σειράς ασθενών με PCOS (n: 30), όπου συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν χειρότερη υποκειμενική (PSQI) αλλά και αντικειμενική ποιότητα ύπνου, μεγαλύτερη επίπτωση ροχαλητού και χαμηλότερο ποσοστό REM ύπνου (17.3%±1.1 PCOS vs 20.5%±1.6 υγιείς μάρτυρες, p= 0.01). Τα ευρήματα αυτά δεν σχετίζονταν με τα επίπεδα των ανδρογόνων των γυναικών αυτών, παρά με τον αυξημένο δείκτη μάζας-σώματος (BMI)⁵⁴. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι το μειωμένο ποσοστό του REM ύπνου θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει την χαμηλή ποιότητα ύπνου στις γυναίκες με PCOS και ότι παράλληλα αποτελεί συνολικά σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα για την υγεία τους, καθώς μειώνει τις γνωσιακές λειτουργίες και αυξάνει τον μεταβολικό κίνδυνο. Ενδιαφέρον τέλος παρουσιάζει πρόσφατη μελέτη 73 γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όπου πέρα

από την χαμηλότερη ποιότητα ύπνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (PSQI > 5, 61.6% vs 34.9%, $p = 0.003$), εμφανίζουν και τέσσερις φορές μεγαλύτερη επίπτωση του συνδρόμου ανήσυχων άκρων (Restless Legs Syndrome, RLS) (23.3% vs 6.3%, $p = 0.013$)⁵⁵, εύρημα που αναδεικνύεται για πρώτη φορά και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Σε παρόμοια συμπεράσματα έχουν καταλήξει και μελέτες σε έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Πιο συγκεκριμένα σε τρεις σειρές παχύσαρκων εφήβων κοριτσιών με PCOS (n1: 28, n2: 22, n3: 31) που υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου και συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες φυσιολογικού^{56,57} αλλά και αυξημένου σωματικού βάρους⁵⁸, πέραν του αυξημένου δείκτη απνοιών – υποπνοιών, ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον χρόνο επέλευσης του ύπνου (μεγαλύτερος στις έφηβες με PCOS), στην αποδοτικότητα του ύπνου (χαμηλότερη στις έφηβες με PCOS) και στο ποσοστό του REM ύπνου (μικρότερο στις έφηβες με PCOS), ευρήματα ανάλογα με αυτά που απαντούμε και στις ενήλικες γυναίκες.

Τέλος σε παιδιά και έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών υπάρχουν αναφορές (case reports) για σποραδικά περιστατικά συνύπαρξης ναρκοληψίας^{59,60}. Και τα δύο αυτά νοσήματα κάνουν την εμφάνισή τους στην αρχή της εφηβείας και παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά όπως η παχυσαρκία, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία (που διεξοδικά θα αναφερθεί παρακάτω) καθώς και οι διαταραχές του ύπνου. Επίσης υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν αφενός μεν την συσχέτιση της ναρκοληψίας με καταπληξία (τύπου 1), με την παχυσαρκία και την πρώιμη ήβη⁶¹, αφετέρου δε ότι οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα πλάσματος ορεξίνης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες⁶². Τα στοιχεία αυτά θα μπορούσαν να υποστηρίξουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των δύο παθήσεων, γεγονός όμως που χρήζει διερεύνησης με περαιτέρω μελέτες.

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν τις ανωτέρω μεταβολές της αρχιτεκτονικής του ύπνου (μεγαλύτερος χρόνος επέλευσης ύπνου, χαμηλότερη αποδοτικότητα ύπνου και μείωση του ποσοστού του ύπνου REM) αλλά και γενικότερα την χειρότερη ποιότητα ύπνου των γυναικών με PCOS, είναι η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος του στρες (όπως αναλύθηκε παραπάνω), αλλά και το αυξημένο σωματικό βάρος που εμφανίζουν. Τα αυξημένα επίπεδα στρες λόγω μεταβολών στην εμφάνιση (παχυσαρκία, δασυτριχισμός, ακμή), διαταραχών της εμμήνου ρύσεως (ολιγο- αμηνόρροια) και της υπογονιμότητας, συνδέονται με την δυσκολία επέλευσης ύπνου καθώς και την μείωση του ύπνου REM. Ο αυξημένος δείκτης μάζας-σώματος (BMI) τέλος είναι γνωστό ότι συμβάλει στην επιδείνωση της ποιότητας, αλλά και στην διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου.

3.4 Υπερβολική ημερήσια υπνηλία και PCOS

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία είναι ένα από τα βασικά επακόλουθα των διαταραχών του ύπνου στους άνδρες, αλλά απαντάται λιγότερο συχνά στις γυναίκες, οι οποίες συνήθως αναφέρουν ευερεθιστότητα, κακή διάθεση ή πονοκεφάλους ως κυρίαρχα συμπτώματα. Εντούτοις στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών η αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, της αϋπνίας, των διαταραχών στην αρχιτεκτονική και στην ποιότητα του ύπνου οδηγεί τις γυναίκες να παραπονούνται συχνότερα για υπερβολική ημερήσια υπνηλία (Excessive Daytime Sleepiness - EDS).

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία σε γυναίκες με PCOS έχει κυρίως διερευνηθεί με την χρήση της κλίμακας Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS), όπου βαθμολογία μεγαλύτερη από δέκα θεωρείται ενδεικτική EDS. Ειδικότερα σε σειρά 40 γυναικών με PCOS, 18 (45%) ανέφεραν υπερβολική ημερήσια υπνηλία (ESS > 10) (mean Epworth Score, 8.8)³¹. Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη η οποία συνέκρινε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (n: 53) και υγιείς μάρτυρες (n: 452) παρόμοιας ηλικίας, όσον αφορά στον δείκτη απνοιών – υποπνοιών και στην ημερήσια υπνηλία (με βάση μια κλίμακα τεσσάρων βαθμίδων: καθόλου, ήπια, μέτρια, σοβαρή). Η τελευταία ήταν πολύ συχνότερη στις γυναίκες με PCOS (80.4% vs. 27.0%, OR: 9.0), παρουσιάζοντας ταυτόχρονα μεγάλη απόκλιση από το ποσοστό των γυναικών αυτών που διαγνώστηκαν με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας (17%)¹⁹. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι στην αιτιολογία της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας υπεισέρχονται και άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες πέραν του ΣΑΑΥ. Παραπλήσια αποτελέσματα είχε και μελέτη σε έφηβες (μέση ηλικία 16.9 έτη), όπου τα κορίτσια με PCOS (n: 90) παρουσίαζαν δύο φορές συχνότερα ημερήσια υπνηλία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (54.4% vs 35.6%; P < 0.01)⁶³.

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία πέρα από την αυξημένη συχνότητα των διαταραχών του ύπνου θα μπορούσε να αποδοθεί και στην παχυσαρκία που παρουσιάζουν οι γυναίκες με PCOS. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την άμεση σχέση της παχυσαρκίας τόσο με την ημερήσια υπνηλία όσο και με το αίσθημα κόπωσης – κακουχίας, ανεξαρτήτα από την ύπαρξη ΣΑΑΥ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με δύο μηχανισμούς. Πρώτον λόγω της μειωμένης διάρκειας ύπνου που εμφανίζουν οι παχύσαρκοι (εξαιτίας του αυξημένου ψυχολογικού στρες και της υπεραντιδραστικότητας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια) και δεύτερον λόγω των μεταβολικών διαταραχών (αντίσταση στην ινσουλίνη) και της έλλειψης φυσικής δραστηριότητας, που με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση των κυτταροκινών, ιδίως της ιντερλευκίνης 6 (IL-6)⁶⁴.

4. Συνέπειες των διαταραχών ύπνου στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Όπως ήδη αναλύθηκε παραπάνω οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα καρδιομεταβολικά νοσήματα, γεγονός που δεν μπορεί αποκλειστικά να αποδοθεί στο αυξημένο σωματικό τους βάρος. Για παράδειγμα δεδομένα από μελέτη εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε νέες γυναίκες (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) στις ΗΠΑ, στην οποία 1000 νέες γυναίκες (18-30 ετών) μελετήθηκαν σε βάθος εικοσαετίας, ανέδειξαν κατά το δέκατο έκτο έτος παρακολούθησης διπλάσια επίπτωση διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας στις ασθενείς με PCOS σε σχέση με τις υγιείς, ενώ κατά το εικοστό έτος οι πρώτες παρουσίαζαν αυξημένη ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων και αύξηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων⁶⁵. Παρόμοια συμπεράσματα εξήχθησαν και από δεδομένα εισαγωγών σε νοσοκομεία της Αυστραλίας κατά την περίοδο 1980-2011, όπου γυναίκες με PCOS (n: 2566) παρουσίαζαν δύο με τρεις φορές μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγών για διαβήτη τύπου 2, υπερτασικές διαταραχές, στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια⁶⁶.

Παράλληλα είναι γνωστό ότι και οι διαταραχές του ύπνου αυξάνουν τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Συγκεκριμένα το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο μέσω της διαλείπουσας υποξίας, της διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ύπνου (αφυπνίσεις) και της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού, οδηγεί στην αύξηση του οξειδωτικού στρες και της χρόνιας φλεγμονής, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από πολλούς μάλιστα θεωρείται ότι αποτελεί την έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου στο αναπνευστικό σύστημα. Επίσης ο περιορισμός του χρόνου ύπνου, ανεξαρτήτως αιτιολογίας οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση τροφής, αύξηση του σωματικού βάρους και διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης με πλήθος αρνητικών καρδιομεταβολικών συνεπειών.

Εύκολα λοιπόν προκύπτει το συμπέρασμα ότι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που παρουσιάζουν διαταραχές του ύπνου, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων. Αυτό επιβεβαιώθηκε και σε μελέτη που συνέκρινε γυναίκες με PCOS (n: 50) που παρουσίαζαν (n: 33) ή όχι (n: 17) σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο⁶⁷. Οι πρώτες πέρα από τον αυξημένο δείκτη μάζας-σώματος και την αυξημένη περιμέτρο μέσης, παρουσίαζαν επίσης αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, αυξημένα επίπεδα σακχάρου νηστείας και τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) σε σχέση με τις δεύτερες. Ταυτόχρονα το 42,4% των γυναικών με PCOS και διαταραχές αναπνοής στον ύπνο πληρούσε τουλάχιστον τρία από τα πέντε κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, σε αντίθεση με το 11,8% των γυναικών με PCOS, χωρίς διαταραχές του ύπνου. Από άλλη μελέτη προκύπτει επίσης ότι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και ΣΑΑΥ εμφανίζουν συχνότερα μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) σε σχέση με αυτές χωρίς διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (83.3% vs. 26.9%; P< 0.001)⁶⁸.

Φαίνεται λοιπόν ότι η υπερανδρογοναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρούνται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών προδιαθέτουν στην εμφάνιση διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και ότι οι τελευταίες με τη σειρά τους επιδεινώνουν τις βιοχημικές και μεταβολικές διαταραχές του συνδρόμου, προκαλώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο που έχει ως τελική συνέπεια την αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου.

Τέλος δεν πρέπει να λησμονούμε τις αρνητικές συνέπειες που έχει ο περιορισμός του χρόνου ύπνου (λόγω αϋπνίας, διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ύπνου, RLS) στην ψυχική υγεία των γυναικών αυτών. Όπως ήδη έχει αναφερθεί οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης λόγω αισθητικών προβλημάτων, διαταραχών της εμμήνου ρύσεως, υπογονιμότητας και εν γένει χαμηλής αυτοεκτίμησης, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη διαταραχών του ύπνου. Από την άλλη ο ελλιπής και κακής ποιότητας ύπνος οδηγεί σε μειωμένη παραγωγικότητα, ελλείμματα προσοχής και κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας, που με τη σειρά τους επηρεάζουν αρνητικά τις γνωσιακές και ψυχοκινητικές τους λειτουργίες, επιβαρύνοντας την ψυχική τους υγεία. Δημιουργείται έτσι ένας δεύτερος φαύλος κύκλος που επιδεινώνει περαιτέρω την ποιότητα της ζωής τους.

5. Θεραπεία των διαταραχών ύπνου στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Από τη στιγμή που τόσο το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όσο και οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιομεταβολικά νοσήματα, στις γυναίκες αυτές πρέπει πάντα να εκτιμάται ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος. Πιο συγκεκριμένα πέρα από το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων και τις συνήθειες της ζωής τους (διατροφή, άσκηση, κάπνισμα, αλκοόλ), πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά η αρτηριακή τους πίεση, ο δείκτης μάζας-σώματος (BMI) και η περίμετρος της μέσης, καθώς και η αντίσταση στην ινσουλίνη (μέτρηση σακχάρου νηστείας και ινσουλίνης, καμπύλη σακχάρου) και το λιπιδαιμικό τους προφίλ (χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια) κατά τη διάγνωση και στη συνέχεια ανά διετία⁶⁹.

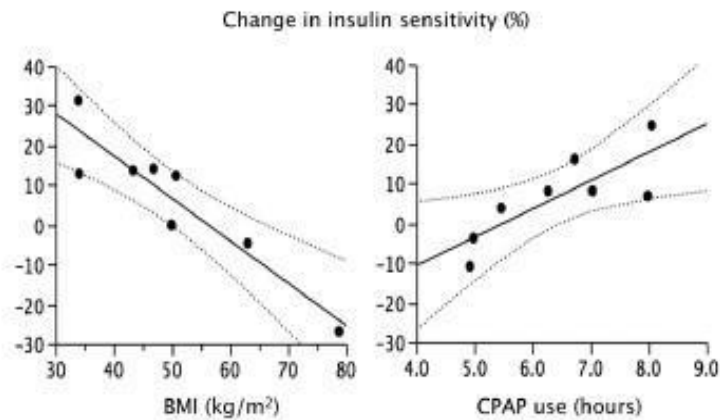
Η σημαντικότερη παρέμβαση στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει η αλλαγή του τρόπου ζωής τους (lifestyle modification), που περιλαμβάνει αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και βελτίωση των διατροφικών συνηθειών, με ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στις διαταραχές του ύπνου, όσο και στη συνολική τους υγεία. Παρότι όπως ήδη αναφέρθηκε οι γυναίκες με PCOS δυσκολεύονται να ακολουθήσουν προγράμματα υγιεινής διατροφής και σωματικής άσκησης, αυτά συνδυαστικά οδηγούν σε απώλεια βάρους, βελτίωση της σύστασης του σώματος (μείωση σπλαγχνικού λίπους), της υπερανδρογοναιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια στη βελτίωση των διαταραχών του ύπνου. Αυτό

πιστοποιείται και από μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 6 μελέτες γυναικών με PCOS, οι οποίες εφαρμόζοντας αλλαγές στον τρόπο ζωής τους (διαιτητικές, συμπεριφορικές και παρεμβάσεις αύξησης της σωματικής δραστηριότητας) βελτίωσαν την υπερανδρογοναιμία, τον δασυτριχισμό, το σωματικό βάρος, την κεντρική παχυσαρκία, την γλυκόζη νηστείας καθώς και την ανοχή στη γλυκόζη⁷⁰. Παράλληλα η σωματική άσκηση βελτιώνει την ψυχική υγεία που συχνά είναι επηρεασμένη στις γυναίκες αυτές, δρώντας ευεργετικά στην αύπνία και στην κακή ποιότητα ύπνου που επίσης εμφανίζουν.

Εάν οι παραπάνω παρεμβάσεις αποβούν αναποτελεσματικές, θέση έχουν τα φάρμακα που οδηγούν σε απώλεια βάρους αλλά και τα βαριατρικά χειρουργεία. Τα τελευταία έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικά στην απώλεια βάρους αλλά και στη βελτίωση των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με PCOS και νοσογόνο παχυσαρκία^{71,72}. Εξίσου σημαντική τέλος είναι η αποφυγή του καπνίσματος, του αλκοόλ, αλλά και των κατασταλτικών φαρμάκων που δυστυχώς συχνά συναντάμε στις γυναίκες αυτές, συνήθειες οι οποίες επίσης προδιαθέτουν σε διαταραχές του ύπνου.

Όσον αφορά στο σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών η βάση της θεραπείας όπως και στον γενικό πληθυσμό παραμένει η συσκευή χορήγησης συνεχούς θετικής πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό (CPAP). Η χρήση της CPAP πέρα από τη βελτίωση του δείκτη απνοιών – υποπνοιών, παρουσιάζει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στο καρδιαγγειακό σύστημα (μείωση της αρτηριακής πίεσης και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου)⁷³ όσο και στις μεταβολικές διαταραχές (μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ)⁷⁴ των ασθενών με ΣΑAY. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και σε μικρές σειρές γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και γι' αυτό χρήζουν περαιτέρω μελέτης στον πληθυσμό αυτόν. Συγκεκριμένα σε νέες (ηλικία: 31.2 ± 1.2), παχύσαρκες (BMI: 46.2 ± 2.4 Kgr/m²) γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, η χρήση CPAP (τουλάχιστον 4 ώρες κάθε βράδυ) για διάστημα 8 εβδομάδων, πέρα από τον δείκτη απνοιών – υποπνοιών (AHI), τον δείκτη αποκορεσμών (ODI) και την ημερήσια υπνηλία (ESS), βελτίωσε και την ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά 7%, τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης (κύριος περιφερικός νευροδιαβιβαστής του συμπαθητικού) κατά 25%, την διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 2.3 mmHg (όλες οι ασθενείς ήταν νορμοτασικές) και τον λόγο HF/LF (High-Frequency power/ Low Frequency power ratio, δείκτης συμπαθητικής δραστηριότητας στην καρδιά) κατά 44%⁷⁵. Οι μεταβολές αυτές είχαν στενή συσχέτιση με τις ώρες χρήσης της CPAP και παρατηρήθηκαν χωρίς οι ασθενείς να παρουσιάσουν απώλεια βάρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης προσφέρει ευεργετικά αποτελέσματα, επιπλέον των κλασικών θεραπευτικών παρεμβάσεων (add on therapy). Η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σχετίστηκε αρνητικά με τον δείκτη μάζας – σώματος και θετικά με τη διάρκεια χρήσης της CPAP (για κάθε επιπλέον ώρα χρήσης CPAP, η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε κατά 7%) (Εικόνα 12). Φαίνεται λοιπόν ότι σε υπέρβαρες ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και διαταραχές της

αναπνοής στον ύπνο, η χρήση CPAP παρουσιάζει ευεργετικά για την καρδιομεταβολική λειτουργία αποτελέσματα, επιπρόσθετα των κλασικών θεραπειών.



Εικόνα 12: Μεταβολές στην ευαισθησία της ινσουλίνης σε σχέση με το BMI και τις ώρες χρήσης της CPAP σε υπέρβαρες γυναίκες με PCOS και OSA

Σημαντικό ρόλο στην θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών έχουν και τα φάρμακα που βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο και την αντίσταση στην ινσουλίνη, με κύριο εκπρόσωπο την μετφορμίνη. Η μετφορμίνη είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο αντιδιαβητικό δισκίο που αποτελεί το φάρμακο εκλογής για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε υπέρβαρους ασθενείς. Δρα μειώνοντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το γαστρεντερικό και την παραγωγή της από το ήπαρ, αυξάνοντας την κατανάλωσή της από τους εξωηπατικούς ιστούς, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και την έκκριση γλυκαγόνου και βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Σε μελέτη εφήβων (12-18 ετών) με PCOS φαίνεται ότι επίσης βελτιώνει τον δείκτη μάζας – σώματος, τον δασυτριχισμό, την γλυκόζη νηστείας και την μεταγευματική γλυκόζη, την ινσουλίνη νηστείας αλλά και τις διαταραχές του ύπνου (με βάση ερωτηματολόγιο διαταραχών ύπνου για παιδιά – The Sleep Disturbances Scale for Children, SDSC) και την ημερήσια υπνηλία (με βάση την κλίμακα Epworth, ESS) (Εικόνα 13)⁷⁶. Τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα αποδίδονται στην μείωση της υπερινσουλιναιμίας και στην άμεση δράση της μετφορμίνης στις ωοθήκες. Βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνεται η δράση του κυτοχρώματος CYP17 και συνεπώς η ωοθηκική στεροειδογένεση, ενώ άμεσα μειώνεται και η παραγωγή ανδροστενεδιόνης από τα κύτταρα θήκης των ωοθηκών. Παρότι και άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν την βελτίωση των διαταραχών του ύπνου με τη χρήση μετφορμίνης⁶³, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών.

	Control		Untreated PCOS		PCOS + Metformin	
	Range	mean ± SEM	Range	mean ± SEM	Range	mean ± SEM
Sleep disturbances scale	34–58	46.45 ± 1.06	63–89	81.10 ± 2.07 a	51–69	63.75 ± 1.45 b
Epworth sleepiness scale	5–9	8.1 ± 0.44	11–19	17.3 ± 0.59 a	8–14	12.1 ± 0.56 b

Εικόνα 13: SDSC και ESS σε έφηβες με PCOS (ομάδα ελέγχου, PCOS χωρίς αγωγή, PCOS υπό μετφορμίνη). a: στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$), b: στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με ασθενείς με PCOS που δεν λαμβάνουν μετφορμίνη ($p < 0.05$)

Εξίσου σημαντική θέση στη θεραπεία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών κατέχουν και τα από του στόματος αντισυλληπτικά. Ο συνδυασμός (προγεσταγόνο και οιστρογόνου) των από του στόματος αντισυλληπτικών αποτελεί την πιο κοινή θεραπεία για τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και τις κλινικές εκδηλώσεις του δέρματος (δασυτριχισμός, ακμή) στις γυναίκες με PCOS. Χρησιμοποιούνται για συμπτωματική θεραπεία, καθώς καταστέλλουν την παραγωγή ανδρογόνων μέσω αναστολής της ωοθυλακιόγνεσης. Όπως έχει αποδειχθεί η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με σημαντική μείωση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, υποδηλώνοντας τον προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων που ήδη έχει περιγραφεί⁷⁷. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όπου από τις αρχικές μελέτες διερεύνησης της επίπτωσης του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο αναφέρεται η προστατευτική δράση των αντισυλληπτικών¹⁹. Ωστόσο περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για την επιβεβαίωση των θεωρητικών αυτών ευρημάτων.

Όσον αφορά στην αϋπνία, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Έρευνας του Ύπνου (European Sleep Research Society, ESRS) και του Ευρωπαϊκού Δικτύου για την Αϋπνία (European Insomnia Network, EIN)⁷⁸, η γνωσιακή – συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, CBT-I) αποτελεί την θεραπεία πρώτης γραμμής. Αυτή συστήνεται και στην αϋπνία με συνοσηρότητες (όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), αποτελείται από 4 με 8 συνεδρίες και περιλαμβάνει ψυχοεκπαίδευση/ υγιεινή του ύπνου (psychoeducation/ sleep hygiene), τεχνικές χαλάρωσης (relaxation therapy), θεραπεία περιορισμού ύπνου (sleep-restriction therapy, SRT), θεραπεία ελέγχου ερεθισμάτων (stimulus control therapy, SCT) και γνωσιακή ψυχοθεραπεία (cognitive therapeutics). Εάν η CBT-I δεν είναι επαρκής στον έλεγχο της αϋπνίας, συστήνεται βραχυχρόνια (μικρότερη των 4 εβδομάδων) φαρμακοθεραπεία (με βενζοδιαζεπίνες, αγωνιστές υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών, ανταγωνιστές υποδοχέων της ορεξίνης και μικρές δόσεις υπνωτικών αντικαταθλιπτικών). Συνεκτιμώντας την αυξημένη συχνότητα των διαταραχών της ψυχικής υγείας (αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη) που εμφανίζουν οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η παραπομπή αυτών σε ψυχίατρο – ψυχοθεραπευτή κρίνεται σκόπιμη.

Γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν προβλήματα κατά τον ύπνο, αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση συγκεκριμένης διαταραχής, μπορούν επίσης να

επωφεληθούν εφαρμόζοντας τεχνικές υγιεινής του ύπνου. Έτσι η αποφυγή διεγερτικών, καπνίσματος και αλκοόλ, η συστηματική σωματική άσκηση (κατά προτίμηση σε απόσταση από τον ύπνο), η διαχείριση του άγχους, η αποφυγή βαρέων γευμάτων και οθονών προ της κατάκλισης, αλλά και η σταθερή ώρα κατάκλισης και αφύπνισης, είναι απλές τεχνικές που μπορούν να βελτιώσουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα του ύπνου.

Τέλος υπάρχουν αναφορές ότι η χρήση μελατονίνης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών βελτιώνει όχι μόνο την ποιότητα ύπνου, αλλά και διάφορες μεταβολικές και ψυχικές παραμέτρους του συνδρόμου. Συγκεκριμένα 58 γυναίκες με PCOS (ηλικίας 18-40 ετών) χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες και έλαβαν 10 mg μελατονίνης, 1 ώρα πριν τον ύπνο ή placebo για διάστημα 12 εβδομάδων⁷⁹. Οι πρώτες παρουσίασαν όχι μόνο βελτίωση της ποιότητας ύπνου (χαμηλότερο δείκτη PSQI), αλλά και των συναισθηματικών διαταραχών (όπως μετρούνται με τους δείκτες BDI - Beck Depression Inventory index και BAI - Beck Anxiety Inventory), καθώς και των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα, του δείκτη HOMA-IR και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Τα ευρήματα αυτά χρήζουν επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών.

Από τα ανωτέρω είναι προφανές ότι οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών του ύπνου. Λόγω αυτού, τόσο η διάγνωση, όσο και η θεραπεία των διαταραχών αυτών πρέπει να γίνεται κατόπιν συνεργασίας διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων (υπνολόγος, ενδοκρινολόγος, ψυχίατρος, γυναικολόγος) στα πλαίσια διεπιστημονικής προσέγγισης (multidisciplinary approach), έχοντας πάντα τον ασθενή στο επίκεντρο.

6. Συμπέρασμα

Το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αποτελεί την πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Πρόκειται για μια ετερογενή διαταραχή με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που οφείλονται κυρίως στην υπερανδρογοναιμία, στην δυσλειτουργία των ωοθηκών και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι διαταραχές του ύπνου είναι συχνές στις γυναίκες αυτές και περιλαμβάνουν το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, την αϋπνία, τις διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου καθώς και την μειωμένη ποιότητα ύπνου, με επακόλουθο την υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των διαταραχών αυτών είναι σύνθετοι (ορμόνες του φύλου, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονή, διαταραχές του συναισθήματος, αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος στρες) και συνδυαστικά οδηγούν σε αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Βάση της θεραπείας αποτελούν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (υγιεινή διατροφή, άσκηση, αποφυγή καπνίσματος – αλκοόλ) και οι ειδικές για κάθε διαταραχή θεραπείες (CPAP στο ΣΑΑΥ, CBT-I στην αϋπνία). Η μετορφίνη και τα από του στόματος αντισυλληπτικά, συχνά χρησιμοποιούμενες αγωγές στο PCOS,

φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στις διαταραχές του ύπνου, οι οποίες όμως πρέπει να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω μελέτες.

7. Βιβλιογραφία

1. Helena J. Teede, Chau Thien Tay, Joop J.E. Laven, Anuja Dokras, Lisa J. Moran, Terhi T. Piltonen, Michael F. Costello, Jacky Boivin, Leanne M. Redman, Jacqueline A. Boyle, Robert J. Norman, Aya Mousa and Anju E. Joham on behalf of the International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2023, 189, G43–G64
2. Stein, I. F. & Leventhal, M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet.Gynecol.* 29, 181–191 (1935).
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum.Reprod.* 19, 41–47 (2004).
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J. Clin Endocrinol Metab.*2006;91(11):4237–4245.
5. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Marrian G, editors. *Polycystic Ovary Syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism. Vol 4.* Boston: Blackwell Scientific; 1992.
6. R Azziz, L A Sanchez, E S Knochenhauer, C Moran, J Lazenby, K C Stephens, K Taylor, L R Boots. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*2004 Feb;89(2):453-62.
7. Franks S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 32: 639-651
8. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod* 15: 612-615
9. Glueck CJ, Papanna P, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of the metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 52: 908-915.
10. Nestler, J. E. et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2001–2005 (1998)
11. Martinez-Garcia, M. A. et al. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E388–E396 (2013)
12. Héctor F Escobar-Morreale. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018 May;14(5):270-284.
13. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril.* 2016;106(1):25–32
14. Witchel SF, Recabarren SE, Gonzalez F, et al. Emerging concepts about prenatal genesis, aberrant metabolism and treatment paradigms in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012;42(3):526–534.

15. Richard S. Legro, Carol L. Gnatuk, Allen R. Kunselman, Andrea Dunaif. Changes in Glucose Tolerance over Time in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 6, 1 June 2005
16. E Talbott, D Guzick, A Clerici, S Berga, K Detre, K Weimer, L Kuller. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 15:821-6, 1995
17. E Dahlgren, PO Janson, S Johansson, L Lapidus, A Oden. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*: 71:599-604, 1992
18. P Hardiman, OS Pillay, W Atiomo. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The Lancet* 361:1810-1812, 2003
19. A N Vgontzas, R S Legro, E O Bixler, A Grayev, A Kales, G P Chrousos. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb; 86(2):517-20.
20. Ting-Yang Lin, Pei-Yin Lin, Tung-Ping Su, Cheng-Ta Li, Wei-Chen Lin, Wen-Hang Chang, Tzeng-Ji Chen, Ya-Mei Bai, Mu-Hong Chen. Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: a nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Medicine* Volume 36, August 2017, Pages 165-169
21. Mira Gopal, Stephen Duntley, Matt Uhles, Hrayr Attarian. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002 Sep;3(5):401-4
22. Hsiao-Ping Yang, Jiunn-Horng Kang, Hsiu-Yueh Su, Chii-Ruey Tzeng, Wei-Min Liu, Shih-Yi Huang. Apnea-hypopnea index in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105 (2009) 226–229
23. R B Fogel, A Malhotra, G Pillar, S D Pittman, A Dunaif, D P White. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar:1175-80.
24. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, et al. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2003; 94:101–107.
25. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004;27(7):1405–1417.
26. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003;7(1):25–29.
27. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618–637
28. Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(6):537–543.
29. Carla Greco, Vincenza Spallone. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Diabetes. Fortuitous Association or Interaction? *Curr Diabetes Rev.* 2015;12(2):129-55.
30. Beverley Balkau, Sylviane Vol, Sandrine Loko, Tiana Andriamboavonjy, Olivier Lantieri, Gaelle Gusto Nicole Meslier, Jean-Louis Racineux, Jean Tichet, Data from an Epidemiologic Study on the Insulin Resistance Syndrome (D.E.S.I.R.) Study Group. High Baseline Insulin Levels Associated With 6-Year Incident Observed Sleep Apnea. *Diabetes Care.* 2010 May; 33(5): 1044–1049
31. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):36–42.
32. El-Sharkawy AA, Abdelmotaleb GS, Aly MK, Kabel AM. Effect of metformin on sleep disorders in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(6):347–352

33. Liu A, Kim SH, Ariel D, et al. Does enhanced insulin sensitivity improve sleep measures in patients with obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Sleep Med.* 2016;22: 57–60.
34. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. Insulin resistance and other metabolic aspects of the obstructive sleep apnea syndrome. *Med Sci Monit* 2005;11(3):RA70–RA75.
35. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Disease markers* 2009;26(4):163-70.
36. Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, et al. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism* 2006;55(8):1076–1082.
37. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: The Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep* 2012;35(7):921-32
38. Susan Sam and David A Ehrmann. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019 Volume 13: 1–5
39. Jeng-Hsiu Hung, Li-Yu Hu, Shih-Jen Tsai, Albert C Yang, Min-Wei Huang, Pan-Ming Chen, Shu-Li Wang, Ti Lu, Cheng-Che Shen. Risk of Psychiatric Disorders following Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2014; 9(5): e97041.
40. L.J. Moran, W.A. March, M.J. Whitrow, L.C. Giles, M.J. Davies and V.M. Moore. Sleep disturbances in a community based sample of women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, Vol.30, No.2 pp. 466–472, 2015
41. Grzegorz Franik, Krzysztof Krysta, Paweł Madej, Beata Gimlewicz-Pieta, Barbara Oslizło, Justina Trukawka, and Magdalena Olszanecka-Glinianowicz. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(12): 1014–1017
42. Jiayu Zhang, Jiawen Ye2, Xinge Tao, Wenjing Lu, Xueqin Chen, Changqin Liu. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.*, 13 September 2022
43. Cooney, L.G., Lee, I., Sammel, M.D., Dokras, A., 2017. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. (Oxford, England)* 32 (5), 1075–1091
44. Yin Yang , Hui Deng , Tian Li , Min Xia , Chang Liu , Xiao-Qing Bu , Hang Li , Li-Juan Fu , Zhao-Hui Zhong. The mental health of Chinese women with polycystic ovary syndrome is related to sleep disorders, not disease status. December 2020 *Journal of Affective Disorders* 282(7)
45. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(6):251–257
46. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(4):316–323
47. Banting LK, Gibson-Helm M, Polman R, Teede HJ, Stepto NK. Physical activity and mental health in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Womens Health.* 2014;14(1):51
48. Renae C Fernandez, Vivienne M Moore, Emer M Van Ryswyk, Tamara J Varcoe, Raymond J Rodgers, Wendy A March, Lisa J Moran, Jodie C Avery, R Doug McEvoy, Michael J Davies. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep* 2018 Feb 1:10:45-64
49. Shreeve N, Cagampang F, Sadek K, Tolhurst M, Houldey A, et al. (2013) Poor sleep in PCOS; is melatonin the culprit? *Hum Reprod* 28: 1348–1353
50. Luboshitzky R, Herer P, Shen-Orr Z. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in hyperandrogenic women: the effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(2):102–107.

51. Tagliaferri V, Romualdi D, Scarinci E, et al. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: a pilot study. *Reprod Sci. Epub* 2017
52. Cajochen C, Krauchi K, Mori D, Graw P, Wirz-Justice A. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *Am J Physiol* 1997;272:R1189–1196
53. Benson S, Arck PC, Tan S, et al. Disturbed stress responses in women with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(5):727–735
54. Helena Hachul, Daniel N. Polesel, Luciana Tock, Glaucia Carneiro, Andrea Z. Pereira, Maria Teresa Zanella, Sergio Tufik, Sônia M. Togeiro. Sleep disorders in polycystic ovary syndrome: influence of obesity and hyperandrogenism. *Rev Assoc Med Bras* 2019 Mar;65(3):375-383
55. Melike Demir Çaltekin, Mehmet Hamamcı, Taylan Onat, Demet Aydoğan Kırmızı, Emre Başer, Ethem Serdar Yalvaç. Evaluation of Sleep Quality, Restless Legs Syndrome, Anxiety and Depression in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2021;3:243-249
56. Gideon de Sousa, Bernhard Schlüter, Thomas Menke, Eckardt Trowitzsch, Werner Andler, Thomas Reinehr. A Comparison of Polysomnographic Variables Between Adolescents with Polycystic Ovarian Syndrome with and without the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2011 Jun;9(3):191-6.
57. Gideon de Sousa, Bernhard Schlüter, Dirk Buschatz, Thomas Menke, Eckardt Trowitzsch, Werner Andler, Thomas Reinehr. A comparison of polysomnographic variables between obese adolescents with polycystic ovarian syndrome and healthy, normal-weight and obese adolescents. *Sleep Breath* (2010) 14:33–38
58. Gideon de Sousa, Bernhard Schlüter, Dirk Buschatz, Thomas Menke & Eckardt Trowitzsch & Werner Andler, Thomas Reinehr. Relationships between polysomnographic variables, parameters of glucose metabolism, and serum androgens in obese adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J. Sleep Res.* (2011) 20, 472–478
59. Danielle Lee, Bishoy Kolta, Karim Sedky. Polycystic Ovarian Syndrome and Narcolepsy: A Coincidental Relationship? *Sleep Disord Manag* 2017.
60. Rosa Peraita-Adrados, Juan J. García-Peñas, Luz Ruiz-Falcó, Luis Gutiérrez-Solana, Pilar López-Esteban, José L. Vicario, Silvia Miano, Manuel Aparicio-Meix, María-José Martínez-Sopena. Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy–cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Medicine* 12 (2011) 24–27
61. Plazzi G, Parmeggiani A, Mignot E, Lin L, Scano MC, Posar A, et al. Narcolepsy–cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology* 2006;66(10): 1577–9.
62. Yilmaz E, Celik O, Celik N, Simsek Y, Celik E, et al. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 29 (2013): 388-390.
63. Kiran Nandalike, Temima Strauss, Chhavi Agarwal, Susan M. Coupey, Sanghun Sin, Swapnil Rajpathak, Hillel W. Cohen, Raanan Arens. Screening for Sleep-Disordered Breathing and Excessive Daytime Sleepiness in Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr* 2011 Oct;159(4):591-6
64. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP, Pejovic S. Obesity and sleep disturbances: meaningful sub-typing of obesity. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):224–236
65. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the coronary artery risk development in young adults women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2688–2694
66. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):911–919
67. Chatterjee B, Suri J, Suri JC, Mittal P, Adhikari T. Impact of sleep disordered breathing on metabolic dysfunctions in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med*. 2014;15(12):1547–1553

68. Tock L, Carneiro G, Togeiro SM, et al. Obstructive sleep apnea predisposes to nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2014;20:244-251.
69. Wild, R. A. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2038–2049 (2010)
70. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
71. Bhandari M, Kosta S, Bhandari M, Reddy M, Mathur W, Gupta M. Effects of Bariatric Surgery on People with Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: a Large Single Center Study from India. *Obes Surg.* 2022 Oct;32(10):3305-3312.
72. Ahmed B, Ammori BJ, Akhtar K, Senapati S, New JP, Syed AA. Weight loss and metabolic outcomes in women with or without polycystic ovarian syndrome after Roux-en-Y gastric bypass: A case-matched study. *Surgeon.* 2022 Jun;20(3):137-141.
73. Sun Y, Huang ZY, Sun QR, Qiu LP, Zhou TT, Zhou GH. CPAP therapy reduces blood pressure for patients with obstructive sleep apnoea: an update meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cardiol.* 2016;71(3):275–280
74. Chen L, Kuang J, Pei JH, et al. Continuous positive airway pressure and diabetes risk in sleep apnea patients: a systemic review and metaanalysis. *Eur J Intern Med.* 2017;39:39–50
75. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):365–374
76. Ahmed A. El-Sharkawy, Ghada S. Abdelmotalieb, Mohammed K. Aly, Ahmed M. Kabel. Effect of Metformin on Sleep Disorders in Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014 Dec;27(6):347-52
77. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, The prevalence of sleep-disordered breathing: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13
78. Dieter Riemann, Colin A Espie, Ellemarije Altena, Erna Sif Arnardottir, Chiara Baglioni, Claudio L A Bassetti, Celyne Bastien, Natalija Berzina, Bjørn Bjorvatn, Dimitris Dikeos, Leja Dolenc Groselj, Jason G Ellis, Diego Garcia-Borreguero, Pierre A Geoffroy, Michaela Gjerstad, Marta Gonçalves, Elisabeth Hertenstein, Kerstin Hoedlmoser, Tuulikki Hion, Brigitte Holzinger, Karolina Janku, Markus Jansson-Fröjmark, Heli Järnefelt, Susanna Jernelöv, Poul Jørgen Jennum, Samson Khachatryan, Lukas Krone, Simon D Kyle, Jaap Lancee, Damien Leger, Adrian Lupusor, Daniel Ruivo Marques, Christoph Nissen, Laura Palagini, Tiina Paunio, Lampros Perogamvros, Dirk Pevernagie, Manuel Schabus, Tamar Shochat, Andras Szentkiralyi, Eus Van Someren, Annemieke van Straten, Adam Wichniak, Johan Verbraecken, Kai Spiegelhalter. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res* 2023 Dec;32(6):e14035
79. Azade Shabania, Fatemeh Foroozanfardb, Elham Kavossianb, Esmat Aghadavodc, Vahidreza Ostadmohammadic, Russel J. Reiterd, Tahereh Eftekhare, Zatollah Asemic. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 250 (2019) 51–56