



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΝΟΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ**

Καλλιρρόη Κ. Λάμπρου
Ιατρός Πνευμονολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΝΟΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ**

Καλλιρρόη Κ. Λάμπρου
Ιατρός Πνευμονολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα, Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης της κ. Λάμπρου Καλλιρόης: 16-4-2007

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 607^α/29-5-2007

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής της σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Τσατσούλης Αγαθοκλής Καθηγητής Παθολογίας –Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δασκαλόπουλος Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 18-7-2007

«Μελέτη παθοφυσιολογικών παραμέτρων του συνδρόμου άπνοιας κατά τον ύπνο»

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 644^α/23-9-2008

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπων

Δασκαλόπουλος Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Τσατσούλης Αγαθοκλής Καθηγητής Παθολογίας –Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής της σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 773^α/16-12-2014

| | |
|-------------------------|--|
| Καλφακάκου Βασιλική | Καθηγήτρια Φυσιολογίας με έμφαση στην Περιβαλλοντική Φυσιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων |
| Κωνσταντόπουλος Σταύρος | Ομότιμος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων |
| Τσατσούλης Αγαθοκλής | Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων |
| Δασκαλόπουλος Γεώργιος | τ. Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων |
| Τσιάρα Σταυρούλα | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής |

Κωνσταντινίδης Αθανάσιος του Παν/μίου Ιωαννίνων
Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής
του Παν/μίου Ιωαννίνων
Τίγκας Στυλιανός Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής
του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-2-2015

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Η Γραμματέας του Τμήματος

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Μαρία Καπιτοπούλου
ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στον Αν. Καθηγητή Γεώργιο Δασκαλόπουλο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη συμπαράστασή του.

Στους γονείς μου και την αδερφή μου, που ήταν πάντα δίπλα μου.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η πρώτη μου επαφή με το Εργαστήριο Μελέτης Ύπνου της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων πραγματοποιήθηκε το 2007, αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θητείας μου ως Αγροτικός Ιατρός. Δεν είχα ξεκινήσει ακόμη τότε την ειδικότητα της Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας και οι γνώσεις μου για το Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών περιορίζονταν σε ό,τι είχα διαβάσει ως φοιτήτρια της Ιατρικής.

Λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντός μου στο συγκεκριμένο αντικείμενο, ο Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας, κ. Γεώργιος Δασκαλόπουλος, και υπεύθυνος λειτουργίας του Εργαστηρίου, μου πρότεινε τότε το θέμα της συγκεκριμένης διατριβής. Θα ήθελα, λοιπόν, από την θέση αυτή, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Αν. Καθηγητή Πνευμονολογίας, κ. Γεώργιο Δασκαλόπουλο, στον Καθηγητή Πνευμονολογίας, κ. Σταύρο Κωνσταντόπουλο καθώς και στον Καθηγητή Ενδοκρινολογίας, κ. Αγαθοκλή Τσατσούλη, που φρόντισαν για την εκπαίδευσή μου και με τη συνεχή τους ενθάρρυνση και καθοδήγηση συνέβαλαν εποικοδομητικά στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Θέλω, επίσης, να ευχαριστήσω ιδιαίτερω την τεχνικό του εργαστηρίου ύπνου, κ. Χαρά Τσελεπή, για τη σημαντική βοήθειά της στη συλλογή των ασθενών που συμμετείχαν στο πρωτόκολλο, όπως επίσης και στα αποτελέσματα της πολυσωματογραφικής μελέτης τους, ενώ θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και στον συνάδελφο ιατρό και φίλο, κ. Ιωάννη Κουτσουρελάκη, που ανέλαβε τη στατιστική επεξεργασία του τόσο μεγάλου όγκου δεδομένων. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν στη συγγραφή με την πολύτιμη βοήθεια τους στη μετάφραση κειμένων και στη δημιουργία γραφικών παραστάσεων.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Διευθυντή της Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και υπεύθυνο του Εργαστηρίου Ύπνου του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός», κ. Μάνο Βαγιάκη, που ήταν δίπλα μου

και με τις πολύτιμες γνώσεις του στο αντικείμενο του Συνδρόμου απνοιών –υποπνοιών με βοήθησε να ολοκληρώσω το συγκεκριμένο εγχείρημα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|--------------|
| Πρόλογος – Ευχαριστίες | 1-2 |
| Εισαγωγή | 7-12 |
| Γενικό Μέρος | |
| 1. Σύνδρομο Άπνοιας-Υπόπνοιας: Ορισμοί | 15-18 |
| 2. Επιδημιολογία | 19-21 |
| 3. Σταδιοποίηση Ύπνου..... | 23-28 |
| 4. Παθοφυσιολογία..... | 29 |
| 4.1 Έναρξη της άπνοιας | 29 |
| 4.1.1 Παράγοντες που τείνουν να διερύνουν τον αυλό | 30 |
| 4.1.2 Παράγοντες που τείνουν να κλείσουν τον αυλό..... | 30-31 |
| 4.1.3 Τέλος της άπνοιας | 32 |
| 5. Κλινική Εικόνα | 33 |
| 5.1 Συμπτώματα κατά την διάρκεια του ύπνου..... | 33 |
| 5.2 Συμπτώματα κατά την διάρκεια της εγρήγορσης | 33-34 |
| 6. Σύνδρομο άπνοιας στο Ύπνο και Καρδιαγγειακές παθήσεις..... | 35 |
| 6.1 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και υπέρταση..... | 35-36 |
| 6.2 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και καρδιακή ανεπάρκεια | 36-37 |
| 6.3 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και στεφανιαία νόσος..... | 38 |
| 6.4 Σύνδρομο άπνοιας στο ύπνο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια | 38-39 |
| 6.5 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και αρρυθμίες..... | 39-40 |
| 7. Διαταραχές της Αναπνοής στον Ύπνο σε αναπνευστικούς ασθενείς..... | 41 |
| 7.1 Διαταραχές στον ύπνο και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)..... | 41-44 |
| 7.2 Ύπνος και Σύνδρομο Αλληλεπικάλυψης (OVERLAP SYNDROME) | 44-47 |
| 7.3 Σύνδρομο Απνοιών-Υποπνοιών στον Ύπνο και Άσθμα | 48-50 |
| 8. Διαταραχές της αναπνοής στον Ύπνο και Νευρομυϊκά Νοσήματα | 51-54 |
| 9. Σύνδρομο Απνοιών κατά τον Ύπνο και Οξειδωτικό Στρές | 55-57 |

| | |
|---|--------------|
| 10. Μεταβολικές και Ενδοκρινικές Διαταραχές που σχετίζονται με το | |
| Σύνδρομο Απνοιών-Υποπνοιών | 59 |
| 10.1 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο, αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτης τύπου 2..... | 59-61 |
| 10.2 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και παχυσαρκία | 61-64 |
| 10.3 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και Μεταβολικό Σύνδρομο | 64-66 |
| 10.4 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και τεστοστερόνη στους άνδρες | 66-68 |
| 10.5 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και Υποθυρεοειδισμός..... | 68-69 |
| 10.6 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο, Αυξητική Ορμόνη (GH) και IGFBP-1 (Insulin like Growth Factor Binding Protein-1)..... | 69-70 |
| 11 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και Δείκτες Συστηματικής Φλεγμονής..... | 71-72 |
| 12 Θεραπεία του Συνδρόμου Απνοιών-Υποπνοιών | 73 |
| 12.1 Χειρουργική αντιμετώπιση | 73-74 |
| 12.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση | 74-75 |
| 12.3 Ορθοδοντική αντιμετώπιση..... | 75 |
| 12.4 Θεραπεία συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς | 75-76 |

Ειδικό Μέρος

| | |
|---|-----------|
| 1. Ερευνητικό πρωτόκολλο | 79 |
| 1.1 Σκοπός 79-80 | |
| 1.2 Δείγμα ασθενών | 80-81 |
| 1.3 Ερευνητική μέθοδος..... | 81-83 |
| 1.4 Χαρακτηριστικά ασθενών | 83-85 |
| 1.5 Μελέτη Ύπνου | 86-91 |
| 1.6 Στατιστική Ανάλυση..... | 91-92 |
| 2. Αποτελέσματα | 93 |
| 2.1 Συσχέτιση της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με τα σωματομετρικά δεδομένα | 93-94 |
| 2.2 Επίπτωση του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υπνική άπνοια | 94 |
| 2.3 Υπερουριχαιμία σε άνδρες και γυναίκες με Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας | 95-96 |

| | |
|--|----------------|
| 2.4 Ο ρόλος της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της παχυσαρκίας στα επίπεδα αδιπονεκτίνης, λεπτίνης, IGFBP-1 και στην αντίσταση της ινσουλίνης (HOMA-IR | 96-100 |
| 2.5 Ο ρόλος της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της παχυσαρκίας στα επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες..... | 101 |
| 2.6 Συσχέτιση του συνδρόμου άπνοιών-υποπνοιών και του Μεταβολικού συνδρόμου με τις παρακάτω παραμέτρους..... | 102-110 |
| α) δείκτες φλεγμονής..... | 102 |
| β) χοληστερόλη, HDL, τριγλυκερίδια | 104 |
| γ) τεστοστερόνη, DHEAS, SHBG | 106 |
| δ) αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR)..... | 108 |
| ε) λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, IGFBP-1..... | 108 |
| | |
| 3. Συζήτηση | 111-119 |
| 4. Συμπεράσματα..... | 121-122 |
| Περίληψη | 123-126 |
| Abstract | 127-129 |
| Βιβλιογραφία..... | 131-170 |
| Παράρτημα | 171-174 |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ύπνος είναι καθοριστικής σημασίας για τη ζωή. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν γίνει για την αναγκαιότητα του ύπνου, αλλά ακόμα δεν υπάρχουν σαφείς απαντήσεις στο ερώτημα «γιατί κοιμόμαστε», με αποτέλεσμα η λειτουργία του ύπνου να παραμένει ένα αίνιγμα. Το σίγουρο, όμως, είναι ότι ο ύπνος δεν είναι μία παθητική διαδικασία του οργανισμού, καθώς η αναστολή των λειτουργιών που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι αναγκαία λειτουργική ρύθμιση του εγκεφάλου. Ο εγκέφαλος δεν 'ξεκουράζεται' κατά την διάρκεια του ύπνου, αλλά ενέχεται σε μεγάλο αριθμό δραστηριοτήτων.

Ο αναγκαίος χρόνος ύπνου ποικίλλει μεταξύ των ατόμων. Κλινικές μελέτες που έχουν γίνει πάνω στο συγκεκριμένο θέμα δείχνουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων χρειάζεται 6,5-8,5 ώρες ύπνου το εικοσιτετράωρο.^(1,2,3) Έχει, επίσης, αναφερθεί ότι άτομα που κοιμούνται λιγότερο από τέσσερις ή περισσότερο από δέκα ώρες το εικοσιτετράωρο παρουσιάζουν μεγάλο δείκτη θνησιμότητας.⁽⁴⁾

Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ) είναι από τις πλέον διαδεδομένες νόσους και συναντάται σε ένα ευρύτατο φάσμα ηλικιών.⁽⁵⁾ Χαρακτηρίζεται, δε, από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απνοιών και υποπνοιών που οφείλονται σε μερική ή πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών με αποτέλεσμα δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία.^(6,7,8,9)

Σύμφωνα με την Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρία, σχεδόν 18 εκατομμύρια Αμερικανών πολιτών πάσχουν από ΣΑΥ, με τους άνδρες να εμφανίζουν συχνότερα άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες του εν λόγω συνδρόμου.⁽¹⁰⁾

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι πρώτες λογοτεχνικές αναφορές, όπου περιγράφονται άτομα με κλινική εικόνα συμβατή με εικόνα πάσχοντος από ΣΑΥ, οι οποίες συνδέουν την παχυσαρκία με την υπνηλία, συναντώνται σε κείμενα, ήδη, από τους αρχαίους χρόνους. Ο Αθήναιος στο βιβλίο του με τίτλο "των Δειπνοσοφιστών"⁽¹¹⁾ αναφέρει ότι ο Διόνυσος, τύραννος της Ηράκλειας του Πόντου, ήταν τόσο παχύσαρκος που δυσκολευόταν να αναπνεύσει.

Ανάλογες πληροφορίες μας δίνει και ο Πλούταρχος αναφερόμενος στον Πτολεμαίο τον Η', τον αποκαλούμενο και ως "Φύσκωνα", δηλαδή "φούσκα", εξαιτίας της μεγάλης του κοιλιάς. Αναφέρεται, δε, ότι ήταν τόσο υπναλέος, που κοιμόταν κατά τις δημόσιες ακροάσεις του.

Το γνωστότερο, όμως, λογοτεχνικό κείμενο, στο οποίο περιγράφεται εναργώς το εν λόγω σύνδρομο, είναι του Charles Dickens που δημοσιεύτηκε το 1837 με τον τίτλο "The Posthumous Papers of the Pickwick Club". Στο κείμενο αυτό περιγράφεται ένα αγόρι με το όνομα Joe, το οποίο εμφανίζει όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου: παχυσαρκία, υπνηλία, δυνατό ροχαλητό, δυσκολία αφυπνίσεως, ροδαλό πρόσωπο και οιδηματώδη άκρα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το 1918 ο Sir William Osler επινόησε τον όρο "Pickwickian" για να ονομάσει παχύσαρκους ασθενείς με υπνηλία, επηρεασμένος από την ανάγνωση του κειμένου του Dickens. Μάλιστα, το 1936 οι Kerr και Lagen επεσήμαναν ότι αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρό καρδιοαναπνευστικό πρόβλημα το οποίο καταλήγει σε πνευμονική καρδιά και σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο Burwell το 1956 δημοσίευσε ένα άρθρο με τίτλο: "Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation; A Pickwickian Syndrome" ⁽¹²⁾ περιγράφοντας μία τυπική περίπτωση βαρέως πάσχοντος ασθενούς. Ο Burwell δεν αναφέρεται καθόλου στην άπνοια κατά τον ύπνο και ως κύριο μηχανισμό ανάπτυξης του συνδρόμου θεωρεί την παχυσαρκία, η οποία, σύμφωνα με το συγκεκριμένο άρθρο, οδηγεί σε υπερφόρτωση των αναπνευστικών μυών, υποαερισμό και διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας και του εγκεφάλου.

Ο όρος "Pickwickian Syndrome" επικράτησε στη βιβλιογραφία μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1960 για να περιγράψει τους ασθενείς αυτούς και αντικαταστάθηκε βαθμιαία από τον όρο "σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο". Σε αυτή την μετονομασία σημαντικό ρόλο έπαιξαν, αρχικά, ο Γάλλος Gastaut με τους συνεργάτες του, ⁽¹³⁾ οι οποίοι πρώτοι ανέφεραν ότι οι ασθενείς με Pickwick παρουσιάζουν άπνοιες στον ύπνο το 1965, και, περίπου, στα μέσα της δεκαετίας του '80 οι Dement και Guilleminault, ⁽¹⁴⁾ οι οποίοι διαπίστωσαν ότι, οι ασθενείς που μελετούσαν

στο κέντρο ύπνου του Standford της Καλιφόρνια, παρουσίαζαν άπνοιες στον ύπνο, με αποτέλεσμα να πραγματοποιηθεί προοδευτικά ο συσχετισμός των άπνοιών με την παθοφυσιολογία και τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι άπνοιες κατά την διάρκεια του ύπνου μπορεί να παρουσιάσουν και αδύνατα άτομα. Το ροχαλητό ήταν ένα σταθερό εύρημα σε αυτούς τους ασθενείς και συνήθως προϋπήρχε χρόνια πριν την εκδήλωση του συνδρόμου.

Έτσι, λοιπόν, καταφάνηκε ότι η παθογένεση του ΣΑΥ οφείλεται τόσο σε ανατομικές αλλαγές που αφορούν τους ανώτερους αεραγωγούς, όσο και σε μεταβολές της λειτουργίας των μυών του φάρυγγος κατά την διάρκεια του ύπνου.^(15,16) Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν στενότητα του φάρυγγα, συχνότερα στη βάση της γλώσσας, η οποία οδηγεί σε άπνοιες^(17,18) και σε αύξηση των αντιστάσεων της ροής του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς κατά την διάρκεια του ύπνου.^(19,20,21) Επιπροσθέτως, εμφανίζεται και αύξηση της ενδοτικότητας (compliance) των τοιχωμάτων του φάρυγγα των ασθενών αυτών.⁽²²⁾ Νεότερες μελέτες έδειξαν τον σημαντικό ρόλο που παίζει ο γενιογλωσσικός μυς στην βατότητα των ανώτερων αεραγωγών, καθώς και στην ανάπτυξη του ΣΑΥ.⁽²³⁾

Έχει, επίσης, διαπιστωθεί ότι ορισμένα άτομα, που ροχαλίζουν, εμφανίζουν υπνηλία χωρίς να εμφανίζουν άπνοιες. Από προσεκτική μελέτη φάνηκε ότι τα άτομα αυτά, προκειμένου να υπερνικήσουν τις αυξημένες κατά τον ύπνο αντιστάσεις στη ροή του αέρα στον φάρυγγα, αναπτύσσουν πολύ μεγάλες αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις. Αυτές οι έντονες εισπνευστικές προσπάθειες οδηγούν σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις (ρυθμός α στο ΗΕΓ) και σε καταστροφή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου.⁽²⁴⁾ Οι πάσχοντες αυτής της κατηγορίας, που εμφανίζουν υπνηλία λόγω των επανειλημμένων αφυπνίσεων που προκαλούν οι έντονες εισπνευστικές προσπάθειες, θεωρούμε ότι πάσχουν από το “σύνδρομο των αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών” (Upper Airway Resistance Syndrome, UARS).⁽²⁵⁾

Όπως, ήδη, προαναφέρθηκε, σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΣΑΥ παίζει και η παχυσαρκία. Στους παχύσαρκους ασθενείς, οι

αναπνευστικοί μύες πρέπει να υπερνικήσουν το πρόσθετο φορτίο που δημιουργεί η εμφάνιση λιπώδους ιστού, κυρίως, στην περιοχή του τοιχώματος του διαφράγματος. Η κεντρική παχυσαρκία είναι ένας από τους παράγοντες που αυξάνουν την πίεση που ασκείται στους πνεύμονες και στον θώρακα, με αποτέλεσμα την μείωση των πνευμονικών όγκων και την αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας.⁽²⁶⁾

Συγκεκριμένα, εικόνες από αξονική τομογραφία έδειξαν ότι η παχυσαρκία αυξάνει την εναπόθεση λίπους στην περιοχή του φάρυγγα.⁽²⁷⁾ Εξάλλου, κατά την διάρκεια του REM ύπνου (Rapid Eye Movement sleep), η αναπνευστική λειτουργία μειώνεται εξαιτίας της μυϊκής ατονίας που παρουσιάζεται σε αυτή την φάση του ύπνου. Και τούτο διότι, κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, μόνον οι οφθαλμοκινητικοί μύες και το διάφραγμα κινούνται. Η μείωση της διαμέτρου των ανώτερων αεραγωγών, εξαιτίας της εναπόθεσης λίπους, καθώς και, σύμφωνα με πολύ πρόσφατες μελέτες, η λιπώδης διήθηση της γλώσσας,⁽²⁸⁾ προδιαθέτει για την εμφάνιση ΣΑΥ.

Επίσης, η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους βασικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ).⁽²⁹⁾

Σύμφωνα με κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, η εμφάνιση Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και με αυξημένα επίπεδα θνητότητας στον γενικό πληθυσμό.⁽³⁰⁾ Η αντίσταση στην ινσουλίνη (insulin resistance, IR) θεωρείται ένας από τους βασικότερους παράγοντες εμφάνισης του ΜΣ.⁽³¹⁾

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) ορίζει το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) σύμφωνα με την άμεση μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη,⁽³²⁾ ενώ σύμφωνα με το Εθνικό Αμερικανικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για την Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, NCEP ATP III), το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) ορίζεται από τα εξής κλινικά ευρήματα: κεντρική παχυσαρκία, δισλιπιδαιμία, υπέρταση και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα.¹

Οι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν συχνά μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ).^(33,34,35,36)

Οι πρώτες μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΥ έγιναν στα τέλη, περίπου, της δεκαετίας του 1990, από τον Wilcox και τους συνεργάτες του.⁽³⁷⁾ Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΣΑΥ, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη (15-20%), καθώς και σε σύγκριση με τους παχύσαρκους ασθενείς χωρίς ΣΑΥ.⁽²⁸⁾ Μελέτες έδειξαν ότι, στους ασθενείς με ΣΑΥ, οι άπνοιες σχετίζονται με την κεντρική παχυσαρκία, οδηγώντας, έτσι, κάποιους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι το ΣΑΥ αποτελεί, από μόνο του, στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ).⁽³⁸⁾ Ομως, οι παθογενετικοί μηχανισμοί, οι οποίοι πιθανά οδηγούν τις μεταβολικές διαταραχές στην εμφάνιση του ΣΑΥ, δεν είναι ακόμα σαφείς, και τούτο φαίνεται από το γεγονός ότι δεν είναι όλοι οι ασθενείς με ΣΑΥ παχύσαρκοι και δεν εμφανίζουν ΣΑΥ όλοι οι παχύσαρκοι ασθενείς.

Στου παχύσαρκους ασθενείς, με ή χωρίς ΣΑΥ, η παχυσαρκία μπορεί να οφείλεται, εκτός από τις διατροφικές τους συνήθειες, και στον καθημερινό τρόπο ζωής τους, καθώς και σε ενδοκρινολογικούς παράγοντες. Η λεπτίνη είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό, ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα και δρα στην περιοχή του υποθαλάμου ως καταστολέας της όρεξης.⁽³⁹⁾ Έχει παρατηρηθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, ενώ η παχυσαρκία τους ενδέχεται να οφείλεται στην ανοχή που εμφανίζουν στη δράση της. Η αδιπονεκτίνη έχει φανεί ότι παίζει ενεργό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας και κατά επέκταση στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, ενώ ακόμα βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες που συσχετίζουν την παχυσαρκία και το ΣΑΥ με τον αυξητικό παράγοντα insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1).

Μεταβολικές διαταραχές, όπως είναι η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, οι διαταραχές των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και αυξητικού παράγοντα, ευνοούν την εμφάνιση καρδιαγγειακής

νόσου σε άνδρες και γυναίκες με ΣΑΥ, συγκριτικά με άλλους που δεν έπασχαν από το σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών.⁽⁴⁰⁾

Τέλος, στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) παρατηρούνται υπερούριχαιμία και αυξημένα επίπεδα του παράγοντα insulin-like growth factor binding protein 1. Παρατηρούνται, επίσης, αλλαγές των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, ανωμαλίες στην ινωδογονόλυση και ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών.⁽⁴¹⁾

Συμπερασματικό, είναι γνωστό ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι μία ετερογενής πάθηση και οφείλεται σε περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες.

Ο στόχος της μελέτης αυτής είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση της υπνικής άπνοιας, ποικίλης βαρύτητας, όπως αυτή εκφράζεται από τον υπνο-απνοϊκό δείκτη (AHI, apnea-hypopnea index), με σωματομετρικά δεδομένα, με ορμόνες του λιπώδους ιστού που προάγουν την παχυσαρκία, με φυλετικές ορμόνες, με τον αυξητικό παράγοντα IGFBP-1, με δείκτες φλεγμονής, με την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ – ΥΠΟΠΝΟΙΑΣ: ΟΡΙΣΜΟΙ

Καταρχήν, στο παρόν κεφάλαιο θα διευκρινίσουμε ορισμένους όρους, όπως αυτοί χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο ύπνου για την ανάλυση της πολυυπνογραφίας.

Ως “άπνοια” ορίζεται η πλήρης διακοπή της αναπνοής, δηλαδή της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα (που ανιχνεύεται με αισθητήρα θερμότητας), η οποία διαρκεί, τουλάχιστον, 10 δευτερόλεπτα. Η άπνοια χαρακτηρίζεται ως αποφρακτική όταν συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, δηλαδή έχουμε κινήσεις του θώρακος ή/και της κοιλιάς. Από την άλλη, ως κεντρική χαρακτηρίζεται η άπνοια, η οποία δεν συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, δηλαδή καταγράφεται παύση των κινήσεων του θώρακα και της κοιλιάς (δηλαδή της δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών). Τέλος, ως μικτή χαρακτηρίζεται η άπνοια, η οποία αρχίζει ως κεντρική και καταλήγει ως αποφρακτική.⁽⁴²⁾

Σύμφωνα με την AASM (American Academy of Sleep Medicine), ως υπόπνοια ορίζεται η μείωση, τουλάχιστον, κατά 30% της ροής αέρα ή των κινήσεων θώρακος-κοιλιάς σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από πτώση του οξυαιμοσφαιρινικού κορεσμού κατά, τουλάχιστον, 4%. Επίσης, ως υπόπνοια ορίζεται εναλλακτικά η μείωση, τουλάχιστον, κατά 50% της ροής αέρα που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης κατά 3% ή συνοδεύεται από αφύπνιση.⁽⁴³⁾

Η βαρύτητα του συνδρόμου εκτιμάται εργαστηριακά από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών (**Apnea-Hypopnea Index, AHI**).

Ως AHI ορίζεται το άθροισμα του αριθμού των απνοιών και υποπνοιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια μίας ώρας ύπνου. Κλινικά εκτιμάται από την βαρύτητα των ημερήσιων συμπτωμάτων στην εγρήγορση και τον ύπνο. Δείκτης απνοιών-υποπνοιών πάνω από πέντε (5) θεωρείται παθολογικός στη διεθνή βιβλιογραφία από την αρχή της δεκαετίας του 1970.

Μία άλλη διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο είναι το UARS (**Upper Airway Resistance Syndrome-UARS**).

Το UARS οφείλεται σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφύπνισεις που σχετίζονται με έντονες εισπνευστικές προσπάθειες (**RERA, Respiratory Effort Related Arousal**). Κατά τις αναπνευστικές αυτές προσπάθειες παρατηρείται μείωση της ροής του αέρα με παράλληλη αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης (η οποία μετράται με οισοφάγειο καθετήρα) και καταλήγει σε αφύπνιση. Η μείωση της ροής αέρα οφείλεται σε αυξημένες αντιστάσεις των ανώτερων αναπνευστικών οδών.⁽⁴²⁾

Ως **RDI (Respiratory Disturbance Index ή Respiratory Distress Index)** ορίζεται ο συνολικός αριθμός των άπνοιών, υποπνοιών και RERAs⁽⁴⁴⁾ ανά ώρα ύπνου. Χρησιμοποιείται εναλλακτικά του AHI για την εργαστηριακή βαρύτητα του συνδρόμου της υπνικής άπνοιας.

Στο σημείο αυτό θεωρούμε ότι πρέπει οπωσδήποτε να γίνει διευκρίνιση στο ότι άλλο είναι το εργαστηριακό εύρημα $AHI \geq 5$ και άλλο είναι η ταυτόχρονη συνύπαρξη του παθολογικού δείκτη άπνοιών-υποπνοιών με τα συμπτώματα της νόσου. Είναι γνωστό ότι η μεγαλύτερη μερίδα των ανθρώπων που παρουσιάζουν $AHI \geq 5$ δεν παρουσιάζουν υπνηλία (αναλυτικότερα γίνεται αναφορά στο σχετικό κεφάλαιο της επιδημιολογίας). Επομένως, οφείλουμε να διαχωρίσουμε την εργαστηριακή υπνική άπνοια, που είναι συχνό εύρημα στον γενικό πληθυσμό, από τη συμπτωματική υπνική άπνοια ή σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, η οποία αποτελεί μία υποομάδα των ατόμων που έχουν παθολογικό αριθμό άπνοιών στον ύπνο.

Τα κριτήρια που ορίζουν το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, όπως αυτά θεσπίστηκαν από την ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders) το 2005, φαίνονται αναλυτικά παρακάτω και είναι τα εξής:⁽⁴⁵⁾

A. Παρουσία τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω ευρήματα:

- Ο ασθενής παραπονιέται για: ημερήσια υπνηλία, κούραση κατά την διάρκεια της ημέρας, μη ξεκούραστο ύπνο ή αϋπνία.

- Ο ασθενής αναφέρει κατά την αφύπνισή του αίσθημα πνιγμονής ή λαχανιάσματος.
- Ο/Η σύντροφος αναφέρουν ότι ο ασθενής παρουσιάζει έντονο ροχαλητό, διακοπή της αναπνοής ή και τα δύο κατά την διάρκεια του ύπνου.

Β. Ευρήματα από το πολυϋπνογράφημα.

- $AHI \geq 5$ ή RDI, ανά ώρα ύπνου.
- Παρουσία αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας κατά την διάρκεια του ύπνου.

Ή

Γ. Ευρήματα από το πολυϋπνογράφημα.

- $AHI \geq 15$ ή RDI, ανά ώρα ύπνου.
- Παρουσία αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας κατά την διάρκεια του ύπνου.

Δ. Τα ανωτέρω ευρήματα δεν οφείλονται σε καμία άλλη γνωστή νόσο που αφορά στον ύπνο, σε νευρολογικά νοσήματα ή σε χρήση φαρμακευτικών ουσιών.

Σύμφωνα, επομένως, με την ICSD-2, για την διάγνωση του Συνδρόμου Απνοιών κατά τον Ύπνο απαιτείται η ταυτόχρονη παρουσία των Α, Β και Δ κριτηρίων, ή η παρουσία των Γ και Δ κριτηρίων, όπως περιγράφηκαν ανωτέρω.

Η βαρύτητα του συνδρόμου, όπως αυτή εκφράζεται από τον AHI, είναι η παρακάτω:

- Ήπιο: AHI μεγαλύτερο από 5 και μικρότερο από 15
- Μέτριο: AHI μεταξύ 15-35
- Σοβαρό: AHI μεγαλύτερο από 30

Η διάκριση, επομένως, ανάμεσα στο Σύνδρομο Άπνοιας κατά τον Ύπνο, το οποίο ορίζεται με την ταυτόχρονη παρουσία των ημερήσιων

συμπτωμάτων και $AHI \geq 5$, από την εργαστηριακή υπνική άπνοια, η οποία, ως εύρημα, έχει μόνο την ύπαρξη $AHI \geq 5$ χωρίς συμπτώματα, είναι σημαντική λόγω της σημαντικής διαφοράς της επίπτωσής τους στον γενικό πληθυσμό.

2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση του συμπτωματικού ΣΑΥ, δηλαδή $AHI \geq 5$ σε συνδυασμό με ημερήσια υπνηλία, είναι 4% στους άνδρες και 2% στις γυναίκες. Η εργαστηριακή επίπτωση για $AHI \geq 5$, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη συμπτωμάτων, ανεβαίνει στο 24% και 9% αντίστοιχα.⁽⁴⁶⁾ Πολλές από τις μελέτες βασίζονται σε εργαστηριακά κριτήρια και θεωρούν ότι παραπάνω από 5 άπνοιες-υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου είναι παθολογικές.

Ο Lavie το 1983 υπολόγισε ότι η επίπτωση του συνδρόμου σε άνδρες εργάτες βιομηχανίας είναι τουλάχιστον 1%.⁽⁴⁷⁾ Σύμφωνα, μάλιστα, με μια επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Bologna της Ιταλίας στα τέλη της δεκαετίας του 80, η επίπτωση είναι τουλάχιστον 3,3% στον πληθυσμό που μελετήθηκε με ερωτηματολόγια και υπνοπολυγραφικές μελέτες, θεωρώντας ως παθολογικό τον απνοϊκό δείκτη 10 και άνω.⁽⁴⁸⁾ Σε δύο, επίσης, παλαιότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Σκανδιναβία βρέθηκαν τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου με 0,4% στη μελέτη του Telakivi και συν⁽⁴⁹⁾ και 0,7% στη μελέτη του Gislason και συν.⁽⁵⁰⁾ Σε άλλη μελέτη, προερχόμενη από την Δανία, επί 1504 ατόμων, ηλικίας 30-60 ετών, που επιλέχτηκαν τυχαία, βρέθηκε ότι το 10,9% των ανδρών και το 6,3% των γυναικών είχε δείκτη απνοιών-υποπνοιών μεγαλύτερο του 5, ενώ υπνηλία την ημέρα παρουσίαζε μόνο το 1,9% των ανδρών και το 0,9% των γυναικών, γεγονός που σημαίνει ότι η μεγάλη πλειοψηφία αυτών που έπασχαν από άπνοιες ήταν ασυμπτωματικοί.⁽⁵¹⁾

Η σημαντικότερη, ωστόσο, επιδημιολογική μελέτη, εκείνη, δηλαδή, που άλλαξε τα δεδομένα για την υπνική άπνοια, είναι της T. Young που δημοσιεύτηκε το 1993 στο New England Journal Medicine. Στη μελέτη αυτή, που πραγματοποιήθηκε στο Wisconsin των ΗΠΑ, σε τυχαίο δείγμα 352 ανδρών και 250 γυναικών, ηλικίας 30 έως 60 ετών, που υπεβλήθησαν σε μελέτη ύπνου, ποσοστό 24% των ανδρών και 9% των γυναικών παρουσίαζε περισσότερες από 5 άπνοιες-υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου, το μεγαλύτερο ποσοστό που είχε ανακοινωθεί ποτέ ως

τότε. Υπνηλία, όμως, παρουσίαζε μόνο το 4% των ανδρών και το 2% των γυναικών.⁽⁵²⁾ Η μελέτη αυτή αποτελεί την εργασία με τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές στα θέματα της υπνικής άπνοιας, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι ακολουθήθηκε από άλλες μελέτες σε διάφορες χώρες που επιβεβαίωσαν την υψηλή συχνότητα της υπνικής άπνοιας.

Πιο πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ποσοστό εμφάνισης συνδρόμου υπνικής άπνοιας, στο Ιράν (2011) 4,9%⁽⁵³⁾, στη Νέα Ζηλανδία (2009) 2.8%⁽⁵⁴⁾, στην Ινδία (2009) 4%⁽⁵⁵⁾ και στην Κίνα (2001) 4,1%.⁽⁵⁶⁾

Οι σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνονται συγκεντρωτικά παρακάτω:

| <u>Συγγραφέας</u> | <u>Αριθμός Μελετηθέντων</u> | <u>Ηλικία (έτη)</u> | <u>Επίπτωση</u> |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------------|
| Lavie et al. 1983 | 1262 | 18-67 | 1.05-5.9% |
| Telakivi et al. 1987 | 1939 | 30-69 | 0.4-1.4% |
| Gislason et al. 1988 | 3201 | 30-69 | 0.7-1.9% |
| Cirignotta et al.1989 | 355 | 30-39 | 0.2-1.0% |
| | 738 | 40-59 | 3.4-5.0% |
| | 417 | 60-69 | 0.5-1.1% |
| Jennun et al. 1992 | 385 m | 30-60 | 10.9% |
| | 363 f | 30-60 | 6.3% |
| Young et al. 1993 | 352 m | 30-60 | 24% |
| | 250 f | 30-60 | 9% |
| Ip MS etal 2001 | 784 | 30-60 | 4.1% |

| | | | |
|---------------------|------|-----------|------|
| Reddy et al. 2009 | 2505 | ≥ 18 | 4% |
| Mihaere et al. 2009 | 364 | 30-59 | 2.8% |
| Amra et al. 2011 | 176 | ≥ 18 | 4.9% |

Περίπου το 80% των ασθενών με ΣΑΥ είναι παχύσαρκοι. Σύμφωνα με μελέτες έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του σωματικού βάρους και του ΑΗΙ. Αναλυτικότερα, έχει φανεί ότι η αύξηση σωματικού βάρους κατά 10% αυξάνει κατά 32%, περίπου, τον ΑΗΙ, ενώ η απώλεια σωματικού βάρους κατά 10% φαίνεται ότι μειώνει τον ΑΗΙ, περίπου, κατά 26%. Επίσης, όταν κάποιος παρουσιάζει αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10%, έχει 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξει από μετρίου ως σοβαρού βαθμού ΣΑΥ.^(26,38,57,58)

Η συχνότητα εμφάνισης του MB σε ασθενείς με ΣΑΥ, σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP ATP III, κυμαίνεται από 23% έως 87%.^(59,60) Από πρόσφατες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μεσογειακούς ασθενείς με ΣΑΥ, η συχνότητα εμφάνισης MB ήταν 51.2%-69.8%.^(61,62) Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι όσο αυξάνεται η βαρύτητα του ΣΑΥ, όπως αυτή ορίζεται από τον ύπνο-απνοϊκό δείκτη, τόσο αυξάνεται και η εμφάνιση MB στους ασθενείς αυτούς.^(61,63)

Το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο προσβάλλει ένα αξιόλογο ποσοστό των ενηλίκων και η συχνότητά του αυξάνει με την ηλικία.^(64,65,69) Η μελέτη Sleep Heart Study⁽⁶⁶⁾ έδειξε ότι 25% των αντρών και 11% των γυναικών, που έλαβαν μέρος στη έρευνα, μεταξύ ηλικίας από 40 έως 98 ετών, είχαν ΑΗΙ ≥ 15 ανά ώρα ύπνου.

Τέλος, έχει καταδειχθεί ότι εμφανίζεται στους άνδρες 6-10 φορές συχνότερα από ότι στις γυναίκες και ότι οι άντρες με ΣΑΥ αναφέρουν ως συχνότερα συμπτώματα το ροχαλητό και την ημερήσια υπνηλία, ενώ οι γυναίκες με ΣΑΥ αναφέρουν ως συμπτώματα κυρίως την κατάθλιψη και τον πρωινό πονοκέφαλο.^(67, 68,69)

3.ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

Ο ύπνος διαιρείται τυπικά σε μη REM ύπνο (χωρίς ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, non rapid eye movement, NREM) και REM ύπνο (ταχέων οφθαλμικών κινήσεων-rapid eye movement).

Η μελέτη του ύπνου πραγματοποιείται σε ειδικά κέντρα με την μέθοδο της πολυυπνογραφίας, ενώ η σταδιοποίηση του ύπνου βασίζεται στα κριτήρια που θεσπίστηκαν το 1968 από τους Rechtschaffen και Kales⁽⁷⁰⁾ και αναθεωρήθηκαν το 2007 από την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου (AASM).

Σύμφωνα, επομένως, με τους κανόνες των Rechtschaffen και Kales του 1968, η σταδιοποίηση πραγματοποιείται ανά τμήματα του υπνογράμματος που διαρκεί 20 με 30 δευτερόλεπτα και ονομάζεται *εποχή* (epoch). Κάθε *εποχή* προσδιορίζει ένα στάδιο του ύπνου. Ο ύπνος διακρίνονταν σε REM και NREM, όπου ο τελευταίος υποδιαιρούνταν σε τέσσερα επιμέρους στάδια που αντιπροσώπευαν τη διαδοχική μετάβαση από την κατάσταση του ελαφρύ ύπνου στο βαθύ ύπνο.⁽⁷⁰⁾

Το 2004, η AASM ανέθεσε σε μια συντονιστική επιτροπή τη δημιουργία ενός νέου εγχειρίδιου για την σταδιοποίηση του ύπνου, όπου συμπεριλαμβανόταν οι αφυπνίσεις, οι αναπνευστικές κινήσεις, η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και οι κινήσεις των κάτω άκρων. Οι κανόνες βασίζονταν σε δημοσιευμένα στοιχεία, έπρεπε να ισχύουν για τον φυσιολογικό και μη φυσιολογικό ύπνο, όπως, επίσης, να είναι εύκολοι στη χρήση τους από τους κλινικούς γιατρούς, τους τεχνικούς και τους επιστήμονες εν γένει.

Οι αλλαγές της σταδιοποίησης του ύπνου, οι οποίοι περιλαμβάνονται στο εγχειρίδιο της AASM του 2007 και ισχύουν μέχρι σήμερα, είναι οι ακόλουθες: προσθήκη της μετωπικής απαγωγής στη μελέτη του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος και αλλαγή των σταδίων του NREM ύπνου από τέσσερα σε τρία στάδια. Δηλαδή το NREM 1, το NREM 2 και το NREM 3 στάδιο, όπως, επίσης, προστέθηκε και το NREMW (εγρήγορη-wakefulness) όπου ο ασθενής δεν κοιμάται.

Τα στάδια 3 και 4 που ίσχυαν στους παλαιούς κανόνες των Rechtschaffen και Kales συγχωνεύονται, σύμφωνα με τους νέους κανόνες, στο N3 στάδιο καθώς δεν υπάρχει φυσιολογική ή κλινική βάση για τη διαφορά μεταξύ των σταδίων 3 και 4.⁽⁷¹⁾

Η βασική μελέτη των σταδίων του ύπνου πραγματοποιείται στο εργαστήριο ύπνου και προϋποθέτει την αποτύπωση τριών κυρίων παραμέτρων του υπνογράμματος: του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ), του ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ) και του υπογνάθιου ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ).⁽⁷¹⁾

Οι παράμετροι αυτές συμπληρώνονται από την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ, της ροής του αέρα μέσω της ρινικής και στοματικής κοιλότητας με θερμοευαίσθητους υποδοχείς, των κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος με ζώνες μεταβαλλόμενου εύρους, της μερικής πίεσης του οξυγόνου και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξύμετρο, του ροχαλητού με μικρόφωνο προσαρμοσμένο εξωτερικά στην τραχεία, της θέσεως του σώματος κατά τον ύπνο με ειδικό αισθητήρα και των κινήσεων των άκρων με καταγραφή του ΗΜΓ του προσθίου κνημιαίου.

Σύμφωνα με πολύ πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι το σήμα του ΗΕΓ είναι πρωταρχικής σημασίας για την ερμηνεία της πολυυπνογραφικής μελέτης, καθώς καταγράφει ηλεκτρικά δυναμικά που παράγονται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον φλοιό και τις βαθύτερες δομές του εγκεφάλου, ειδικά του θαλάμου. Η μέτρηση των σημάτων του ΗΜΓ είναι δυνατή λόγω της σχετικής διαφοράς δυναμικού μεταξύ των ηλεκτροδίων καταγραφής που χρησιμοποιούνται για το ΗΜΓ.^(72,73)

Τα στάδια του ύπνου περιγράφονται αναλυτικότερα παρακάτω:

ΣΤΑΔΙΟ ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ (wakefulness)

Συνήθως, κατά τις πρώτες εποχές στην καταγραφή του υπνογράμματος, εμφανίζεται το στάδιο W, αν και μερικές φορές ο ασθενής, λόγω έντονης υπνηλίας, κοιμάται κατά την έναρξη της καταγραφής. Κατά την διάρκεια της φυσιολογικής εγρήγορσης, με

κλειστά μάτια, εμφανίζονται κύματα “α” συχνότητας 8,5-13Hz. Στάδιο W θεωρείται όταν τα κύματα “α” εμφανίζονται για διάστημα πάνω από το 50% μιας εποχής.

Πρόσθετα χαρακτηριστικά του σταδίου W είναι τα ακόλουθα:

- Το ΗΕΓ δείχνει “β” κύματα, ενώ τα μάτια είναι ανοιχτά, και “α” κύματα όταν τα μάτια είναι κλειστά.
- Το ΗΜΓ απεικονίζει μυϊκές συσπάσεις υψηλού εύρους.
- Το ΗΟΓ δείχνει γρήγορες κινήσεις των ματιών.

Ένα ποσοστό 10-20% των φυσιολογικών ασθενών δεν έχουν ανιχνεύσιμα κύματα “α” στο ΗΕΓ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, στάδιο W μπορεί να σημειωθεί εάν ανιχνεύονται κινήσεις των ματιών με ταυτόχρονη παρουσία φυσιολογικού μυϊκού τόνου να ανευρίσκεται στο πιγούνι. Αυτό υποδηλώνει και το γεγονός ότι ο ασθενής είναι ξύπνιος.

NON REM ύπνος

Ο non REM ύπνος διαιρείται με βάση το ηλεκτοεγκεφαλογράφημα σε τρία στάδια που αντιπροσωπεύουν τη διαδοχική μετάβαση από την κατάσταση του ελαφρύ στον βαθύ ύπνο.⁽⁷¹⁾

Στάδιο 1.

Το στάδιο 1 εμφανίζει κύματα “α” συχνότητας 8-12 Hz, όπως επίσης και κύματα “θ” συχνότητας 4-7 Hz. Αποτελεί το μεταβατικό στάδιο ανάμεσα στην εγρήγορση και στον ελαφρύ ύπνο και διαρκεί συνήθως λίγα λεπτά. Στο ΗΟΓ καταγράφονται βραδείς οφθαλμικές κινήσεις και στο ΗΜΓ εμφανίζεται σταδιακή ελάττωση του μυϊκού τόνου. Ασθενείς που αφυπνίζονται σε αυτό το στάδιο του ύπνου αναφέρουν ότι δεν έχουν κοιμηθεί καθόλου. Καταλαμβάνει το 2-5% της συνολικής διάρκειας του ύπνου, κυρίως, σε νεαρούς ενήλικες.

Στάδιο 2.

Το στάδιο 2 καταλαμβάνει το 40-50% του συνολικού χρόνου ύπνου. Τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι η παρουσία υπνικών ατράκτων (spindles) και συμπλεγμάτων K. Οι υπνικές άτρακτοι είναι

σύνολα 6-25 βραχυχρόνιων (0,5-3 sec) ημιτονοειδών κυμάτων, συχνότητας 12-14 Hz, ενώ τα συμπλέγματα K είναι μεμονωμένα, οξύαιχμα κύματα (2 Hz ή λιγότερο) αποτελούμενα από μια θετική και μια αρνητική φάση, μετρίου δυναμικού. Η εμφάνιση των κυμάτων αυτών είναι ένδειξη εισόδου στο βαθύ ύπνο. Το ΗΜΓ δείχνει τονική δραστηριότητα και στο ΗΟΓ υπάρχουν βραδείες οφθαλμικές κινήσεις, κυρίως, στα αρχικά στάδια.

Στάδιο 3.

Το στάδιο 3 εμφανίζει βραδέα κύματα “δ” που έχουν υψηλά δυναμικά (άνω των 75 μ V) και χαμηλή συχνότητα (0,5-2 Hz). Στο ΗΟΓ απουσιάζουν οι βραδείες οφθαλμικές κινήσεις, στο ΗΜΓ παρατηρείται πτώση του δυναμικού και η αφύπνιση γίνεται όλο και δυσκολότερη. Το συγκεκριμένο στάδιο καταλαμβάνει, περίπου, το 20% του συνολικού ύπνου.

REM ύπνος.

Οι περίοδοι του REM ύπνου εμφανίζονται κάθε 90 με 120 λεπτά σε όλη την διάρκεια του ύπνου και είναι μεγαλύτερης διάρκειας προς το τέλος του ύπνου. Ο ύπνος REM καταλαμβάνει το 20-25% του συνολικού ύπνου. Οι περίοδοι REM ύπνου διαρκούν από 20 μέχρι 30 λεπτά και η μεγαλύτερη διάρκειά τους παρατηρείται περισσότερο προς το τέλος της νύχτας.

Ο REM ύπνος χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα ευρήματα:

A) Τις διαλείπουσες, ταχείες, οριζόντιες κινήσεις των οφθαλμών (Rapid Eye Movement).

B) Παρατηρείται στο ΗΕΓ η εμφάνιση χαμηλών δυναμικών, μεικτής συχνότητας. Το ΗΕΓ, σε αυτή την φάση του ύπνου, προσομοιάζει με το στάδιο 1 του μη REM ύπνου και γι αυτό καλείται και ‘παράδοξος’ ύπνος.

Γ) Στο ΗΜΓ η μυική δραστηριότητα είναι, σχεδόν, ισοηλεκτρική, εκτός της δραστηριότητας των οφθαλμοκινητικών μυών.

Η ατονία στον REM ύπνο οφείλεται στην αναστολή των “α” κινητικών νευρώνων. Στους ανθρώπους η έλλειψη της μυικής ατονίας στον REM ύπνο μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες διαταραχές λόγω ανωμαλίας και ανεξέλεγκτης κινητικότητας που ονομάζεται “*Διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM*” (REM Behavior Disorder RBD).⁽⁷³⁾

Ο REM ύπνος διακρίνεται σε φασικό και τονικό. Η διαφορά αυτών των δύο καταστάσεων είναι ότι στον φασικό REM ύπνο παρατηρούνται οφθαλμικές κινήσεις, ενώ στον τονικό REM ύπνο αυτές απουσιάζουν.

Ήδη, από το 1968, ο Kales A και συν. Διέγνωσαν ότι ο REM ύπνος σχετίζεται με την παρουσία ονείρων. Έχει αναφερθεί ότι μεγάλο ποσοστό ατόμων με αφύπνιση σε αυτό το στάδιο παρουσιάζουν ανάμνηση νοητικής δραστηριότητας με ονειρικά χαρακτηριστικά.^(74,75)

Ο REM ύπνος εξαρτάται, κυρίως, από την δράση του παρασυμπαθητικού, παρόλο που κατά την διάρκεια του φασικού REM ύπνου εμφανίζονται αιφνίδιες διεγέρσεις του συμπαθητικού που συνοδεύονται με οφθαλμικές κινήσεις.

Τα στάδια του ύπνου επαναλαμβάνονται κυκλικά κάθε 90 με 120 λεπτά. Ο ύπνος, κυρίως, στους νεαρούς ενήλικες αρχίζει με το στάδιο 1 και διαδοχικά περνάει στα στάδια 2 και 3, μέχρι να φτάσει στην πρώτη φάση της περιόδου REM, μετά από μία έως δύο ώρες. Όσο προχωρεί η νύχτα, οι περίοδοι του ύπνου REM τείνουν να γίνουν μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τον ύπνο βραδέων κυμάτων, ο οποίος, ενώ αφθονεί νωρίς τη νύχτα, λιγοστεύει με την πάροδο του χρόνου. Με την λήξη της πρώτης περιόδου REM επανέρχεται ο κύκλος NREM και αυτό επαναλαμβάνεται 3 με 4 φορές κατά την διάρκεια του συνολικού ύπνου, όπως επίσης στο δεύτερο μισό της νύχτας εναλλάσσονται το στάδιο 2 και ο REM ύπνος.⁽⁷⁶⁾

Η ποιότητα και η διάρκεια του ύπνου επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία⁽⁷⁷⁾ με αποτέλεσμα η διάρκεια και η αρχιτεκτονική του να τροποποιούνται. Το νεογέννητο κοιμάται συνολικά 17 ώρες το 24ωρο, το παιδί των 12 ετών κοιμάται 8 ώρες, ο ενήλικος 7 και ο ηλικιωμένος κοιμάται 6,5 ώρες, σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, ενώ, σύμφωνα με άλλους, η συνολική διάρκεια ύπνου των

ηλικιωμένων στο 24ωρο είναι τόση όση και αυτή ενός υγιή ενήλικα. Στους ηλικιωμένους, το στάδιο 3 ελαττώνεται σημαντικά, ενώ το στάδιο 1 αυξάνεται.

Επίσης, έχει καταδειχθεί ότι ο ύπνος επηρεάζει και τα επίπεδα της μνήμης.^(78,) Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σιγκαπούρη σε υγιείς ηλικιωμένους και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό SLEEP το 2014, φάνηκε ότι, στην ομάδα που μελετήθηκε, η αυξημένη χρονική διάρκεια του ύπνου των βραδέων κυμάτων σχετίζεται με καλύτερα επίπεδα μνήμης.⁽⁷⁹⁾

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο δημιουργείται από μια ακολουθία συμβάντων που, στις τυπικές περιπτώσεις, επαναλαμβάνεται εκατοντάδες φορές κάθε νύχτα. Με την έναρξη του ύπνου οι ανώτεροι αεραγωγοί συμπιπτούν και η ροή αέρα σταματά παρά τη συνεχιζόμενη και αυξανόμενη εισπνευστική προσπάθεια. Η άπνοια οδηγεί σε προοδευτική ασφυξία έως ότου μια σύντομη “αφύπνιση” αποκαθιστά τη βατότητα των αεραγωγών και διακόπτει την άπνοια. Η σύντομη αυτή αφύπνιση είναι συνήθως μετάπτωση από ένα βαθύ στάδιο ύπνου σε ένα ελαφρότερο και σπάνια πλήρες ξύπνημα. Με την ανακούφιση από την ασφυξία, ο ασθενής γρήγορα επιστρέφει στον ύπνο για να επαναληφθεί η άπνοια.⁽⁸⁰⁾

Έχουν ανακαλυφθεί ορισμένοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που δημιουργούν τη σειρά των γεγονότων, δηλαδή την έναρξη της άπνοιας, την δημιουργία της προοδευτικής ασφυξίας κατά την άπνοια και το τέλος της άπνοιας.

4.1 Έναρξη της άπνοιας

Οι ανώτεροι αεραγωγοί περιλαμβάνουν δύο περιοχές μεγάλης αντίστασης στη ροή του αέρα, τη μύτη και το λάρυγγα. Περιλαμβάνουν, επίσης, μια περιοχή που μπορεί να συμπέσει και να αποφραχθεί: τον φάρυγγα που δεν έχει την οστική πλαισίωση των ρινικών κοιλοτήτων, ούτε τη χόνδρινη στήριξη της τραχείας. Η φυσιολογική οδός αναπνοής κατά τον ύπνο είναι από τη μύτη. Το στόμα μένει κλειστό και η μαλθακή υπερώα ακουμπά στην οπίσθια επιφάνεια της γλώσσας.^(80,81) Με την βοήθεια της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) φάνηκε ότι, το μέγεθος της γλώσσας, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης άπνοιας κατά τον ύπνο.⁽⁸²⁾ Ο τόνος των μυών της περιοχής (γενειογλωσσικού, γενιουοειδούς, διγαστρικού, θυρεουοειδούς) κρατά ανοιχτό το φάρυγγα.^(23,83) Οι μύες αυτοί είναι αναπνευστικοί μύες, όχι μονάχα λόγω της θέσεώς τους, αλλά και διότι ενεργοποιούνται τόσο κατά την

εισπνοή, όσο και υπό την επίδραση των κλασικών αναπνευστικών ερεθισμάτων (υποξαιμίας και υπερκαπνίας).^(80,84) Η συστολή του διαφράγματος ακολουθεί τη συστολή των μυών αυτών.

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, για την άντληση αέρα στις κυψελίδες, αναπτύσσεται στους αεραγωγούς (και το φάρυγγα που αποτελεί τμήμα των ανώτερων αεραγωγών) αρνητική πίεση. Η αρνητική αυτή πίεση έλκει τα τοιχώματα του φάρυγγα προς τα μέσα και μειώνει το εύρος του αυλού. Όσο μεγαλύτερη είναι η αρνητική πίεση, τόσο το εύρος του αυλού μειώνεται, γιατί προστίθεται και η μείωση του εύρους από την προς τα κάτω έλξη του φάρυγγα και της τραχείας.⁽⁸⁵⁾

Στη μείωση αυτή του εύρους αντιστέκεται ο μυϊκός τόνος των μυών του φάρυγγα, οι οποίοι, συσπόμενοι, αυξάνουν το εύρος του αυλού. Επομένως, το εύρος του φαρυγγικού αυλού εξαρτάται από την ισορροπία αντιθέτων δυνάμεων που τείνουν να τον διευρύνουν ή να τον κλείνουν.

4.1.1 Παράγοντες που τείνουν να διευρύνουν τον αυλό

Ο αυλός τείνει να μείνει ανοικτός λόγω του μυϊκού τόνου των μυών της περιοχής. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο μυϊκός τόνος μειώνεται και, κατά συνέπεια, και το εύρος του αυλού. Για το λόγο αυτό, η σύγκλιση του φάρυγγα και οι άπνοιες συμβαίνουν μόνο κατά τον ύπνο. Ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας είναι το γεγονός ότι, κατά τα διάφορα στάδια του ύπνου, ο μυϊκός τόνος μεταβάλλεται. Η μεγαλύτερη μείωση του μυϊκού τόνου των γραμμωτών μυών (συμπεριλαμβανομένων και των μυών του φάρυγγα) συμβαίνει κατά τον ύπνο REM στον οποίο μόνο το διάφραγμα και οι οφθαλμοκινητικοί μύες παρουσιάζουν αξιόλογη δραστηριότητα. Για το λόγο αυτό, το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο συνήθως επιδεινώνεται στον ύπνο REM.⁽⁸⁰⁾

4.1.2 Παράγοντες που τείνουν να κλείσουν τον αυλό

Το εύρος του αυλού εξαρτάται από την κατασκευή του και διαφέρει από άτομο σε άτομο. Από παλαιότερες μελέτες που έχουν γίνει, εντοπίστηκε ότι αυτοί που παρουσιάζουν άπνοιες στον ύπνο

έχουν πιο στενό φάρυγγα από αυτούς που απλά ροχαλίζουν, και οι τελευταίοι έχουν πιο στενό φάρυγγα από αυτούς που δεν ροχαλίζουν.^(86,87,88) Για τις διαφορές αυτές ευθύνονται όχι μόνο οι μαλακοί ιστοί, αλλά και η κατασκευή των οστών της περιοχής.⁽⁸⁸⁾

Ανατομικές ανωμαλίες της περιοχής, που περιορίζουν το εύρος του φαρυγγικού αυλού, τον καθιστούν πιο ευάλωτο στην απώλεια του μυϊκού τόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τέτοιες είναι η μικρογναθία ή η οπισθογναθία,⁽⁸⁹⁾ αλλά στην συνήθη κλινική πράξη οι υπερμεγέθεις αμυγδαλές είναι η συχνότερη αιτία. Η απόφραξη της μύτης από οποιαδήποτε αιτία (σκωλίωση ρινικού διαφράγματος, ρινίτις, πολύποδες, αδενοειδείς εκβλαστήσεις) οδηγεί σε μεγαλύτερες αρνητικές εισπνευστικές πιέσεις και η τάση σύγκλισης είναι μεγαλύτερη.

Ανεξάρτητα από την ανατομική μορφολογία, η ενδοτικότητα (compliance) του φαρυγγικού τοιχώματος, ως αποτέλεσμα της συστάσεως των ιστών και του νευρομυϊκού τόνου των μυών του φάρυγγα, έχει ιδιαίτερη σημασία για το αν τελικά θα κλείσει ο φάρυγγα ή όχι. Η ενδοτικότητα αυτή καθορίζεται από ιδιοσυστατικούς παράγοντες και έχει βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερη σε αυτούς που πάσχουν από άπνοιες στον ύπνο απ'ότι στα φυσιολογικά άτομα.⁽⁹⁰⁾ Η αύξηση της ηλικίας αυξάνει την ενδοτικότητα, είτε λόγω χαλάρωσης των ιστών, είτε λόγω μείωσης του μυϊκού τόνου.

Το πιο σοβαρό αποτέλεσμα της άπνοιας είναι η διακοπή του αερισμού, η εμφάνιση υποξαιμίας και υπερκαπνίας. Ο βαθμός αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης εξαρτάται: από την μερική πίεση του O₂ (PO₂) στο αρτηριακό αίμα κατά την έναρξη της άπνοιας, από τη διάρκεια της άπνοιας και από τον όγκο του αέρα στον πνεύμονα κατά την έναρξη της άπνοιας. Ο σπουδαιότερος παράγων από αυτούς είναι η μερική πίεση του O₂ κατά την έναρξη της άπνοιας. Έναρξη της άπνοιας από χαμηλό PO₂ συνεπάγεται ταχύτερο και μεγαλύτερο αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης.

4.1.3 Το τέλος της άπνοιας

Η άπνοια διακόπτεται με μια ηλεκτροεγκεφαλογραφική “αφύπνιση” η οποία είναι μετάπτωση από ένα βαθύ στάδιο ύπνου σε ένα ελαφρότερο. Η πλήρης αφύπνιση είναι σπάνια. Η “αφύπνιση” αυτή αυξάνει τον μυϊκό τόνο των μυών του φάρυγγα με αποτέλεσμα να αυξάνει η διάμετρος του φαρυγγικού αυλού και να αποκαθίσταται η βατότητα των αεραγωγών. Ο ασθενής αναπνέει με βαθιές ανάσες και κατά τη στιγμή αυτή ξανακούγεται έντονο το ροχαλητό που είχε σταματήσει λόγω της άπνοιας. Η “αφύπνιση” προκαλείται από την υποξαιμία και, ιδίως, την υπερκαπνία και από τα μηχανικά ερεθίσματα στους αεραγωγούς και στους αναπνευστικούς μύες εξαιτίας της έντονης αναπνευστικής προσπάθειας.^(80,90,91) Η “αφύπνιση” αυτή είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση της αναπνοής, αλλά καταστρέφει την φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου και μειώνει τη διάρκεια του βαθέως ύπνου.

Στον ασθενή με το τυπικό σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, η αναπνοή και ο ύπνος γίνονται αλληλοαποκλειόμενες δραστηριότητες. Μία φάση ύπνου και άπνοιας ακολουθείται από “αφύπνιση” και αναπνοή και αυτό επαναλαμβάνεται εκατοντάδες φορές κάθε νύχτα.

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

5.1 Συμπτώματα κατά την διάρκεια του ύπνου

Ο ασθενής παραπονείται για βαρύ ροχαλητό που, συνήθως, αρχίζει από νεαρά ηλικία. Το ροχαλητό παρουσιάζει παύσεις διαρκείας ολίγων δευτερολέπτων που μπορεί να ξεπερνούν το ένα λεπτό και λύνονται με απότομη επανέναρξη του ροχαλητού. Κατά τη διάρκεια των παύσεων αυτών, ο ασθενής προσπαθεί να αναπνεύσει και κάνει αναπνευστικές κινήσεις που γίνονται αντιληπτές από τα παρακοιμώμενα πρόσωπα. Επίσης ο ασθενής αφυπνίζεται με αίσθημα ασφυξίας. Οι πολλαπλές εγέρσεις του ασθενούς για να ουρήσει είναι συχνό φαινόμενο. Σπανιότερα παρουσιάζεται ασυνείδητη απώλεια ούρων. Κινητικοί αυτοματισμοί, μέχρι και υπνοβασία, απαντώνται σε ορισμένες βαριές περιπτώσεις. Αυξημένες νυχτερινές εφιδρώσεις, λόγω των κινήσεων και του ανήσυχου ύπνου, είναι συχνές. Αναγωγές γαστρικού περιεχομένου κατά τη διάρκεια της νυκτερινής κατάκλισης αναφέρονται από αρκετούς ασθενείς.⁽⁹²⁾

5.2 Συμπτώματα κατά την διάρκεια της εγρήγορσης

Το κυριότερο σύμπτωμα είναι η υπνηλία, η οποία μπορεί να πάρει δραματικές διαστάσεις και να καταστρέψει την επαγγελματική και την κοινωνική ζωή του ασθενούς. Συχνά ο ασθενής κοιμάται κατά τη διάρκεια της οδηγήσεως και γίνεται πρόξενος ατυχημάτων. Η πρωινή ξηροστομία απαντάται στις περισσότερες περιπτώσεις. Πρωινόι πονοκέφαλοι, ζάλη, καρηβαρία και αίσθηση μη επαρκούς ύπνου αναφέρονται συχνά από τους πάσχοντες. Το επίπεδο εγρήγορσης του ασθενούς είναι μειωμένο, όπως και η ικανότητα του για συγκέντρωση, κρίση, απομνημόνευση και εκτέλεση λεπτών κινήσεων (συμπτώματα “εκ της υπνηλίας”). Ο ασθενής συχνά παρουσιάζει διαταραχές της συμπεριφοράς και του συναισθήματος, συνήθως, ευερεθιστικότητα, άγχος και κατάθλιψη. Συχνά αντιμετωπίζει σεξουαλικά προβλήματα: μειωμένη σεξουαλική διάθεση και αδυναμία στύσεως. Τέλος έχει αναφερθεί μείωση της ακουστικής οξύτητας που φαίνεται να σχετίζεται με το έντονο ροχαλητό.⁽⁹²⁾

Ο ασθενής είναι, συνήθως, άνδρας μέσης ηλικίας, με αυξημένο σωματικό βάρος και μεγαλύτερη εναπόθεση λιπώδους ιστού στον τράχηλο (χοντρό λαιμό). Σχεδόν πάντοτε ροχαλίζει από πολλά χρόνια, είναι συχνά υπερτασικός και σπάνια παρουσιάζει πολυερυθραιμία και οιδήματα των κάτω άκρων λόγω δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

6. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Οι άπνοιες προκαλούν ποικιλία αιμοδυναμικών μεταβολών που δεν είναι εύκολο να μετρηθούν πλήρως γιατί οι πολύπλοκες αιμοδυναμικές μετρήσεις με αιματηρές μεθόδους (καθετηριασμούς) είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν κατά τον ύπνο. Η επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού μέσω δράσεως του πνευμονογαστρικού είναι σταθερό εύρημα κατά τις άπνοιες στον ύπνο REM. Κατά το μη REM ύπνο, η παρατηρούμενη επιβράδυνση, κατά τη διάρκεια της άπνοιας, πιθανόν να μετατραπεί σε ταχυκαρδία προς το τέλος της απνοϊκής περιόδου.⁽⁹³⁾

6.1 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και υπέρταση

Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση αυξάνουν κατά τη διάρκεια των άπνοιών,^(94,95) σε αντίθεση με την φυσιολογική παρατηρούμενη μείωσή τους κατά τη διάρκεια τουλάχιστον του μη REM ύπνου. Αυτό οφείλεται σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων (υποξαιμική αγγειοσύσπαση), γιατί η καρδιακή παροχή παραμένει σταθερή ή μειώνεται ελαφρά κατά το μη REM ύπνο και μειώνεται περισσότερο κατά τις άπνοιες στον ύπνο REM.⁽⁹⁵⁾

Υπολογίζεται ότι το 35% των ασθενών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχουν υπέρταση, ενώ ένα ποσοστό γύρω στο 30% των υπερτασικών ασθενών που έχουν ΣΑΥ, παραμένουν αδιάγνωστοι.⁽⁹⁶⁾ Στη μελέτη “Wisconsin Sleep Cohort”, που δημοσιεύτηκε το 2000 στο “New England Journal of Medicine” φάνηκε ότι ασθενείς με $AHI \geq 15$ είχαν σχεδόν 3 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης σε διάστημα τεσσάρων ετών, συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν ΣΑΥ.⁽⁹⁷⁾ Επίσης, η μελέτη “Sleep Heart Health Study (SHHS)” αναφέρει ότι ασθενείς με ΣΑΥ που παρακολούθηθηκαν για διάστημα 5 ετών, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, όσο αυξανόταν η σοβαρότητα του συνδρόμου, όπως αυτή εκφράζεται από τον AHI.⁽⁹⁸⁾ Η

μελέτη από τον Pedrosa et al., που πραγματοποιήθηκε σε 125 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, κατέδειξε ότι το ΣΑΥ αποτελεί τον πιο συχνό παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση ανθεκτικής υπέρταση (64%), στη συνέχεια ακολουθεί ο πρωτογενής υπεραλδοστερονισμός (5,6%) και τέλος η στένωση της νεφρικής αρτηρίας (2,4%).⁽⁹⁹⁾

Σύμφωνα, δε, με την “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” (Μικτή Εθνική Επιτροπή για την πρόληψη, ανίχνευση, αξιολόγηση και θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος), το ΣΑΥ θεωρείται, πλέον, ως μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης δευτεροπαθούς υπέρτασης.⁽¹⁰⁰⁾

Η εμπειρία στην κλινική πράξη δείχνει ότι συχνά οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο έχουν υπέρταση, ιδιαίτερα λόγω μεγάλης διαστολικής πίεσης, δυσανάλογης με τη συστολική. Αντιθέτως με ό,τι συμβαίνει συνήθως, η αυξημένη αυτή πίεση παρατηρείται μετά την αφύπνιση, το πρωί, ενώ το απόγευμα είναι χαμηλότερη. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της είναι δυσχερής. Αν, όμως, εξαλειφθούν οι άπνοιες με συσκευή CPAP, η υπέρταση ελέγχεται ευκολότερα φαρμακευτικά και σε κάποιους, από αυτούς τους ασθενείς, η πίεση επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα και δεν χρειάζονται φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ μιας προσεκτικής προσπάθειας ανίχνευσης του συνδρόμου σε υπερτασικούς ασθενείς, διότι η υπέρταση βελτιώνεται με τη θεραπεία του συνδρόμου.

6.2 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και καρδιακή ανεπάρκεια

Παρά τις εξελίξεις στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας κατά τα τελευταία χρόνια, η επίπτωσή της εξακολουθεί να είναι υψηλή και να σχετίζεται με υψηλή θνητότητα. Έχει διαπιστωθεί ότι στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται διαταραχές της αναπνοής, που χαρακτηρίζονται από επεισόδια απνοιών ή υποπνοιών κατά τον ύπνο. Οι άπνοιες αυτές είναι, συνήθως, κεντρικού τύπου (αναπνοή Cheynes-Stones). Οι διαταραχές αυτές μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση υποξυγοναιμίας (που επιφέρει διαταραχές στην ισορροπία

αναγκών/παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο), αλλά και αφυπνίσεων, που οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (με προφανείς επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό). Οι παθοφυσιολογικές συνέπειες των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο, που δεν είναι ακόμη σαφές εάν αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα ή συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι πιθανό να συνεισφέρουν στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών ασθενών.

Η εμφάνιση του ΣΑΥ σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια κυμαίνεται από 12% έως 53%.^(101,102) Το ΣΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως λόγω του αιφνίδιου θανάτου.⁽¹⁰²⁾ Οι Wang και συνεργάτες, σε μία εργασία που δημοσίευσαν το 2007, έδειξαν ότι ασθενείς με ΣΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια, με υπνο-απνοϊκό δείκτη AHI ≥ 15 , που δεν έλαβαν θεραπεία για το ΣΑΥ, είχαν μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας συγκριτικά με ασθενείς που είχαν AHI ≤ 15 .⁽¹⁰³⁾

Μία ακόμη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από τους Gottlieb και συνεργάτες, ανέφερε ότι οι άνδρες με AHI $>$ ή $= 30$ είχαν 58% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι είχαν AHI < 5 .⁽¹⁰⁴⁾

Η καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε χρόνια συμφόρηση στην πνευμονική κυκλοφορία, η οποία, με τη σειρά της, οδηγεί σε διέγερση των πνευμονικών υποδοχέων του παρασυμπαθητικού. Αυτό έχει ως συνέπεια οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια να εμφανίζουν χρόνια υπεραερισμό.⁽¹⁰⁵⁾ Το φαινόμενο αυτό επιδεινώνεται στην ύπτια θέση κατά τον ύπνο. Οι συνυπάρχουσες αφυπνίσεις οδηγούν σε περαιτέρω υπεραερισμό (υπέρπνοια) κατά τη διάρκεια της νύχτας, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα, PaCO₂. Όταν η PaCO₂ πέσει κάτω από ένα οριακό επίπεδο, που είναι απαραίτητο για τη διέγερση του αερισμού, καταργείται η κεντρική αναπνευστική ώση και πυροδοτείται μια στο αναπνευστικό κέντρο. Είναι σαφές ότι το ΣΑΥ είναι συνδεδεμένο με πολλές καρδιαγγειακές νόσους και γι' αυτό το λόγο η θεραπεία της αναγκαία.

6.3 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και στεφανιαία νόσος

Η συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου με τις άπνοιες στον ύπνο είναι γνωστή από παλιά.^(106,107)

Η εμφάνιση του ΣΑΥ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο υπολογίζεται περίπου στο 30%.⁽¹⁰⁸⁾ Η διαλείπουσα υποξία και η συμπαθητική αγγειοσυστολή είναι κάποια από τα ευρήματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΣΑΥ και μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση καρδιακής ισχαιμίας.

Σε μία παλαιότερη προδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία, οι Hung και συν⁽¹⁰⁹⁾ ερεύνησαν 101 άνδρες ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και 53 άνδρες ως ομάδα ελέγχου. Οι άνδρες με περισσότερες από 5,3 άπνοιες ανά ώρα ύπνου είχαν 23,3 περισσότερες φορές ($p < 0.05$) μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου από τους άνδρες με λιγότερες από 0,4 άπνοιες ανά ώρα ύπνου. Η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από ηλικία, βάρος σώματος, αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα και επίπεδα χοληστερίνης. Ο υπολογισθείς κίνδυνος για έμφραγμα μυοκαρδίου βρέθηκε ότι αυξάνει, όσο αυξάνει και ο αριθμός των απνοιών.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ είναι πιο πιθανό να έχουν οικογενειακό ιστορικό πρόωρου θανάτου από στεφανιαία νόσο. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από το ΔΜΣ (δείκτη μάζας σώματος), το φύλο καθώς και το ιστορικό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.⁽¹¹⁰⁾ Επιπροσθέτως, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014, φάνηκε ότι η συνύπαρξη σε ασθενείς του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο και κατάθλιψης είναι πιο συχνή και πιο σοβαρή σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη, από ότι σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.⁽¹¹¹⁾

6.4 Σύνδρομο άπνοιας στο ύπνο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Έχει βρεθεί θετική συσχέτιση των απνοιών στον ύπνο και του μόνιμου (κάθε βράδυ) ροχαλητού με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.^(112,113)

Αυτοί που ανέφεραν μόνιμο ροχαλητό είχαν 2,8 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εγκεφαλικών επεισοδίων από αυτούς που ανέφεραν ροχαλητό σπάνια. Αυτοί που ροχαλίζουν μόνιμα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια του ύπνου ή νωρίς το πρωί.⁽¹¹³⁾ Κατά την εγρήγορση, την ημέρα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όσο κι αν η λογική αιτιολογία είναι ότι αυτές οι διαφορές οφείλονται στους ασθενείς που κάνουν άπνοιες και βρίσκονται στην ομάδα των ροχαλιζόντων, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το γεγονός ότι, οι αυξημένες αντιστάσεις στη ροή αέρα από το φάρυγγα κατά τον ύπνο και τα παθοφυσιολογικά τους επακόλουθα, δεν δημιουργούν βλάβες στα αγγεία σε πρωιμότερα των απνοιών στάδια της διαταραχής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εμφάνιση παροδικών ισχαιμικών προσβολών και ήπιων εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με βαριά αποφρακτική άπνοια.

Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο είναι περίπου 60%.⁽¹¹⁴⁾ Σε μια διασταυρούμενη (cross-sectional) μελέτη της “Sleep Heart Health Study (SHHS)” όπου συμμετείχαν πάνω από 6.000 άτομα, φάνηκε ότι η πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη (1,58 φορές) σε ασθενείς με ΣΑΥ και με AHI ≥ 11 , σε σχέση με αυτούς που είχαν χαμηλότερο υπνο-απνοϊκό δείκτη.⁽¹¹⁵⁾ Οι S. Redline και συνεργάτες βρήκαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του υπνο-απνοϊκού δείκτη. Μελετήθηκαν, επίσης, ασθενείς με ΣΑΥ και AHI μεταξύ 5-25 και φάνηκε ότι σε κάθε μοναδιαία αύξηση του AHI ακολουθούσε αύξηση 6% της πιθανότητας κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.⁽¹¹⁶⁾

6.5 Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και αρρυθμίες

Η υποξαιμία αυξάνει τον κίνδυνο για αρρυθμίες που, πράγματι, είναι συχνές σε ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο. Η εναλλαγή βραδυκαρδίας, κατά την άπνοια, και ταχυκαρδίας, με τον τερματισμό της άπνοιας, είναι τυπικό εύρημα στους ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Άλλα είδη αρρυθμίας, που μπορεί να εμφανιστούν, είναι οι φλεβοκομβικές παύσεις, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού και οι έκτακτες κοιλιακές συστολές.^(117,118) Οι αρρυθμίες αυτές, οι προερχόμενες από το ΣΑΥ, είναι, συνήθως, διορθώσιμες, κατόπιν χρήσεως συσκευής CPAP. Το ΣΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και οι ασθενείς με βαρύ σύνδρομο πρέπει να ελέγχονται για καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η θεραπεία του ΣΑΥ βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών, όπως και ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.

7. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, όπως είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το άσθμα, σε συνδυασμό με την παχυσαρκία, την ηλικία και το φύλο, αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση συμπτωμάτων στον ύπνο. Τα νυχτερινά συμπτώματα των αναπνευστικών ασθενών μπορεί να οφείλονται σε πρωτοπαθή διαταραχή του ύπνου, συχνά, όμως οφείλονται στην ίδια την αναπνευστική νόσο.

Ο νυχτερινός βρογχόσπασμος, η απόφραξη των αεραγωγών από βλέννη και οι διαταραχές των αερίων του αρτηριακού αίματος, λόγω της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη νύχτα, διαταράσσουν τον φυσιολογικό ύπνο.

7.1 Διαταραχές στον ύπνο και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Σύμφωνα με την τελευταία έκδοση της “GOLD” (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), ως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ορίζεται μία κοινή, αποτρέψιμη και αντιμετωπίσιμη ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής αέρα, είναι, συνήθως, προοδευτική και σχετίζεται με αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση των αεραγωγών και των πνευμόνων, σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Υπογραμμίζεται, δε, ότι οι εξάρσεις της νόσου, καθώς και τα συνοδά νοσήματα των ασθενών με ΧΑΠ, συμβάλλουν στη βαρύτητα της νόσου.⁽¹¹⁹⁾ Η συνύπαρξη του ΣΑΥ σε ασθενείς με ΧΑΠ αποτελεί ένα από αυτά τα συνοδά νοσήματα.

Η διάγνωση της ΧΑΠ θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που έχει χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα, κυρίως δύσπνοια στην κόπωση, χρόνιο βήχα ή / και παραγωγή πτυέλων και ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ασθένειας (κυρίως το κάπνισμα). Η σπιρομέτρηση είναι απαραίτητη για να γίνει η διάγνωση

και η παρουσία μιας $FEV1/FVC < 0.70$, μετά από λήψη βρογχοδιαστολής, επιβεβαιώνει την παρουσία της νόσου.

Ο ύπνος έχει κάποια αποτελέσματα στην αναπνευστική λειτουργία που περιλαμβάνουν αλλαγές στη λειτουργία του κέντρου της αναπνοής στον εγκέφαλο, αλλαγές στην πνευμονική λειτουργία (μικρή, αλλά, στατιστικά, σημαντική μείωση της FRC), καθώς και στη συσταλτικότητα των αναπνευστικών μυών των πνευμόνων. Αυτές οι αλλαγές, ενώ δεν επηρεάζουν τα υγιή άτομα, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση σημαντικής υποξαιμίας και υπερκαπνίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του REM ύπνου.⁽¹²⁰⁾

Στους ασθενείς με ΧΑΠ ο έντονος υποαερισμός, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου, οφείλεται σε μία σειρά παραγόντων που περιλαμβάνουν την απόφραξη της ροής του αέρα, την υπερδιάταση, τις διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης καθώς και τη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών.⁽¹²¹⁾ Σύμφωνα με μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2002 στο "European Respiratory Journal" φάνηκε ότι το 40% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζουν διαταραχές στον ύπνο.⁽¹²²⁾ Οι ασθενείς αυτοί είχαν προβλήματα στην έναρξη, καθώς και στην διατήρηση του ύπνου, παρουσίαζαν μείωση της διάρκειας του σταδίου REM, καθώς και συχνές αφυπνίσεις.

Οι διαταραχές V' / Q στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα της προοδευτικής στένωσης των αεραγωγών. Μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική, μείωση της FRC συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου, κυρίως λόγω της μείωσης στην τονική δραστηριότητα των μυών και της αύξησης της αντίστασης των αεραγωγών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές του V' / Q' (αερισμός/αιμάτωση).⁽¹²³⁾ Επιπλέον, η ύπτια θέση προκαλεί μια μείωση, περίπου κατά 10%, της FRC σε υγιή άτομα. Αυτές οι φυσιολογικές αλλαγές της πνευμονικής λειτουργίας, σε άτομα με ΧΑΠ, μπορεί να επιβαρύνουν την αντιστοιχία αερισμού/αιμάτωσης V' / Q' .

Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν μεγάλη απόφραξη των μικρών αεραγωγών.⁽¹²⁴⁾ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αίμα, την αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα, την πτώση του κορεσμού της

αιμοσφαιρίνης και την εμφάνιση υπερκαπνίας και υποαερισμού. Επιδείνωση της V' / Q' αναντιστοιχίας, κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε ασθενείς με ΧΑΠ, οφείλεται, επίσης, στον εμφυσηματικό πνεύμονα που έχουν συχνά οι ασθενείς αυτοί, καθώς και στη νόσο των μικρών αεραγωγών που είναι, εξίσου, συχνή στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η παρουσία των συμπτωμάτων της ΧΑΠ, όπως δύσπνοια, βήχας, πτύελα ή συριγμός, προκαλούν αφυπνίσεις και δυσκολία διατήρησης του ύπνου. Ο μειωμένος συνολικός χρόνος ύπνου, καθώς και η μειωμένη αποδοτικότητα ύπνου, είναι πιθανό να συμβάλουν στην εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας που αναφέρουν πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ.⁽¹²⁵⁾ Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν σημαντική υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου. Υπολογίζεται, περίπου, ότι το 50% των ασθενών με ΧΑΠ και κορεσμό της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο του 90 κατά την διάρκεια της ημέρας, $S_{aO_2} >90\%$, εμφανίζουν σημαντικού βαθμού υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου, χωρίς, ωστόσο, να παρουσιάζουν άπνοιες στον ύπνο.⁽¹²⁶⁾

Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΑΥ δεν είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΧΑΠ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Παρ' όλα αυτά, ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως είναι η ηλικία, το ενεργητικό κάπνισμα, το περιφερικό οίδημα και η λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αποφρακτικής άπνοιας σε αυτούς τους ασθενείς. Η παχυσαρκία, στους ασθενείς με ΧΑΠ, αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν, κυρίως, στην κατηγορία φαινοτύπου "*blue bloater*".⁽¹²⁷⁾

Η ποιότητα του ύπνου εμφανίζεται συχνά μειωμένη στους χρόνια αποφρακτικούς ασθενείς, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη χρόνια κόπωση, στην ημερήσια υπνηλία και στην επιδείνωση της ποιότητας ζωής που αναφέρουν συχνά αυτοί οι ασθενείς.⁽¹²⁸⁾ Αναφέρουν, επίσης, συχνά αϋπνίες, καθώς και αύξηση της ημερήσιας υπνηλίας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.⁽¹²⁹⁾

Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1987, οι Klink και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι το 39% των ασθενών με νυχτερινό βήχα ή συριγμό

ανέφεραν δυσκολία στην έναρξη και διατήρηση του ύπνου.⁽¹²⁹⁾ Ο ύπνος, στους ασθενείς με ΧΑΠ, τείνει να είναι κατακερματισμένος, με συχνές αφυπνίσεις και μειωμένη διάρκεια του ύπνου REM.⁽¹²⁰⁾ Η αιτία, όμως, της κακής ποιότητας ύπνου δεν είναι απολύτως σαφής. Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν συχνά υπερκαπνία και υποξυγοναιμία, όταν κοιμούνται. Ο ρόλος της υποξαιμίας φαίνεται να μην παίζει σημαντικό ρόλο, δεδομένου ότι η ποιότητα του ύπνου δεν βελτιώνεται με την προσθήκη οξυγόνου, ως εκ τούτου η υπερκαπνία θεωρείται ως σημαντικότερος παράγοντας εμφάνισης αφυπνίσεων και συνεπώς κατακερματισμένου ύπνου.⁽¹³⁰⁾

Ο νυκτερινός βήχας μπορεί, επίσης, να διαταράξει τον ύπνο σε αυτούς τους ασθενείς, όπως μπορεί να τον διαταράξει και η χρήση φαρμακευτικών ουσιών, λ.χ. η θεοφυλλίνη, που λαμβάνουν συχνά ως θεραπεία. Τέλος, η καπνιστική συνήθεια συμβάλει στην αλλαγή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου, όπως αυτό έχει καταδειχθεί στο εγκεφαλογράφημα ασθενών.

Οι διαταραχές του ύπνου, στους ασθενείς με ΧΑΠ, συχνά δεν αξιολογούνται από τους γιατρούς, κι αυτό έχει ως αντίκτυπο την κακή ποιότητα της ζωής τους.

Σε μία μελέτη του 2012, οι Omachi και συνεργάτες επεσήμαναν ότι οι διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σχετίζονται με συχνότερες παροξύνσεις, συχνότερες νοσηλείες στο νοσοκομείο και αύξηση της θνητότητας.⁽¹³²⁾ Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στις διαταραχές του ύπνου σε αυτή την ομάδα ασθενών.⁽¹³¹⁾

7.2 Ύπνος και Σύνδρομο Αλληλέπικάλυψης (Overlap Syndrome)

Η ταυτόχρονη συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και συνδρόμου απνοιών - υποπνοιών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον David Flenley, πριν από τριάντα, περίπου, χρόνια.

Ο Flenley θεώρησε, τότε, ότι η παρουσία πολλών αναπνευστικών νοσημάτων (παράδειγμα ΧΑΠ και πνευμονική ίνωση) μπορούν να

“επικαλύπτονται” (overlap) στον ίδιο ασθενή. Διατήρησε, όμως, τον όρο “overlap syndrome” για τους ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΥ και ΧΑΠ ταυτόχρονα.⁽¹³³⁾

Ο ίδιος συγγραφέας επεσήμανε ότι η μελέτη ύπνου θα πρέπει να πραγματοποιείται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΧΑΠ, σε αυτούς που ροχαλίζουν και σε εκείνους που παραπονιούνται για πονοκέφαλο μετά από χορήγηση νυχτερινής οξυγονοθεραπείας. Ανέφερε, επίσης, ότι η πρόγνωση των ασθενών με “overlap syndrome” ήταν χειρότερη από αυτή των ασθενών που έπασχαν είτε μόνο από ΣΑΥ, είτε μόνο από ΧΑΠ. Αυτές οι απόψεις του Flenley εξακολουθούν να ισχύουν μέχρι και σήμερα.

Υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που μπορεί να οδηγήσουν τον κλινικό ιατρό, ώστε να σκεφτεί το “σύνδρομο επικάλυψης”. Είναι συχνότερη η εμφάνιση του σε γηραιότερους ασθενείς. Οι, ήδη, διαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΑΥ, που παρουσιάζουν ημερήσια υπερκαπνία, πνευμονική υπέρταση και νυχτερινές αρρυθμίες, θα πρέπει να ελέγχονται για συνυπάρχουσα ΧΑΠ. Οι ασθενείς με “overlap syndrome”, κατά τη διάρκεια του ύπνου τους, εμφανίζουν χαμηλότερο και μεγαλύτερης διάρκειας κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με αυτούς που πάσχουν μόνο από ΣΑΥ, έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα και ο βαθμός της απόφραξης τους συνδέεται με τον βαθμό αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Επίσης, εμφανίζουν απόφραξη και των ανώτερων, αλλά και των κατώτερων αεραγωγών, ευκολότερη κόπωση των αναπνευστικών μυών, καθώς και διαταραχές V ' / Q'.⁽¹³⁴⁾

Σύμφωνα με τις μελέτες “Sleep Heart Health Study” και “MONICA-II”, ΧΑΠ σταδίου II, κατά GOLD, διαγνώστηκε σε ποσοστό 19% και 11%, αντίστοιχα. Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο βρέθηκαν σε ποσοστό 14% των συμμετεχόντων στη μελέτη “Sleep Heart Health Study” (AHI μεγαλύτερο από 15), και 11% στη μελέτη “MONICA-II” (AHI μεγαλύτερο του 5, έντονη ημερήσια υπνηλία).^(135,136)

Η μελέτη “Sleep Heart Health Study” έδειξε, επίσης, ότι ασθενείς που έχουν ΧΑΠ και ΣΑΥ εμφανίζουν μεγαλύτερο αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης, όταν κοιμούνται, σε σύγκριση με αυτούς που έχουν μόνο ΣΑΥ. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε, επίσης, ότι όσο μεγαλύτερος είναι

ο βαθμός της απόφραξης, όπως αυτή εκφράζεται από τον δείκτη FEV_1/FVC , τόσο μεγαλύτερης διάρκειας είναι η υποξαιμία των ασθενών, κατά την διάρκεια του ύπνου.⁽¹³⁶⁾

Η νυκτερινή υποξαιμία είναι μία από τις πιο σημαντικές διαταραχές του ύπνου στους ασθενείς με ΧΑΠ και ΣΑΥ και οδηγεί στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, στην αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και, τέλος, στην εμφάνιση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

Η ημερήσια υποξυγοναιμία, η υπερκαπνία και η μειωμένη τιμή της FEV_1 βρέθηκαν ότι συνιστούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ο δείκτης AHI φαίνεται να μη παίζει σημαντικό ρόλο. Χρόνια επίδραση αυτών των παραγόντων οδηγεί στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης.⁽¹³⁷⁾ Οι Hawrylkiewicz και συνεργάτες παρατήρησαν ότι 16% ασθενών με ΣΑΥ εμφάνισε πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με το 86% που εμφάνισε πνευμονική υπέρταση, όταν υπήρχε “σύνδρομο επικάλυψης”⁽¹³⁸⁾

Δεν υπάρχουν, ωστόσο, ακόμη μεγάλες μελέτες που να δείχνουν το ποσοστό θνητότητας στους ασθενείς με “σύνδρομο επικάλυψης”. Οι ασθενείς με ΧΑΠ, συνήθως, πεθαίνουν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, αναπνευστικής ανεπάρκειας ή από καρκίνο στον πνεύμονα.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποια στοιχεία που μας δείχνουν ότι οι θάνατοι αυτοί ήταν συχνότεροι κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ο McNicholas, σε μία εργασία του το 1986, ανέφερε ότι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο, λόγω χρόνιας βρογχίτιδας ή εμφυσήματος, εμφάνιζαν συχνότερους θανάτους το βράδυ, σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί λόγω άλλης αιτίας. Η συχνότητα θανάτου το βράδυ ήταν, επίσης, μεγαλύτερη στους “*blue-bloaters*” ασθενείς με ΧΑΠ.⁽¹³⁹⁾

Έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι και οι ασθενείς με ΣΑΥ πεθαίνουν συχνότερα κατά η διάρκεια της νύχτας.⁽¹⁴⁰⁾ Η διάγνωση της ΧΑΠ, αλλά και μόνο η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η καπνιστική συνήθεια και η μειωμένη FEV_1 , αποτελούν δείκτες αυξημένης θνητότητας σε ασθενείς με ΣΑΥ.⁽¹⁴¹⁾

Ο Lavie, σε μία δημοσίευσή του το 2007, αναφέρει ότι η ΧΑΠ αυξάνει κατά 7 φορές περισσότερο τη θνητότητα των ασθενών με ΣΑΥ, σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν ΧΑΠ.⁽¹⁴²⁾

Αντιστρόφως, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίαζαν αύξηση της θνητότητας, όταν εμφάνιζαν ΣΑΥ. Ο Marin και οι συνεργάτες δημοσίευσαν μία μελέτη, όπου συμμετείχαν ασθενείς με ΧΑΠ και ασθενείς με “overlap syndrome”. Από τις δύο ομάδες ασθενών, κάποιιοι έλαβαν θεραπεία με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP), και κάποιιοι δεν έλαβαν καθόλου. Οι ασθενείς παραπέμπονταν σε εργαστήριο μελέτης ύπνου για υποψία διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο. Εκτός από την μελέτη του ύπνου, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 9 χρόνων, περίπου, βρήκαν ότι το ποσοστό θανάτων ήταν υψηλότερο στη ομάδα με το “overlap syndrome” που δεν έλαβε θεραπεία με CPAP (42,2%), σε σχέση με την ομάδα ασθενών που είχαν μόνο ΧΑΠ και δεν έλαβαν, εξίσου, θεραπεία με CPAP (24,2%).⁽¹⁴³⁾

Εξαιτίας του γεγονότος ότι η ΧΑΠ και το ΣΑΥ είναι δύο κοινά νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος το “overlap syndrome” φαίνεται να είναι και αυτό κοινό σε εμφάνιση. Η θνητότητα των ασθενών με “overlap syndrome” είναι μεγαλύτερη από την θνητότητα ασθενών που πάσχουν μόνο από ΧΑΠ ή μόνο από ΣΑΥ.

Δεν είναι, όμως, ακόμη γνωστό το πως η παρουσία του ΣΑΥ έχει επιπτώσεις στην εξέλιξη της νόσου των ασθενών με ΧΑΠ. Η ημερήσια υπερκαπνία και η πνευμονική υπέρταση σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΣΑΥ ή ΧΑΠ θα πρέπει να εγείρει υποψίες για «σύνδρομο επικάλυψης» (Overlap Syndrome). Οι οδηγίες της “American Thoracic Society/European Respiratory Society” προτείνουν την υποβολή των ασθενών, με ήπιου βαθμού ΧΑΠ και πνευμονική υπέρταση, σε μελέτη ύπνου.⁽¹⁴⁴⁾ Η θεραπεία με CPAP, μαζί με οξυγονοθεραπεία (όταν χρειάζεται), είναι οι θεραπείες εκλογής του «συνδρόμου επικάλυψης» (Overlap Syndrome).^(145,146,147)

7.3 Σύνδρομο Απνοιών –Υποπνοιών στον Ύπνο και Άσθμα

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από μεταβαλλόμενη απόφραξη των αεραγωγών, αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και φλεγμονή.

Είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από την παρουσία επαναλαμβανόμενων επεισοδίων δύσπνοιας, συριγμό, αίσθημα σφίξιματος στο θώρακα και/ή την παρουσία βήχα. Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος με διάφορους φαινότυπους, όπως το αλλεργικό άσθμα, το άσθμα των ενηλίκων, το επαγγελματικό άσθμα, το άσθμα των καπνιστών και το άσθμα που οφείλεται στην παχυσαρκία.⁽¹⁴⁸⁾

Η πρώτη μελέτη που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για τη συσχέτιση του άσθματος με το ΣΑΥ πραγματοποιήθηκε το 1979 από τους Hudgel και Shrucard.⁽¹⁴⁹⁾ Το 2005, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό “Chest” και στην οποία συμμετείχαν 7.469 ενήλικες, εκ των οποίων οι 2.713 έπασχαν από άσθμα, οι συγγραφείς βρήκαν ότι οι το ροχαλητό, καθώς και οι άπνοιες, απαντώνταν συχνότερα στους ασθενείς με βρογχικό άσθμα.⁽¹⁵⁰⁾

Σε μία άλλη εργασία, οι Larsson και συνεργάτες, πραγματοποίησαν μελέτη ύπνου σε 46 ασθματικούς ασθενείς και βρήκαν ότι το 56% αυτών είχε $AHI \geq 10$.⁽¹⁵¹⁾

Η συσχέτιση άσθματος και ΣΑΥ είναι ισχυρή και κατά την παιδική ηλικία. Οι Redline και συνεργάτες σε μελέτη 399 ατόμων ηλικίας από 2-18 αναφέρουν την ύπαρξη συσχέτισης του άσθματος και των λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών.⁽¹⁵²⁾

Η αδυναμία διατήρησης του ύπνου, ο κατακερματισμός του και η έντονη ημερήσια υπνηλία εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ΣΑΥ και άσθμα.⁽¹⁵³⁾ Στους ασθενείς με άσθμα το ΣΑΥ δρα ως παράγοντας αδυναμίας διατήρησης και ελέγχου της θεραπείας του άσθματος.⁽¹⁵⁴⁾

Οι Julien και συνεργάτες βρήκαν ότι η σοβαρότητα του άσθματος σχετίζεται με τον υπνο-απνοϊκό δείκτη. Ασθενείς με σοβαρό άσθμα είχαν $AHI \geq 23.6$, ασθενείς με μετρίου σοβαρότητας άσθμα είχαν $AHI \geq 19.5$, ενώ ασθενείς με ήπιο άσθμα είχαν $AHI \geq 9.9$.⁽¹⁵⁵⁾

Η πιθανότητα συνύπαρξης των δύο νοσημάτων, ενδεχομένως, οφείλεται στο γεγονός ότι στην παθογένεια του ΣΑΥ και του άσθματος επιδρούν κοινοί παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία^(156,157) και η γαστροοισοφαγική⁽¹⁵⁷⁾ παλινδρόμηση. Επισημαίνεται, δε, ότι η ταυτόχρονη αύξηση του άσθματος και της παχυσαρκίας υποδεικνύει αιτιολογική συσχέτιση των δύο νοσημάτων. Το άσθμα έχει την τάση να απορρυθμίζεται και να επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας, πιθανόν λόγω επίτασης της φλεγμονής των αεραγωγών και, κατά συνέπεια, αύξησης της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.

Οι Bohadana και συνεργάτες σε μία ανασκόπησή τους, δημοσιευμένη το 2002, για τις αιτίες που, πιθανόν, ευθύνονται για τους νυχτερινούς παροξυσμούς, αναφέρονται σε πλήθος παραγόντων, όπως η αυξημένη αντίσταση και η φλεγμονή των αεραγωγών, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το στάδιο του ύπνου, το ροχαλητό και το ΣΑΥ.⁽¹⁵⁸⁾

Το άσθμα μπορεί να οδηγήσει σε ΣΑΥ διαταράσσοντας την αρχιτεκτονική του ύπνου εξαιτίας των συχνών αφυπνίσεων, οι οποίες οφείλονται στην επίταση της βρογχοσύσπασης κατά τη νύχτα.⁽¹⁵⁸⁾

Μπορεί, όμως, να λειτουργεί και ο αντίθετος δρόμος, δηλαδή το ΣΑΥ να οδηγεί σε αύξηση της βρογχοσύσπασης και, κατά συνέπεια, να προκαλεί άσθμα. Μια πιθανή εξήγηση της υπόθεσης αυτής είναι ότι, η ελάττωση της ενδοθωρακικής πίεσης που συμβαίνει στο σύνδρομο απνοιών, προάγει τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αυξάνοντας τον τόνο του πνευμονογαστρικού και προκαλώντας βρογχοσύσπαση.^(157,158,159)

Άλλη εξήγηση είναι ότι οι μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσεως και η υποξαιμία αυξάνουν τον χολινεργικό τόνο και οδηγούν σε επίταση της σύσπασης των βρόγχων με διαφορετικό μηχανισμό από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.⁽¹⁵⁸⁾ Επιπλέον, το ΣΑΥ μπορεί να προκαλεί ανωμαλίες στους ανώτερους αναπνευστικούς μύες και αύξηση της παραγωγής βλέννας, με αποτέλεσμα την τροποποίηση των στοματοφαρυγγικών αντανεκλαστικών και την συσταλτική δράση επί των βρόγχων.⁽¹⁵²⁾

Κατά τη διάρκεια του ύπνου συμβαίνει αύξηση του όγκου αίματος στα πνευμονικά αγγεία των ασθματικών ατόμων με νυχτερινούς παροξυσμούς. Η ενέργεια αυτή συμβάλλει σε ελάττωση του πνευμονικού όγκου και επίταση της βρογχοσύσπασης. Επομένως, ευλόγως μπορεί να εικαστεί ότι, με ανάλογο μηχανισμό, η αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης, που αναπτύσσεται στο σύνδρομο απνοιών στον ύπνο, μπορεί να αυξάνει τον όγκο αίματος στα πνευμονικά αγγεία και να προκαλεί τα νυχτερινά συμπτώματα του άσθματος.⁽¹⁶⁰⁾

Τέλος, άλλοι κοινοί παράγοντες κίνδυνου είναι οι αλλαγές στο νευρικό τόνο των αεραγωγών, οι αλλαγές στο μοντέλο της αναπνοής, οφειλόμενες σε αλλαγή του τόνου των λείων μυϊκών ινών, και η υποξαιμία.⁽¹⁶¹⁾

Από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί φαίνεται, λοιπόν, ότι το ΣΑΥ παίζει σημαντικό ρόλο στη εμφάνιση παροξύνσεων ασθενών με άσθμα και ότι η θεραπεία με CPAP μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους.^(158,162) Ήδη, από το 1988, οι Chan και συνεργάτες παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με άσθμα και ΣΑΥ, η τιμή της FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που χρησιμοποιούσαν συσκευή CPAP κατά τη διάρκεια του ύπνου τους, σε σύγκριση με εκείνους που δεν την χρησιμοποιούσαν. Οι ίδιοι συγγραφείς συμπέραναν, επίσης, ότι η θεραπεία με CPAP μειώνει τις νυχτερινές παροξύνσεις και βελτιώνει τον έλεγχο του άσθματος.⁽¹⁶³⁾

Η αλληλεπίδραση των δύο νόσων είναι πολυπαραγοντική με πολλαπλές ερμηνείες για τον ακριβή τρόπο που οι παράγοντες αυτοί δρουν και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Όμως, η σωστή θεραπεία των ασθενών με ΣΑΥ και άσθμα φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

8. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η αδυναμία των μυών που προκύπτει από τις νευρομυϊκές διαταραχές των μυών των ανώτερων αεροφόρων οδών, των επικουρικών αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος, οδηγεί σε διαταραχές του ύπνου.

Η αναπνοή, κατά την εγρήγορση, εξαρτάται τόσο από τις ακούσιες, όσο και τις εκούσιες οδούς. Η οδός της εκούσιας αναπνοής ξεκινά από τον εγκεφαλικό φλοιό και, μέσω του στελέχους, φτάνει στους κινητικούς νευρώνες της A_3-A_5 μοίρας του νωτιαίου μυελού από όπου και ξεκινά το φρενικό νεύρο που νευρώνει τον σημαντικότερο εισπνευστικό μυ, το διάφραγμα. Οι έξω μεσοπλεύριοι μύες συνεισφέρουν, επίσης, στην εισπνοή, ενώ στους επικουρικούς εισπνευστικούς μυες περιλαμβάνονται οι σκαληνοί μύες του τραχήλου και οι στερνοκλεοδομαστοειδείς. Η εκπνοή είναι παθητική διαδικασία κατά την ήρεμη αναπνοή, επειδή ο πνεύμονας και το θωρακικό τοίχωμα έχουν ελαστικότητα και τείνουν να επανέλθουν στις θέσεις ισορροπίας τους μετά την ενεργητική τους έκπτυξη κατά τη διάρκεια της εισπνοής.

Οι, πλέον, όμως σημαντικοί μύες της εκπνοής είναι εκείνοι του κοιλιακού τοιχώματος (ορθός κοιλιακός, έσω και έξω λοξοί και εγκάρσιος κοιλιακός) και οι έσω μεσοπλεύριοι μύες που συμβάλλουν στην ενεργητική εκπνοή.⁽¹⁶⁴⁾ Η αυτόματη αναπνοή ξεκινά από τα αναπνευστικά κέντρα που βρίσκονται στη γέφυρα και τον προμήκη μυελό και επηρεάζεται από τους χημειούποδοχείς της περιφέρειας και του κεντρικού νευρικού συστήματος που είναι ευαίσθητοι στα επίπεδα οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα αντίστοιχα.⁽¹⁶⁴⁾

Οι δευτερεύοντες μύες της αναπνοής, ο γενειογλωσσικός, ο διατείνων τη μαλακή υπερώα και οι μύες των φωνητικών χορδών, διατηρούν την ικανή διάμετρο του αυλού των ανώτερων αεραγωγών.⁽¹⁶⁴⁾

Κατά διάρκεια της εισπνοής παράγονται αρνητικές πιέσεις με τάση σύγκλισης των αεραγωγών. Για να αντιμετωπιστεί η τάση σύγκλισης αυξάνεται ο τόνος των φαρυγγικών μυών αποτρέποντας

έτσι την σύμπτωση των τοιχωμάτων των ανώτερων αεροφόρων οδών.⁽¹⁶⁵⁾ Κατά τη διάρκεια του ύπνου, η αυτοματική αναπνοή εξαρτάται, σχεδόν, αποκλειστικά από το διάφραγμα, ενώ στη φάση της εγρήγορσης ο αερισμός μπορεί να αυξηθεί λόγω της δραστηριότητας των επικουρικών μύων.⁽¹⁶⁵⁾

Η αδυναμία των φαρυγγικών μυών προδιαθέτει σε σύμπτωση των τοιχωμάτων των αεροφόρων οδών και, κατά συνέπεια, στην εμφάνιση αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Η μείωση του μυϊκού τόνου, κυρίως κατά τον REM ύπνο, σημαίνει ότι οποιαδήποτε, επιπλέον, αδυναμία των μυών των ανώτερων αεραγωγών υποδηλώνει και τη μείωση της διαμέτρου του αυλού τους, με αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών και τη δημιουργία άπνοιας κατά τον ύπνο.^(166,167)

Η αδυναμία του διαφράγματος προκαλεί υποαερισμό που μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Όπως προαναφέρθηκε, στον ύπνο REM ο μυϊκός τόνος είναι μειωμένος, σε όλους τους μυες εκτός του διαφράγματος και των οφθαλμοκινητικών. Η αναπνοή, κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, εξαρτάται, σχεδόν, αποκλειστικά από το διάφραγμα. Η αδυναμία του διαφράγματος, που μπορεί να προκύψει λόγω νευρομυικών νοσημάτων, σημαίνει και την εμφάνιση σοβαρού υποαερισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Ο υποαερισμός με τη σειρά του προκαλεί την εμφάνιση αφυπνίσεων και, κατά συνέπεια, τον κατακερματισμό του ύπνου.⁽¹⁶⁷⁾ Μία φυσιολογική απάντηση στην απόφραξη των αεροφόρων οδών είναι η αύξηση της δραστηριότητας του διαφράγματος. Στα νευρομυικά νοσήματα, όμως, αυτή η αντιρροπιστική ικανότητα του διαφράγματος μειώνεται ή εξαφανίζεται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση άπνοιών κατά τον ύπνο.

Ορισμένες διαταραχές προκαλούν μικτή άπνοια, δηλαδή αποφρακτικού και κεντρικού τύπου.⁽¹⁶⁷⁾

Ο υποαερισμός που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου και σχετίζεται με την αδυναμία του διαφράγματος αποτελεί, συνήθως, την πρώτη εκδήλωση διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο.

Ορισμένα νευρομυικά νοσήματα σχετίζονται συχνά με διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο, όπως είναι η πλάγια μυατροφική

σκλήρυνση, η μυοτονική δυστροφία, οι μυικές δυστροφίες (για παράδειγμα του Duchenne) και η γενικευμένη μυασθένεια (myasthenia Gravis).⁽¹⁶⁸⁾ Η παρουσία αδυναμίας των μυών που νευρώνονται από τον προμήκη, ή η παρουσία αδυναμίας του διαφράγματος, με συμπτώματα δυσαρθρίας, δυσφαγίας ή ορθόπνοιας, θα πρέπει να εγείρει την υποψία διαταραχών στον ύπνο.⁽¹⁶⁸⁾

Οι περιφερικές πολυνευροπάθειες μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο, κυρίως, μέσω αδυναμίας των μυών του φαρυγγικού τοιχώματος ή αδυναμίας των αναπνευστικών μυών. Η διαβητική πολυνευροπάθεια είναι συχνή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ, όταν έχει επώδυνο χαρακτήρα, το άλγος μπορεί να διαταράξει τον ύπνο.⁽¹⁶⁹⁾ Οι μη επώδυνες πολυνευροπάθειες μπορούν, επίσης, να διαταράξουν τον ύπνο. Στο σύνδρομο Guillain-Barre, η συμμετοχή του φρενικού διαφράγματος προκαλεί αδυναμία του διαφράγματος και συχνά διαταραχές του ύπνου.⁽¹⁷⁰⁾

Η μυοτονική δυστροφία είναι μία αυτοσωμική κυρίαρχη κληρονομική διαταραχή των μυών. Προσβάλλει, κυρίως, τους περιφερικούς μύες, τους προμηκικούς, καθώς και τους αναπνευστικούς. Η υπνηλία, κατά τη διάρκεια της ημέρας, η απάθεια και οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο αποτελούν συχνά χαρακτηριστικά της μυικής δυστροφίας.⁽¹⁷¹⁾ Η διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο συνίσταται σε αποφρακτικές και κεντρικές άπνοιες.^(171,172)

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση είναι μία εκφυλιστική διαταραχή των φλοιών των νωτιαίων οδών και των κινητικών νευρώνων του στελέχους και του νωτιαίου μυελού. Η αδυναμία, αρχικά, είναι εστιακή, αλλά με την εξέλιξη της νόσου καθίσταται γενικευμένη στους περισσότερους ασθενείς. Η αδυναμία των αναπνευστικών μυών βοηθάει στη ανάπτυξη απνοιών κατά τον ύπνο, στον νυχτερινό υποαερισμό, στην υποξυγοναιμία, την υπερκαπνία και στον κατακερματισμό του ύπνου.⁽¹⁷³⁾

Η myasthenia Gravis είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα, στο οποίο επηρεάζονται οι νευρομυικοί διαβιβάστες μέσω των αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης και εμφανίζεται αδυναμία των γραμμωτών μυών του σώματος. Η αδυναμία των προμηκικών και

των αναπνευστικών μυών αυξάνει τον κίνδυνο διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο. Έχει αναφερθεί τόσο αποφρακτικός, όσο και κεντρικός τύπος απνοιών –υποπνοιών, καθώς και υποαερισμός, κυρίως, κατά τη διάρκεια του REM ύπνου.⁽¹⁷⁴⁾

Η μυική δυστροφία του Duchenne είναι μυοπάθεια που οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου της δυστροφίνης. Οι μύες των άκρων προσβάλλονται πιο γρήγορα, σε σχέση με τους αναπνευστικούς μύες. Οι φαρυγγικοί μύες δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα και αυτό συνιστά, κυρίως, την εμφάνιση κεντρικών, παρά αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο, ιδιαίτερα στο στάδιο REM. Οι αποφρακτικές άπνοιες είναι συχνότερες στα όψιμα στάδια της νόσου λόγω της αδυναμίας των αναπνευστικών μυών.⁽¹⁷⁵⁾ Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο συχνά προηγούνται της δύσπνοιας στην ηρεμία που εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της ημέρας οι ασθενείς αυτοί και σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση.⁽¹⁷⁶⁾

Η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου μπορεί να έχει μεγάλη επίδραση στην ποιότητα ζωής και στην επιβίωση των ασθενών με νευρομυικά νοσήματα. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, καθώς και η χρήση της συσκευής CPAP, έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την τραχειοστομία στην οποία υποβάλλονταν συχνά οι ασθενείς με νευρομυικά νοσήματα με σκοπό τον αερισμό τους.⁽¹⁷⁷⁾

9.ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα μίας ανισορροπίας μεταξύ των αντιοξειδωτικών μηχανισμών άμυνας και της παραγωγής των οξειδίων (oxidants), εννοώντας ότι, είτε μία μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα, ή/και υπερπαραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), οδηγούν σε μία κατάσταση οξειδωτικού στρες μέσω υπερπαραγωγής ελευθέρων ριζών στα κύτταρα.

Μολονότι οι ελεύθερες ρίζες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας, η υπερπαραγωγή τους μπορεί να βλάψει όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA, επηρεάζοντας έτσι πολλούς κυτταρικούς μηχανισμούς.

Οι ROS ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες.⁽¹⁷⁸⁾

- Στις ελεύθερες ρίζες, όπως η ρίζα υδροξυλίου
- Στα ιόντα, όπως το υποχλωριώδες ανιόν
- Στον συνδυασμό των ελευθέρων ριζών και ιόντων, όπως το ανιόν σουπεροξειδίου
- Στα μόρια, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου

Πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν τη σύνδεση του ΣΑΥ με το οξειδωτικό στρες. Οι Schulz και συνεργάτες, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2000, ανίχνευσαν αυξημένη παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου σε διεγερμένα ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα ασθενών με ΣΑΥ,⁽¹⁷⁹⁾ ενώ σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν αργότερα βρέθηκε ότι η παραγωγή υπεροξειδίου ήταν υψηλότερη σε μη διεγερμένα μονοκύτταρα ασθενών με ΣΑΥ, σε σύγκριση με εκείνων που δεν έπασχαν από το σύνδρομο.^(180,181)

Σύμφωνα με πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια βρέθηκε ότι το οξειδωτικό στρες συνδέεται με την υποξία.⁽¹⁸²⁾

Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας των ασθενών με ΣΑΥ έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οξειδωτικού στρες σε αυτούς τους ασθενείς.⁽¹⁸⁰⁾ Στους ασθενείς με ΣΑΥ, η αύξηση των ROS από την μία μεριά, και η μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα από την άλλη, βοηθά στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες.⁽¹⁸³⁾

Σε μία μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2011, βρέθηκε ότι ασθενείς με ΣΑΥ και οξειδωτικό στρες είχαν μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, ορμόνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων και παράγεται αποκλειστικά από λιπώδη ιστό.⁽¹⁸⁴⁾ Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ, είτε αυτοί παρουσίαζαν καρδιαγγειακά νοσήματα, είτε όχι, είχαν υψηλά επίπεδα οξείδωσης των λιπιδίων (lipid peroxidation).^(185,186)

Η αξιολόγηση της βλάβης που προκαλεί το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με ΣΑΥ είναι απαραίτητη, δεδομένου ότι οδηγεί, μέσω της παραγωγής μορίων, τα οποία προσκολλούνται στο ενδοθήλιο των κυττάρων, στην καταστροφή του ενδοθηλιακού τοιχώματος, κυρίως, των αγγείων.⁽¹⁸³⁾ Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης των αγγείων, με αποτέλεσμα την μειωμένη ροή αίματος στο αγγείο που έχει προσβληθεί.⁽¹⁸⁷⁾

Παρόλο που δεν είναι ακόμα εντελώς ξεκαθαρισμένες οι αιτίες που οδηγούν στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης, φαίνεται ότι διάφοροι παράγοντες, όπως το κάπνισμα, τα υψηλά επίπεδα LDL, τα χαμηλά επίπεδα HDL, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το άρρεν φύλλο, τα φλεγμονώδη νοσήματα, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή της. Το οξειδωτικό στρες, ως αποτέλεσμα των παραγόντων που αναφέρθηκαν, ευνοεί την βλάβη του ενδοθηλίου και την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης.⁽¹⁸⁸⁾

Το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με ΣΑΥ αποτελεί την αιτία μίας σειράς διαδικασιών που οδηγούν στην παραγωγή μορίων και προφλεγμονοδών κυτταροκινών, όπως το NO (Nitric Oxid) και το eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase), τα οποία οδηγούν στην καταστροφή του ενδοθηλιακού τοιχώματος και στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης.⁽¹⁸⁹⁾

Έχει καταδειχθεί, επίσης, ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα των ασθενών με ΣΑΥ συνδέεται με τον δείκτη απνοιών – υποπνοιών.⁽¹⁹⁰⁾ Σε

μία μελέτη του 2011, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα ασθενών με ΣΑΥ, πριν και μετά τον ύπνο, ήταν χαμηλότερη σε αυτούς που είχαν ΑΗΙ μεγαλύτερο από 30, σε σύγκριση με αυτούς που είχαν ΑΗΙ μικρότερο από 30.⁽¹⁹¹⁾

Η θεραπεία με CPAP φαίνεται να βελτιώνει τις διαταραχές που οδηγούν στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες στους ασθενείς με ΣΑΥ,^(185,186,189,190) απαιτούνται, όμως, περισσότερες μελέτες για την περαιτέρω κατανόηση του μηχανισμού δράσης της CPAP στο οξειδωτικό στρες.

10. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΩΝ – ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές που μπορεί να συνυπάρχουν με το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας. Έχει βρεθεί ότι οι άνδρες ασθενείς έχουν χαμηλές τιμές τεστοστερόνης, μελετήθηκε η πιθανή συσχέτιση του υποθυρεοειδισμού με το ΣΑΥ, ενώ σημαντική έρευνα έχει πραγματοποιηθεί για την συσχέτιση της παχυσαρκίας, του διαβήτη τύπου 2, της αντίστασης στην ινσουλίνη, του μεταβολικού συνδρόμου, των φυλετικών ορμονών και των διάφορων πρωτεϊνών, όπως είναι η Insulin like Growth Factor Binding Protein factor (IGFBP) με το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο.

Φαίνεται, επίσης, ότι το ΣΑΥ μπορεί να επηρεάσει έμμεσα τον μεταβολισμό και λόγω της μειωμένης διάρκειας και της κακής ποιότητας του ύπνου που συχνά αντιμετωπίζουν οι ασθενείς αυτοί.⁽¹⁹²⁾

10.1 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο, αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτης τύπου 2

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ΣΑΥ σχετίζεται ανεξάρτητα με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς και ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2.^(193,194)

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου συνδέουν τον διαβήτη τύπου 2 με τις διαταραχές στον ύπνο. Το ροχαλητό, επίσης, έχει φανεί ότι συνιστά παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη σε άτομα που ροχαλίζουν για διάστημα άνω των δέκα χρόνων.⁽¹⁹⁵⁾ Η μειωμένη διάρκεια του ύπνου είναι, πιθανόν, να αποτελεί, επίσης, παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη. Σε μία μελέτη των Mallon και συν., όπου μελετήθηκαν και μεσήλικες, χωρίς γνωστά προβλήματα διαταραχών στον ύπνο, βρέθηκε ότι, όσοι κοιμόντουσαν για διάστημα κάτω των πέντε ωρών ημερησίως, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη, σε σύγκριση με εκείνους των οποίων ο ύπνος τους διαρκούσε πάνω από πέντε ώρες.⁽¹⁹⁶⁾

Σε μία άλλη μελέτη των Nilsson και συν. βρέθηκε ότι η μειωμένη διάρκεια ύπνου και η ταχυκαρδία στην ηρεμία συνιστούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη,⁽¹⁹⁵⁾ ενώ άλλοι συγγραφείς σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Σουηδία δεν βρήκαν συσχέτιση της μειωμένης διάρκειας του ύπνου με τον διαβήτη, αλλά συσχέτιση της εμφάνισης διαβήτη με την παχυσαρκία.⁽¹⁹⁷⁾

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης διαβήτη σε ασθενείς με διαταραχές στον ύπνο είναι και η υποξαιμία. Η μελέτη “*The Sleep Heart Health Study*” κατέδειξε ότι η υποξαιμία, κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΥ, σχετίζεται με την ανάπτυξη διαβήτη και τη αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλλο, την περίμετρο μέσης και τον δείκτη μάζας σώματος.⁽¹⁹⁸⁾

Η μελέτη “*The Wisconsin Sleep Study*”, από την άλλη, κατέδειξε ότι το ΣΑΥ, ανεξάρτητα από την βαρύτητά του, αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2,⁽¹⁹⁹⁾ ενώ και άλλες, πλέον, μελέτες έρχονται να επιβεβαιώσουν την θετική συσχέτιση ανάμεσα στο ΣΑΥ και τον διαβήτη.^(200,201)

Όπως, ήδη, προαναφέρθηκε, το ΣΑΥ μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη.⁽²⁰²⁾ Ως “*αντίσταση στην ινσουλίνη*” ορίζεται η μεταβολική διαταραχή, όπου παρατηρείται ποσοτικά μειωμένη βιολογική απάντηση σε δεδομένη ποσότητα ινσουλίνης. Ο υπολογισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη γίνεται με τον Homeostatic Model Assessment (HOMA) και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1985 από τους Matthews και συνεργάτες.⁽²⁰³⁾

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Επειδή τα κύτταρα χρειάζονται γλυκόζη για την επιβίωσή τους, ο οργανισμός ενός ανθεκτικού στην ινσουλίνη ατόμου ισοσταθμίζει την έλλειψη, παράγοντας, επιπλέον, ποσότητες της ορμόνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκύπτει από τη δράση γενετικών και επίκτητων παραγόντων.⁽²⁰⁴⁾

Το σύνδρομο της αντίστασης στην ινσουλίνη αποτελεί ένα ευρύ κλινικό φάσμα που περιλαμβάνει την παχυσαρκία, τον διαβήτη, την ανοχή στην γλυκόζη και το μεταβολικό σύνδρομο. Πολλές μελέτες έχουν

δείξει την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΑΥ, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος των ασθενών που μελετήθηκαν.^(202, 205-208)

Η συσχέτιση του υπνο-απνοϊκού δείκτη με την αντίσταση στην ινσουλίνη δεν φαίνεται να είναι ακόμα ξεκάθαρη. Ενώ οι Punjabi και συνεργάτες βρήκαν ότι όσο αυξάνεται ο υπνο-απνοϊκός δείκτης, αυξάνεται και η αντίσταση στην ινσουλίνη,⁽²⁰⁹⁾ άλλοι συγγραφείς βρήκαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους, υπάρχει, όμως, θετική συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την παχυσαρκία.^(210, 211)

Στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ΣΑΥ βρέθηκε ότι η θεραπεία με CPAP μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης τους στο αίμα.⁽²¹²⁾ Οι Schahin και συνεργάτες, σε μελέτη τους το έτος 2008, διαπίστωσαν ότι υπάρχει βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ασθενών με ΣΑΥ που φορούσαν τη συσκευή CPAP για διάστημα πάνω από 2,9 έτη.⁽²¹³⁾ Μια ακόμη μελέτη που δημοσιεύτηκε την ίδια χρονιά αναφέρει ότι σε ασθενείς με ΣΑΥ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με CPAP για διάστημα 8 εβδομάδων, βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, μείωση της αρτηριακής πίεσης και μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκριτικά με τις τιμές που είχαν πριν την έναρξη της θεραπείας. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι η εκτιμώμενη επίπτωση της θεραπείας με CPAP, για διάστημα άνω των δέκα χρόνων, είναι η μείωση εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων από 18,8% σε 13,9%.⁽²¹⁴⁾

Τέλος, σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 στο *European Respiratory Journal* βρέθηκε ότι το ΣΑΥ σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ, με μεγαλύτερη συσχέτιση αυτή των ανδρών σε σύγκριση με εκείνη των γυναικών.⁽²¹⁵⁾

10.2 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι συχνό εύρημα στους ασθενείς με ΣΑΥ και αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου στους ενήλικες, καθώς και στα παιδιά.⁽²¹⁶⁻²¹⁹⁾ Όπως αναφέρεται σε μία ανασκόπηση του Bonsignore και συν.⁽²²⁰⁾ που δημοσιεύτηκε το 2012 στο *European Respiratory Journal*, η παχυσαρκία και το ΣΑΥ μοιράζονται μηχανισμούς, όπως το οξειδωτικό στρες,⁽²²¹⁾ η ενεργοποίηση των

μηχανισμών φλεγμονής⁽²²¹⁾ και η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας⁽²²²⁾ με ένα εν δυνάμει συνεργικό αποτέλεσμα, όταν συνυπάρχουν ταυτόχρονα. Μελέτες έχουν δείξει, επίσης, ότι τα λιποκύτταρα παχύσαρκων ποντικών εμφανίζουν υποξία.^(223,224)

Τα ευρήματα αυτά θέτουν την υποξία ως πιθανό μηχανισμό εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών στους ασθενείς με ΣΑΥ. Οι Reinke και συν⁽²²⁵⁾ σε μία μελέτη τους που δημοσιεύτηκε το 2011, μέτρησαν την P_{O_2} των ιστών διαφόρων οργάνων κατά τη διάρκεια διαλείπουσας υποξίας και βρήκαν ότι η P_{O_2} του σπλαχνικού ιστού ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την P_{O_2} που βρέθηκε στον μυϊκό ιστό και τον ιστό του ήπατος.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν κεντρική παχυσαρκία λόγω αύξησης της εναπόθεσης σπλαχνικού λίπους στην περιοχή της κοιλιάς.⁽²²⁶⁾ Η αύξηση του σπλαχνικού λίπους στους ασθενείς με ΣΑΥ κλινικά συνδέεται και με την αύξηση της περιμέτρου του τραχήλου λόγω αυξημένης εναπόθεσης του λιπώδους ιστού στην περιοχή αυτή.⁽²²⁷⁾ Έχει, φανεί, επίσης ότι στους άντρες η ποσότητα σπλαχνικού λίπους είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των γυναικών, γεγονός που μπορεί να συνδέεται με το ότι οι άντρες εμφανίζουν συχνότερα ΣΑΥ σε σχέση με τις γυναίκες.⁽²²⁸⁾

Ο λιπώδης ιστός χαρακτηρίζεται από σημαντικές ενδοκρινικές λειτουργίες, όπως είναι η έκκριση διαφόρων ορμονών, κυτταροκινών και πρωτεϊνών.⁽²²⁹⁾ Διαιρείται στον λευκό και στον καφεοειδή λιπώδη ιστό, με την εμφάνιση του πρώτου να κυριαρχεί στα παχύσαρκα άτομα.⁽²³⁰⁾ Η αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού στα παχύσαρκα άτομα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, αυξάνει την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, αθηροσκλήρωσης, ΣΑΥ και καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁽²³¹⁾

Η λεπτίνη είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη, παράγεται από τον λιπώδη ιστό και παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της όρεξης, της πείνας, του μεταβολισμού και της συμπεριφοράς μέσω του υποθαλάμου. Παρατηρείται υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη μάζας σώματος και στα επίπεδα της κυκλοφορούσας ορμόνης, με αποτέλεσμα αυτή να αυξάνεται στα παχύσαρκα άτομα.⁽²³²⁾

Μία ακόμη ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων είναι η αδιπονεκτίνη.⁽²³³⁾ Τα επίπεδα της ορμόνης συνδέονται με το ποσοστό σωματικού λίπους και έχει βρεθεί ότι στα παχύσαρκα άτομα τα επίπεδα της είναι χαμηλότερα σε σχέση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Τα μειωμένα κυκλοφορούντα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο αίμα έχει βρεθεί ότι συνδέονται με την παρουσία καρδιαγγειακών νοσημάτων, με την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας, διαβήτη τύπου 2, και με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη.⁽²³⁴⁾

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της λεπτίνης σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ είναι αυξημένα και δεν σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος των ασθενών αυτών,^(235,236) ενώ κάποιοι άλλοι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι ο ΑΗΙ δεν σχετίζεται με τα επίπεδα της λεπτίνης σε ασθενείς με ΣΑΥ.^(237,238) Τέλος, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι η λεπτίνη σχετίζεται με την παχυσαρκία, αλλά δεν σχετίζεται με το ΣΑΥ.^(239,240)

Όσο αφορά την αδιπονεκτίνη, βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με ΣΑΥ, σε σύγκριση με τα επίπεδά της σε άτομα που δεν έπασχαν από το σύνδρομο.⁽²⁴¹⁾ Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2008 στο *“American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism”*, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η υποξία που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΑΥ, κατά τη διάρκεια του ύπνου τους, ευθύνεται μερικώς για τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης.⁽²⁴²⁾ Ωστόσο, και για την αδιπονεκτίνη, υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν τα χαμηλά της επίπεδα με την παχυσαρκία και όχι με το ΣΑΥ.^(243,244) Σε μελέτη, δε, που δημοσιεύτηκε το 2011, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η κατανομή του λιπώδους ιστού στους ασθενείς με ΣΑΥ μπορεί να διαμορφώνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης που έχουν οι ασθενείς αυτοί κατά τη διάρκεια του ύπνου τους.⁽²⁴⁵⁾

Διασταυρούμενες επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες, καθώς και σε παιδιά, έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση της παχυσαρκίας με την διάρκεια του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η μειωμένη διάρκεια του ύπνου, καθώς και η κακή του ποιότητα, ευνοούν την εμφάνιση της παχυσαρκίας.^(246,247) Η

μειωμένη διάρκεια ύπνου μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα αύξησης του σωματικού βάρους, είτε γιατί αυξάνει την όρεξη, είτε γιατί μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.^(248,249)

Η απώλεια σωματικού βάρους των ασθενών με ΣΑΥ φαίνεται ότι σχετίζεται με αλλαγές στη βαρύτητα του συνδρόμου. Αναλυτικότερα, έχει φανεί ότι οι ασθενείς που χάνουν βάρος μειώνουν και τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών τους.^(250,251)

Σύμφωνα, μάλιστα, με δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 2009 και πραγματοποιήθηκαν σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς με ΣΑΥ,⁽²⁵²⁾ και σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ, αλλά χωρίς διαβήτη,⁽²⁵³⁾ βρέθηκε ότι στο μέτριο με σοβαρό ΣΑΥ η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση είναι αυτή που συνδυάζει τη χορήγηση συσκευής CPAP με δίαιτα για τη μείωση του βάρους.

Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι αλλαγές στον κερκαδικό ρυθμό των ατόμων μπορεί να παίξουν ρόλο στην εμφάνιση παχυσαρκίας, διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων, αντίστοιχα.⁽²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾

10.3 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και Μεταβολικό Σύνδρομο

Οι βασικές διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου είναι η παχυσαρκία, και, κυρίως, αυτή κεντρικού τύπου, η υπέρταση, η εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας και ο σακχαρώδης διαβήτης. Κοινός παρανομαστής των διαταραχών αυτών είναι η παρουσία αντίστασης των περιφερικών ιστών, και, κυρίως, του μυϊκού ιστού, στη δράση της ινσουλίνης. Υπάρχει, επίσης, μια σειρά διαταραχών που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο και είναι η υπερουριχαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος.

Όπως, ήδη, προαναφέρθηκε, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) ορίζει το ΜΣ σύμφωνα με την άμεση μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη,⁽³¹⁾ ενώ σύμφωνα με το Εθνικό Αμερικανικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για την Χολεστερολη (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel, NCEP ATP III) ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από μεταβολικό σύνδρομο όταν πληρούνται 3 από τα 5 κάτωθι διαγνωστικά κριτήρια:

1. Αυξημένη περίμετρος μέσης (≥ 102 cm στους άντρες, ≥ 88 cm στις γυναίκες)
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια (≥ 150 mg/dl)
3. Ελαττωμένη HDL (< 40 mg/dl στις γυναίκες, < 50 mg/dl στους άντρες)
4. Αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική ≥ 130 mmHg, ή διαστολική ≥ 85 mmHg)
5. Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (≥ 100 mg/dl)

Η σχέση μεταξύ της αυξημένης εναπόθεσης σπλαχνικού λίπους και του ΣΑΥ είναι, πλέον, γνωστή. Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2000 από τους Vgontzas και συν. βρέθηκε ότι η βασική διαφορά σε παχύσαρκους ασθενείς, με ή χωρίς ΣΑΥ, ήταν το μέγεθος εναπόθεσης σπλαχνικού λίπους στην περιοχή της κοιλιάς, το οποίο και ήταν αυξημένο στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ, σε σύγκριση με τους παχύσαρκους ασθενείς που δεν έπασχαν από το σύνδρομο.

Στην ίδια πάντα μελέτη βρέθηκε, επίσης, ότι η αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους, και όχι ο δείκτης μάζας σώματος, παρουσιάζει υψηλή συσχέτιση με τη βαρύτητα του ΣΑΥ, όπως αυτό εκφράζεται από τον ύπνο-απνοϊκό δείκτη.⁽²⁵⁷⁾

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους είναι το κύριο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι εξαιρετικά συχνό στους ασθενείς με ΣΑΥ και, σύμφωνα με μελέτες, η εμφάνισή του κυμαίνεται μεταξύ 50% και 80%. Αναλυτικότερα, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010, βρέθηκε ότι στην Ιαπωνία το 52% των ασθενών με ΣΑΥ εμφάνιζαν ταυτόχρονα και μεταβολικό σύνδρομο,⁽²⁵⁸⁾ ενώ σε δύο προγενέστερες μελέτες που έγιναν στην ίδια χώρα βρέθηκε ποσοστό 43%⁽²⁵⁹⁾ και 50%⁽²⁶⁰⁾ αντίστοιχα. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ισραήλ βρέθηκε ποσοστό 63%,⁽²⁶¹⁾ στην Ισπανία 51%,⁽²⁶²⁾ στις Ηνωμένες Πολιτείες 62%,⁽²⁶³⁾ ενώ τα υψηλότερα ποσοστά βρέθηκαν στις Ινδίες με 79%⁽²⁶⁴⁾ και στη Μεγάλη Βρετανία με 87%, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2004⁽²⁶⁵⁾ και 74% σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2006.⁽²⁶⁶⁾

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012, οι Bonsignore MR και συν.⁽²⁶⁷⁾ βρήκαν ότι ασθενείς που έπασχαν από σοβαρό ΣΑΥ

παρουσίαζαν συχνότερα μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν από ήπιο προς μέτριο ΣΑΥ. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τα δεδομένα προηγούμενων μελετών, όπου μελετήθηκαν ασθενείς με ΣΑΥ για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου⁽²⁶⁸⁾ και νοσογόνου παχυσαρκίας.⁽²⁶⁹⁾

Ο ανεξάρτητος ρόλος που μπορεί να παίζει το ΣΑΥ στις μεταβολικές διαταραχές δεν είναι ακόμα σαφής. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2013 και βασίστηκε πάνω σε πέντε ελεγχόμενες μελέτες σε μη διαβητικούς ασθενείς, αναφέρθηκε μικρή, αλλά σημαντική, επίδραση της θεραπείας με συσκευή CPAP στο μεταβολισμό,⁽²⁷⁰⁾ όμως τα αποτελέσματα αυτά χρειάζονται περαιτέρω επιβεβαίωση από μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες.

10.4 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και τεστοστερόνη στους άνδρες

Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης εξαρτώνται από τον ύπνο, φτάνοντας στα υψηλότερα επίπεδά της, κυρίως, τις τρεις πρώτες ώρες συνεχόμενου ύπνου, ενώ ο κατακερματισμός της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου εμποδίζει την αύξηση της.⁽²⁷¹⁾ Τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης σε υγιείς νεαρούς άνδρες, κατά τη διάρκεια του ύπνου, καθώς αντίστοιχα και τα μειωμένα επίπεδά της, όταν είναι ξύπνιοι, είναι σταθερά ευρήματα στο ίδιο άτομο και είναι ανεξάρτητα από το εάν κοιμήθηκαν κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, υπάρχουν όμως μεγάλες διαφορές από άτομο σε άτομο.⁽²⁷²⁾ Οι μεσήλικες άνδρες εκκρίνουν λιγότερη τεστοστερόνη τη νύχτα από ότι οι υγιείς νεαροί άνδρες.⁽²⁷³⁾ Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012, επιβεβαιώνεται η επίδραση που προκαλεί η στέρηση του ύπνου στη μείωση της τεστοστερόνης.⁽²⁷⁴⁾

Η επίδραση της στέρησης ύπνου στα επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να εξαρτάται και από την ηλικία. Σε πείραμα που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, βρέθηκε ότι, στα γηραιότερα, η στέρηση ύπνου προκαλούσε μεγαλύτερη μείωση της τεστοστερόνης, σε σχέση με αυτά που ήταν νεαρότερα σε ηλικία.⁽²⁷⁵⁾ Παρόλο που το ΣΑΥ φαίνεται να είναι από μόνο του αιτία που επηρεάζει την μειωμένη λειτουργία των γονάδων,⁽²⁷¹⁾ σε άλλο πείραμα που πραγματοποιήθηκε

πάλι σε ποντίκια, βρέθηκε ότι η χρόνια διαλείπουσα υποξία, στην οποία υποβλήθηκαν για διάστημα μεταξύ 8 έως 24 εβδομάδων, δεν επηρέαζε τα επίπεδα τεστοστερόνης τους,⁽²⁷⁶⁾ όμως δεν υπάρχουν, ακόμη, αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι το ίδιο ισχύει και για τους ανθρώπους.

Υπάρχουν, επίσης, στοιχεία που δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης των ασθενών με ΣΑΥ οφείλονται στην παχυσαρκία και όχι στο σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών.⁽²⁷⁷⁾

Σε μία αναδρομική μελέτη, που δημοσιεύτηκε το 2011, όπου συμμετείχαν 103 άντρες ασθενείς, παχύσαρκοι με ΣΑΥ, βρέθηκε ότι τα επίπεδα τεστοστερόνης τους σχετίζονταν με τον δείκτη μάζας σώματος, και όχι με την βαρύτητα του ΣΑΥ, όπως αυτή εκφράζεται από τον ΑΗΙ,⁽²⁷⁸⁾ στοιχεία τα οποία επιβεβαιώνονται και σε μία προγενέστερη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010.⁽²⁷⁹⁾

Άλλη μελέτη, όπου συμμετείχαν 1312 ασθενείς με ΣΑΥ, με μέση ηλικία τα 65 έτη, περίπου, και παρακολουθήθηκαν για 3,4 χρόνια, έδειξε ότι τα συνολικά επίπεδα της τεστοστερόνης τους σχετίζονταν με την ηλικία και τη διάρκεια του ύπνου, ενώ ήταν αντιστρόφως ανάλογα με τον ΑΗΙ.⁽²⁸⁰⁾ Τέλος, από παλαιότερες μελέτες, καταδεικνύεται ότι η θεραπεία με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης CPAP στους ασθενείς με ΣΑΥ δεν βελτιώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης τους.⁽²⁸¹⁻²⁸⁴⁾

Σε συνέχεια των ανωτέρω, επισημαίνεται η δράση δύο επιπλέον παραγόντων που σχετίζονται με την τεστοστερόνη, αυτή της δευδροεπιανδροστερόνης (DHEA), καθώς και αυτή της σφαιρίνης που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (SHBG). Η δευδροεπιανδροστερόνη συγκαταλέγεται στις στεροειδείς ορμόνες και παράγεται, κυρίως, στον φλοιό των επινεφριδίων. Η παραγωγή της γίνεται είτε ως ελεύθερη ορμόνη, είτε ως ένωση με μία θειϊκή ρίζα, οπότε και καλείται θειϊκή δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS). Σημαντική της ιδιότητα είναι να μετατρέπεται στις φυλετικές ορμόνες τεστοστερόνη και οιστραδιόλη κατά τη διάρκεια του καταβολισμού της στο ήπαρ, ενώ τα επίπεδά της μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Μία ακόμη σημαντική της ιδιότητα είναι να ανταγωνίζεται τη κορτιζόλη.⁽²⁸⁵⁾

Η σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (SHBG) είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και συνδέεται με την τεστοστερόνη με μεγάλη δεσμευτική ικανότητα, ενώ, αντίθετα, η δεσμευτική της ικανότητα για την οιστραδιόλη είναι χαμηλή. Μεταβολές της SHBG οδηγούν σε αντίστοιχες στις συγκεντρώσεις ανδρογόνων και οιστρογόνων. Αναλυτικότερα, έχει φανεί ότι η αύξηση της τεστοστερόνης οδηγεί σε ελάττωση της SHBG, ενώ αύξηση των οιστρογόνων αυξάνει τα επίπεδά της. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της SHBG είναι χαμηλά στα παχύσαρκα άτομα.⁽²⁸⁶⁾

10.5 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο και Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός είναι μια σχετικά κοινή ασθένεια παγκοσμίως. Αναφέρεται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες το 4,6% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει υποθυρεοειδισμό.⁽²⁸⁷⁾

Επίσης, ο υποθυρεοειδισμός έχει συνδεθεί με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο μέσω κάποιων μηχανισμών που περιλαμβάνουν: α) την εναπόθεση βλεννοπρωτεϊνών στους ανώτερους αεραγωγούς, προκαλώντας, έτσι, την απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών, β) λόγω νευροπάθειας προκαλούνται διαταραχές του ελέγχου των φαρυγγικών μυών και γ) έχει αναφερθεί ότι κάποιες φορές μπορεί να προκληθεί καταστολή του κέντρου της αναπνοής, όπου, ασθενής που έπασχε από μυξοίδημα, εμφάνισε επεισόδια.⁽²⁸⁹⁾

Ο Massumi RA και συν. το 1964 δημοσίευσαν για πρώτη φορά ένα περιστατικό απνοιών κατά την διάρκεια του ύπνου των ασθενών.⁽²⁹⁰⁾ Έκτοτε, ακολούθησαν αρκετές μελέτες βασιζόμενες στην συχνότητα εμφάνισης του υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς με ΣΑΥ.⁽²⁹¹⁻²⁹⁴⁾ Βρέθηκε, λοιπόν, ότι ο επιπολασμός του υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς με ΣΑΥ δεν διαφέρει από αυτή του γενικού πληθυσμού και κυμαίνεται από 0,7%-3,4%.^(290,294,295,296) Αυτή η στατιστική διαφορά οφείλεται στο ανώτατο όριο που καθορίζεται για την τιμή της TSH, οφείλεται στην ηλικία, καθώς και στο φύλο των ατόμων που μελετήθηκαν.

Από την άλλη, δεν υπάρχουν πολλά διαθέσιμα δεδομένα, όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης του ΣΑΥ σε ασθενείς που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό.

Εκτιμάται, περίπου, ότι το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 30%-80%.⁽²⁹⁷⁻²⁹⁹⁾ Σε μία μελέτη των Jha και συν., που δημοσιεύτηκε το 2006, και συμμετείχαν συνολικά 50 ασθενείς με πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, βρέθηκε ότι το 30% των ασθενών είχε AHI \geq 5.⁽³⁰⁰⁾

Όσον αφορά τη θεραπεία που θα πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς με ΣΑΥ και υποθυρεοειδισμό, έχει φανεί ότι η έναρξη της θεραπείας με CPAP δεν θα πρέπει να καθυστερεί. Η ανταπόκριση του ΣΑΥ στη λήψη θυροξίνης δεν είναι επαρκής.⁽³⁰¹⁾ Όσον, δε, αφορά την θεραπεία ασθενών με ΣΑΥ και υποθυρεοειδισμό έχει, ήδη, προταθεί η χρήση της συσκευής CPAP ταυτόχρονα με την χορήγηση θυροξίνης.⁽³⁰¹⁾ Η λήψη μόνο θυροξίνης δεν φαίνεται να βελτιώνει το ΣΑΥ σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό και, ιδιαίτερα, στους ηλικιωμένους και σε αυτούς που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα.⁽³⁰²⁾ Θα πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με θυροξίνη για την αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού, και όχι ως θεραπεία για το ΣΑΥ, και η έναρξη θεραπείας με CPAP δεν θα πρέπει να καθυστερεί.⁽³⁰²⁾

10.6 Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο, Αυξητική Ορμόνη (GH) και IGFBP-1 (Insulin like Growth Factor Binding Protein-1)

Η αυξητική ορμόνη (GH) εκκρίνεται από την υπόφυση, διεγείρει την αύξηση των οστών, των μυών, των ιστών και διευκολύνει την πρωτεϊοσύνθεση.

Η ακρομεγαλία είναι μία διαταραχή που οφείλεται σε υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης. Μελέτες έδειξαν ότι οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς που πάσχουν από ακρομεγαλία.⁽³⁰³⁾ Ο μηχανισμός με τον οποίο η ακρομεγαλία ευνοεί την ανάπτυξη απνοιών στον ύπνο δεν είναι σαφής, θεωρείται, όμως, ότι η μακρογλωσσία, που προκαλεί στένωση του φάρυγγα, θα μπορούσε να είναι η αιτία που προκαλεί και τις άπνοιες.⁽³⁰³⁾

Ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1, IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1), είναι πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ, με

σημαντική δράση όσον αφορά την ανάπτυξη των ιστών. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων IGF-1 και GH συνδέονται με ενεργό νόσο ακρομεγαλίας. Παρόλο που οι μελέτες δεν έχουν δείξει ότι η ενεργότητα της νόσου αυξάνει και την βαρύτητα του συνδρόμου απνοιών στον ύπνο, ασθενείς που πάσχουν από κεντρικές άπνοιες έχουν υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα IGF-1 και GH σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν αποφρακτικές άπνοιες.^(303,304)

Επιπλέον, η IGF-1 επιδρά στην ομοιοστάση της γλυκόζης μέσω της δράσης της στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ήδη, από παλαιότερες μελέτες, έχει φανεί ότι η ύπαρξη δυσλειτουργίας της IGF-1 στο μεταβολισμό της γλυκόζης συνδέεται με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη,^(305,306) όμως δεν είναι ακόμη γνωστό κατά πόσο η IGF-1 συνδέεται πάντα με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η IGF-1 κυκλοφορεί δεσμευμένη σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται IGF binding proteins (IGFBPs). Περίπου το 98% της IGF-1 κυκλοφορεί δεσμευμένο σε μία από τις συνολικά έξι IGF binding proteins.⁽³⁰⁷⁾ Έχει, μάλιστα, βρεθεί ότι τα επίπεδα της IGFBP-1 είναι αυξημένα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και σε ασθενείς που αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίθετα, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα της IGFBP-1 είναι μειωμένα.⁽³⁰⁸⁾ Τα επίπεδα της IGFBP-1 είναι, επίσης, μειωμένα και σε παχύσαρκα άτομα.⁽³⁰⁹⁾

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες που να αναφέρονται στα επίπεδα της IGFBP-1 των ασθενών με ΣΑΥ, σε μία εργασία που δημοσιεύτηκε το 2013, όπου μελετήθηκαν 111 ασθενείς με ΣΑΥ, βρέθηκε ότι η IGFBP-1 είναι μειωμένη.⁽³¹⁰⁾ Χρειάζονται, όμως, περαιτέρω μελέτες, έτσι ώστε να διαπιστωθεί ο ρόλος της IGFBP-1 στο ΣΑΥ.

11. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009 στο περιοδικό “*Sleep*”, βρέθηκε ότι το σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών συνδέεται με χρόνια φλεγμονή.⁽³²⁸⁾ Σε αυτή την ενότητα γίνεται μία αναφορά των δεικτών φλεγμονής και ειδικότερα της CRP, του ινωδογόνου και της φερριτίνης με το ΣΑΥ.

Έχει αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP (C-Reactive Proteine) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁽³¹¹⁾ Η παχυσαρκία, η υπερτριγλυκαιριδαίμια, τα μειωμένα επίπεδα της χοληστερόλης HDL (high density lipoprotein), η υπέρταση, καθώς και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, συνδέονται, επίσης, με αυξημένα επίπεδα CRP.⁽³¹²⁻³¹⁴⁾

Έχει φανεί ότι στα παχύσαρκα άτομα, που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, τα επίπεδα της CRP είναι αυξημένα, ενώ, αντίθετα, φαίνεται να μειώνονται, όταν βελτιώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με απώλεια βάρους.⁽³¹⁴⁾ Είναι, πλέον, γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με το ΣΑΥ, κυρίως, σε παχύσαρκους ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο.⁽³¹⁵⁾

Τα επίπεδα της CRP έχουν βρεθεί αυξημένα στους ασθενείς με ΣΑΥ, όμως, στις μελέτες που δημοσιεύτηκαν, οι ασθενείς με ΣΑΥ που συμμετείχαν ήταν όλοι παχύσαρκοι.^(316,317,318) Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να ξεκαθαριστεί εάν τα αυξημένα επίπεδα της CRP οφείλονται στη παχυσαρκία ή στο ΣΑΥ.

Ένας ακόμη δείκτης φλεγμονής που μελετήθηκε είναι το ινωδογόνο. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα αποτελούν έναν σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων.^(319,320,321) Είναι, επίσης, γνωστό ότι το ΣΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων.^(322,323) Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2000 βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα, τα οποία συνδέονται με την βαρύτητα του

συνδρόμου, όπως αυτό εκφράζεται από τον δείκτη απνοιών – υποπνοιών.⁽³²⁴⁾ Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου στους ασθενείς με ΣΑΥ συνδέονται με την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.⁽³²⁴⁾ Ήδη, από παλαιότερα, είχε βρεθεί ότι η θεραπεία με συσκευή CPAP φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα του κυκλοφορούντος ινωδογόνου στο πλάσμα των ασθενών με ΣΑΥ, οι οποίοι δεν έχουν εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ στους ασθενείς με ΣΑΥ και εγκεφαλικό η χρήση συσκευής CPAP μειώνει την εμφάνιση περαιτέρω επιπλοκών.⁽³²⁵⁾

Έχει βρεθεί, επίσης, ότι τα μειωμένα επίπεδα φερριτίνης που συνεπάγονται μειωμένα επίπεδα σιδήρου, συνδέονται με μία διαταραχή του ύπνου που ονομάζεται Restless Leg Syndrome (RLS).⁽³²⁶⁾ Επιπλέον, η φερριτίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης φλεγμονής. Τα επίπεδα φερριτίνης έχει βρεθεί πως είναι αυξημένα σε ασθενείς που εμφανίζουν Μεταβολικό Σύνδρομο.⁽³²⁷⁾ Οι ασθενείς με ΣΑΥ, επίσης, εμφανίζουν συχνά αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, ίσως γιατί το ΣΑΥ από μόνο του συνδέεται με χρόνια φλεγμονή,⁽³²⁸⁾ η οποία, κατ' επέκταση, θα μπορούσε να εξηγήσει και την αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης.

12. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΝΟΙΩΝ-ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ

Η θεραπεία του συνδρόμου της άπνοιας στον ύπνο αρχίζει με συντηρητικά μέτρα που συνιστανται σε απώλεια βάρους με δίαιτα και σε αποφυγή όλων των παραγόντων που μπορούν να χαλαρώσουν τον μυϊκό τόνο κατά τον ύπνο όπως είναι λ.χ. τα ηρεμιστικά και τα υπνωτικά φάρμακα, τα οινοπνευματώδη και βαριά γεύματα πριν από τον ύπνο.⁽³³⁰⁾

12.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστάται όταν προκύψει από την κλινική εξέταση στένωση των ανώτερων αεραγωγών από οποιαδήποτε αιτία. Σε αυτή την περίπτωση, αρχικά διερευνάται το αίτιο και στην συνέχεια, αν είναι δυνατόν, γίνεται η κατάλληλη θεραπεία. Η στένωση μπορεί να διορθώνεται χειρουργικά, όπως π.χ. στην περίπτωση υπερμεγέθων αμυγδαλών ή άλλων ανατομικών αιτιών. Ήδη, από παλαιότερα, έχουν δημοσιευτεί εργασίες που αναφέρονται σε επεμβάσεις που περιλαμβάνουν οστεοτομή και προώθηση της κάτω γνάθου,⁽³³¹⁾ μετακίνηση του υοειδούς οστού,⁽³³²⁾ ή εκτομή του οπισθίου τμήματος της γλώσσας.^(333,334)

Επίσης, σε περίπτωση απόφραξης της μύτης από ανατομικό κώλυμα, όπως είναι, για παράδειγμα, η σκωλίωση ρινικού διαφράγματος, οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και οι πολύποδες, συνιστάται διόρθωση. Όμως, σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1992, έχει δειχθεί ότι η αποκατάσταση της βατότητας της μύτης έχει μικρή επίδραση στη βελτίωση των απνοιών.⁽³³⁵⁾ Σε περίπτωση κωλύματος στη μύτη από αλλεργική ρινίτιδα ή στο φάρυγγα από μυξοίδημα ή ακρομεγαλία συνιστάται η διόρθωση της πρωτοπαθούς αιτίας.

Η φαρυγγοπλαστική (UPPP) προτάθηκε από τον Ikematsu το 1964 για τη θεραπεία του ροχαλητού⁽³³⁶⁾ και υιοθετήθηκε από τους Fujita και συν. το 1981 για τη θεραπεία του συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.⁽³³⁷⁾

Η επέμβαση συνίσταται σε εκτομή της σταφυλής και τμήματος της μαλθακής υπερώας, αμυγδαλεκτομή και αφαίρεση τμήματος του βλεννογόνου του φάρυγγα. Η επιτυχία της μεθόδου σε διάφορες σειρές ασθενών είναι, περίπου, 50% με κριτήριο θετικού αποτελέσματος την μείωση των απνοιών κατά 50% και οπωσδήποτε σε αριθμό κάτω των 20 ανά ώρα ύπνου.⁽³³⁷⁾ Παρά τη συχνή αποτυχία της μεθόδου, αναφέρεται υποκειμενική βελτίωση των ασθενών, ακόμα και σε περιπτώσεις όπου δεν ελαττώνονται οι άπνοιες. Η πολυυπνογραφική μελέτη, πριν και μετά την επέμβαση, είναι απαραίτητη για να ελεγχθεί το αποτέλεσμα. Έχει διαπιστωθεί, επίσης, ότι αξιοσημείωτος αριθμός ασθενών, οι οποίοι τους πρώτους μήνες, μετά την επέμβαση, θεωρήθηκαν ιαθέντες, επανεμφάνισε άπνοιες μετά την πάροδο 1-2 ετών, κατεβάζοντας το ποσοστό επιτυχίας κάτω από 40%⁽³³⁸⁾ Όμως η φαρυγγοπλαστική παρουσιάζει αρκετές επιπλοκές.⁽³³⁹⁾

Πολλοί ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχουν αυξημένους κινδύνους κατά την διάρκεια του χειρουργείου λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, παχυσαρκίας, υπέρτασης ή άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων. Λόγω της ανατομίας της περιοχής είναι συχνά δύσκολη η διασωλήνωση και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος μετεγχειρητικής ασφυξίας λόγω του μετεγχειρητικού οιδήματος και της κατασταλτικής δράσης των αναισθητικών στο μυϊκό τόνο. Για τους λόγους αυτούς συνιστάται παράλληλη προσωρινή τραχειοστομία ή μετεγχειρητική παρακολούθηση σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και καθυστερημένη αποσωλήνωση.⁽³⁴⁰⁾

Τέλος, η τραχειοστομία είναι 100% θεραπευτική, διότι η απόφραξη του φάρυγγα παρακάμπτεται τελείως, αλλά λόγω της μόνιμης παραμονής της και των συνοδών προβλημάτων, αποτελεί τελευταία λύση για βαριές, απειλούσες τη ζωή περιπτώσεις όπου οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει.

12.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε, κυρίως παλιότερα, πριν από την ανακάλυψη της συσκευής CPAP, με προτρυπτιλίνη,⁽³⁴¹⁾ με δροξυπρογεστερόνη,⁽³⁴²⁾ με ακεταζολαμίδη, με

αμινοφυλλίνη⁽³⁴³⁾ και οξυγόνο⁽³⁴⁴⁾ έχει μικρή θέση σήμερα. Πάντως, η κυρίαρχη θέση είναι ότι η φαρμακευτική αγωγή δεν έχει θέση στην ιδιοπαθή αποφρακτική άπνοια στον ύπνο.⁽³⁴⁵⁾

12.3 Ορθοδοντική αντιμετώπιση

Στην ορθοδοντική αντιμετώπιση χρησιμοποιούνται ορθοδοντικές συσκευές ή συσκευές που τραβούν τη γλώσσα προς τα εμπρός με σκοπό να διευρυνθεί ο φάρυγγας. Οι συσκευές αυτές χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ορθοδοντικές συσκευές που τραβούν την κάτω γνάθο προς τα εμπρός και διευρύνουν τον φάρυγγα. Η θεραπεία είναι μη επεμβατική και φαίνεται ότι λειτουργεί τουλάχιστον στις ήπιες περιπτώσεις άπνοιας.⁽³⁴⁶⁾

12.4 Θεραπεία συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς

Η συχνότερη θεραπεία σήμερα είναι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινική μάσκα (NASAL CPAP) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η μέθοδος στην αρχική της μορφή ανακοινώθηκε το 1981 από τους Sullivan και συν⁽³⁴⁷⁾ που χρησιμοποίησαν σταθερή θετική πίεση στα ρουθούνια πέντε (5) ασθενών με άπνοιες στον ύπνο. Με την πάροδο των ετών, και αφού επιβεβαιώθηκε η επιτυχία της μεθόδου, κατασκευάστηκαν πολλά είδη συσκευών συνεχούς θετικής πίεσης με ρινική μάσκα (NASAL CPAP) που συνεχώς βελτιώνονται.

Η μάσκα εφαρμόζεται αεροστεγώς στη μύτη κατά τη διάρκεια του ύπνου και συνδέεται με συσκευή που δημιουργεί συνεχή σταθερή θετική πίεση (CPAP). Η θετική αυτή πίεση μεταβιβάζεται από τη ρινική κοιλότητα στον φάρυγγα και τον κρατάει ανοικτό κατά τη διάρκεια του ύπνου. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η βατότητα των αεραγωγών και οι άπνοιες εξαφανίζονται.⁽³⁴⁸⁾ Η συσκευή έχει θεαματικά αποτελέσματα από τις πρώτες ημέρες της θεραπείας με εξάλειψη των άπνοιών, του ροχαλητού και της υπνηλίας και φθάνει στο μέγιστο της απόδοσής της μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας.

Παρά το ότι η χρήση της συσκευής δεν έχει μόνιμα αποτελέσματα, οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν μείωση του ροχαλητού και καλύτερο ύπνο, όταν δεν φορέσουν τη συσκευή κάποιο βράδυ, μετά από μερικές εβδομάδες θεραπείας, και τούτο πιθανόν να οφείλεται στη μείωση του οιδήματος του φάρυγγα που προκαλείται από το χρόνιο ροχαλητό. Η μακροχρόνια χρήση της συσκευής δεν δημιούργησε προβλήματα στην πνευμονική λειτουργία.⁽³⁴⁷⁾

Τέλος, η μακροπρόθεσμη βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας είναι πιο έκδηλη σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή υπέρταση. Στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, με την έναρξη της θεραπείας, εμφανίζεται ταχεία διούρηση και μείωση των περιφερικών οιδημάτων. Η αρτηριακή υπέρταση σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να θεραπευθεί, και σε άλλες να χρειαστεί λιγότερα φάρμακα, αλλά σε πολλές άλλες περιπτώσεις δεν βελτιώνεται. Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας βελτιώνεται και μάλιστα όσο βαρύτερη είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρείται.⁽³⁴⁹⁾

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

1.1 Σκοπός

Παρά το γεγονός ότι έχουν παρέλθει αρκετές δεκαετίες από τις πρώτες περιγραφές του συνδρόμου Pickwick και της μετέπειτα ονομασίας του σε “*σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο*” και έχουν εκπονηθεί πολλές μελέτες με αντικείμενο το ΣΑΥ, το θέμα αρκετών παθοφυσιολογικών παραμέτρων που σχετίζονται με το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο παραμένει ανοικτό.

Τα σωματομετρικά δεδομένα των ασθενών που εμφανίζουν ΣΑΥ φαίνεται, επίσης, να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου. Επιπλέον, δεν είναι ακόμη σαφές εάν κάποια νοσήματα, όπως ο υποθυρεοειδισμός, εμφανίζονται συχνότερα στους ασθενείς με ΣΑΥ.

Επίσης, παρά το γεγονός ότι το ΣΑΥ συνυπάρχει συχνά με την παχυσαρκία, καθώς, επίσης, και το γεγονός ότι πολλοί παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν ταυτόχρονα και μεταβολικό σύνδρομο, κάποιες από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που εμφανίζονται στους ασθενείς με ΣΑΥ, συχνά, συγχέονται με την παχυσαρκία ή το μεταβολικό σύνδρομο, έτσι ώστε να μην είναι σαφές εάν οι αλλαγές αυτές οφείλονται στο ΣΑΥ, ανεξαρτήτως της παχυσαρκίας ή του μεταβολικού συνδρόμου.

Για τους ανωτέρω λόγους, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

- 1) η διερεύνηση της συσχέτισης της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με τα σωματομετρικά δεδομένα: περίμετρος τραχήλου, περίμετρος ισχίου, περίμετρος κοιλίας, περίμετρος μηρού,
- 2) η διερεύνηση της επίπτωσης του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υπνική άπνοια,
- 3) η μελέτη των επιπέδων του ουρικού οξέως σε ασθενείς με υπνική άπνοια,

4) η διερεύνηση του ρόλου του συνδρόμου απνοιών-υποπνοιών, ποικίλης βαρύτητας, όπως αυτή εκφράζεται από την σχέση του ύπνου-απνοϊκού δείκτη και της παχυσαρκίας, σύμφωνα με τις παρακάτω παραμέτρους:

- Επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης
- Επίπεδα IGFBP-1
- Αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR)
- Επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες

5) η διερεύνηση της συσχέτισης του συνδρόμου απνοιών-υποπνοιών και του μεταβολικού συνδρόμου, σύμφωνα με τις παρακάτω παραμέτρους:

- Δείκτες φλεγμονής: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ινωδογόνο, φερριτίνη
- Χοληστερόλη, HDL, τριγλυκερίδια
- Επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης
- Επίπεδα IGFBP-1
- Αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR)
- Επίπεδα τεστοστερόνης, θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόλης (DHEAS) και φυλοσυνδετικής σφαιρίνης (SHBG).

1.2 Δείγμα ασθενών

Στην έρευνα συμμετείχαν, αρχικά, 143 ασθενείς, εκ των οποίων αποκλείστηκαν οι 12, καθότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής.

Οι υπόλοιποι, παραμένοντες στην έρευνα, 131 ασθενείς (110 άνδρες, 21 γυναίκες) προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο της Πνευμονολογικής και Ενδοκρινολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ), παρουσιάζοντας ενδεικτικά συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Κριτήρια επιλογής των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν: η λήψη ιστορικού, σχετικού με τον ύπνο, και η αυξημένη πιθανότητα να πάσχουν από ΣΑΥ, άτομα που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία με CPAP, ηλικίας από 30-70 έτη. Από την έρευνα αποκλείστηκαν ασθενείς με ρευματοειδείς παθήσεις, κακοήθη νοσήματα, νοσήματα θυρεοειδούς αδένα, πρόσφατο καρδιαγγειακό ή εγκεφαλικό επεισόδιο, ακρομεγαλία, ασθενείς που ελάμβαναν συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ήταν σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης.

1.3 Ερευνητική μέθοδος

Στους ασθενείς που επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής λήψη ατομικού ιατρικού ιστορικού και καταγραφή της λήψης ή μη φαρμακευτικών σκευασμάτων. Πραγματοποιήθηκε, εκ νέου, λεπτομερής λήψη του ιστορικού τους, όσον αφορά τον ύπνο, και οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν την κλίμακα “*Erworth*” (Παράρτημα).

Στη συνέχεια, ακολούθησαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, μετρήθηκε, δηλαδή, το βάρος, το ύψος, η περίμετρος τραχήλου, η περίμετρος ισχίου, η περίμετρος κοιλίας, η περίμετρος μηρού και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI). Ο BMI ή Quetelet Index, όπως αλλιώς ονομάζεται, υπολογίζεται βάση του παρακάτω τύπου: $BMI = \text{βάρος (σε kg)} / \text{ύψος (σε m)}$.

Ανάλογα με τον BMI έχει καθιερωθεί ο παρακάτω πίνακας εκτίμησης του βάρους του ατόμου:

Πίνακας εκτίμησης βάρους ανάλογα με τον BMI

| ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ | BMI kg/m ² |
|-------------------|-----------------------|
| Ελλιποβαρές άτομο | <18.5 |
| Φυσιολογικό άτομο | 18.5-24.9 |
| Υπέρβαρο άτομο | 25-29.9 |
| Παχύσαρκο άτομο | >30 |

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πλήρη μελέτη ύπνου από τις 10:30 μμ έως τις 6:30 πμ στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής κλινικής του ΠΓΝΙ. Η μελέτη περιελάμβανε:

- καταγραφή ροχαλητού,
- καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος,
- καταγραφή ηλεκτρομυογραφήματος,
- καταγραφή ηλεκτροοφθαλμογραφήματος,
- καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος,
- μέτρηση κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο,
- καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας με ειδικές ελαστικές ζώνες που τέθηκαν στο θώρακα και στην κοιλιά,
- καταγραφή ηλεκτρομυογραφήματος κάτω άκρων για καταγραφή κινήσεων των ποδιών,
- καταγραφή ροής αέρα σε μύτη-στόμα με την τοποθέτηση ειδικών καθετήρων και τέλος
- καταγραφή της θέσης σώματος.

Στην συνέχεια, η μελέτη περιελάμβανε την λήψη περιφερικού αίματος, η οποία και πραγματοποιούνταν το επόμενο πρωί, μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ύπνου, και εφόσον ο εξεταζόμενος ήταν σε νηστεία τις τελευταίες 10-12 ώρες. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε:

- Γενική αίματος
- Ινωδογόνο
- Βιοχημικές εξετάσεις (γλυκόζη, ουρία, ουρικό οξύ, κρεατινίνη, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-γλουταμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση, φερριτίνη, φυλοσυνδετική σφαιρίνη, θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη, ινσουλίνη)
- Ορμονολογικές εξετάσεις (ολική τριωδοθυρωνίνη, ελεύθερη θυροξίνη, θυρεοειδότροπος ορμόνη, τεστοστερόνη)
- CRP
- Λεπτίνη, Αδιπονεκτίνη
- IGFBP-1

Από τα δείγματα που συλλέχτηκαν, εκείνα που προορίζονταν για τη μέτρηση της λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και IGFBP-1, φυγοκεντρήθηκαν άμεσα και φυλάχτηκαν σε βαθιά κατάψυξη, έως την επεξεργασία τους με την μέθοδο ELISA στο Εργαστήριο Βιοχημείας (Τομέας Υγείας του Παιδιού) του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Από τους 131 ασθενείς, μόνο στους 111 (95 άντρες) έγινε μέτρηση της λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και IGFBP-1 λόγω έλλειψης των ειδικών μέσων που ήταν απαραίτητα για την επεξεργασία των 131 δειγμάτων.

Τα υπόλοιπα δείγματα στάλθηκαν και αναλύθηκαν αμέσως μετά τη λήψη τους στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΠΓΝΙ.

Το ίδιο πρωί πραγματοποιήθηκε και η λήψη αρτηριακού αίματος και ανάλυσης αερίων με αναλυτή ABL 700, Radioneter, Copenhagen.

Σε όλους τους εξεταζόμενους έγινε υπολογισμός για τη συνύπαρξη ή μη μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια του ATP III και υπολογισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη βάση του τύπου $HOMA-IR = \text{glucose} \times \text{insulin} / 450$, όπου η γλυκόζη μετρήθηκε σε mg/dl και η ινσουλίνη σε $\mu U/ml$.

Τέλος, όλοι οι συμμετέχοντες στην έρευνα υποβλήθηκαν σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής που περιελάμβανε σπιρομέτρηση, καμπύλη ροής-όγκων και διάχυση. Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής της Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΠΓΝΙ με μηχάνημα Jaeger Master Screen Difussion.

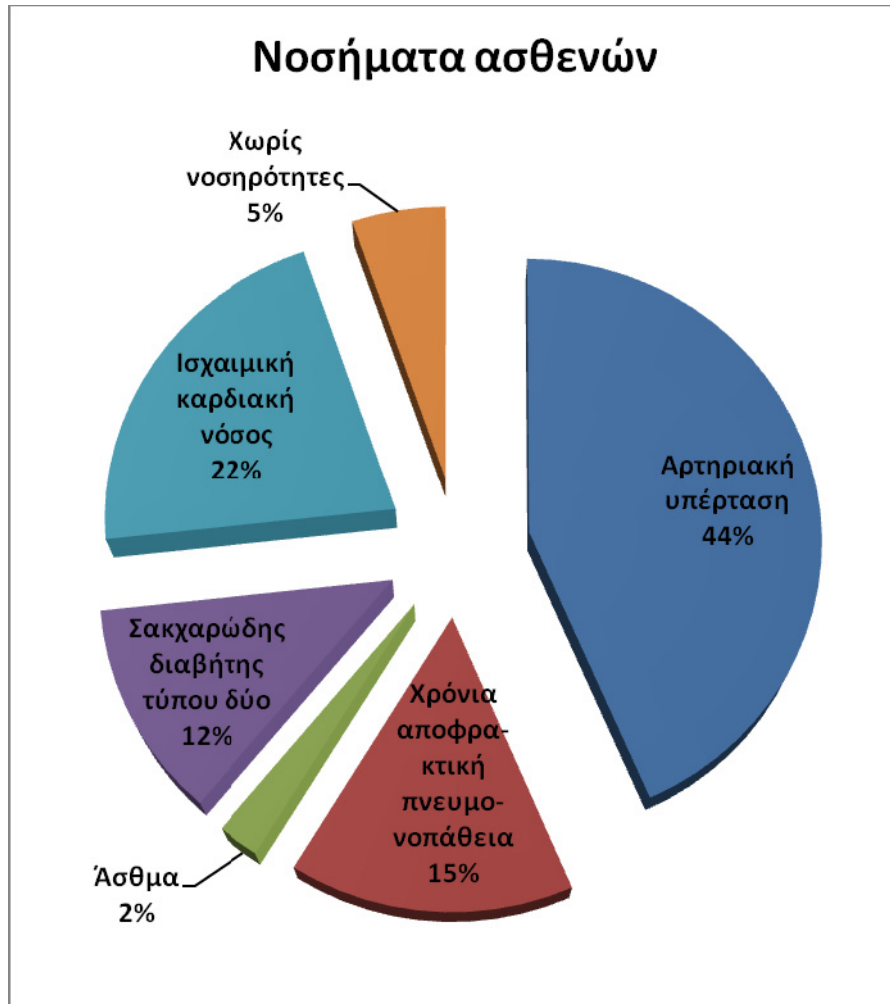
1.4 Χαρακτηριστικά ασθενών

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 131 ασθενείς εκ των οποίων 110 άνδρες (83,97%) και 21 γυναίκες (16,03%). Μέσος όρος ηλικίας 55.4 ± 12.4 , μέσος δείκτης μάζας σώματος $34.3 \pm 11.2 \text{ kg/m}^2$ και μέσος δείκτης απνοιών-υποπνοιών AHI 44.7 ± 26.3 .

Από τους 131 ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 57 (43.51%) έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση, οι 20 (15.26%) έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, 3 (2.3%) από άσθμα, 16 (12.21%) από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και 28 (21.37%) ασθενείς

έπασχαν από ισχαιμική καρδιακή νόσο. Επίσης, κατά την ένταξή τους στην έρευνα, οι 42 (32%) ήταν καπνιστές, οι 57 (43.52%) ήταν πρώην καπνιστές, ενώ οι 32 (24.47%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ.

Στο **Σχήμα 1** που ακολουθεί φαίνονται τα συνοδά νοσήματα των συμμετεχόντων στην έρευνα.



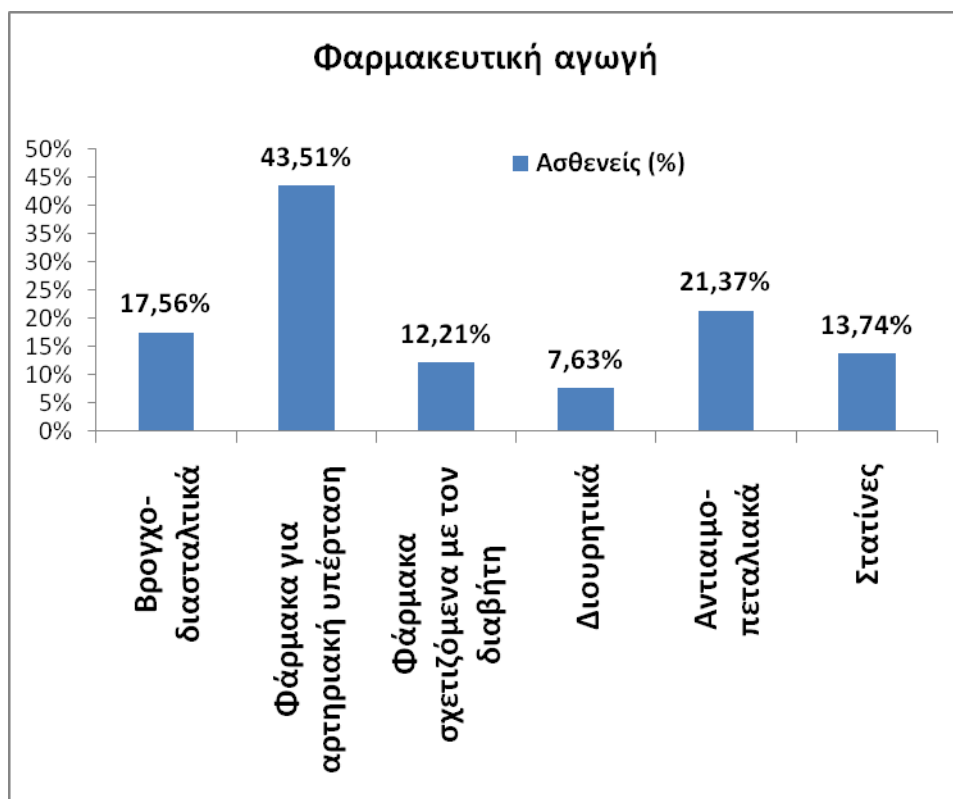
Σχήμα 1. Συνοδά νοσήματα

Η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν αποτυπώνεται στον παρακάτω πίνακα και στο **Σχήμα 2**

Πίνακας φαρμακευτικής αγωγής

| Φαρμακευτική αγωγή | Ασθενείς (%) |
|--------------------------------|--------------|
| Βρογχοδιασταλτικά | 17.56 |
| Φάρμακα για αρτηριακή υπέρταση | 43.51 |

| | |
|------------------------------------|-------|
| Φάρμακα σχετιζόμενα με τον διαβήτη | 12.21 |
| Διουρητικά | 7.63 |
| Αντιαιμοπεταλιακά | 21.37 |
| Στατίνες | 13.74 |



Σχήμα 2. Φαρμακευτική αγωγή

Από τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, οι 12 (9.17%) από τους 131 ασθενείς είχαν αποφρακτικό πρότυπο στη σπιρομέτρηση, οι 9 (6.87%) παρουσίαζαν περιοριστικό πρότυπο, ενώ 20 (15.26%) είχαν μειωμένη διαχυτική ικανότητα. Οι υπόλοιποι 90 (68.70%) συμμετέχοντες είχαν φυσιολογική σπιρομέτρηση και διάχυση.

Τέλος, από τους 131 ασθενείς, οι 75 (57.25%) παρουσίαζαν μεταβολικό σύνδρομο (σύμφωνα με τα κριτήρια του ATP III) και οι 56 (42.75%) όχι.

Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις των συμμετεχόντων στη μελέτη, ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής και τα αποτελέσματα των αερίων αίματος φαίνονται αναλυτικά στους Πίνακες 1, 2 και 3 του Παραρτήματος της παρούσας εργασίας.

1.5 Μελέτη Ύπνου

Η πολυυπνογραφία είναι μία από τις μεγαλύτερες ιατρικές εξετάσεις σε όγκο συλλεγόμενων πληροφοριών. Μελετά την δραστηριότητα πολλών συστημάτων, ώστε να καταδειχθεί πιθανή διαταραχή κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι συμμετέχοντες στην έρευνα υποβλήθηκαν σε πολυυπνογραφία με τη χρήση καταγραφικού συστήματος ALICE 4. Αναλυτικότερα, για την καταγραφή του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) τοποθετήθηκαν στο κρανίο του εξεταζόμενου δύο ωτιαίες (M_1-M_2), δύο κεντρικές (C_3-C_4), δύο ινιακές (O_1-O_2) και δύο μετωπιαίες (F_3-F_4) απαγωγές, όπως ορίζει το σύστημα 10-20. Για την καταγραφή του ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ) τοποθετήθηκαν δύο ηλεκτρόδια εκατέρωθεν των οφθαλμών. Το ένα αριστερά, 1 εκατοστό κάτωθεν και έξω του αριστερού έξω κανθού και το άλλο δεξιά, 1 εκατοστό άνωθεν και έξω του δεξιού έξω κανθού.

Η καταγραφή του ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) του υπογενειδίου μυός έγινε με την τοποθέτηση τριών ηλεκτροδίων. Το πρώτο τοποθετήθηκε στη μέση γραμμή, 1 εκατοστό πιο κάτω από το κατώτερο σημείο της κάτω γνάθου, στο υπογένειο. Το δεύτερο τοποθετήθηκε 2 εκατοστά πίσω και δεξιά από τη μέση γραμμή και το τρίτο ηλεκτρόδιο, 2 εκατοστά πίσω και αριστερά από τη μέση γραμμή. Τα δύο ηλεκτρόδια που χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) τοποθετήθηκαν, το πρώτο δεξιά παραστερνικά στο δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα και το δεύτερο αριστερά στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, στο ύψος του έκτου μεσοπλεύριου διαστήματος.

Η καταγραφή των αναπνευστικών παραμέτρων έγινε με την τοποθέτηση ενός αισθητήρα που κατέγραφε την ροή του αναπνεόμενου αέρα (thermistor για τις άπνοιες και nasal canula για τις υπόπνοιες και τα RERA's), με την τοποθέτηση δύο ελαστικών ζωνών-αισθητήρων που τοποθετήθηκαν στον θώρακα και στην κοιλιακή χώρα και κατέγραφαν τις αναπνευστικές κινήσεις και την τοποθέτηση παλμικού οξύμετρου στο δάχτυλο του χεριού για την καταγραφή των διακυμάνσεων του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.

Για την καταγραφή της ροής του αέρα χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί αισθητήρες θερμοκρασίας (θερμίστορες, thermistors), οι οποίοι ανιχνεύουν τις μεταβολές της θερμοκρασίας μεταξύ εισπνοής και εκπνοής και, κατά συνέπεια, την ροή αέρος από τη μύτη και το στόμα. Το ροχαλητό καταγράφηκε με την χρήση ειδικού αισθητήρα-μικροφώνου που τοποθετήθηκε στην τραχηλική χώρα.

Η πολυυπνογραφία ολοκληρώθηκε με την τοποθέτηση 2 ηλεκτροδίων, ένα κατά μήκος του πρόσθιου κνημιαίου μυ κάθε ποδιού, για την καταγραφή ηλεκτρομυογραφήματος των κάτω ακρων. Η καταγραφή της θέσης σώματος πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια κάμερας που ήταν τοποθετημένη στο δωμάτιο του εξεταζόμενου.

Το κρεβάτι, στο οποίο πραγματοποιήθηκε η έρευνα, βρισκόταν σε μονόκλινο δωμάτιο, ενώ ξεχωριστό δωμάτιο ήταν διαθέσιμο για το καταγραφικό μηχάνημα και το προσωπικό.

Τα αποτελέσματα των ερευνών πραγματοποιήθηκαν από εξειδικευμένο προσωπικό. Αναλυτικότερα, στα αποτελέσματα των μελετών μας ο ύπνος διαχωρίστηκε σε δύο στάδια, τον NREM και τον REM ύπνο, αντίστοιχα, σύμφωνα με το εγχειρίδιο των Rechtschaffen και Kales, ενώ ο περαιτέρω διαχωρισμός του NREM ύπνου σε τρία στάδια (1,2,3) βασίστηκε στο νέο εγχειρίδιο της AASM⁽⁴³⁾ (The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Event-Rules, Terminology and Technical Specification) που εκδόθηκε το 2007. Η σταδιοποίηση του ύπνου βασίστηκε σε πληροφορίες που λήφθηκαν από το ΗΕΓ, το ΗΜΓ και το ΗΟΓ.

Η σταδιοποίηση έγινε ανά χρονικό διάστημα καταγραφής 30 sec, που ονομάζεται *εποχή*. Το στάδιο χαρακτηρίζεται *ανά εποχή*, ενώ όταν παρατηρούνταν δύο ή περισσότερα στάδια σε μία *εποχή*, αυτή χαρακτηριζόταν από το στάδιο που κυριαρχούσε χρονικά.

Η ταξινόμηση της ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με βάση τον παρακάτω πίνακα.

| Κύματα ΗΕΓ | Χαρακτηριστικά των κυμάτων |
|-------------------|--|
| Alpha | Συχνότητα 8-13 Hz. Εμφανίζεται στην εγρήγορση, όταν το άτομο είναι ήρεμο με κλειστά μάτια. |

| | |
|--------------|--|
| Beta | Συχνότητα 13-35 Hz. Εμφανίζεται στη εγρήγορση, όταν το άτομο είναι με ανοιχτά μάτια. |
| Theta | Συχνότητα 3-7 Hz. Εμφανίζεται σε όλα τα στάδια. Συνηθέστερη δραστηριότητα του ύπνου. |
| Delta | Συχνότητα μικρότερη των 2 Hz. Συνήθως παρατηρείται στο στάδιο 3. |

Στους πίνακες που ακολουθούν περιγράφονται τα χαρακτηριστικά κάθε σταδίου, έτσι όπως χρησιμοποιήθηκαν για τα αποτελέσματα της σταδιοποίησης των μελετών μας, βάση του νέου εγχειριδίου της AASM.

1. Εγρήγορση

| | |
|-----|---|
| HEΓ | Ρυθμός Alpha όταν τα μάτια είναι κλειστά ή ρυθμός Beta όταν τα μάτια είναι ανοιχτά. |
| HOΓ | Ακούσιες βραδείες ή εκούσιες ταχείες οφθαλμικές κινήσεις διάρκειας μικρότερης των 0,5 sec. |
| HΜΓ | Αυξημένος μυϊκός τόνος σε σχέση με τα υπόλοιπα στάδια του ύπνου. |

Μία *εποχή* ορίζεται ως “εγρήγορση”, όταν στο περισσότερο από το 50% αυτής υπάρχει ρυθμός Alpha ή Beta.

2. Στάδιο 1

Μεταβατικό στάδιο ύπνου.

| | |
|-----|--|
| HEΓ | A) Στους εξεταζόμενους που παράγουν ρυθμό Alpha παρατηρείται αντικατάσταση αυτού από ρυθμό Theta B) Στους εξεταζόμενους που δεν παράγουν ρυθμό Alpha , η διάκριση μεταξύ εγρήγορσης και Σταδίου 1 γίνεται βάση των παρακάτω ευρημάτων: |
|-----|--|

| | |
|-----|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Εμφάνιση υψηλών, οξύαιχμων κυμάτων (vertex waves) • Δραστηριότητα εύρους 4-7 Hz με ελάττωση της συχνότητας κατά 1 Hz ή και περισσότερο σε σχέση με την εγρήγορση. |
| ΗΟΓ | Βραδείες κινήσεις των ματιών. |
| ΗΜΓ | Μυικός τόνος σχετικά αυξημένος, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με την εγρήγορση. |

3. Στάδιο 2

| | |
|-----|--|
| ΗΕΓ | <ul style="list-style-type: none"> • Εμφάνιση υπνικών ατράκτων (sleep spindles) • Εμφάνιση συμπλεγμάτων K (K complex) • Ρυθμός Theta |
| ΗΟΓ | Δεν παρατηρούνται βραδείες κινήσεις των ματιών, όμως μπορεί να επιμένουν σε μερικούς ανθρώπους. |
| ΗΜΓ | Το υπογένειο ΗΜΓ παρουσιάζει ευμετάβλητο εύρος, όμως είναι χαμηλότερο σε σχέση με την εγρήγορση. |

Στο **Στάδιο 2** ισχύει ο κανόνας των τριών λεπτών, δηλαδή, τα συμπλέγματα K και οι άτρακτοι ύπνου είναι ενδεικτικά του Σταδίου 2, αλλά η παρουσία τους δεν είναι απαραίτητη σε κάθε εποχή. Όμως, εάν ένα σύμπλεγμα K ή μία άτρακτος δεν εμφανισθεί μέσα σε διάστημα τριών λεπτών από το προηγούμενο σύμπλεγμα K ή άτρακτο, τότε το διάστημα αυτό χαρακτηρίζεται ως **Στάδιο 1**.

4. Στάδιο 3

| | |
|-----|--|
| HEΓ | Εμφάνιση βραδέων κυμάτων (δραστηριότητα Delta). Σε μερικές περιπτώσεις εμφανίζονται υπνικές άτρακτοι ή συμπλέγματα K (σε ποσοστό άνω του 20%), τα οποία πρέπει να διαφοροποιούνται από τα Delta κύματα. |
| HOΓ | Κατά κανόνα, δεν παρατηρούνται βραδείες κινήσεις των ματιών, όμως ενδέχεται να εμφανίζονται σε μερικούς ανθρώπους. |
| HΜΓ | Ο μυϊκός τόνος στο υπογενείδιο εμφανίζει τονική δραστηριότητα με πολύ χαμηλό ύψος. |

5. Ύπνος REM

| | |
|-----|---|
| HEΓ | <ul style="list-style-type: none">• Κυματομορφές χαμηλού ύψους και μεικτής συχνότητας που μοιάζουν με το Στάδιο 1.• Δεν είναι συνήθη τα οξύαιχμα κύματα.• Μπορεί να εμφανιστούν κύματα A, 1-2 Hz χαμηλότερα απ' ότι στην εγρήγορση.• Πριονωτά κύματα συχνότητας 2-6 Hz είναι ενδεικτικά του ύπνου REM, αλλά δεν είναι πάντοτε παρόντα. |
| HOΓ | Εμφάνιση επεισοδίων ταχέων κινήσεων των οφθαλμών διάρκειας, συνήθως, μικρότερης των 0,5sec. |
| HΜΓ | Ο μυϊκός τόνος στο υπογενείδιο είναι χαμηλότερος σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα στάδια ύπνου. |

Κυρίως, στην πρώτη περίοδο του REM ύπνου, είναι δυνατόν να ανευρίσκονται, μεταξύ των *εποχών*, συμπλέγματα K ή άτρακτοι. Όταν εμφανίζεται στο ΗΕΓ ένα σύμπλεγμα K ή άτρακτος, για να χαρακτηριστεί ως REM η *εποχή*, θα πρέπει οι προηγούμενες ή οι επόμενες *εποχές* να μην παρουσιάζουν συμπλέγματα K ή ατράκτους.

6. Αφύπνιση (Arousal)

Ως αφύπνιση χαρακτηρίζεται η κινητική ή η μυική δραστηριότητα που αλλοιώνει το ΗΕΓ για περισσότερο από το 50% μιας *εποχής* και δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί το στάδιο του ύπνου.

Η βαθμολόγηση των arousals, κατά την διάρκεια του ύπνου, γίνεται όταν υπάρχει αιφνίδια μεταβολή της συχνότητας του ΗΕΓ, η οποία περιλαμβάνει: alpha, theta ή και συχνότητες μεγαλύτερες των 16Hz, όχι, όμως, spindles, διάρκειας, τουλάχιστον, τριών (3) δευτερολέπτων και εφόσον προηγείται, τουλάχιστον, δέκα (10) δευτερόλεπτα ύπνος πριν την μεταβολή. Κατά την διάρκεια του REM ύπνου, η βαθμολόγηση των arousals απαιτεί ταυτόχρονη αύξηση του υπογενειδίου μυογραφήματος, διάρκειας, τουλάχιστον, ενός (1) δευτερολέπτου.

Τέλος ο δείκτης απνοιών –υποπνοιών, μεγαλύτερος του 5, θεωρήθηκε παθολογικός.

1.6 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με περιγραφική στατιστική για τις ποσοτικές μεταβλητές (π.χ. ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, δείκτης απνοιών-υποπνοιών). Η κανονικότητα των κατανομών των μεταβλητών ελέγχθηκε με το Kolmogorov-Smirnov test.

Για τις συγκρίσεις, μεταξύ των ομάδων, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική μέθοδος Student t-test και χ^2 .

Πιθανές συσχετίσεις ανιχνεύθηκαν με τη γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (simple linear regression analysis) και με την πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης (multiple regression analysis).

Σημαντικές διαφορές και συσχετίσεις θεωρήθηκαν εκείνες στατιστικά, στις οποίες η τιμή του p ήταν μικρότερη από 0,05. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 20, Chicago, IL, USA).

2.Αποτελέσματα

2.1 Συσχέτιση της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με τα σωματομετρικά δεδομένα.

Στην παρούσα έρευνα αναζητήθηκαν οι συσχετίσεις των σωματομετρικών δεδομένων των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται από τον υπνο-απνοϊκό δείκτη. Τα σωματομετρικά δεδομένα που υπολογίστηκαν είναι τα ακόλουθα:

- BMI (μέση τιμή $34,3 \pm 1,2$)
- Περίμετρος τραχήλου (μέση τιμή $44,95 \pm 4,53$)
- Περίμετρος ισχίου (μέση τιμή $118,09 \pm 14,43$)
- Περίμετρος κοιλίας (μέση τιμή $119,79 \pm 17,15$)
- Περίμετρος μηρού (μέση τιμή $55,71 \pm 7,74$)

Στους ανωτέρω ασθενείς μετρήθηκαν το βάρος τους σε kg και το ύψος τους σε cm. Η περίμετρος του μηρού μετρήθηκε στο δεξιό μηρό, δέκα εκατοστά από τον άνω πόλο της επιγονατίδας, η περίμετρος της κοιλίας μετρήθηκε στο ύψος του ομφαλού και η περίμετρος ισχίου μετρήθηκε σε επίπεδο πρόσθιας λαγόνιας άκανθας. Οι μετρήσεις υπολογίστηκαν σε cm.

Στον πίνακα που ακολουθεί αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής ανάλυσης:

Συσχέτιση του AHI με τον BMI, την περίμετρο τραχήλου, την περίμετρο ισχίου, την περίμετρο κοιλίας και την περίμετρο μηρού.

| | R ² | P |
|---------------------|----------------|--------|
| BMI | 0,055 | 0,006 |
| Περίμετρος τραχήλου | 0,106 | 0,0001 |
| Περίμετρος ισχίου | 0,06 | 0,004 |
| Περίμετρος κοιλίας | 0,071 | 0,002 |
| Περίμετρος μηρού | 0,062 | 0,003 |

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, ώστε να καθοριστούν οι μεταβλητές που είναι ανεξάρτητα συσχετιζόμενες με τον AHI. Η πολλαπλή ανάλυση κατέδειξε ότι, από όλες τις παραμέτρους, ο AHI συνδέεται ανεξάρτητα μόνο με την περίμετρο του τραχήλου.

Ο AHI συσχετίζεται με τον BMI, την περίμετρο του τραχήλου, την περίμετρο του ισχίου, την περίμετρο του μηρού και την περίμετρο της κοιλίας. Από όλους τους παραπάνω συσχετισμούς, η περίμετρος του τραχήλου είναι ο κύριος καθοριστικός παράγων για το μέγεθος του υπνο-απνοϊκού δείκτη.

2.2 Επίπτωση του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υπνική άπνοια

Στην παρούσα έρευνα αναζητήθηκε η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς με ΣΑΥ. Μετρήθηκαν οι ορμόνες T3, FT4, TSH. Από το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, κανείς δεν είχε γνωστό ιστορικό υποθυρεοειδισμού, ούτε προέκυψε υποψία από πιθανά συμπτώματα ή από τη φυσική εξέταση.

T3: Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική τιμή ($0,96 \pm 0,14$, με φυσιολογικές τιμές $0,5 \pm 1,4$ ng/ml)

FT4: Σε 14 ασθενείς βρέθηκε αυξημένη τιμή ($2,33 \pm 3,0$, με φυσιολογικές τιμές $0,7 \pm 1,85$ ng/ml)

TSH: Σε 10 ασθενείς (7%) η τιμή της TSH ήταν αυξημένη (μεγαλύτερη από 2,5), ενώ στους υπόλοιπους ήταν φυσιολογική ($4,8 \pm 4,5$, με φυσιολογικές τιμές 0,5-4,8 μ IU/ml)

Η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υπνική άπνοια είναι χαμηλή. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός βρέθηκε σε ποσοστό 7%, το οποίο δεν διαφέρει από αυτό του γενικού πληθυσμού, που ανέρχεται, περίπου, σε 4-10%. Ως εκ τούτου, και παρά το γεγονός ότι ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται ότι συμβάλει στην παθογένεια της υπνικής άπνοιας, δεν προκύπτει ανάγκη μέτρησης των ορμονών του θυρεοειδούς σε όλους τους πάσχοντες από υπνική άπνοια, εάν δεν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού.

2.3 Υπερουριχαιμία σε άνδρες και γυναίκες με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνποιας

Από τους 131 συνολικά συμμετέχοντες, όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα του ουρικού οξέως, για την μελέτη των επιπέδων του ουρικού οξέως μελετήθηκαν 44 ασθενείς (28 άνδρες-16 γυναίκες).

Από τους 44 ασθενείς, οι 22 είχαν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέως, ενώ οι υπόλοιποι είχαν φυσιολογικά. Από τους 109 ασθενείς, με τα φυσιολογικά επίπεδα ουρικού οξέως, επιλέχτηκαν τυχαία 22 ασθενείς, ώστε να αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου (control).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αποτυπώνονται αναλυτικότερα στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας με τα χαρακτηριστικά των ασθενών

| | |
|---|--|
| Σύνολο ασθενών | 44 |
| Σύνολο ανδρών | 28 |
| Σύνολο γυναικών | 16 |
| Μέσος όρος ηλικίας | 57,0 ± 12,6 |
| Μέσος όρος δείκτη μάζας σώματος (BMI) | 38,7 ± 8,0 kg/m ² |
| Μέσος όρος δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI) | 44,8 ± 30,2 |
| Μέση τιμή ουρικού οξέως στους άνδρες | 7,4 ± 2,0 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 3,4-7,0) |
| Μέση τιμή ουρικού οξέως στις γυναίκες | 5,6 ± 1,4 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 2,4-6,0) |
| Μέσος κορεσμός αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης (S _a O ₂) | 92,7 ± 4,0 |
| Μέση συστολική πίεση | 165 ± 28 mmHg |
| Μέση διαστολική πίεση | 101 ± 13 mmHg |

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην ομάδα με το φυσιολογικό ουρικό οξύ και στην ομάδα με το αυξημένο ουρικό οξύ.

Ο μέσος όρος ουρικού οξέως των 22 ασθενών, με την αυξημένη τιμή ουρικού οξέως, ήταν $8,9 \pm 1,0$ mg/dl στους άνδρες και $6,7 \pm 0,7$ mg/dl στις γυναίκες. Στην ομάδα με αυξημένο ουρικό οξύ, στην πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, το ουρικό οξύ σχετίζεται ανεξάρτητα από το άρρεν φύλλο ($R^2 : 0,589$) και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης ($R^2: 0,110$). Στην ομάδα, δε, με φυσιολογικό ουρικό οξύ, η μεταβλητότητα του ουρικού οξέως συσχετιζόταν ανεξάρτητα από το άρρεν φύλλο ($R^2 : 0,248$).

Τα επίπεδα του ουρικού οξέως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δικής μας έρευνας, είναι ανεξάρτητα από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών και επηρεάζονται από το άρρεν φύλλο και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στην ομάδα με αυξημένο ουρικό οξύ.

2.4 Ο ρόλος της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της παχυσαρκίας στα επίπεδα αδιπονεκτίνης, λεπτίνης, IGFBP-1 και στην αντίσταση της ινσουλίνης (HOMA-IR)

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκαν 111 ασθενείς με ΣΑΥ (95 άνδρες και 6 γυναίκες) με μέση ηλικία $55,0 \pm 3,2$ έτη, μέσο δείκτη μάζας σώματος $36,6 \pm 7,3$ kg/m². Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών.

Πίνακας ασθενών με βάση τον AHI

| | 1^η Ομάδα | 2^η Ομάδα |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|
| | AHI < 20 | AHI > 20 |
| Αριθμός ασθενών | 33 | 71 |
| Μη- παχύσαρκοι | 15 | 19 |
| Παχύσαρκοι | 18 | 52 |

1. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν:

- αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ($p=0,009$)
- αυξημένα επίπεδα IGFBP-1 ($p=0,009$)
- μειωμένα επίπεδα HOMA-IR ($p=0,03$)
σε σχέση με τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας.

2. Οι μη-παχύσαρκοι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν:

- μειωμένα επίπεδα λεπτίνης ($p=0,02$)
- αυξημένα επίπεδα IGFBP-1 ($p=0,01$)
σε σχέση με τους παχύσαρκους ασθενείς της ίδιας ομάδας.

3. Στη δεύτερη ομάδα, οι μη-παχύσαρκοι ασθενείς είχαν:

- Μειωμένα επίπεδα λεπτίνης ($p=0,008$)
σε σχέση με τους παχύσαρκους ασθενείς της ίδιας ομάδας.

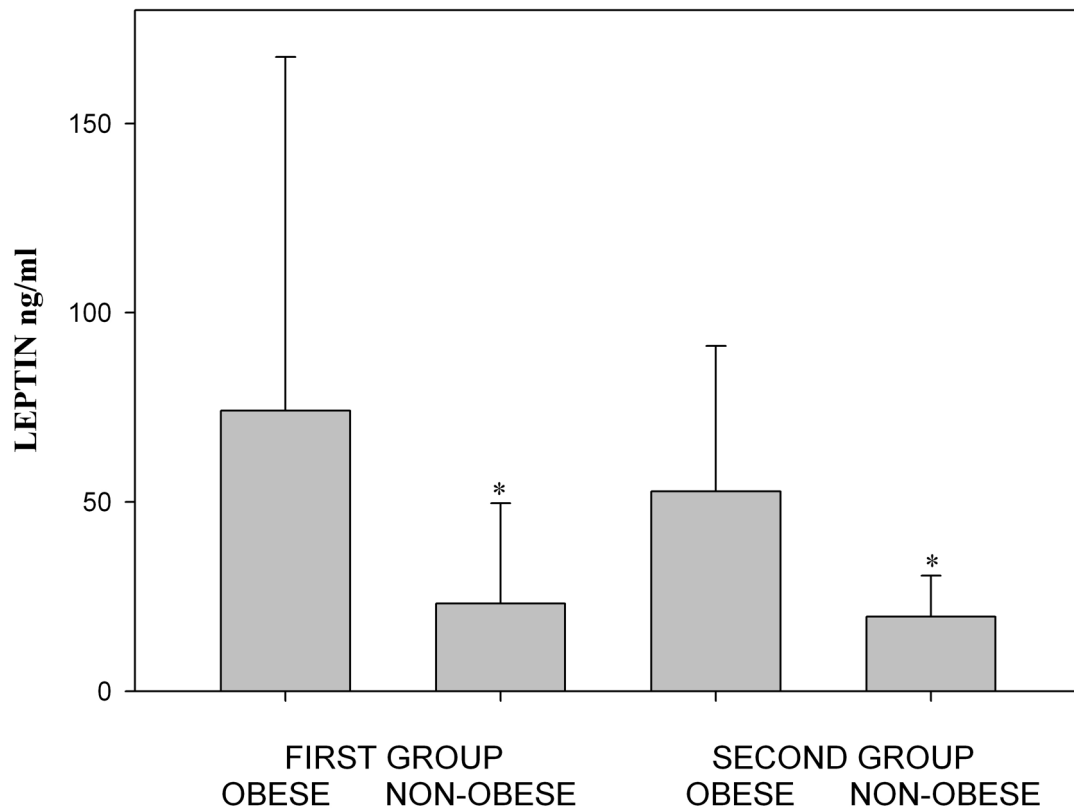
Ανάμεσα στους μη-παχύσαρκους ασθενείς των δύο ομάδων φάνηκε ότι μόνο η IGFBP-1 ήταν διαφορετική ($p < 0,001$). Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αδιπνονεκτικής, παχυσαρκίας και ΣΑΥ.

Φαίνεται, λοιπόν, πως η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και μειωμένα επίπεδα IGFBP-1, ενώ το ΣΑΥ σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα IGFBP-1. Η λεπτίνη ήταν μειωμένη στους μη παχύσαρκους ασθενείς και των δύο ομάδων, ενώ τα επίπεδά της φαίνεται να είναι αυξημένα στους ασθενείς με ηπιότερο ΣΑΥ (όπως αυτό εκφράζεται από τον AHI), χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

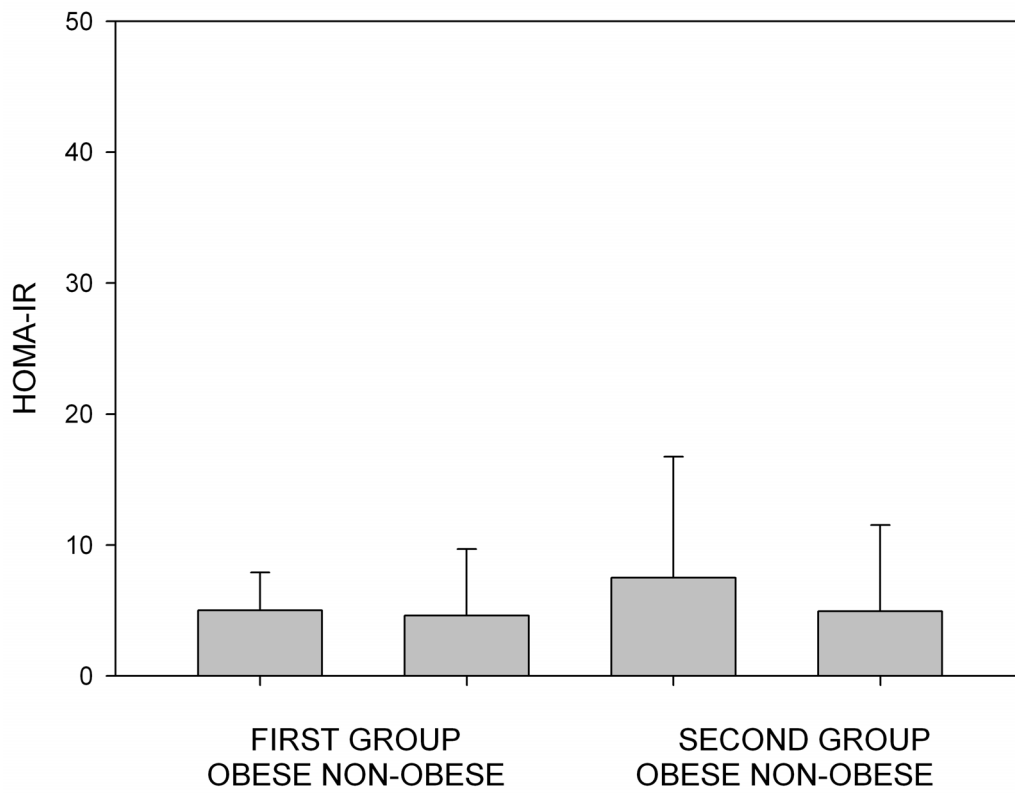
Η αντίσταση στην ινσουλίνη (έτσι όπως υπολογίστηκε από τον δείκτη HOMA-IR) φαίνεται να είναι μειωμένη στους ασθενείς που παρουσιάζουν ηπιότερο ΣΑΥ (όπως αυτό εκφράζεται από τον AHI), σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν βαρύτερο ΣΑΥ, χωρίς, όμως, να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Επιπροσθέτως, σε καμία από τις δύο ομάδες δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση του δείκτη HOMA-IR με την παχυσαρκία.

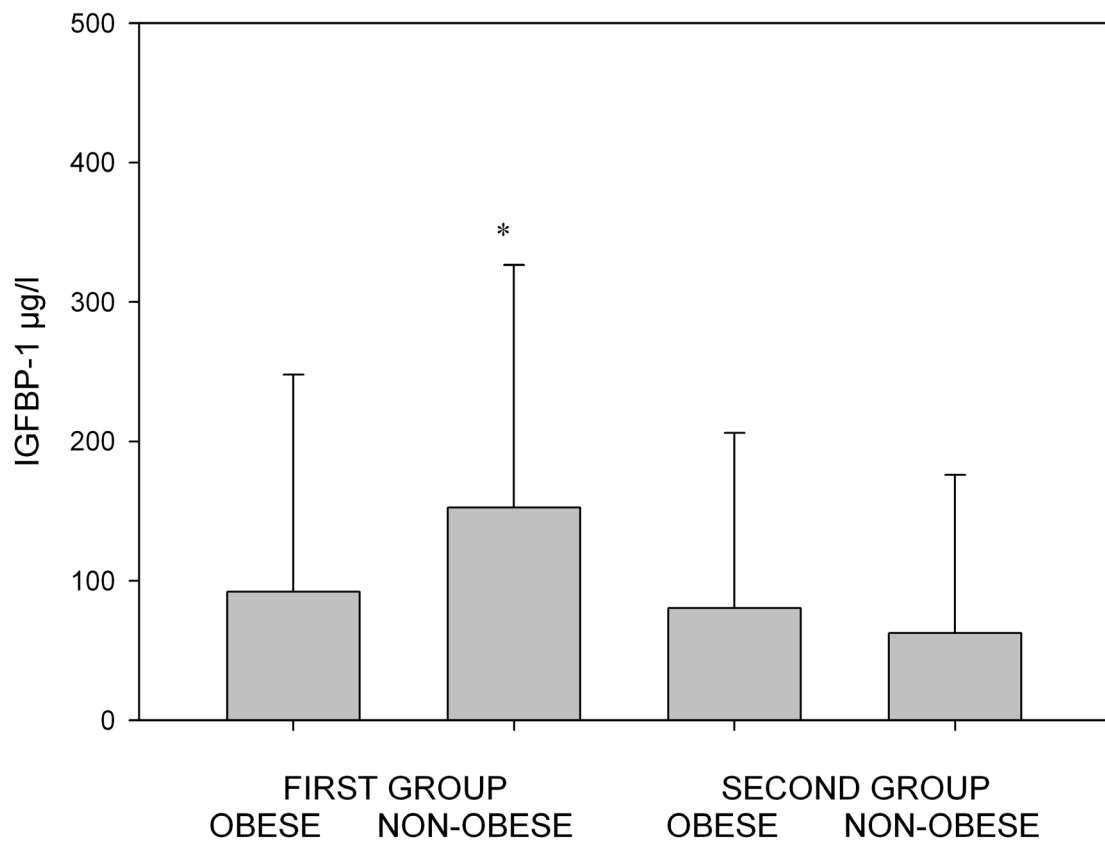
Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται οι συσχετίσεις μεταξύ των δύο ομάδων με την λεπτίνη, τον HOMA-IR και τον IGFBP-1.



Σχήμα 1. Συσχέτιση της λεπτίνης με τους ασθενείς των δύο ομάδων



Σχήμα 2. Συσχέτιση του HOMA-IR με τους ασθενείς των δύο ομάδων



Σχήμα 3. Συσχέτιση του IGFBP-1 με τους ασθενείς των δύο ομάδων

2.5 Ο ρόλος της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της παχυσαρκίας στα επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες

Από τους 110 άνδρες ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 17 (15,45%) βρέθηκαν με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης.

Για να μελετήσουμε τον ρόλο του ΣΑΥ και της παχυσαρκίας στα επίπεδα τεστοστερόνης των ασθενών με ΣΑΥ, συμπεριελάβαμε συνολικά 34 ασθενείς, 17 ασθενείς με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, καθώς και τυχαίο δείγμα 17 ασθενών (από τους 110) με φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου (control).

Στον παράκάτω πίνακα αποτυπώνονται τα χαρακτηριστικά των 34 συμμετεχόντων στην έρευνα:

Πίνακας με τα χαρακτηριστικά των ασθενών

| | |
|--|-------------------------------|
| Μέσος όρος δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI) | 40,9 ± 26,1 |
| Μέσος όρος ηλικίας | 58,6 ± 12,1 |
| Μέσος όρος δείκτη μάζας σώματος (BMI) | 38,9 ± 7,5 kg/ m ² |
| Μέση τιμή τεστοστερόνης στους 34 συμμετέχοντες | 3,0 ± 1,7 ng/ml |
| Μέση τιμή τεστοστερόνης στους 17 συμμετέχοντες (μειωμένα επίπεδα) | 1,7 ± 0,8 ng/ml |
| Μέση τιμή τεστοστερόνης στους 17 συμμετέχοντες (φυσιολογικά επίπεδα) | 4,4 ± 1,4 ng/ml |

Στην απλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, τα επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (R^2 : 0.290; p :0.01). Αντιθέτως, από τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, η ηλικία και ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών δεν σχετίζονται με τα επίπεδα τεστοστερόνης.

2.6 Συσχέτιση του συνδρόμου απνοιών-υποπνοιών και του μεταβολικού συνδρόμου με τις παρακάτω παραμέτρους: α) δείκτες φλεγμονής, β) χοληστερόλη, HDL, τριγλυκερίδια γ) τεστοστερόνη, DHEAS, SHBG, δ) αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR) ε) λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, IGFBP-1

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες:

- Ομάδα ασθενών με ΣΑΥ και μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ)
- Ομάδα ασθενών με ΣΑΥ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο

A) Ως δείκτες φλεγμονής μετρήθηκαν οι :

- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη,
- το ινωδογόνο και
- η φερριτίνη.

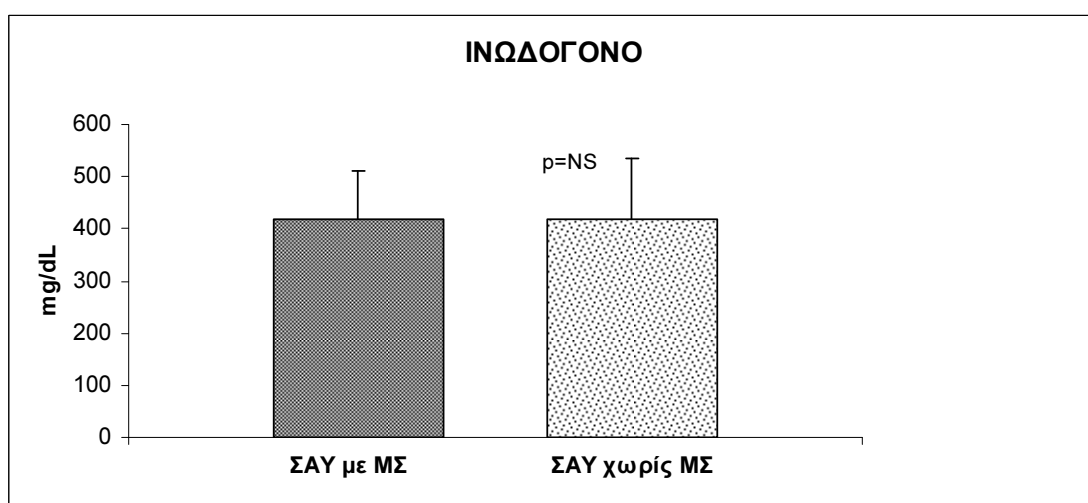
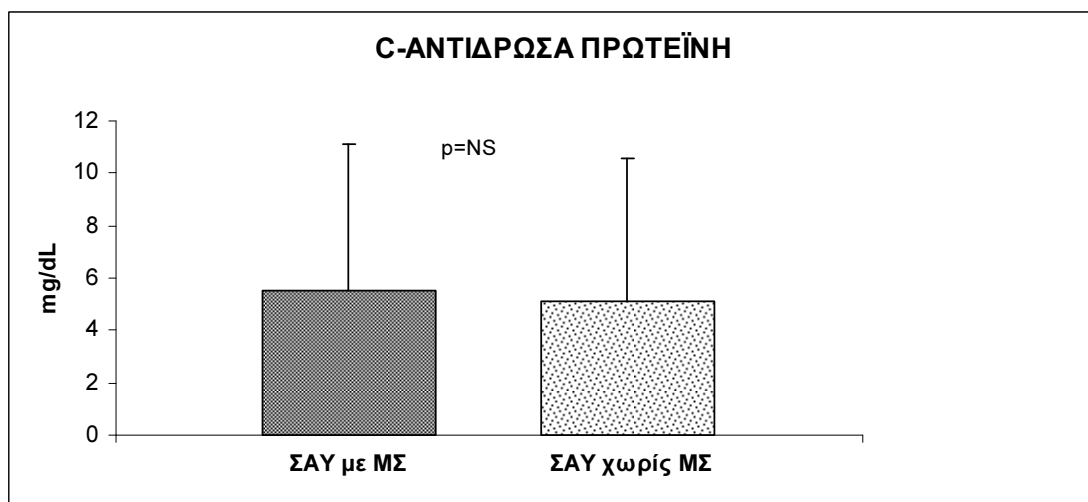
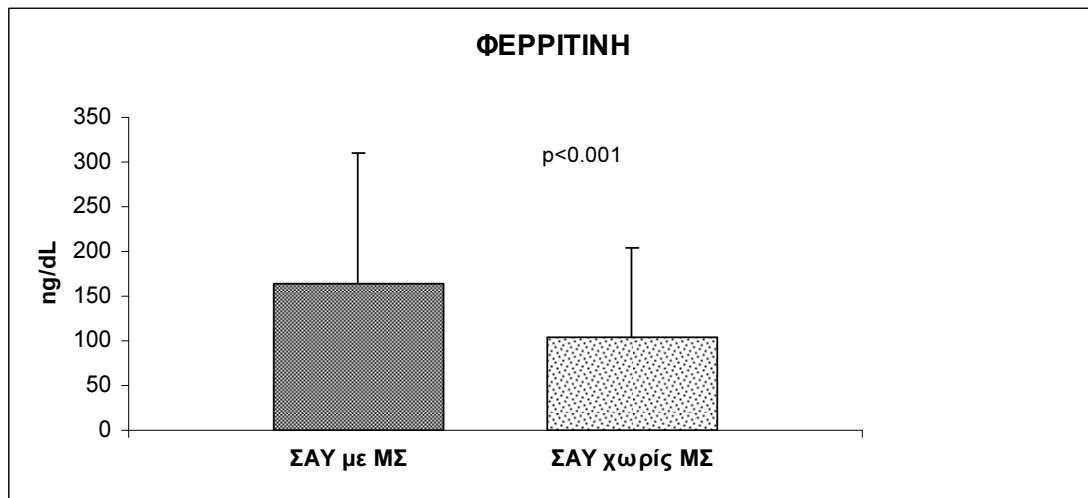
Τα αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2.6.A.

| | Ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ | Ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ |
|--|-------------------------------|---------------------------------|
| C-αντιδρώσα πρωτεΐνη mg/dl (φυσιολογικές τιμές 0-6 mg/dl) | 5,5 ± 5,6 | 5,1 ± 5,5 |
| Ινωδογόνο (φυσιολογικές τιμές 200-400 mg/dl) | 418,6 ± 91,7 | 417,9 ± 116,3 |
| Φερριτίνη ng/dl (φυσιολογικές τιμές 30-230 ng/ml) | 164,0 ± 146,9 | 105,8 ± 98,6 |

Οι δείκτες φλεγμονής στους ασθενείς με ΣΑΥ είναι αυξημένοι, ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ή μη μεταβολικού συνδρόμου. Η φερριτίνη, όμως, ($p < 0,01$) αυξάνεται περισσότερο στους ασθενείς με ΣΑΥ και μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν μόνο ΣΑΥ.

Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται οι γραφικές παραστάσεις των συσχετίσεων που αναγράφονται στον Πίνακα 2.6.Α.



B) Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των δύο ομάδων με τη χοληστερόλη, HDL και τα τριγλυκερίδια.

Πίνακας 2.6.B.

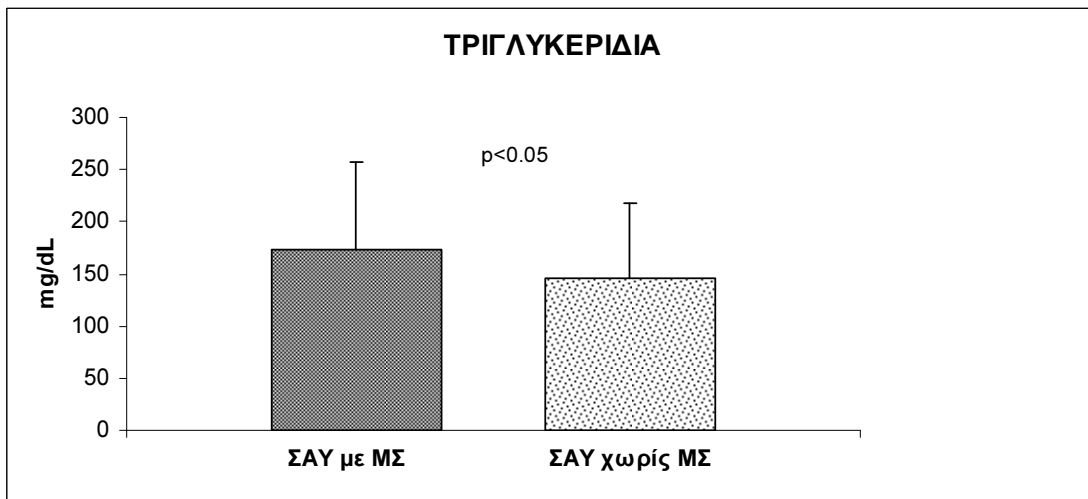
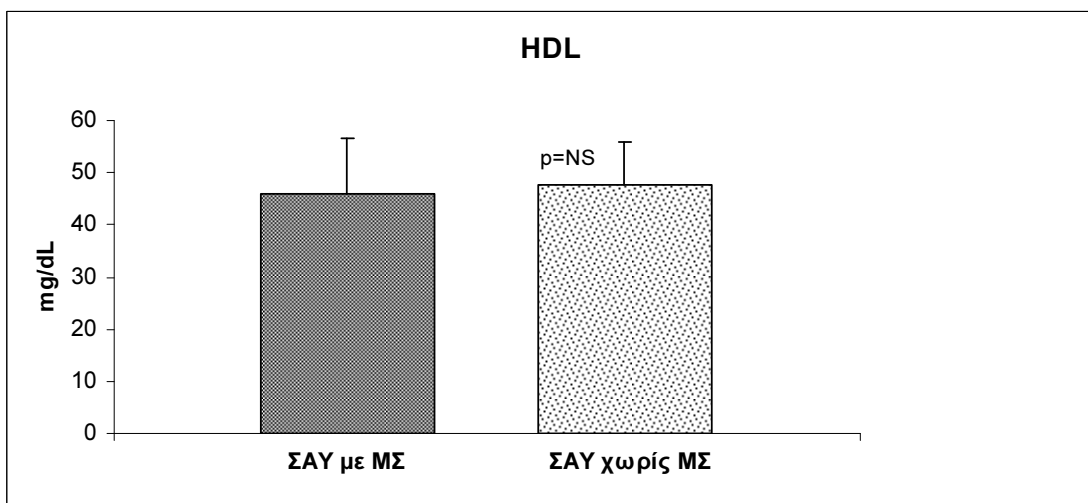
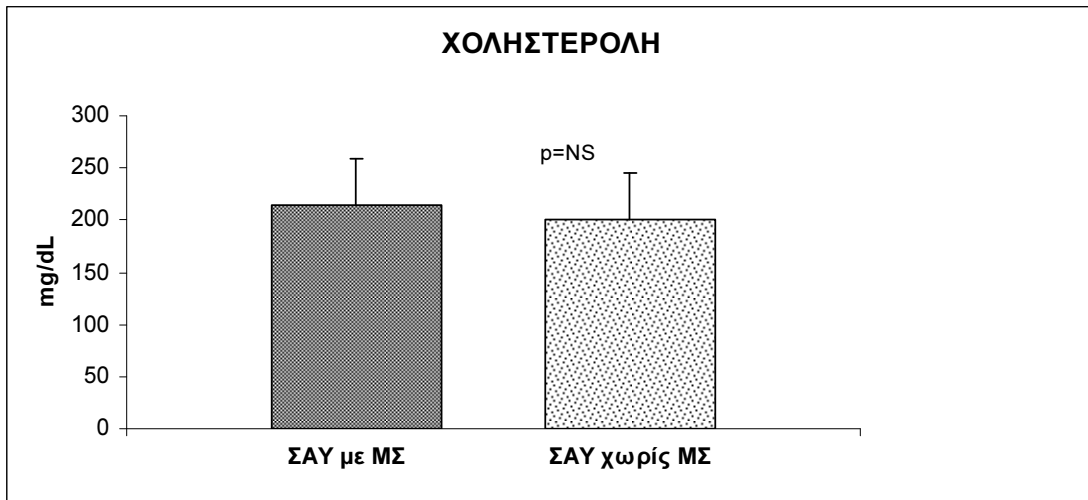
| | Ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ | Ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ |
|--|-------------------------------|---------------------------------|
| Χοληστερόλη (φυσιολογικές τιμές 110- 200 mg/dl) | 214.7 ± 43.7 | 200.0 ± 45.8 |
| HDL χοληστερόλη (φυσιολογικές τιμές 35- 70 mg/dl) | 46.0 ± 10.6 | 47.6 ± 8.4 |
| Τριγλυκερίδια (φυσιολογικές τιμές 40- 175 mg/dl) | 174.1 ± 83.5 | 146.3 ± 70.9 |

Από τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύεται πως δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις τιμές της HDL ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

Οι ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (πάνω του φυσιολογικού), σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν μόνο ΣΑΥ, όμως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η τιμή των τριγλυκερίδιων είναι μειωμένη στους ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ($p < 0.05$), σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με ΣΑΥ και ΜΣ, όμως και στις δύο ομάδες οι τιμές παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων.

Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται οι γραφικές παραστάσεις των συσχετίσεων που αναγράφονται στον Πίνακα 2.6.B.



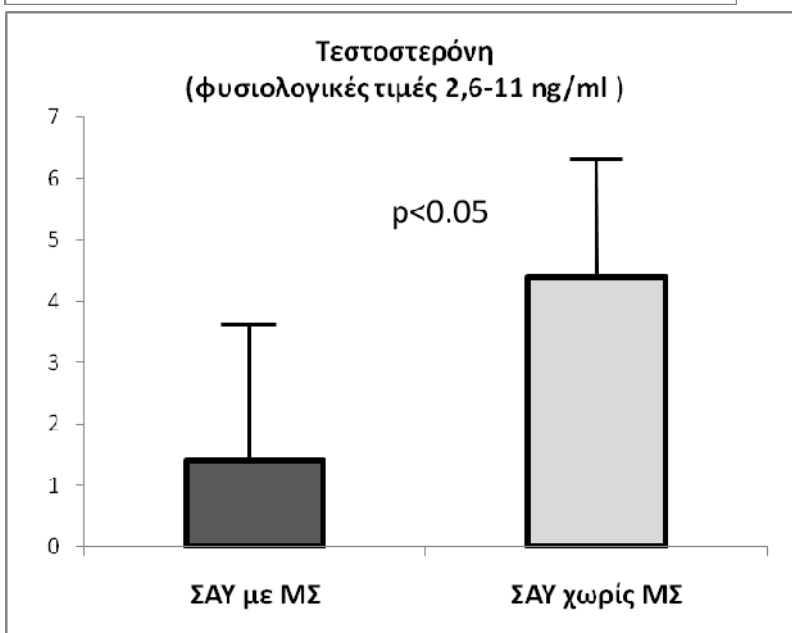
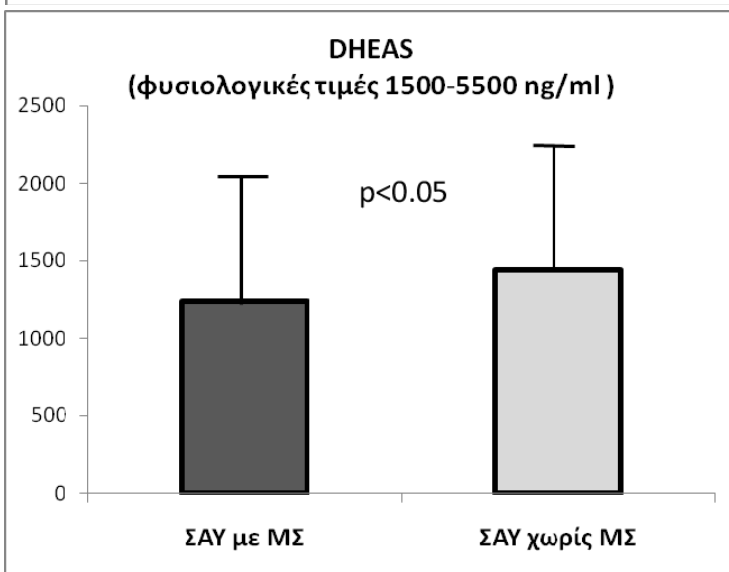
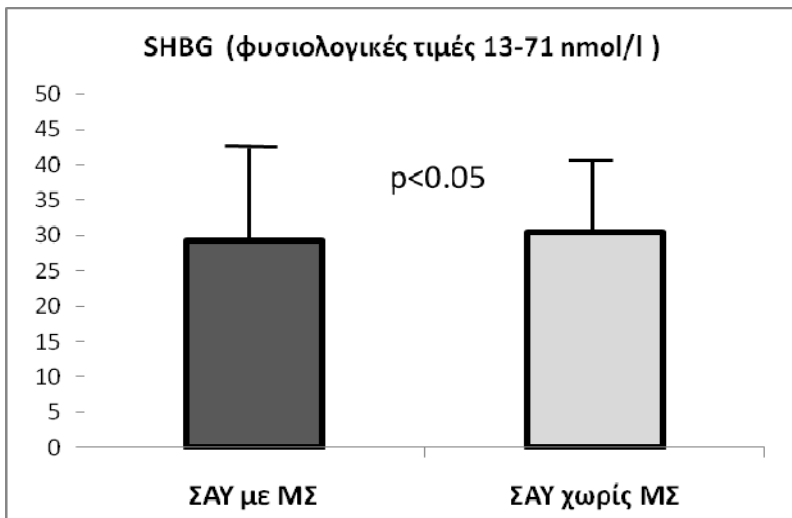
Γ) Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των δύο ομάδων με την τεστοστερόνη, την φυλοσυνδετική σφαιρίνη (SHBG) και την θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόλη (DHEAS).

Πίνακας 2.6.Γ.

| | Ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ | Ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ |
|---|-------------------------------|---------------------------------|
| SHBG (φυσιολογικές τιμές 13-71 nmol/l) | 29.3 ± 13.7 | 30.4 ± 10.4 |
| DHEAS (φυσιολογικές τιμές 1500-5500 ng/ml) | 1242.5 ± 815.1 | 1440.0 ± 793.6 |
| Τεστοστερόνη (φυσιολογικές τιμές 2,6-11 ng/ml) | 3.4 ± 2.2 | 4.4 ± 1.9 |

Από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται πως η SHBG δεν επηρεάζεται στις δύο ομάδες, η DHEAS είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν και τα δύο σύνδρομα, η τιμή της, όμως, παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ η τεστοστερόνη στους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ΣΑΥ είναι αυξημένη ($p < 0.05$) σε σχέση με με τους ασθενείς που εμφανίζουν ΣΑΥ και ΜΣ, όμως, η τιμή της παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων.

Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται οι γραφικές παραστάσεις των συσχετίσεων που αναγράφονται στον Πίνακα 2.6.Γ.



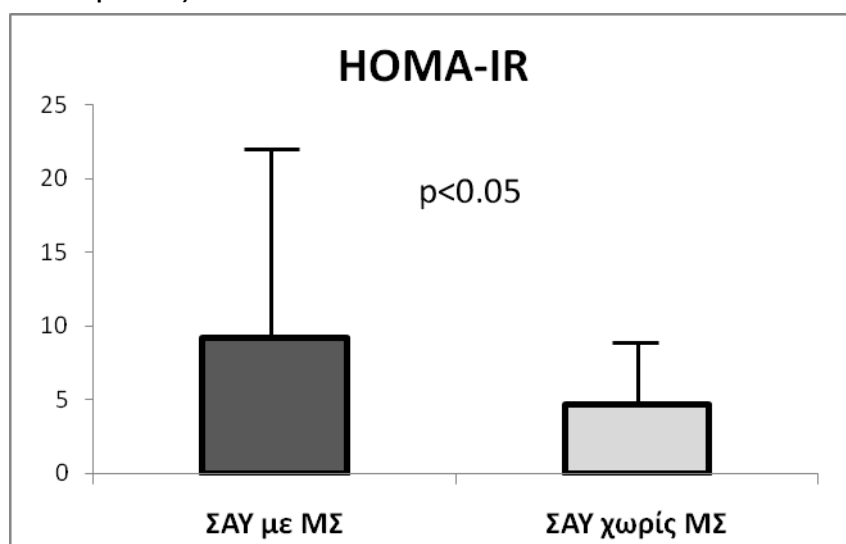
Δ) Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των δύο ομάδων με την αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR).

Πίνακας 2.6.Δ.

| | Ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ | Ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ |
|----------------|------------------------|--------------------------|
| HOMA-IR | 9.7± 13.3 | 3.8± 4.2 |

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ΣΑΥ χωρίς ΜΣ με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.001$).

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η συσχέτιση του (HOMA-IR) με τις δύο ομάδες των ασθενών.



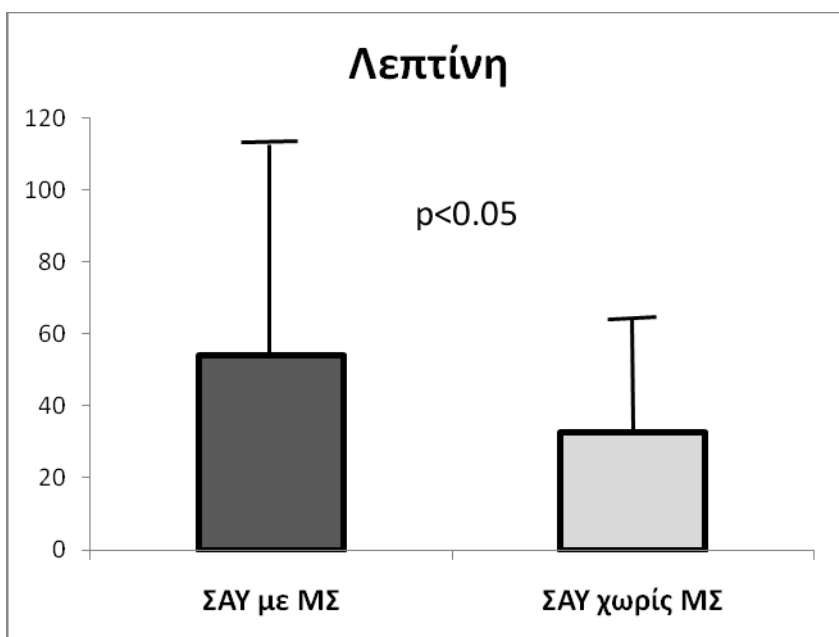
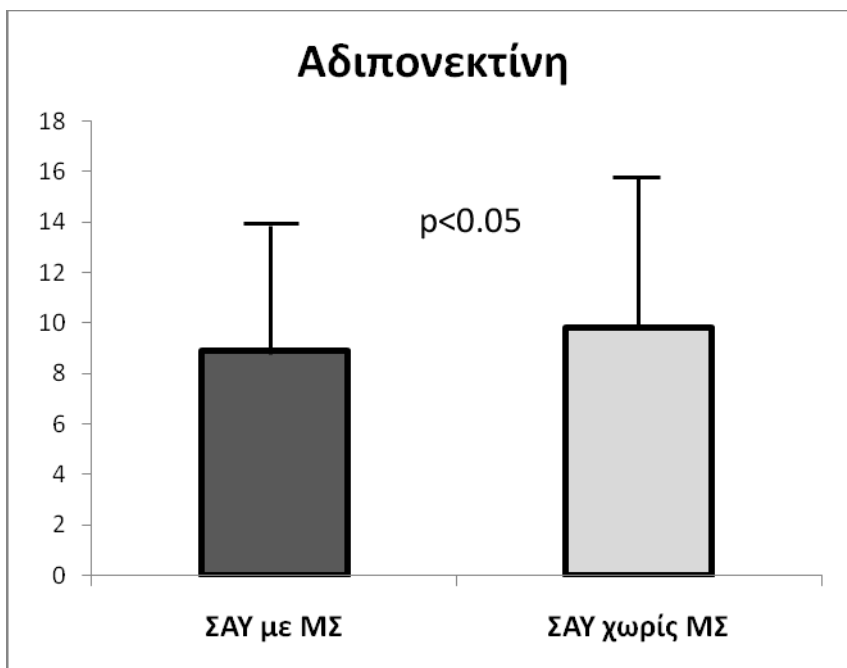
Ε) Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των δύο ομάδων με την αδιπονεκτίνη, την λεπτίνη και την IGFBP-1.

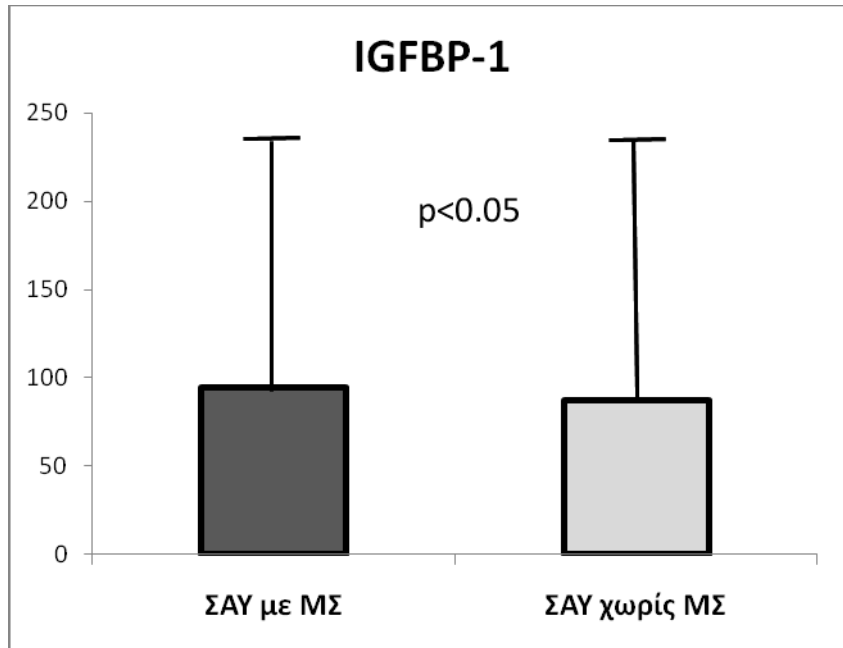
Πίνακας 2.6.Ε.

| | Ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ | Ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ |
|---------------------|------------------------|--------------------------|
| Αδιπονεκτίνη | 8.9 ± 5.1 | 9.8 ± 6.0 |
| Λεπτίνη | 53.9 ± 60.0 | 32.5 ± 31.8 |
| IGFBP-1 | 94.1 ± 141.1 | 87.4 ± 145.3 |

Η αδιπονεκτίνη και η IGFBP-1 δεν έχουν σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Μόνο η λεπτίνη είναι μειωμένη και παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$) στους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ΣΑΥ, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν ΣΑΥ και ΜΣ.

Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται οι γραφικές παραστάσεις των συσχετίσεων που αναγράφονται στον Πίνακα 2.6.Ε.





3. Συζήτηση

Το Σύνδρομο Απνοιών – Υποπνοιών (ΣΑΥ) θεωρείται, πλέον, μία κοινή διαταραχή του ύπνου και παρόλο που πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες συνδέονται με την εμφάνιση του, η παθογένεση του συνδρόμου παραμένει ακόμη άγνωστη.

Είναι γνωστό, επίσης, ότι η παχυσαρκία, ανεξάρτητα από την εθνικότητα, αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης του συνδρόμου απνοιών-υποπνοιών.⁽³⁵⁰⁾

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα υγείας, κυρίως, στις δυτικές κοινωνίες. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), αποδεικνύεται ότι ένας στους τρεις ενήλικες είναι υπέρβαρος, ενώ ένας στους δέκα ενήλικες είναι παχύσαρκος. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι μέχρι το 2015 ο αριθμός των υπέρβαρων ενηλίκων θα φτάσει περίπου τα 2,3 δισεκατομμύρια παγκοσμίως.⁽³⁵¹⁾

Επίσης, είναι ξεκάθαρο, πλέον, ότι ο υπολογισμός των σωματομετρικών δεδομένων, όπως για παράδειγμα η περίμετρος του τραχήλου, αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΣΑΥ, σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος. Μάλιστα, σε μία μελέτη των Svensson M και συν.⁽³⁵⁵⁾ που πραγματοποιήθηκε πάνω σε γυναικείο πληθυσμό, οι συγγραφείς βρήκαν ότι η αύξηση της περιμέτρου τραχήλου αποτελούσε καλύτερο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΑΥ, σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος.

Εν προκειμένω, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας δεν διαφέρουν από αυτά που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα και αποδεικνύουν ότι ο υπνο-απνοϊκός δείκτης (AHI) συσχετίζεται με τον δείκτη μάζας σώματος, καθώς και με την περίμετρο του τραχήλου, του ισχίου, του μηρού και της κοιλίας, με την **περίμετρο του τραχήλου να αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για το μέγεθος του υπνο-απνοϊκού δείκτη.**

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες που συνδέουν το ΣΑΥ με την παχυσαρκία. Η υποξία, καθώς και οι διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου που εμφανίζονται στους ασθενείς με ΣΑΥ, μπορεί να συμβάλουν

στην ανάπτυξη παχυσαρκίας.^(352,353) Φαίνεται πως η υποξία ενεργοποιεί τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κορτιζόλης και άλλων ορμονών που επιτρέπουν την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και την εναπόθεση σπλαχνικού λίπους.⁽³⁵⁴⁾ Προκαλώντας, λοιπόν, αυτές τις ορμονικές και νευροχυμικές αλλαγές, το ΣΑΥ μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας, κυρίως, κεντρικού τύπου.⁽³⁵²⁾

Το ΣΑΥ έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ορμονικών και μεταβολικών διαταραχών, χωρίς, όμως, να είναι ακόμα ξεκάθαρο, ακόμα αν οι διαταραχές αυτές οφείλονται στο ΣΑΥ ή στην παχυσαρκία.

Υπενθυμίζεται ότι μία από τις ορμόνες που έχουν μελετηθεί εκτενώς στους ασθενείς με ΣΑΥ είναι η τεστοστερόνη. Όπως, ήδη, αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης εξαρτώνται από τον ύπνο, φτάνοντας στα υψηλότερα επίπεδα της, κυρίως, τις τρεις πρώτες ώρες συνεχόμενου ύπνου, ενώ ο κατακερματισμός της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου εμποδίζει την αύξησή της.

Αναφέρεται, επίσης, στη βιβλιογραφία ότι τα επίπεδά της είναι χαμηλά στους άνδρες ασθενείς με ΣΑΥ και η μείωση της libido, που συχνά αναφέρουν οι άνδρες ασθενείς με ΣΑΥ, αποδίδεται από μερικούς συγγραφείς σε μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης.

Όμως, εκτός από τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, στην βιβλιογραφία αναφέρεται πως υπάρχουν αλλαγές και στα επίπεδα της SHBG, της φυλοσυνδετικής σφαιρίνης που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες και χρησιμεύει στη μεταφορά τεστοστερόνης και οιστραδιόλης στην κυκλοφορία, τα οποία φαίνεται να μειώνονται στους ασθενείς με ΣΑΥ, όπως και σε παχύσαρκα άτομα, ενώ αντίθετα αυξάνονται με την ηλικία.

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης των ασθενών με ΣΑΥ οφείλονται στην παχυσαρκία και όχι στο σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών. Με την παρούσα μελέτη φάνηκε ότι **τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης στους ασθενείς με υπνική άπνοια είναι ανεξάρτητα από τον δείκτη απνοιών υποπνοιών** και σχετίζονται μόνο, αντιστρόφως ανάλογα, με τον δείκτη μάζας σώματος.

Πιο συγκεκριμένα, στον διαχωρισμό που πραγματοποιήθηκε στους συμμετέχοντες στην έρευνα ασθενείς με ΣΑΥ και με, ή χωρίς, ΜΣ, βρέθηκε ότι **τα επίπεδα της τεστοστερόνης ήταν μειωμένα στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ, όμως η τιμή της τεστοστερόνης παρέμενε εντός φυσιολογικών ορίων.** Επίσης, **δεν βρέθηκε καμία διαφορά στα επίπεδα της SHBG** ανάμεσα στις δύο ομάδες παρόλο που, όπως, ήδη, αναφέρθηκε, έχει φανεί ότι μπορεί να επηρεάζεται και από το ΣΑΥ και από την παχυσαρκία.

Ανάμεσα στις δύο ομάδες της παρούσας έρευνας, μελετήθηκε ένα επιπλέον ανδρογόνο, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόλη (DHEAS), η οποία αποτελεί πρόδρομο των φυλετικών ορμονών και η σημαντική της ιδιότητα είναι να μετατρέπεται τελικά σε τεστοστερόνη και οιστραδιόλη. Όπως και για την τεστοστερόνη, έτσι και για τις **τιμές της DHEAS, κι εκείνες ήταν μειωμένες στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ, όμως οι τιμές παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων.**

Τελικά, στα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση του ΣΑΥ, όπως αυτό εκφράζεται από τον υπνο-απνοϊκό δείκτη, με την τεστοστερόνη, και ούτε με τις πρωτεΐνες SHBG και DHEAS, που συνδέονται με την τεστοστερόνη.

Όπως έχει αναφερθεί αρκετές φορές, η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΑΥ, όμως, λόγω των ορμονικών και μεταβολικών αλλαγών που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, τίθεται εύλογα το ερώτημα σχετικά με το εάν, τελικά, το ΣΑΥ είναι αυτό που οδηγεί στην παχυσαρκία. Για τον λόγο αυτό, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν δύο ορμόνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της παχυσαρκίας, η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη.

Η λεπτίνη, όπως, αποτυπώθηκε, ήδη, στο Γενικό Μέρος, είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη, παράγεται από τον λιπώδη ιστό και παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της όρεξης, της πείνας, του μεταβολισμού και της συμπεριφοράς μέσω του υποθαλάμου. Παρατηρείται υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη μάζας σώματος και στα επίπεδα της κυκλοφορούσας ορμόνης, με αποτέλεσμα αυτή να αυξάνεται στα παχύσαρκα άτομα.⁽²³²⁾ Η αδιπονεκτίνη εκκρίνεται,

επίσης, από τον λιπώδη ιστό και εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων.⁽²³³⁾

Όσον αφορά τη βιβλιογραφία που σχετίζεται με τα επίπεδα της λεπτίνης στους ασθενείς με ΣΑΥ, υπάρχουν κάποιες μελέτες που αναφέρουν ότι τα επίπεδά της σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ είναι αυξημένα και σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος των ασθενών αυτών,^(235,236) ενώ σε κάποιες άλλες μελέτες βρέθηκε ότι ο ΑΗΙ δεν σχετίζεται με τα επίπεδα της λεπτίνης σε ασθενείς με ΣΑΥ.^(237,238) Υπάρχουν, επίσης, μελέτες που κατέδειξαν ότι η λεπτίνη σχετίζεται με την παχυσαρκία, αλλά δεν σχετίζεται με το ΣΑΥ,^(239,240) όμως, σε μία μελέτη των Tatsumi K. και συν.,⁽³⁶²⁾ όπου μελετήθηκαν ασθενείς με ΣΑΥ, οι οποίοι δεν ήταν παχύσαρκοι, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της λεπτίνης ήταν ανεξάρτητα της παχυσαρκίας και σχετίζονταν με την υποξαιμία που εμφάνιζαν οι συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια του ύπνου τους.

Στην παρούσα μελέτη, και κατόπιν των εργαστηριακών ερευνών, όπως αποτυπώθηκαν παραπάνω, καταλήξαμε ότι **δεν βρέθηκε συσχέτιση του ΣΑΥ (όπως εκφράζεται από τον υπνο-απνοικό δείκτη) και της λεπτίνης**, ενώ, από την άλλη, και τα δικά μας αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας, όσον αφορά την παχυσαρκία, διότι βρέθηκε πως η **παχυσαρκία, όπως αυτή εκφράζεται από τον δείκτη μάζας σώματος, σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης**. Επιπλέον, μελετήσαμε τα επίπεδα της λεπτίνης ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ και σε αυτούς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ και βρήκαμε πως η τιμή της λεπτίνης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς χωρίς ΜΣ ($p < 0.05$). Βρήκαμε, επομένως, ότι **η λεπτίνη επηρεάζεται ανεξάρτητα από το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) και την παχυσαρκία στο ΣΑΥ**.

Σε κάποιες μελέτες, η αδιπονεκτίνη βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με ΣΑΥ, σε σύγκριση με τα επίπεδά της σε άτομα που δεν έπασχαν από το σύνδρομο,⁽²⁴¹⁻²⁴²⁾ όμως και για την αδιπονεκτίνη υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν τα χαμηλά της επίπεδα με την παχυσαρκία και όχι με το ΣΑΥ.^(243,244) Στην παρούσα μελέτη, και κατόπιν των εργαστηριακών ερευνών, όπως αποτυπώθηκαν παραπάνω, **καταλήξαμε ότι δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με το ΣΑΥ, την παχυσαρκία και το ΜΣ**.

Η κεντρική παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, έτσι όπως αυτή υπολογίζεται με τον δείκτη HOMA-IR, συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται, πλέον, στον κεντρικό ρόλο που παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει πως η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΑΥ είναι ανεξάρτητη από τον δείκτη μάζας σώματος,^(202,205-208) και άλλες που υποστηρίζουν το αντίθετο.⁽³⁵⁹⁻³⁶¹⁾

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παχύσαρκα⁽³⁶⁴⁾ και μη παχύσαρκα⁽³⁶³⁾ παιδιά, όπου καταδεικνύεται πως ο δείκτης HOMA-IR δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα βαρύτητας του ΣΑΥ.

Η συσχέτιση του ΣΑΥ με την αντίσταση στην ινσουλίνη δεν φαίνεται να είναι ακόμα ξεκάθαρη. Ενώ οι Punjabi και συνεργάτες βρήκαν ότι όσο αυξάνεται ο υπνο-απνοϊκός δείκτης, αυξάνεται και η αντίσταση στην ινσουλίνη,⁽²⁰⁹⁾ άλλοι συγγραφείς απέδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους, υπάρχει, όμως, θετική συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την παχυσαρκία.^(210,211)

Οι Tassone και συν.⁽³⁶⁵⁾ ανακάλυψαν πως τα παχύσαρκα άτομα με ΣΑΥ εμφάνιζαν αντίσταση στην ινσουλίνη, σε σχέση με τα παχύσαρκα άτομα χωρίς ΣΑΥ που μελετήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

Παρά τα ανωτέρω, εμείς **δεν βρήκαμε κάποια συσχέτιση του δείκτη HOMA-IR στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ που μελετήσαμε. Βρήκαμε, όμως, πως ο δείκτης HOMA-IR είναι μειωμένος σε ασθενείς με ΣΑΥ και AHI < 20 σε σχέση με την ομάδα ασθενών που εμφάνισαν AHI > 20. Επίσης, βρήκαμε πως η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται σε ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ σε σχέση με τους ασθενείς μας που έπασχαν μόνο από ΣΑΥ (p=0.001) και μάλιστα με στατιστικά σημαντική διαφορά. Αποδεικνύεται, επομένως, πως το ΜΣ στους ασθενείς με ΣΑΥ ευνοεί την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη.**

Οι Parish και συν.⁽³⁶⁶⁾ διερεύνησαν την σχέση του ΜΣ με το ΣΑΥ και, παρόλο που βρήκαν υψηλή συχνότητα εμφάνισης του ΜΣ στους ασθενείς με ΣΑΥ, δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ των ασθενών με

ΣΑΥ και της ομάδας ελέγχου που δεν είχε ΣΑΥ στην επικράτηση της υπεργλυκαιμίας ή της υπερλιπιδαιμίας.

Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν πως το ΣΑΥ συνδέεται με την εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας και, κατά επέκταση, με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων που μπορεί να συνδέονται με την υπερλιπιδαιμία. Οι Nadeem και συν⁽³⁶⁷⁾ σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυσή τους, αναφέρουν πως οι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν συχνά υπερλιπιδαιμία, δηλαδή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκερίδιων και μειωμένα επίπεδα HDL.

Εμείς μελετήσαμε τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκερίδιων και της HDL και στους 131 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και δεν βρήκαμε κάποια συσχέτιση τους με το ΣΑΥ. Ανάμεσα στους ασθενείς μας, που εμφάνιζαν ΣΑΥ και ΜΣ, σε σχέση με τους ασθενείς μας που εμφάνιζαν μόνο ΣΑΥ, βρήκαμε ότι η τιμή των τριγλυκερίδιων είναι αυξημένη στην ομάδα των ασθενών με ΣΑΥ και ΜΣ ($p < 0.05$), παρ' όλα αυτά, όμως, η τιμή τους παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων. Η τιμή της χοληστερόλης ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ (πάνω του φυσιολογικού), όμως δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΑΥ και με, ή χωρίς, ΜΣ.

Εν κατακλείδι, στα αποτελέσματα της εργασίας μας δεν βρήκαμε κάποια συσχέτιση του ΣΑΥ με την υπερλιπιδαιμία στους ασθενείς με, ή χωρίς, την παρουσία ΜΣ. Τα επίπεδα της χοληστερόλης τείνουν να αυξηθούν στους ασθενείς που παρουσιάζουν ταυτόχρονα και τα δύο σύνδρομα.

Η συστηματική φλεγμονή αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΑΥ.⁽³⁶⁸⁾

Δύο δείκτες φλεγμονής που έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η CRP και το ινωδογόνο. Υπάρχουν μελέτες που συνδέουν την τιμή της CRP με την βαρύτητα του συνδρόμου απνοιών-υποπνοιών,⁽³⁶⁹⁻³⁷⁰⁾ ενώ άλλες δεν βρίσκουν κάποια συσχέτιση.^(371,372) Αυξημένα επίπεδα της CRP έχουν βρεθεί και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ΜΣ, καθώς και σε παχύσαρκα άτομα.

Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σε ασθενείς με ΣΑΥ έχουν βρεθεί σε αρκετές μελέτες, όπω έχει, ήδη, αναφερθεί στο Γενικό Μέρος της εργασίας. Οι μελέτες αυτές αναφέρουν πως το αυξημένο ινωδογόνο οδηγεί στην εμφάνιση καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών νοσημάτων. Οι Wessendorf και συν⁽³⁷³⁾ ανακάλυψαν πως υπάρχει υψηλή συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου με την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς με ΣΑΥ.

Η φερριτίνη αποτελεί, επίσης, έναν ακόμη δείκτη φλεγμονής. Δεν υπάρχουν, όμως, μελέτες που να αναφέρουν την φερριτίνη, ως δείκτη φλεγμονής, στους ασθενείς με ΣΑΥ. Ίσως αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι η φερριτίνη είναι γνωστή ως η κύρια ουσία που αποθηκεύεται ο σίδηρος και η έλλειψή της έχει βρεθεί πως επηρεάζει μία άλλη διαταραχή του ύπνου, την επονομαζόμενη “Restless Leg Syndrome”.

Το μεταβολικό σύνδρομο και το σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών συνδέονται με αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Εμείς αποφασίσαμε να συγκρίνουμε τους δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ με τους δείκτες φλεγμονής των ασθενών που παρουσίαζαν και τα δύο σύνδρομα, για να διευκρινιστεί αν η αύξηση των δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με ΣΑΥ οφείλεται σε συνυπάρχον ΜΣ ή όχι. Συμπεριλάβαμε και τη φερριτίνη, ως δείκτη φλεγμονής, στην εργασία μας.

Στα αποτελέσματά μας βρήκαμε ότι **οι τιμές του ινωδογόνου, της CRP και της φερριτίνης στους ασθενείς με ΣΑΥ είναι αυξημένες, ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ή μη μεταβολικού συνδρόμου**, τα οποία και συμφωνούν με αυτά που υπάρχουν, ήδη, στη βιβλιογραφία. Αυτό, όμως, που διαπιστώσαμε και για το οποίο δεν υπάρχουν υφιστάμενες μελέτες που να το αποδεικνύουν, είναι πως **τα επίπεδα της φερριτίνης ήταν περισσότερο αυξημένα σε συνυπάρχον ΣΑΥ και ΜΣ σε σχέση με την ομάδα ασθενών που είχε μόνο ΣΑΥ, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,01$).**

Μία ακόμη διαταραχή, που σύμφωνα με μελέτες σχετίζεται με το ΣΑΥ, είναι η ακρομεγαλία. Όπως, ήδη, αναφέραμε, δεν είναι ακόμη σαφής ο τρόπος με τον οποίο η ακρομεγαλία ευνοεί την ανάπτυξη του ΣΑΥ. Έχει βρεθεί ότι αυξημένες τιμές του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1, IGF-1 και της αυξητικής ορμόνης GH συνδέονται με

ακρομεγαλία κι ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ, κυρίως εκείνοι που παρουσιάζουν κεντρικές άπνοιες, έχουν αυξημένα επίπεδα IGF-1. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν πως η IGF-1 επιδρά στην ομοιόσταση της γλυκόζης και ότι δυσλειτουργία της IGF-1 προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη.

Εκείνο, όμως, που θελήσαμε να μελετήσουμε στην παρούσα εργασία δεν ήταν τα επίπεδα της IGF-1 ή της GH στους ασθενείς με ΣΑΥ, καθώς υπάρχουν αρκετές αναφορές, ήδη, από παλαιότερα. Δώσαμε έμφαση, λοιπόν, και μελετήσαμε τα επίπεδα της IGFBP-1, πρωτεΐνης που συνδέει την IGF-1 και βοηθά στην κυκλοφορία της.

Αναφέρθηκε, ήδη, στο Γενικό Μέρος πως τα επίπεδα της IGFBP-1 είναι αυξημένα στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και σε ασθενείς που αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ, αντίθετα, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε παχύσαρκα άτομα, τα επίπεδα της IGFBP-1 είναι μειωμένα. Θελήσαμε, λοιπόν, να εξετάσουμε εάν υπάρχει κάποια συσχέτιση των επιπέδων της IGFBP-1 με το ΣΑΥ.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, όσον αφορά τα επίπεδα της IGFBP-1 στα παχύσαρκα άτομα. Βρήκαμε, λοιπόν, ότι **η παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα IGFBP-1**. Όσον, δε, αφορά **στα επίπεδα της IGFBP-1 στους ασθενείς με ΣΑΥ, βρήκαμε ότι και εδώ είναι μειωμένα**. Αντίθετα, **δεν βρήκαμε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων της IGFBP-1 ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΑΥ και σε ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ**.

Ένα ακόμη σημαντικό θέμα που απασχολεί συχνά τους ιατρούς που ασχολούνται με το ΣΑΥ είναι το γεγονός της διαβίβασης ή μη εξετάσεων για τον έλεγχο ύπαρξης ή μη υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς που έχουν εμφανίσει ΣΑΥ.

Είναι γνωστό ότι η έντονη υπνηλία συχνά ταλαιπωρεί τους ασθενείς που έχουν υποθυρεοειδισμό, καθώς και ότι οι ίδιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη κινητικότητα των ποδιών τους κατά τη διάρκεια του ύπνου τους και μείωση της διάρκειας του ύπνου REM.

Όπως, ήδη, αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος της παρούσας εργασίας, ο υποθυρεοειδισμός έχει συνδεθεί με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την εναπόθεση βλεννοπρωτεϊνών στους ανώτερους αεραγωγούς, προκαλώντας απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών, τις διαταραχές του ελέγχου των φαρυγγικών μυών λόγω νευροπάθειας και την καταστολή του κέντρου της αναπνοής.⁽²⁸⁹⁾

Αρκετές μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα, κατέδειξαν ότι **η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς με ΣΑΥ δεν διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού**. Τα ίδια αποτελέσματα βρέθηκαν και στους ασθενείς που συμμετείχαν στη δική μας μελέτη. Ως εκ τούτου, παρά το γεγονός ότι ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται ότι συμβάλει στην παθογένεια της υπνικής άπνοιας, δεν προκύπτει ανάγκη μέτρησης των ορμονών του θυρεοειδούς σε όλους τους πάσχοντες από υπνική άπνοια, εάν δεν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις υποθυρεοειδισμού.

Τέλος, η υποξυγοναιμία αποτελεί ένα σημαντικό γνώρισμα των ασθενών που εμφανίζουν ΣΑΥ. Μελέτες, μάλιστα, αναφέρουν ότι το ουρικό οξύ αυξάνει σε καταστάσεις ιστικής υποξυγοναιμίας. Μία πολύ πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η υπερουριχαιμία συνδέεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων στους ασθενείς με ΣΑΥ.⁽³⁵⁸⁾ Παρά το γεγονός ότι το ουρικό οξύ αποτελεί μία εξέταση ρουτίνας, δεν έχουν γίνει πολλές μελέτες που να αφορούν στα επίπεδα του ουρικού οξέως στους ασθενείς με ΣΑΥ.

Ο σκοπός, για τον οποίο μελετήσαμε τα επίπεδα του ουρικού οξέως στους ασθενείς μας, ήταν για να δούμε εάν οι τιμές του ουρικού οξέως επηρεάζονται από το ΣΑΥ ή από κάποια άλλη παράμετρο, όπως είναι λ.χ. το φύλο και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης.

Βρήκαμε, λοιπόν, ότι **τα επίπεδα του ουρικού οξέως είναι ανεξάρτητα από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών** και επηρεάζονται από το άρρεν φύλλο και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης. Περαιτέρω μελέτες, όμως, χρειάζονται ώστε να αποδειχθεί αν, πράγματι, το ουρικό οξύ επηρεάζεται από το ΣΑΥ και ευνοεί την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς.

4.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εκ των ανωτέρω, προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Η περίμετρος του τραχήλου αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την βαρύτητα του ΣΑΥ, έτσι όπως αυτή εκφράζεται από τον υπνο-απνοϊκό δείκτη, AHI.
2. Η επίπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς με ΣΑΥ δεν διαφέρει από την επίπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στον γενικό πληθυσμό.
3. Τα επίπεδα του ουρικού οξέως στους ασθενείς με ΣΑΥ δεν επηρεάζονται από τον AHI, αλλά από το άρρεν φύλλο και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης.
4. Τα επίπεδα της λεπτίνης στο ΣΑΥ δεν σχετίζονται με τον AHI. Σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος και με το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ). Αυξάνονται σε παχύσαρκα άτομα και σε άτομα που εμφανίζουν Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ), ανεξάρτητα από το ΣΑΥ.
5. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο ΣΑΥ δεν σχετίζονται με τον AHI. Επίσης, δεν σχετίζονται ούτε με την παχυσαρκία, αλλά ούτε με το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ).
6. Το ΣΑΥ και η παχυσαρκία σχετίζονται ανεξάρτητα με μειωμένα επίπεδα IGFBP-1. Η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ) σε ασθενείς με ΣΑΥ δεν επηρεάζει τα επίπεδα της IGFBP-1.
7. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, έτσι όπως αυτή υπολογίζεται με τον δείκτη HOMA-IR, σχετίζεται με τον AHI και το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) και δεν σχετίζεται με την παχυσαρκία. Αυξάνεται, μάλιστα, σε ασθενείς με βαρύ ΣΑΥ. Τα επίπεδά της είναι, επίσης, υψηλότερα σε ασθενείς με ΣΑΥ και Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ), σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ΣΑΥ.

8. Τα επίπεδα της CRP, του ινωδογόνου και της φερριτίνης είναι αυξημένα στους ασθενείς με ΣΑΥ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ).
9. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της HDL και των τριγλυκερίδιων δεν σχετίζονται με τον AHI. Οι τιμές της HDL παραμένουν εντός φυσιολογιών ορίων στους ασθενείς με ΣΑΥ με, ή χωρίς, Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ). Τα επίπεδα των τριγλυκερίδιων αυξάνονται, όταν συνυπάρχει το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ), η τιμή τους, όμως, παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων. Τα επίπεδα της χοληστερόλης αυξάνονται στους ασθενείς, όπου συνυπάρχουν και τα δύο σύνδρομα.
10. Τα επίπεδα της DHEAS και της SHBG δεν σχετίζονται με τον AHI και το ΜΣ.
11. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης σε ασθενείς με ΣΑΥ δεν σχετίζονται με τον AHI. Είναι, όμως, αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος. Επίσης, στους ασθενείς με ΣΑΥ και Μεταβολικό Σύνδρομο είναι χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα των ασθενών που παρουσιάζουν μόνο ΣΑΥ, όμως η τιμή τους παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων.
12. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται σε ασθενείς με βαρύ ΣΑΥ (AHI > 20).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ) είναι μία από τις, πλέον, διαδεδομένες νόσους και συναντάται σε ένα ευρύτατο φάσμα ηλικιών. Είναι, επίσης, γνωστό ότι το ΣΑΥ συνδέεται με την παχυσαρκία, καθώς και με την εμφάνιση Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ). Όμως, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δεν είναι σαφές αν κάποιες από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που εμφανίζονται στους ασθενείς με ΣΑΥ οφείλονται στο ΣΑΥ, ανεξάρτητα της παχυσαρκίας ή του μεταβολικού συνδρόμου.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση της υπνικής άπνοιας, ποικίλης βαρύτητας, όπως αυτή εκφράζεται από τον υπνο-απνοϊκό δείκτη, με τα σωματομετρικά δεδομένα (περίμετρος τραχήλου, ισχίου, κοιλίας, μηρών) με ορμόνες του λιπώδους ιστού που προάγουν την παχυσαρκία, με τις φυλετικές ορμόνες, με τις ορμόνες του θυρεοειδούς αδένος, με τον αυξητικό παράγοντα IGFBP-1 με δείκτες φλεγμονής, με την αντίσταση στην ινσουλίνη, με την υπερλιπιδαιμία, καθώς και με χαρακτηριστικά του Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ).

Υλικό-Μέθοδος: Συμμετείχαν συνολικά 131 ασθενείς (110 άνδρες, 21 γυναίκες), μέσος όρος ηλικίας 55.4 ± 12.4 , μέσος δείκτης μάζας σώματος $34.3 \pm 11.2 \text{ kg/m}^2$ και μέσος δείκτης απνοιών-υποπνοιών AHI 44.7 ± 26.3 . Από τους 131 ασθενείς οι 75 (57.25%) παρουσίασαν μεταβολικό σύνδρομο (σύμφωνα με τα κριτήρια του ATP III) και οι 56 (42.75%) όχι. Σε όλους τους ασθενείς υπολογίστηκε η περίμετρος τραχήλου, ισχίου, μηρού και κοιλίας. Επιπλέον, μετρήθηκαν η CRP, το ινωδογόνο, η φερριτίνη, το ουρικό οξύ, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL, η γλυκόζη, η ινσουλίνη, η ολική τριωδοθυρονίνη, η ελεύθερη θυροξίνη, η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, η φυλοσυνδετική σφαιρίνη, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόλη και η τεστοστερόνη. Υπολογίστηκε, επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω του δείκτη HOMA-IR. Τέλος, σε 111 (95 άνδρες, 16 γυναίκες), από τους 131 ασθενείς, μετρήθηκαν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και IGFBP-1.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς που είχαν μόνο ΣΑΥ και σε αυτούς που εμφάνιζαν ταυτόχρονα ΣΑΥ και ΜΣ.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων του ΣΑΥ με τις παραπάνω παραμέτρους φαίνονται παρακάτω:

- Ο ΑΗΙ συσχετίζεται με τον BMI, την περίμετρο του τραχήλου, την περίμετρο του ισχίου, την περίμετρο του μηρού και την περίμετρο της κοιλίας. Από όλους τους παραπάνω συσχετισμούς, η περίμετρος του τραχήλου είναι ο κύριος καθοριστικός παράγων για το μέγεθος του υπνο-απνοϊκού δείκτη.
- Οι τιμές της ολική τριιωδοθυρονίνης (T3), της ελεύθερης θυροξίνης (FT4) και της θυρεοειδοτρόπος ορμόνης (TSH) δεν επηρεάζονται στους ασθενείς με ΣΑΥ. Ως εκ τούτου, η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υπνική άπνοια είναι χαμηλή.
- Τα επίπεδα του ουρικού οξέως είναι ανεξάρτητα από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών και επηρεάζονται από το άρρεν φύλο και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με ΣΑΥ που εμφανίζουν αυξημένο ουρικό οξύ.
- Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και μειωμένα επίπεδα μόνον του IGFBP-1, ενώ το ΣΑΥ σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα IGFBP-1. Η λεπτίνη δεν σχετίζεται με το ΣΑΥ.
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη, έτσι όπως υπολογίστηκε από τον δείκτη HOMA-IR, είναι μειωμένη στους ασθενείς που παρουσιάζουν ηπιότερο ΣΑΥ (όπως αυτό εκφράζεται από τον ΑΗΙ) ΑΗΙ<20 σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν βαρύτερο ΣΑΥ, ΑΗΙ>20.
- Δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση του δείκτη HOMA-IR με την παχυσαρκία.
- Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης, παχυσαρκίας και ΣΑΥ.
- Τα επίπεδα τεστοστερόνης στους ασθενείς με ΣΑΥ σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (R^2 : 0.290; p :0.01). Η ηλικία και ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών δεν σχετίζονται με τα επίπεδα τεστοστερόνης.
- Οι δείκτες φλεγμονής (φερριτίνη, ινωδογόνο, CRP), στους ασθενείς με ΣΑΥ, είναι αυξημένοι, ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ή μη μεταβολικού συνδρόμου. Η φερριτίνη, όμως, (p <0,01) αυξάνεται

περισσότερο στους ασθενείς με ΣΑΥ και μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν μόνο ΣΑΥ, όμως, οι τιμές της παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων.

- Τα επίπεδα της HDL δεν σχετίζονται με το ΣΑΥ και το Μεταβολικό Σύνδρομο. Οι ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ έχουν πιο αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (πάνω του φυσιολογικού), σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν μόνο ΣΑΥ, όμως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η τιμή των τριγλυκερίδιων είναι μειωμένη στους ασθενείς με ΣΑΥ, χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ($p < 0.05$), σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με ΣΑΥ και ΜΣ, όμως και στις δύο ομάδες οι τιμές παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων.
- Η SHBG δεν επηρεάζεται στους ασθενείς με ΣΑΥ με, ή χωρίς ΜΣ, η DHEAS είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΜΣ, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν και τα δύο σύνδρομα, η τιμή της, όμως, παραμένει εντός των φυσιολογικών ορίων και στις δύο ομάδες.
- Η τεστοστερόνη στους ασθενείς με ΣΑΥ είναι αυξημένη ($p < 0.05$), σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν ΣΑΥ και ΜΣ, όμως η τιμή της παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων.
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ, σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ΣΑΥ χωρίς ΜΣ με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.001$).
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται σε ασθενείς με βαρύ ΣΑΥ.

Συμπεράσματα:

- Η περίμετρος του τραχήλου είναι ο καθοριστικός παράγων για το μέγεθος του υπνο-απνοϊκού δείκτη.
- Η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς με υπνική άπνοια είναι χαμηλή και δεν προκύπτει ανάγκη μέτρησης των ορμονών του θυρεοειδούς σε όλους τους πάσχοντες από υπνική άπνοια.
- Η υποξυγοναιμία επηρεάζει τα επίπεδα του ουρικού οξέως στους ασθενείς με ΣΑΥ και όχι ο AHI.
- Το ΣΑΥ σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα IGFBP-1.

- Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη δεν σχετίζονται με το ΣΑΥ.
- Τα επίπεδα της λεπτίνης μειώνονται με την παχυσαρκία. Δεν βρέθηκε συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με την παχυσαρκία.
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη εξαρτάται από την βαρύτητα του ΣΑΥ και από το ΜΣ. Δεν βρέθηκε συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την παχυσαρκία.
- Τα επίπεδα τεστοστερόνης δεν σχετίζονται με το ΣΑΥ, αλλά με τον δείκτη μάζας σώματος. Επίσης, μειώνονται στους ασθενείς με ταυτόχρονη συνύπαρξη ΣΑΥ και ΜΣ, σε σχέση με αυτούς που έχουν μόνο ΣΑΥ, όμως οι τιμές τους παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων. Πιθανόν, η μειωμένη libido που συχνά αναφέρουν οι ασθενείς με ΣΑΥ δεν οφείλεται στο σύνδρομο, αλλά στην παχυσαρκία και σε ψυχολογικές αιτίες.
- Το ΣΑΥ αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ΜΣ.
- Τα επίπεδα της φερριτίνης αυξάνονται στους ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ.
- Το ΣΑΥ δεν σχετίζεται με την υπερλιπιδαιμία, όμως οι ασθενείς με ΣΑΥ και ΜΣ τείνουν να αναπτύξουν υπερλιπιδαιμία σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ΣΑΥ.
- Η SHBG και η DHEAS δεν σχετίζονται με το ΣΑΥ, ούτε και με το ΜΣ.

Επομένως το ΣΑΥ:

- ❖ επηρεάζεται από την περίμετρο του τραχήλου,
- ❖ σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα IGFBP-1,
- ❖ αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής (CRP, ινωδογόνο, φερριτίνη),
- ❖ αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη όταν AHI>20,
- ❖ δεν σχετίζεται με τον υποθυρεοειδισμό,
- ❖ δεν σχετίζεται με την λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη,
- ❖ δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του ουρικού οξέως,
- ❖ δεν σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης,
- ❖ δεν σχετίζεται με την SHBG και την DHEAS,
- ❖ δεν σχετίζεται με την υπερλιπιδαιμία.

ABSTRACT

Introduction: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is one of the most widespread syndromes with sufferers from all ages. It is also known that OSA is directly linked to obesity, as well as the incidence of Metabolic Syndrome (MS). Nevertheless, according to the bibliography on the subject, it is not clear whether the pathophysiological changes occurring to OSA patients are solely attributable to it irrespective of obesity or MS.

Purpose: The aim of the study is to investigate the correlation of OSA, whether mild or severe, as it is expressed by the OSA indicator, with somatometric data (cervice, hip, abdomen and hip perimeters), with obesity-generating fat tissue hormones, with sex/gender hormones, with thyroid gland hormones, with the IGFBP-1 growth factor, with inflammation indicators, with resistance to insulin, with hyperlipidemia, as well as Metabolic Syndrome characteristics.

Material – Method: In the study, participated 131 patients (111 male, 21 female), average age 55.4 ± 12.4 , average body mass index $34.3 \pm 11.2 \text{ kg/m}^2$ and average AHI indicator 44.7 ± 26.3 . Of those 131 patients, 75 (57.25%) suffered from Metabolic Syndrome (according to ATP III criteria), while 56 (42.75%) did not. Cervice, hip, abdomen and thigh perimeters were measured on all patients. Moreover, there were measurements of CRP, fibrinogen, ferritin, uric acid, cholesterol, triglycerides, HDL, glucose, insulin, T3, free thyroxine, thyroid stimulating hormone, X-linked globin, sulfate dehydroepiandrosterone and testosterone. Additionally, insulin resistance was calculated through the HOMA-IR indicator. Finally, in 111 (95 male, 16 female) of the 131 patients, adiponectin, leptin and IGFBP-1 levels were measured.

The participants were divided into two groups, those suffering only from OSA, and those suffering from OSA and MS at the same time.

Results: The results of the OSA correlations with the above parameters are as follows:

- AHI is correlated with BMI, cervix, hip, thigh and abdomen perimeters. Of all the above correlations, cervix perimeter constitutes the determining factor of the OSA severity.
- T3, FT4 and TSH figures are not affected in OSA sufferers. Consequently, the impact of hypothyroidism on OSA patients is low.
- Uric acid levels are independent of the OSA indicator and are mostly affected by male gender and hemoglobin saturation on OSA patients with high levels of uric acid.
- Obesity is linked / correlated to increased leptin levels, as well as low IGFBP-1 levels, while OSA is only linked to low IGFBP-1 levels. Leptin is not related to OSA.
- Insulin resistance (as measured through the HOMA-IR indicator) is lower on milder OSA sufferers (as expressed through AHI) $AHI < 20$, as compared to more severe OSA patients, $AHI > 20$.
- No correlation between the HOMA-IR indicator and obesity was found.
- No correlation among adiponectin, obesity and OSA was found.
- OSA patients' testosterone levels are inversely proportionate to body mass index ($R^2: 0.290$; $p:0.01$). Age and OSA indicator are unrelated to testosterone levels.
- Inflammation indicators (ferritin, fibrinogen, CRP) are increased in OSA patients, irrespective of Metabolic Syndrome coexistence. Ferritin, however, ($p < 0.01$) increases more in OSA patients suffering from Metabolic Syndrome, as well than those suffering only from OSA. Nevertheless, values remain within the normal range.
- HDL levels do not correlate with OSA or MS. OSA and MS patients have increased cholesterol levels (above normal) as compared to patients suffering from OSA only, yet there is no statistically significant difference between these two groups. Triglycerides values are lower in OSA patients without MS ($p < 0.05$) than those suffering from both OSA and MS. Nonetheless, values remain within normal levels in both groups.
- SHBG is not affected in OSA patients whether they also suffer from MS or not. DHEAS is increased in OSA patients who do not suffer

from MS in contrast to those who suffer from both syndroms, yet its value remains within normal levels.

- Testosterone is increased in OSA patients ($p < 0.05$) as compared to simultaneous OSA and MS sufferers, yet its value remains within normal levels.
- Insoulin resitance is higher in OSA and MS patients than it is in only OSA ones with a statistically significant difference ($p = 0.001$).
- Homa-IR is increased when $AHI > 20$.

Conclusions:

- The perimeter of the cervice determines the severity of the OSA syndrome.
- The effect of hypothyroidism on OSA patients is low, and therefore, no need to measure thyroid hormones in all sufferers arises.
- It is hypoxia rather than AHI that affects uric acid levels on OSA sufferers.
- OSA is related to lower levels of IGFBP-1.
- Leptin and adiponectin are not related to OSA.
- Leptin levels drop with obesity. There was no correlation between adiponectin and obesity.
- Resistance to insoulin depends on the severity of the OSA syndrome and on MS. No correlation between resistance to insoulin and obesity was found.
- Testosterone levels are not related to OSA, but to the body mass index. Moreover, they are lower in patients suffering from both OSA and MS than in those suffering from OSA alone. Consequently, the diminished libido frequently mentioned by OSA patients is attributable to obesity rather than OSA.
- OSA increases inflammatory indicators regardless of MS.
- Ferritin levels are higher in OSA and MS patients.
- OSA is not related to hyperlipidemia, yet OSA and MS sufferers tend to develop it as compared to those suffering from OSA alone.
- SHGB and DHEAS are not related to either OSA or MS.
- Homa-IR is related to the severity of OSA (increases when $AHI > 20$).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bannet MH ; Arand DL. *We are chronically sleep deprived*. Sleep Dec 1195; 18 (10) :908-11. 1995.
2. Tune, G S. *Sleep and wakefulness in normal human adults*. BMJ, 2, 269-71. 1968.
3. Tune, G S. *Sleep and wakefulness in 509 normal human adults*. Br. J. Med. Psychol., 42, 75 -80. 1969.
4. *Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated?* AU – Kripke DF; Simons RN; Garfinkel L; Hammond EC SO– Arch Gen Psychiatry Jan; 36 (1):103-16. 1979.
5. Bliwise DL. *Normal aging*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; pp. 24-38. 2005.
6. YoungT, Palta M, Dempsey J, Weber S, Badr S, authors. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med.328:1230-5. 1993.
7. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH authors. *Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome –based definition of hypopneas*. Am J Respir Crit Care Med; 177: 1150-5. 2008.
8. Morell MJ, Finn L, Kim H, Peppard PE Badr MS, Young T, authors. *Sleep fragmentation, awake blood pressure and sleep-disordered breathing in a population-based study*. Am J Respir Crit Care Med; 162:2091-6. 2000.
9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, etal., authors. *Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study*. PLoS Med.:6:e 1000132. 2009.
10. American Lung Association. *Obstructive Sleep Apnea (OSA) or Sleep Disordered Breathing (SDB)*. Lung Disease Data at a Glance. 2004.

11. Αθήναιος : Βιβλίο 12ο, “*Των Δειπνοσοφιστών*” σελ. 549-550.
12. Burwell C, Robin E, Whaley R, Bikelman A: *Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation : A Pickwickian syndrome*. Am J Med 21:811-818, 1956.
13. Gastaut H, Tassinari CA, Duronm B. Etudes polygraphiques des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick. Rev. Neurol. (Paris) 112:573-9, 1965.
14. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. *The sleep apnea syndromes*. Am Rev Med 27: 465-84, 1976.
15. Badr MS, autho. *Pathogenesis of obstructive sleep apnea*. Prog Cardiovasc Dis; 41:323-30. 1999.
16. Ryan CM, BradleyTD, authors. *Pathogenesis of obstructive sleep apnea*. J Appl Physiol; 99:2440-50. 2005.
17. Trudo FJ, Geftter WB, Welch KC, Gupta KB, Schawb RJ, authors. *Sleep-related changes in upper airway caliberand surrounding soft-tissue structures in normal subjects*. Am J Respir Crit Care Med; 158:1259-70. 1998.
18. Morell MJ, Badr MS, authors. *Effects of NREM sleep on dynamic within-breath changes in upper airway patency in humans*. J Appl Physiol; 84:190-9. 1998.
19. Henke KG, Dempsey JA, Badr MS, Kowitz JM, Skatrud JB, authors. *Effect of sleep-induced increases in upper airway resistance on respiratory muscle activity*. J Appl Physiol; 70:158-68. 1991.
20. Rowley JA, Zahn, BR, Babcock MA, Badr MS, authors. *The effect of rapid eye movement (REM) sleep on upper airway mechanics in normal human subjects*. J Phsiol ;510:963-76.1998.
21. Badr MS, Kawak A, Skatrub JB, Morrell MJ, Zahn BR, Babcok MA, authors. *Effect of induced hypocapnic hyporpea on upper airway*

- patency in humans during NREM sleep. Respir Physiol; 110:33-45. 1997.*
22. Rowley JA, Sanders CS, Zahn BR, Badr MS, authors. *Gender differences in upper airway compliance during NREM sleep: role of neck circumference. J Appl Physiol; 92:2535-41. 2002.*
 23. Horner RL, author. *Neural control of the upper airway: integrative physiological mechanisms and relevance for sleep disordered breathing. Compr Physio; 2:479-535. 2012.*
 24. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. *Snoring: Daytime sleepiness in regular heavy snores. Chest; 99:40-48, 1991.*
 25. Exar EN, Collop NA. *The upper airway resistance syndrome. Chest. Apr; 115(4):1127-39. 1999.*
 26. Cibella F, Cuttitta G, Romano S, Bellia V, Bonsignore G: *Evaluation of diaphragmatic fatigue in obstructive sleep apneas in non-REM sleep. Thorax; Aug: 52 (8):731-5. 1997.*
 27. Rowley JA, Sanders CS, Zahn BR, Badr MS, authors. *Gender differences in upper airway compliance during NREM sleep: role of neck circumference. J Appl Physiol; 92:2535-41. 2002.*
 28. Brennick MJ, Delikathy J, Pack AL, et al. *Tongue fat infiltration in obese versus lean Zucker rats. Sleep; 37:1095-102. 2014.*
 29. Kahn R, Buse J, Ferrarrini E, et al. *The metabolic syndrome: time for a critical reappraisal. Diabetes Care; 28: 2289-2304. 2005.*
 30. Ford ES. *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care; 28:1769-1778. 2005.*
 31. Despres JP, Lemieux I. *Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature; 444:881-887. 2006.*
 32. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization. 1999.*

33. Grundy SM, Cleman JI, Daniels SR, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation; 112: 2735-2752. 2005.
34. Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. *Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Hypertens Res; 29: 315-322. 2006.
35. Tkacova R, Dorkova Z, Molcanyiova A, et al. *Cardiovascular risk and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea*. Me Sci Monit; 14: CR438-CR444. 2008.
36. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. *Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(2): 190-195 36) Wolk R, Somers VK. *Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea*. Diabetes Obes Metab; 8:250-260.2006.
37. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, et al. *'Syndrome Z': the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease*. Thorax; 53 (Suppl.3): S 25-S28. 1998.
38. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. *Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome*. Sleep Med Rev 2005.
39. O' Donnell C, Tankersley C, Polotsky V, Schawartz A, Smith P. *Leptin, obesity and respiratory function*. Respir Physiol; 119(2-3): 173-80. 2000.
40. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. *Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study*. Am J Respir Crit Care Med; 175(2): 190-195. 2007.
41. Meigs JB. *Invited commentary: Insulin Resistance Syndrome? Syndrome X? Multiple Metabolic Syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors*. Am J Epidemiol; 152: 908-911. 2000.

42. Practice Parameters for the indications for PSG and related procedures. An update for 2005 (AASM). *Sleep* 28, 4: 499-519. 2005.
43. American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manifesto, the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2007.
44. Richardson, Mark A., & Friedman, Norman R. (Eds.) *Clinician's Guide to Pediatric Sleep Disorders*, p. 75. New York: Informa Healthcare USA, Inc. 2007.
45. The International Classification of Sleep Disorders. Second Edition. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
46. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective*. *Am J Respir Crit Care Med*; 165:1217-1239. 2002.
47. Lavie P. *Sleep apnea in industrial workers*. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long term evolution*. New York: Raven Press, 127-35, 1983.
48. Cirignota F, D'Alessandro R, et al. *Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnea among 30-69 years old men in Bologna, Italy*. *Acta Psychiatr Scand* 79:366-72, 1989.
49. Telakivi T. Partinen M. Koskenvuo M, Salmi T. Karpio J. *Periodic breathing and hypoxia in snorers and controls: validation of snoring history and association with blood pressure and obesity*. *Acta Neurol Scand* 76:69-75, 1987.
50. Gislason T. Almqvist M. Erikson G. Taube A. Boman G. *Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men - an epidemiological study*. *J. Clin. Epidemiol* 41:571-6, 1988.

51. Jenum P, Sjol A. *Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnea in a Danish population age 30-60*. J Sleep Res (1) 240-244. 1992.
52. Young T, Palta M, Dempsey J, Skartud J, Weber S, Badr S: *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med 328:1230-5, 1993.
53. Amra B, Farajzadegan Z, Golshan M, Fietze I, Penzel T. *Prevalence of sleep apnea-related symptoms in a Persian population*. Sleep Breath; 15(3):425-9. 2011.
54. Mihaere KM, Harris R, Gander PH, et al. *Obstructive sleep apnea in New Zealand adults: prevalence and risk factors among Māori and non-Māori*. Sleep; 32(7):949-56. 2009.
55. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, et al. *Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community based study*. Sleep Med; 10:913-918. 2009.
56. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. *Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll*. Chest; 130(3): 780-6. 2006.
57. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, et al. *A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong*. Chest; 119(1):62-67.2001.
58. Banno K, et al. *Sleep apnea: clinical investigations in humans*. Sleep Med; 8: 400-426 2007.
59. Peppard PE, et al. *Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing*. JAMA; 284:3015. 2000.
60. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. *Independently obstructive sleep apnea is associated with an increased prevalence of metabolic syndrome*. Eur Heart; 25:735–41. 2004.

61. Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. *The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome*. Respir Med; 101(8):1696–701. 2007.
62. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, et al. *Metabolic Syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnea*. Eur Respir J; 39(5):1135–43. 2012.
63. Zito A, Steiropoulos P, Barcelo A, et al. *Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome in Mediterranean countries*. Eur Respir J; 37(3):717–9. 2011.
64. Bienvenido Barreiro, Luis Garcia, Lourdes Lozano, Pere Almagro, Salvador Quintana, Monserrat Alsina, Jose Luis Heredia. *Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome in Spanish Population*. Open Respir Med J.; 7: 71–76. 2013.
65. Young T., Peppard PE, Gottlieb DJ. *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective*. Am J Respir Crit Care Med; 165: 1217–123. 2002.
66. Jennum P, Riha RL, *Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing*. Eur Respir J; 33: 907–914. 2009.
67. Young T, et al. *Sleep Heart Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The sleep Heart Health Study*. Arch Intern Med; 162:893-900. 2002.
68. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, et al. *Gender differences in sleep apnea*. Chest; 123: 1544–1550. 2003.
69. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, Roussos C, Kryger M. *Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep Med. Aug; 7(5):424 -30. 2006.

70. Sforza e, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthelemy JC, Roche F. *Sex differences in obstructive sleep apnea in an elderly French population*. Eur Respir J; 37:1137-45. 2011.
71. Rechtschaffen, A, Kales, A (Eds). *A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects*. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, NIH Publication No. 204, 1968.
72. C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson, SF Quan. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
73. Sen B, Peker M, Cavusoglu A, Celebi FV. *A comparative study on classification of sleep stage based on EEG signals using feature selection and classification algorithms*. J Med Syst. Mar; 38(3):18. 2014.
74. Popovic D, Khoo M, Westbrook P. *Automatic scoring of sleep stages and cortical arousals using two electrodes on the forehead: validation in healthy adults*. J Sleep Res. Apr; 23(2):211-21. 2014.
75. Schenck, CH, Bundlie, SR, Ettinger, MG, Mahowald, MW. *Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia*. Sleep; 9:293. 1986.
76. Kales A (ed.): *Sleep and dreams: Recent research on clinical Ann. Intern. Med. aspects*. 68: 1078-1104, 1968.
77. Baker TL. *Introduction of sleep and sleep disorders*. Med. Clin. North Am. 69(6):1123-1152, 1985.
78. Carskadon, MA, Rechtschaffen, A. *Monitoring and staging human sleep*. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger, MH, Roth, T, Dement, WC (Eds), WB Saunders, Philadelphia, p. 665. 1989.

79. Hirshkowitz, M, Moore, CA, Hamilton, CR, et al. *Polysomnography of adults and elderly: Sleep architecture, respiration and leg movements*. J Clin Neurophysiol ; 9:56. 1992.
80. Diekelmann S, Born J. *The memory function of sleep*. Nat Rev Neurosci; 11:114-126. 2010.
81. Lo JC, Sim SK, Chee MW Sleep. *Sleep reduces false memory in healthy older adults*. Apr 1; 37(4):665-71. 2014.
82. Dempsey JA, et al. *Pathophysiology of sleep apnea*. Physiol Rev; 90:47-112. 2010.
83. Rodenstein D. and Stanescu D., *The soft palate and breathing*. Am. Rev. Respir. Dis. State of art. 134:311-325, 1986.
84. Schwab RJ, et al. *Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging*. Am J Respir Crit Care Med; 168: 522-530. 2003.
85. Fogel RB, et al. *Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control*. Am J Respir Crit Care Med; 164:2025-2030. 2001.
86. Patric GB., Strohl KR, Rubin SB, et al: *Upper airway and diaphragm muscle responses to chemical stimulation and loading*. J. Appl. Physiol. 52:1133-1137, 1982.
87. Ciscar MA, et al. *Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects*. Eur Respir J; 17: 79-86. 2001.
88. Green D, Block AJ, Collop NA, Hellard DW: *Pharyngeal volume in Asymptomatic snorers compared with non snoring volunteers*. Chest 99:49-53, 1991.
89. Bradley TD, Brown IG, Grosman RF, Samel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V: *Pharyngeal size in snorers, nonsnorers and patients with obstructive sleep apnea*. N. Engl. J. Med.315:1327-1331, 1986.

90. Bacon WH, Krieger J, Turiot JC, Stirle JL.: *Craniofacial characteristics in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Cleft Palate J. 25:374-378, 1988.
91. Vos WG, et al. *Correlation between the severity of sleep apnea and upper airway morphology in pediatric and adult patients*. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 10:26-33. 2010.
92. Verbraecken J, et al. *Upper airway mechanics*. Respiration; 78:121-133. 2009.
93. Douglas NJ, White DP, Weil JV et al: *Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults*. Am. Rev. Respir. Dis. 126:758-762, 1982.
94. Guilleminault CH. *Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea*: In Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds: Principles and practice of sleep medicine 2nd edition 667-677, SAUNDERS 1994.
95. S. Golbidi, M. Badran, N. Ayas, and I. Laher, “*Cardiovascular consequences of sleep apnea*” Lung, vol. 190, pp. 113–132, 2012.
96. Guilleminault C, and Suzuki M. *Sleep-Related Hemodynamics and hypertension with Partial or Complete Upper Airway Obstruction during Sleep*. Sleep 15(6) S20-S24, 1992.
97. Stoohs R. and Guilleminault C: *Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome*. J. Appl. Physiol. 72(2):583-589, 1992.
98. C. Sjöström, E. Lindberg, A. Elmasry, A. Hägg, K. Svärdsudd, and C. Janson, *Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study*, Thorax, vol. 57, no. 7, pp. 602–607, 2002.
99. P. E. Peppard, T. Young, M. Palta, and J. Skatrud, *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and*

hypertension, The New England Journal of Medicine, vol. 342, no. 19, pp. 1378–1384, 2000.

- 100.** G. T. O'Connor, B. Caffo, A. B. Newman et al., *Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 179, no. 12, pp. 1159–1164, 2009.
- 101.** R. P. Pedrosa, L. F. Drager, C. C. Gonzaga et al., *Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension*, Hypertension, vol. 58, no. 5, pp. 811–817, 2011.
- 102.** A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black et al., *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, Hypertension, vol. 42, no. 6, pp. 1206–1252, 2003.
- 103.** A. Vazir, P. C. Hastings, M. Dayer et al., *A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction*, European Journal of Heart Failure, vol. 9, no. 3, pp. 243–250, 2007.
- 104.** D. Yumino, H. Wang, J. S. Floras et al., *Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction*, Journal of Cardiac Failure, vol. 15, no. 4, pp. 279–285, 2009.
- 105.** H. Wang, J. D. Parker, G. E. Newton et al., *Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure*, Journal of the American College of Cardiology, vol. 49, no. 15, pp. 1625–1631, 2007.
- 106.** D. J. Gottlieb, G. Yenokyan, A. B. Newman et al., *Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study*, Circulation, vol. 122, no. 4, pp. 352–360, 2010.

107. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. *Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure*. *Circulation*; 99:1574-1579. 1999.
108. Partinem M, Alihanka J, Lang H, Kalliomaki L., *Myocardial infraction in relation to sleep apneas*. *Sleep Res* 12:272, 1983.
109. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, Tanaka K, Inore T, Ogawa R: *Sleep apnea in patients with acute myocardial infraction*. *Crit Care Med* 19:938-941, 1991.
110. Y. Peker, H. Kraiczi, J. Hedner, S. Löth, A. Johansson, and M. Bende, *An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease*, *European Respiratory Journal*, vol. 14, no. 1, pp. 179–184, 1999.
111. Hung J, Whitford EG, Parsons RD, Hillman DR. *Association of sleep apnea with myocardial infraction in men*. *Lancet*. 336:261-4, 1990.
112. A. S. Gami, S. Rader, A. Svatikova et al., *Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea*, *Chest*, vol. 131, no. 1, pp. 118–121, 2007.
113. Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira AC, de Jesus Danzi-Soares N, Dourado LO, Poppi N, Cesar LA, Drager LF, Lorenzi-Filho G. *Obstructive Sleep Apnea and Depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease*. *Chest*. May 8. doi: 10.1378/chest.13-2885. 2014.
114. Palomaki H, Pertinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. *Snoring sleep apnea syndrome and stroke*. *Neurology* 42 (suppl 6) 75-82. 1992.
115. Pressman M, Schetman WR, Fingueroa WG, Van Uitert B, Caplan JH, Peterson D.D. *Transient Ischemic Attacks and minor stroke during sleep. Relationship to obstructive sleep apnea syndrome*. *Stroke*: 26, 2361-65, 1995.

- 116.** Y. Kaneko, V. E. Hajek, V. Zivanovic, J. Raboud, and T. D. Bradley, *Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke*, *Sleep*, vol. 26, no. 3, pp. 293–297, 2003.
- 117.** E. Shahar, C. W. Whitney, S. Redline et al., *Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 163, no. 1, pp. 19–25, 2001.
- 118.** S. Redline, G. Yenokyan, D. J. Gottlieb et al., *Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 182, no. 2, pp. 269–277, 2010.
- 119.** Floras JS. *Sleep apnea and cardiovascular risk*. *J Cardiol*. Jan; 63(1):3-8. 2014.
- 120.** Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA: *Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome*. *Am J Cardiol* 52:490-494, 1986.
- 121.** Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*; 187: 347–365. 2013.
- 122.** McNicholas WT. *Impact of sleep in COPD*. *Chest* 117: Suppl. 2 48S–53S. 2000.
- 123.** Agusti A, Hedner J, Marin JM, et al. *Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD*. *Eur Respir Rev*; 20: 183–194. 2011.
- 124.** Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, et al, *Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey*. *Eur Respir J*; 20: 799–805. 2002.

- 125.** Hudgel DW, Devadatta P., *Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans.* J Appl Physiol; 57: 1319–1322. 1984.
- 126.** Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, et al. *Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease.* J Appl Physiol; 55: 669–677. 1983.
- 127.** Price D, Small M, Milligan G., *The prevalence and impact of night-time symptoms in COPD patients – results of a cross-sectional study in five European countries.* Proc of the IV World Asthma and COPD Forum, 2011.
- 128.** Lewis CA, Fergusson W, Eaton T et al, *Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep.* Thorax; 64: 133–138. 2009.
- 129.** Price D, Small M, Milligan G., *The prevalence and impact of night-time symptoms in COPD patients – results of a cross-sectional study in five European countries.* Proc of the IV World Asthma and COPD Forum, 2011.
- 130.** Breslin E, Van der Schans C, Breukink S, et al. *Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD.* Chest; 114: 958–964. 1998.
- 131.** Klink M, Quan SF., *Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases.* Chest; 91: 540–546. 1987.
- 132.** Hedemark LL, Kronenberg RS. *Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults.* J Appl Physiol; 53: 307–312. 1982.
- 133.** Zhang L, Samet J, Caffo B, et al, *Power spectral analysis of EEG activity during sleep in cigarette smokers.* Chest; 133: 427–432. 2008.

- 134.** Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, et al. *Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes.* Sleep Med; 13: 476–483. 2012.
- 135.** Flenley DC. *Sleep in chronic obstructive lung disease.* Clin Chest Med; 6: 651–661. 1985.
- 136.** Robert L, Owens MD and Atul Malhotra MD. *Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome.* Respiratory Care, October, Vol 55. No 10. 2010.
- 137.** Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, et al, *There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study.* Respiration; 72: 142–149. 2005.
- 138.** Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al., *Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease.* Am J Respir Crit, Care Med; 167(1):7-14. 2003.
- 139.** Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. *Pulmonary hypertension in COPD.* Eur Respir J; 32: 1371–1385.2008.
- 140.** Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Gorecka D, Plywaczewski R, Zielinski, J. *Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome.* Monaldi Arch Chest Dis; 61(3):148-152. 2004.
- 141.** McNicholas WT, FitzGerald MX. *Nocturnal death among patients with chronic bronchitis and emphysema.* BMJ; 289: 878. 1984.
- 142.** Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. *Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea.* N Engl, J Med; 352(12):1206-1214, 2005.
- 143.** Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Krieger J, Sforza E, Hammad H, Oswald M, Kessler R. *Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP.* Eur Respir J; 13(5):1091-1096. 1999.

- 144.** Lavie P, Herer P, Lavie L. *Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study.* J Sleep Res; 16(1):128-134. 2007.
- 145.** Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. *Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome.* Am J Respir Crit Care Med; 182(3):325-331. 2010.
- 146.** Celli BR, MacNee W., *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.* Eur Respir J; 23(6):932-946. 2004.
- 147.** Sampol G, Sagales MT, Roca A, de la Calzada MD, Bofill JM, Morell F. *Nasal continuous positive airway pressure with supplemental oxygen in coexistent sleep apnoea-hypopnoea syndrome and severe chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J; 9(1):111-116. 1996.
- 148.** Toraldo DM, De Nuccio F, Nicolardi G. *Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow-up study.* Sleep Breath. 2009.
- 149.** De Miguel J, Cabello J, Sanchez-Alarcos JM, Alvarez-Sala R, Espinos D, Alvarez-Sala JL. *Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome.* Sleep Breath; 6(1):3-10. 2002.
- 150.** Boulet LP., *Influence of comorbid conditions on asthma.* Eur Respir J; 33:897-906. 2009
- 151.** Hudgel DW, Shucard DW. *Coexistence of sleep apnea and asthma resulting in severe sleep hypoxemia.* JAMA; 242(25):2789-90. 1979.
- 152.** Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Keles H, Kara T, Tunckol M, et al. *Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life.* Chest; 128(5):3358-63. 2005.

- 153.** Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. *Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population.* Respir Med; 95(5):423-9. 2001.
- 154.** Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. *Risk factors for sleep-disordered breathing in children, association with obesity, race, and respiratory problems.* Am J Crit Care Med; 159:1527-1532. 1999.
- 155.** Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Mayes SD, Tsaoussoglou M, Basta M, et al. *Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: the role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep.* Sleep; 34(4):503-7. 2011.
- 156.** Gutierrez MJ, Zhu J, Rodriguez-Martinez CE, Nino CL, Nino G. *Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children.* *Pediatr Pulmonol.* 48(6):592-600. 2013.
- 157.** Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrre C, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma.* J Allergy Clin Immunol; 124(2):371-6. 2009.
- 158.** Gunnbjornsdottr MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E, Bjornsson E, Franklin K, Janson C, on behalf of the RHINE study group. *Obesity and gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms.* Eur Respir J; 24:116-121, 2004.
- 159.** Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D, Boman G. *Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux.* Chest; 121:158-163. 2002.
- 160.** Bohadana AB, Hannahart B, Teculescu DB. *Nocturnal worsening of asthma and sleep-disordered breathing.* Journal of Asthma; 39:85-100. 2002.

- 161.** M. Teodorescu, F. B. Consens, W. F. Bria et al., *Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma*, Chest, vol. 135, no. 5, pp. 1125–1132, 2009.
- 162.** Bohadana AB, Hannahart B, Teculescu DB. *Nocturnal worsening of asthma and sleep-disordered breathing*. Journal of Asthma; 39:85-100. 2002.
- 163.** Weiss ST, Shore S. NHLBI Workshop. *Obesity and Asthma: directions for research*. Am J Respir Crit Care Med; 169:963-968. 2004.
- 164.** Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. *Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment*. Ann Allergy Asthma Immunol. 101(4):350-7. 2008.
- 165.** Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. *Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis; 137(6):1502-4. 1988.
- 166.** Benditt JO. *The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology and a respiratory care approach to patients*. Respir Care; 51(8):829–837; discussion 837–839, 2006.
- 167.** Horner RL. *Pathophysiology of obstructive sleep apnea*. J Cardiopulm Rehabil Prev.28(5):289–298. 2008.
- 168.** Van Lunteren E, Kaminski HJ. *Disorders of sleep and breathing during sleep in neuromuscular disease*. Sleep Breath; 3(1):23–30. 1999.
- 169.** Brooks SN. *Neuromuscular disorders and sleepiness*. Sleep Med Clin; 1:119–125, 2006.
- 170.** Happe S. *Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management*. Drugs; 63(24):2725–2737. 2003.

171. Ziegler D., *Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects*. DiabetesMetab Res Rev; 24(Suppl 1): S52–S57. 2008.
172. Koeppen S, Kraywinkel K, Wessendorf TE, et al., *Long-term outcome of Guillain-Barre “syndrome”*. Neurocrit Care; 5(3):235–242. 2006.
173. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. *Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 64(4):510–515, 1988.
174. Laberge L, Begin P, Montplaisir J, Mathieu J. *Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy*. J Sleep Res; 13(1):95–100, 2004.
175. Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. *Respiratory function vs sleepdisordered breathing as predictors of QOL in ALS*. Neurology; 57(11):2040–2044. 2001.
176. Nicolle MW. *Myasthenia gravis*. Neurologist;8(1):2–21, 2002.
177. Suresh S, Wales P, Dakin C, HarrisMA, Cooper DG. *Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population*. J Paediatr Child Health; 41(9-10):500–503. 2005.
178. Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. *Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy*. Am J Respir Crit Care Med; 160(1):198–202. 1999.
179. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevrolet JC, Raphael JC. *Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders*. Cochrane Database Syst Rev; (4): CD001941. 2007.
180. J. G. Salway, *Ιατρική Βιοχημεία με μια Ματιά*, 2η Έκδοση. Blackwell Publishing, 2006.
181. R. Schulz, S. Mahmoudi, K. Hattar et al., *Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive*

sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 162, no. 2, pp. 566–570, 2000.

- 182.** L. Lavie, A. Vishnevsky, and P. Lavie, *Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea*, Sleep, vol. 27, no. 1, pp. 123–128, 2004.
- 183.** L. Dyugovskaya, A. Polyakov, P. Lavie, and L. Lavie, *Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 177, no. 5, pp. 544–554, 2008.
- 184.** C. M. T. Brindeiro, A. Q. Da Silva, K. J. Allahdadi, V. Youngblood, and N. L. Kanagy, *Reactive oxygen species contribute to sleep apnea-induced hypertension in rats*, American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, vol. 293, no. 5, pp. H2971–H2976, 2007.
- 185.** M. Yamauchi, H. Nakano, J. Maekawa et al., *Oxidative stress in obstructive sleep apnea*, Chest, vol. 127, no. 5, pp. 1674–1679, 2005.
- 186.** E. Vatansever, E. Surmen-Gur, A. Ursavas, and M. Karadag, *Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels*, Sleep and Breathing, vol. 15, no. 3, pp. 275–282, 2011.
- 187.** L. Lavie, A. Vishnevsky, and P. Lavie, *Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea*, Sleep, vol. 27, no. 1, pp. 123–128, 2004.
- 188.** A. Barcelo, C. Miralles, F. Barbe, M. Vila, S. Pons, and A. G. N. Agustí, *Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea*, European Respiratory Journal, vol. 16, no. 4, pp. 644–647, 2000.
- 189.** J. Li, V. Savransky, A. Nanayakkara, P. L. Smith, C. P. O'Donnell, and V. Y. Polotsky, *Hyperlipidemia and lipid peroxidation are*

dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia, Journal of Applied Physiology, vol. 102, no. 2, pp. 557–563, 2007.

- 190.** C. K. Glass and J. L. Witztum, *Atherosclerosis: the road ahead*, Cell, vol. 104, no. 4, pp. 503–516, 2001.
- 191.** R. Schulz, S. Mahmoudi, K. Hattar et al., *Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 162, no. 2, pp. 566–570, 2000.
- 192.** K. Christou, A. N. Moulas, C. Pastaka, and K. I. Gourgoulianis, *Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients*, Sleep Medicine, vol. 4, no. 3, pp. 225–228, 2003.
- 193.** K. Katsoulis, T. Kontakiotis, D. Spanogiannis et al., *Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease*, Sleep and Breathing, vol. 15, no. 4, pp. 861–866, 2011.
- 194.** Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al. *The metabolic consequences of sleep deprivation*. Sleep Med Rev; 11: 163–178. 2007.
- 195.** Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. *Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics*. Chest. 133: 496–506. 2008.
- 196.** Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al. *Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention*. Diabetes Res Clin Pract; 81: 2–12. 2008.
- 197.** Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, et al. *Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances*. Diabetes Care; 27: 2464–2469. 2004.
- 198.** Mallon L, Broman J-E, Hetta J. *High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year followup*

- study of a middle-aged population.* Diabetes Care; 28: 2762–2767. 2005.
- 199.** Bjorkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L, et al. *Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg.* Diabetes Care; 28: 2739–2744, 2005.
- 200.** Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. *Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study.* Am J Epidemiol; 160: 521–530. 2004.
- 201.** Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. *Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study.* Am J Respir Crit Care Med; 172: 1590–1595. 2005.
- 202.** McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al. *Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study.* Am J Respir Crit Care Med; 175: 190–195. 2007.
- 203.** Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, et al. *Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables.* Clin Endocrinol (Oxf); 59: 374–379. 2003.
- 204.** Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. *The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome.* Respir Med; 101: 1696–1701. 2007.
- 205.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *"Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man."* Diabetologia 28 (7): 412–9. 1985.
- 206.** Kohn CR. *Causes of insulin resistance.* Nature; 373:384-385. 1995.
- 207.** Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. *Insulin levels, blood pressure and sleep apnea.* Sleep; 17: 614–618. 1994.

- 208.** Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. *Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia.* J Clin Endocrinol Metab; 85: 1151–1158. 2000.
- 209.** Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. *Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance.* Am J Respir Crit Care Med; 165: 670–676. 2002.
- 210.** Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. *The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome.* Respir Med; 101: 1696–1701. 2007.
- 211.** Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al. *Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men.* Am J Respir Crit Care Med; 165: 677–682. 2002.
- 212.** Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. *Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing.* Sleep Med; 8: 12–17. 2007.
- 213.** Gruber A, Horwood F, Sithole J, et al. *Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state.* Cardiovasc Diabetol; 5: 22. 2006.
- 214.** Pallayova M, Donic V, Tomori Z. *Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus.* Diab Res Clin Pract; 81: e8–e11. 2008.
- 215.** Schahin SP, Nechanitzki T, Dittel C, et al. *Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome.* Med Sci Monit; 14: CR117–CR121. 2008.
- 216.** Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. *Effects of CPAP on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome.* Chest; 134: 686–692. 2008.

- 217.** Ilia Kritikou, Maria Basta, Alexandros N. Vgontzas, Slobodanka Pejovic, Duanping Liao, Marina Tsaousoglou, Edward O. Bixler, Zacharias Stefanakis, George P. Chrousos, *Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females*, Eur Respir J, 43:145-155, 2014.
- 218.** Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB et al. *Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults*. Sleep; 31: 619–626. 2008.
- 219.** Young T, Peppard PE, Taheri S. *Excess weight and sleep-disordered breathing*. J Appl Physiol; 99: 1592–1599. 2005.
- 220.** Tauman R, Gozal D. *Obesity and obstructive sleep apnea in children*. Paediatr Respir Rev; 7: 247–259. 2006
- 221.** Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. *Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Association with obesity, race, and respiratory problems*. Am J Respir Crit Care Med; 159: 1527–1532, 1999.
- 222.** Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, et al. *Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J; 39: 746–767. 2012.
- 223.** Lavie L, Lavie P., *Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link*. Eur Respir J ; 33: 1467–1484. 2009.
- 224.** Wolk R, Somers VK., *Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea*. Diabetes Obes Metab; 8: 250–260. 2006.
- 225.** Ye J, Gao Z, Yin J, et al. *Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab; 293: E1118–E1128. 2007.

- 226.** Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. *Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation.* Diabetes; 56: 901–911. 2007.
- 227.** Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, et al. *Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes.* J Appl Physiol; 111: 881–890. 2011.
- 228.** Grunstein RR, Wilcox I, Yang TS, et al. *Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension.* Int J Obes Relat Metab Disord; 17: 533–540. 1993.
- 229.** Welch KC, Foster GD, Ritter CT, et al. *A novel volumetric magnetic resonance imaging paradigm to study upper airway anatomy.* Sleep; 25: 532–542. 2002.
- 230.** Geer EB, Shen W., *Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance.* Gend Med; 6: 60–75. 2009.
- 231.** Lee D-E, Kehlenbrik S, Lee H, et al. *Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue.* Am J Physiol Endocrinol Metab; 296: 1210–1229. 2009.
- 232.** DiGirolamo M, Fine JB, Tagra K, et al. *Qualitative regional differences in adipose tissue growth and cellularity in male Wistar rats fed ad libitum.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; 274: R1460–R1467. 1998.
- 233.** Trayhurn P, Wood S., *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.* Br J Nutr; 92: 347–355. 2004.
- 234.** Myers MGJ, Leibel RL, Seeley RJ, et al. *Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect.* Trends Endocrinol Met; 21: 643–651. 2010.
- 235.** Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, et al. *Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of*

- myelomonocyti progenitors and the functions of macrophages. Blood; 96 (5) :1723-1732. 2000.*
- 236.** Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. *Adiponectin and metabolic syndrome. Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol; 24(1):29-33. 2004.*
- 237.** Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. *Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest; 118: 580–586. 2000.*
- 238.** Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. *Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. Eur Respir J; 22: 251–257. 2003.*
- 239.** Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. *Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest; 127: 716–721. 2005.*
- 240.** Ozturk L, Unal M, Tamer L, et al. *The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 129: 538. 2003.*
- 241.** Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. *Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. Sleep Med; 8: 12–17. 2007.*
- 242.** Patel SR, Palmer LJ, Larkin EK, et al. *Relationship between obstructive sleep apnea and diurnal leptin rhythms. Sleep; 27: 235–239. 2004.*
- 243.** Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. *Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Respiration. 73: 73–77. 2006.*
- 244.** Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, et al. *Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab; 294: E778–E784. 2008.*

- 245.** Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. *Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing.* Sleep Med; 8: 12–17. 2007.
- 246.** Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al. *Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance.* Clin Endocrinol (Oxf); 64: 12–19. 2006.
- 247.** Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, et al. *Nocturnal falls and adiponectin levels in sleep apnea with abdominal obesity and impact of hypoxia-induced disregulated adiponectin production in obese murine mesenteric adipose tissue.* J Atheroscler Thromb; 18: 240–247. 2011.
- 248.** Lauderdale DS, Knutson KL, Rathouz PJ, et al. *Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index: the CARDIA Sleep Study.* Am J Epidemiol; 170: 805–813. 2009.
- 249.** Touchette E, Petit D, Tremblay RE, et al. *Associations between sleep duration patterns and overweight/obesity at age 6.* Sleep; 31: 1507–1514. 2008.
- 250.** Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, et al. *Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance.* J Clin Endocrinol Metab; 94: 3242–3250. 2009.
- 251.** Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, et al. *Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks.* Am J Clin Nutr; 89: 126–133. 2009.
- 252.** Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. *Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight.* Arch Intern Med; 165: 2408–2413. 2005.

- 253.** Peppard PE, Young T, Palta M, et al. *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing.* J Am Med Assoc; 284: 3015–3021. 2000.
- 254.** Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. *A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes.* Arch Intern Med; 169: 1619–162. 2009.
- 255.** Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, et al. *Effect of a very low energy diet on moderate to severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial.* BMJ; 339: b4609. 2009.
- 256.** Bray MS, Young ME. *Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte.* Obes Rev; 8: 169–181. 2007.
- 257.** Young ME, Bray MS. *Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction.* Sleep Med Rev; 8: 656–667. 2007.
- 258.** Duez H, Staels B. *Rev-erba: an integrator of circadian rhythms and metabolism.* J Appl Physiol; 107: 1972–1980. 2009.
- 259.** Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. *Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia.* J Clin Endocrinol Metab; 85: 1151–1158. 2000.
- 260.** Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, et al. *Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome.* Respirology; 15: 1122–1126. 2010.
- 261.** Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, et al. *Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study.* Hypertens Res; 29: 433–441. 2006.

- 262.** Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. *Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome.* Hypertens Res; 29: 315–322. 2006.
- 263.** Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. *The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome.* Respir Med; 101: 1696–1701. 2007.
- 264.** Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, et al. *Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea.* Eur Respir J; 39: 746–767. 2012.
- 265.** Parish JM, Adam T, Facchiano L. *Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea.* J Clin Sleep Med; 3: 467–472. 2007.
- 266.** Agrawal S, Sharma SK, Sreenivas V, et al. *Prevalence of metabolic syndrome in a north Indian hospital-based population with obstructive sleep apnoea.* Indian J Med Res; 134: 639–644. 2011.
- 267.** Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. *Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome.* Eur Heart J; 25: 735–741. 2004.
- 268.** Gruber A, Horwood F, Sithole J, et al. *Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state.* Cardiovasc Diabetol; 5: 22. 2006.
- 269.** Bonsignore MR, Barceló A, Esquinas C, et al. *Metabolic syndrome, insulin resistance and excessive daytime sleepiness in non-diabetic patients with obstructive sleep apnea.* Eur Respir J; 39: 1136–1143. 2012.
- 270.** Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. *The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome.* PLoS One; 5: e12065. 2010.

- 271.** Gasa M, Salord N, Fortuna AM, et al. *Impact of obstructive sleep apnea on metabolic dysfunction in severe obesity.* Eur Respir J; 39: 1136–1143. 2011.
- 272.** Iftikhar IH, Khan MF, Das A, et al. *Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes.* Ann Am Thorac Soc; 10: 115–120. 2013.
- 273.** Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, Herer P, Lavie P. *Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men.* J Clin Endocrinol Metab; 86: 1134-9. 2001.
- 274.** Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, Holmback U. *Effects of acutely displaced sleep on testosterone.* J Clin Endocrinol Metab; 90: 4530-5. 2005.
- 275.** Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Herer P. *Middle-aged men secrete less testosterone at night than young healthy men.* J Clin Endocrinol Metab; 88: 3160-6. 2003.
- 276.** Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Lehnert H, Schultes B. *Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone.* Clin Endocrinol (Oxf); 77: 749-54. 2012.
- 277.** Oh MM, Kim JW, Jin MH, Kim JJ, Moon du G. *Influence of paradoxical sleep deprivation and sleep recovery on testosterone level in rats of different ages.* Asian J Androl; 14: 330-4. 2012.
- 278.** Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z, Nozdrachev AD, Rao CV, et al. *Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med; 178: 644-50. 2008.
- 279.** Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. *Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea.* Obes Res; 13: 780-6. 2005.
- 280.** Molina FD, Suman M, Carvalho TB, Piatto VB, Taboga SR, et al. *Evaluation of testosterone serum levels in patients with*

obstructive sleep apnea syndrome. Braz J Otorhinolaryngol; 77: 88-95, 2011.

- 281.** Canguven O, Salepci B, Albayrak S, Selimoglu A, Balaban M, et al. *Is there a correlation between testosterone levels and the severity of the disease in male patients with obstructive sleep apnea?* Archives of Italian Urology and Andrology; 82: 143-7. 2010.
- 282.** Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, et al. *The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing*. J Clin Endocrinol Metab; 93: 2602-9. 2008.
- 283.** Macrea MM, Martin TJ, Zagrean L. *Infertility and obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy on serum prolactin levels*. Sleep Breath; 14: 253-7. 2010.
- 284.** Hoekema A, Stel AL, Stegenga B, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, et al. *Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy*. J Sex Med; 4: 1153-62. 2007.
- 285.** Bratel T, Wennlund A, Carlström K. *Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP)*. Respir Med; 93: 1-7. 1999.
- 286.** Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, et al. *Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy*. J Clin Endocrinol Metab; 68: 352-8. 1989.
- 287.** Mo Q, Lu SF, Simon NG. *Dehydroepiandrosterone and its metabolites: differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 99 (1): 50-8. 2006.

- 288.** Hammond GL, *Diverse Roles for Sex Hormone-Binding Globulin in Reproduction*. *Biology of Reproduction* 85 (3): 431–441. 2011.
- 289.** Golden, S. H., Robinson, K. A., Saldanha, I., Anton, B. & Ladenson, P. W. *Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review*. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 1853-78. 2009.
- 290.** P. Attal, P. Chanson, *Endocrine aspects of obstructive sleep apnea*, *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2), pp. 483–495, 2010.
- 291.** Massumi Ra, W. J. *Severe depression of the respiratory center in myxedema*. *Am J Med*, 36, 876-882. 1964.
- 292.** Kapur, V. K., Koepsell, T. D., Demaine, J., Hert, R., Sandblom, R. E. & Psaty, B. M. *Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea*, *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 1379-83. 1998.
- 293.** Miller, C. M. & Husain, A. M. *Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened for hypothyroidism?* *Sleep Breath*, 7, 185-8. 2003.
- 294.** Resta, O., Pannacciulli, N., Di Gioia, G., Stefano, A., Barbaro, M. P. & De Pergola, G. *High prevalence of previously unknown subclinical hypothyroidism in obese patients referred to a sleep clinic for sleep disordered breathing*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 14, 248-53. 2004.
- 295.** Winkelman Jw, G. H., Piscatelli N, Lukas Se, Dorsey Cm, Cunningham S. *Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea?* *Sleep* 19, 790-793. 1996.
- 296.** Lin, C. C., Tsan, K. W. & Chen, P. J. *The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism*. *Chest*, 102, 1663-7. 1992.
- 297.** Meslier, N., Giraud, P., Person, C., Badatcheff, A. & Racineux, J. L. *Prevalence of hypothyroidism in sleep apnoea syndrome*. *Eur J Med*, 1, 437-8. 1992.

- 298.** Misiolek M, M. B., Namyslowski G, Scierski W, Zwirska- Korczala K, Kazmierczak-Zagorska Z, Kajdaniuk D, Misiolek H. *Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight*, J Physiol Pharmacol, 58(Suppl 1) 77-85. 2007.
- 299.** Li, J. H., Safford, R. E., Aduen, J. F., Heckman, M. G., Crook, J. E. & Burger, C. D. *Pulmonary hypertension and thyroid disease*. Chest, 132, 793-7. 2007.
- 300.** Hira Hs, S. L. *Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism*. J Assoc Physicians India, 47, 615-618. 1999.
- 301.** Jha, A., Sharma, S. K., Tandon, N., Lakshmy, R., Kadhiravan, T., Handa K., Gupta R., Pandey, R. M. & Chaturvedi, P. K. *Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism*. Sleep Med, 7, 55-61. 2006.
- 302.** Grunstein, R. R. & Sullivan, C. E. *Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management*. Am J Med, 85, 775-9. 1988.
- 303.** Veasey, S. C., Guilleminault, C., Strohl, K. P., Sanders, M. H., Ballard, R. D. & Magalang, U. J. *Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine*. Sleep, 29, 1036-44. 2006.
- 304.** Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. *Acromegaly and sleep apnea*. AnnIntern Med; 115:527-532. 1991.
- 305.** Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. *Effect of octreotide on sleep apnoea in acromegaly*. Ann Int Med; 121:478-383. 1994.
- 306.** G.L. Dohm, C.W. Elton, M.S. Raju, N.D. Mooney, R. Dimarchi, W.J. Pories et al. *IGF-I stimulated glucose transport in human skeletal muscle and IGF-I resistance in obesity and NIDDM*, Diabetes, 39, pp. 1028–1032. 1990.

- 307.** R.S. Sherwin, K. Greenawalt, G.I. Shulman, *Simultaneous insulin-like growth factor I and insulin resistance in obese Zucker rats*, Diabetes, 41, pp. 691–697. 1992.
- 308.** S.Y. Nam, E.J. Lee, K.R. Ki. *Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1 and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone*, Int J Obes Relat Metab Disord, 21, pp. 355–359, 1997.
- 309.** F.A. Hills, L.K. Gunn, Hardiman, *IGFBP-1 in the placenta, membranes and fetal circulation: levels at term and preterm delivery*, Early Hum Dev, 44 (1), pp. 71–76, 1996.
- 310.** J. Frystyk, E. Vestbo, C. Skjorbok, C.E. Mogensen, H. Èrskov, *Free insulin-like growth factors in human obesity*, Metabolism, 44 (Suppl 4), pp. 37–44, 1995.
- 311.** K. Lamprou, I. Koutsourelakis, A. Tsatsoulis, A. Challa, S. Konstantopoulos, G. Daskalopoulos. *The Influence of obstructive sleep apnoea and obesity on adiponectin, leptin, IGFBP-1 and HOMA-IR*. ERJ September 1, vol. 42 no. Suppl 57 P2542, 2013.
- 312.** Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med; 347:1557-65. 2002.
- 313.** Ridker PM, Curing JE, Cook NR, Rifai N. *C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women*. Circulation; 107:391-397. 2003.
- 314.** Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. *Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity*. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 21:961-7. 2001.
- 315.** McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. *Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein*. Circulation; 106:2908-12. 2002.

- 316.** Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. *Insulin level, blood pressure and sleep apnea.* Sleep; 17:614-618. 1994.
- 317.** Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. *Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea.* Circulation; 105:2462-4. 2002.
- 318.** Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. *Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure* Circulation;107:1129-34. 2003.
- 319.** Cheng TO. *Could elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea be due to obesity per se?* Circulation; 107:9. 2003.
- 320.** Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study.* JAMA; 258: 1183–1186. 1987.
- 321.** Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. *Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913.* N Engl J Med; 317:521–526. 1987.
- 322.** Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction.* N Engl J Med; 311:501–505. 1984.
- 323.** Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. *Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients.* Neurology; 47:1167–1173. 1996.
- 324.** Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. *Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack.* Am J Respir Crit Care Med; 161:375–380. 2000.

- 325.** Thomas E. Wessendorf, Alfred F. et al. *Fibrinogen Levels and Obstructive Sleep Apnea in Ischemic Stroke*. Am J Respir Crit Care Med Vol 162. pp 2039–2042, 2000.
- 326.** Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K. *Effects of nCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med; 153:1972–1976. 1996.
- 327.** Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al. *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome*. Neurology; 54(8):1698-1700. 2000.
- 328.** A Soto González, D Bellido Guerrero, M Buño Soto et al. *Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin*. European Journal of Clinical Nutrition, 60, 802–809. 2006.
- 329.** Armadottir ES, Ackiewicz M, Gislason T et al. *Molecular signatures in obstructive sleep apnoea in adults: a review and perspective*. Sleep; 32:447-0. 2009.
- 330.** Rambob M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh et al. *Combined serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation*. Clin J Am Soc Nephrol; 3:1691-701. 2008.
- 331.** Sanders MH. *Medical therapy for sleep apnea* in: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds “*Principles and practice of sleep medicine*” 2nd edition SAUNDERS, page 678-693, 1994.
- 332.** Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. *Inferior mandibular osteotomy and hyoid bone advancement for obstructive sleep apnea: a review of 55 patients*. J Oral Maxillofac Surg 47-159-64, 1989.
- 333.** Patton TJ, Ogura JH, Thawley SE. *Expansion hyoidoplasty*. Otolaryngol Head Neck Surg. 92:509-19, 1984.

- 334.** Chabolle F, Fleury B, De Corbiere S, et al: *Le traitement chirurgical de syndrome d' apnées du sommeil par basiglossectomie reductrice avec hyoidoplastie*. Rev Soc Fr ORL 8:33-37, 1991.
- 335.** Series F, Pierre SS, Carrier G: *Effects of surgical correction of nasal obstruction in the sleep apnea*. Am Rev Respir Dis 146:1261-1265, 1992.
- 336.** Ikematsu T: Study of snoring, 4th report. Therapy (στα Ιαπωνικά), Jpn Oto-Rhino-Laryngol 64:434-435, 1964.
- 337.** Fujita S, Conway W, Zorick F, et al: *Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty*. Otolaryngol. Head Neck Surg. 89:923-934, 1981.
- 338.** Rodenstein DO. *Assessment of Uvulopalatopharyngoplasty for the Treatment of Sleep Apnea Syndrome*. Sleep 15(6)S56-S62, 1992.
- 339.** Larsson H, Carisson-Nordlander B, Svanborg E: *Long-term follow-up after UPPP for obstructive sleep apnea syndrome*. Acta Otolaryngol. III:582-590, 1991.
- 340.** Crampette L, Carlander B, Mondain M, Billiard M, Guerrier B and Dejan Y. *Surgical Alternatives to Uvulopalatopharyngoplasty in Sleep Apnea Syndrome*. Sleep 15(6)S63-S68, 1992.
- 341.** Clark RW, Schmidt BS, Schall SF, et al: *Sleep apnea: Treatment with protriptyline*. Neurology 29:1287-1292, 1979.
- 342.** Sutton FD, Zwillich CW, Creagh CE, et al: *Progesterone for outpatient treatment of the Pickwickian syndrome*. Ann Intern Med 83:476-479, 1975.
- 343.** Mulloy E, and McNickholas WT. *Theophylline in Obstructive Sleep Apnea*. Chest 101:753-57, 1992.
- 344.** Gold AR, Schwartz AR, Bleeker ER and Smith P. *The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea*. Am Rev Respir Dis 134:925-929, 1986.

- 345.** Hudgee DW, Thanakitcharus. *Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing*. Am J Res Crit Care Med 158:691-699, 1998.
- 346.** Stuart J., Menn SJ, Daniel I.Loube, Todd D.Morgan, Merrill M.Mitler, Joel S.Berger and Milton K.Erman. *The mandibular repositioning Device: Role in the treatment of obstructive sleep apnea*. Sleep, 19(10):794-800, 1996.
- 347.** Sullivan CE, Issa FG, Berhton-Jones M, Eves L: *Reversal of obstructive sleep apnea by continuous airway pressure applied through the nares*. Lancet 1:862-865, 1981.
- 348.** American Thoracic Society: *Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes*. Am J Respir Crit Care Med 150:1738-1745, 1994.
- 349.** Rosen D, Roux FJ, Shah N. *Sleep and Breathing in Congestive Heart Failure*. Clin Chest Med. Sep; 35(3):521-534. 2014.
- 350.** De Sousa AGP, Cercato C, Mancini MC, et al. *Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Complications of obesity*. Obesity Reviews; 9: 1-15. 2008.
- 351.** World Health Organization. World Health Day 2009. www.who.int/topics/obesity/en Date last accessed: April 30, 2010. Date last updated: October 4, 2010.
- 352.** Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. *Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subject saged 30 to 70 years*. Am J Respir Crit Care Med; 163:685-689. 2001.
- 353.** Vgontzas AN. *Does obesity play a ψ major role in the pathogenesis of sleep apnoea and it's associated manifestations via inflammation, visceral adiposity and insulin resistance?*, Arch Physiol Biochem; 114:211-223. 2008.
- 354.** Rosmond R, Dallman MF, Bjorntrop P. *Stress - related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and*

- endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. J Clin Sleep Med; 83:1853-1859. 1998.*
- 355.** Svensson M, Lindberg E, Naesen T, et al. *Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. Chest; 129:933-941. 2006.*
- 356.** "BMI Classification". Global Database on Body Mass Index. World Health Organization. 2006. Retrieved July 27, 2012
- 357.** Hayashi M, Araki S, Kohyama J, et al: *Sleep development in children with congenital and acquired hypothyroidism. Brain Dev; 19:43-49. 1999.*
- 358.** Kambay A, Inonu H, Solak Y et al. *Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. Eur J Intern Med. Jun; 25(5):471-6. 2014.*
- 359.** Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. *Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J. 25:735-741. 2004.*
- 360.** Sharma SK, Kumpawat S, Coel A et al. *Obesity and not obstructive sleep apnea is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. Sleep Med. 8:12-17. 2007.*
- 361.** Gruber A, Horwood F, Sithole J et al. *Obstructive sleep apnea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. Cardiovasc Diabetol 5:22-27. 2006.*
- 362.** Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. *Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 127:716-721. 2005.*
- 363.** Katidis A, Alexopoulos E, Diamani E, et al. *Obstructive sleep apnea breathing and fasting insulin levels in non obese children. Pediatr Pulmonol 40:515-523. 2005.*
- 364.** Tauman R, O'Brien L, Ivanenko A, et al. *Obesity rather than sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin*

- resistance and altered lipidemia in snoring children. Pediatrics* 116:66-73. 2005.
- 365.** Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, et al. *Obstructive sleep apnea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. Clinical Endocrinology* 59, 374-379. 2003.
- 366.** Parish JM, Adam T, Facchiano L. *Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. J Clin SleepMed* 3:467-472. 2007.
- 367.** Nadeem R, Singh M, Nida M, et al. *Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: meta-regression analysis. J Clin Sleep Med.* 15; 10(5):475-89. 2014.
- 368.** Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis. Circulation* 105:1135-1143. 2002.
- 369.** Yokoe T, Minoguchi K, Mtsuo H, et al. *Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Circulation* 107:1129-1134. 2003.
- 370.** Punjabi NM, Beamer BA. *C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of obesity. Sleep* 30:29-34. 2007.
- 371.** Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. *C-reactive protein and sleep disordered breathing. Sleep* 27:1507-1511. 2004.
- 372.** Chung S, Yoon IY, Shin YK et al. *Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea. Sleep: 30:997-1001. 2007.*
- 373.** Wessendorf T.E, Thilmann A, Wang Y et al. *Fibrinogen levels and obstructive sleep apnoea in ischemic stroke. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162:6;2039-2042. 2000.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Κλίμακα Erworth

Όνομα Ημερομηνία
Ηλικία Φύλο

Τι πιθανότητα υπάρχει. Όταν δεν αισθάνεστε κουρασμένος (η) να σας πάρει λίγο ο ύπνος ή να κοιμηθείτε τελείως σε μία από τις παρακάτω περιπτώσεις;

Οι ερωτήσεις αναφέρονται στον συνηθισμένο τρόπο ζωής σας πρόσφατα.

Ακόμη και αν δεν έχετε κάνει κάτι από τα παρακάτω πρόσφατα, προσπαθήστε να βρείτε πώς θα σας επηρέαζαν.

Χρησιμοποιείτε την παρακάτω κλίμακα, διαλέγοντας τον αριθμό που ανταποκρίνεται σε σας, σε κάθε περίπτωση.

0= καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ

1=ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

2=μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ

3=μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

Είναι σημαντικό να απαντήσετε όσο πιο σωστά μπορείτε στα ακόλουθα ερωτήματα:

| Κατάσταση | Ένταση επιθυμίας για ύπνο (0-3) |
|---|---------------------------------|
| 1. Διαβάζοντας καθισμένος (η) | |
| 2. Βλέποντας τηλεόραση | |
| 3. Καθισμένος (η) και αδρανής σε δημόσιο χώρο (π.χ. θέατρο, συγκέντρωση). | |
| 4. Επιβάτης σε αυτοκίνητο για μία ώρα χωρίς στάση. | |
| 5. Ξαπλωμένος (η) το απόγευμα για ξεκούραση, όταν οι περιστάσεις το επιτρέπουν. | |
| 6. Καθισμένος (η) και συνομιλώντας με κάποιον. | |
| 7. Καθισμένος (η) σε ήσυχο περιβάλλον μετά το μεσημεριανό γεύμα, χωρίς να έχετε καταναλώσει αλκοόλ. | |
| 8. Στο αυτοκίνητο, ενώ είστε σταματημένος (η) για λίγα λεπτά λόγω κίνησης. | |
| ΣΥΝΟΛΟ | |

V. Tsara, E. Serasil, A. Amfilochiou, T.Constadinidis, P. Christaki: *Greek Version of the Epworth Sleepiness Scale*. Sleep and Breathing 2004, 8(2):92.

Πίνακας 1. Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος των συμμετεχόντων στην έρευνα

| Εργαστηριακή εξέταση | Φυσιολογικές τιμές εργαστηρίου | Τιμές συμμετεχόντων στην έρευνα (μέση τιμή±SD) |
|--------------------------------------|--|--|
| Αιματοκρίτης Hct | Άνδρες: 40-54% Γυναίκες 36-48% | 42,61 % ± 11,73 |
| Χοληστερίνη | 110-200 mg/dl | 206.15 mg/dl ± 45,62 |
| HDL | 35-70 mg/dl | 46,38 mg/dl ± 9,73 |
| Τριγλυκερίδια | 40-175 mg/dl | 161,86 mg/dl ± 80,77 |
| Ουρία | 11-54 mg/dl | 39,96 mg/dl ± 20,17 |
| Ουρικό οξύ | Άνδρες 3,4-8 mg/dl Γυναίκες 2,4-6,1 mg/dl | 6,47 mg/dl ± 1,34 |
| Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT) | 10-35 IU/l | 24 IU/l ± 8,33 |
| Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (SGPT) | 10-35 IU/l | 32,84 IU/l ± 24,02 |
| γ-γλουταμινοτρανσφεράση | 10-52 IU/l | 36,35 IU/l ± 32,4 |
| Ολική τριωδοθυρονίνη (T3) | 0,5-1,4 ng/ml | 0,96 ng/ml ± 0,14 |
| Ελεύθερη θυροξίνη (FT4) | 0,7-1,85 ng/ml | 2,33 ng/ml ± 3,0 |
| Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) | 0,5-4,8 μ IU/ml | 4,8 μ IU/ml ± 4,5 |
| Ινσουλίνη | 6-23 μ U/ml | 35,78 μ U/ml ± 46,09 |
| Γλυκόζη | 70-125 mg/dl | 120,31 mg/dl ± 46,69 |
| Τεστοστερόνη (στους άνδρες) | 2,6-11 ng/ml | 3,0 ng/ml ± 1,7 |
| CRP | 0-6 mg/dl | 5,5 mg/dl ± 5,6 |
| Φερριτίνη | 30-230 ng/ml | 115,70 ng/ml ± 99,09 |
| Ινωδογόνο | 200-400 mg/dl | 417,5 mg/dl ± 106,43 |

| | | |
|--|-------------------|------------------------------|
| Δεϋδροεπιανδροστερόνη Θειϊκή (DHEA-S) | 1500-5500 ng/ml | 1319,34 ng/ml \pm 809,82 |
| Φυλοσυνδετική σφαιρίνη (SHBG) | 13 – 71 nmol/l | 30,83 nmol/l \pm 13,53 |
| Ολικός σίδηρος | 55-170 μ g/dl | 99,36 μ g/dl \pm 30,38 |

Πίνακας 2. Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής

| Εργαστηριακή εξέταση | Φυσιολογικές τιμές | Τιμές συμμετεχόντων στην έρευνα (μέση τιμή \pm SD) |
|------------------------|--------------------|--|
| FEV ₁ | \geq 80 | 85,5 \pm 17,23 |
| FVC | \geq 80 | 91 \pm 18,44 |
| FEV ₁ / FVC | \geq 70 | 80,68 \pm 11,54 |
| DLCO | \geq 80 | 77 \pm 25,45 |

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αερίων αίματος

| Εργαστηριακή εξέταση | Τιμές συμμετεχόντων στην έρευνα (μέση τιμή \pm SD) |
|------------------------|--|
| pH | 7,41 \pm 0,15 |
| PaO ₂ mmHg | 75,3 \pm 10,95 |
| PaCO ₂ mmHg | 40,9 \pm 9,44 |
| SaO ₂ % | 93,46 \pm 3,58 |
| HCO ₃ | 22,83 \pm 3,88 |

