



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΧΩΡΙΣ ΥΠΝΗΛΙΑ. ΕΙΝΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ;

ΒΑΓΙΑΚΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ Σ.



ΑΘΗΝΑ 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπνική άπνοια είναι μια συχνή νόσος της οποίας οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η παχυσαρκία, το αντρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ. Οι πιο σημαντικές παθοφυσιολογικές συνέπειες της υπνικής άπνοιας είναι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις και τα επεισόδια διαλείπουσας υποξαιμίας, τα οποία διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και σε συνδυασμό με τις μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης οδηγούν σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και κατακερματισμό του ύπνου. Ο κατακερματισμός του ύπνου, οι συμπαθητικές εκφορτίσεις και η διαλείπουσα υποξαιμία οδηγούν μακροπρόθεσμα στις διαταραχές της υπνικής άπνοιας όπως είναι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος και η ημερήσια συμπτωματολογία με κύρια την υπνηλία.

Στην μελέτη αυτή νέο-διαγνωσμένων ασθενών με υπνική άπνοια με πολυπνογραφία στο εργαστήριο ύπνου θέλαμε να εξετάσουμε καταρχήν την εμφάνιση συμπτωματολογίας στους ασθενείς που είχαν παθολογικό υπνοαπνοικό δείκτη και εν συνεχεία την ύπαρξη ή μη συμπτωματολογίας σε ασθενείς με απουσία υπνηλίας. Στην βιβλιογραφία συχνά αναφέρονται οι ασθενείς με υπνική άπνοια χωρίς υπνηλία, ως πάσχοντες από ασυμπτωματική υπνική άπνοια. Από τους 312 ασθενείς που προσήλθαν σε διάρκεια ενός έτους και συμφώνησαν να συμμετέχουν στο ερευνητικό πρωτόκολλο, διαγνώστηκαν 280 με υπνοαπνοικό δείκτη μεγαλύτερο ή ίσο του πέντε.

Στους ασθενείς αυτούς ελήφθη λεπτομερές ιστορικό, έγινε κλινική εξέταση ενώ συμπληρώθηκε το ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth. Κατά τη λήψη του ιστορικού καταγράφηκαν τα δημογραφικά δεδομένα, τα ανθρωπομετρικά δεδομένα, οι συμπεριφορές υγείας, η φαρμακευτική αγωγή καθώς και πιθανές συνυπάρχουσες παθήσεις. Το ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες στα ελληνικά σύμφωνα με την πιστοποιημένη μετάφραση στα ελληνικά. Ως παθολογική ημερήσια υπνηλία θεωρήθηκε σκορ μεγαλύτερο του 10 στην κλίμακα Epworth.

Ως υπνηλικοί κατετάγησαν 116 άτομα (41.4%) και ως μη υπνηλικοί 164 άτομα (58.6%). Ως προς την συμπτωματολογία φαίνεται γενικά, ότι η υπνηλία είναι ένα συχνό ημερήσιο σύμπτωμα σημαντικά είναι όμως τα ποσοστά και άλλων συμπτωμάτων όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Συμπτώματα N (%)	Υπνηλικοί (N=116)	Μη υπνηλικοί (N=164)	P value
Ημερήσια συμπτώματα			
Διαταραχές συμπεριφοράς	7 (6)	1 (0.6)	0.007
Συμπτώματα ναρκοληψίας	2 (1.7)	0 (0)	0.09
Κατάθλιψη	7 (6)	2 (1.2)	0.024
Άγχος	2 (1.7)	5 (3)	0.48
Ευερεθιστότητα	13 (11.2)	15 (9.1)	0.57
Επιθετικότητα	6 (5.2)	3 (1.8)	0.12
Κριτική ικανότητα	8 (6.9)	7 (4.3)	0.37
Μνήμη	42 (36.2)	47 (28.7)	0.18
Μείωση προσοχής	27 (23.3)	19 (11.6)	0.009
Μείωση συγκέντρωσης	29 (25)	22 (13.4)	0.013
Εύκολη κόπωση	91 (78.4)	86 (52.4)	0.001
Πρωινή καρηβαρία	26 (22.4)	25 (15.2)	0.13
Ημικρανία	2 (1.7)	0 (0)	0.09
Πρωινή ξηροστομία	82 (70.7)	98 (59.8)	0.06
Νυχτερινά συμπτώματα			
Αϋπνία	3 (2.6)	6 (3.7)	0.4
Ροχαλητό	114 (98.3)	160 (97.6)	0.68
Ροχαλητό με παύσεις	11 (9.5)	21 (12.8)	0.26
Τινάγματα άκρων	50 (43.1)	50 (30.5)	0.03
Αφυπνίσεις με πνιγμονή	54 (46.6)	54 (32.9)	0.02
Αναγωγές	28 (24.1)	34 (20.7)	0.5

Νυχτουρία	69 (59.5)	85 (51.8)	0.2
Ανήσυχος ύπνος	74 (63.8)	68 (41.5)	0.001
Νυχτερινοί ιδρώτες	13 (11.2)	17 (10.4)	0.82
Παραμιλητό	12 (10.3)	15 (9.1)	0.7
Εφιάλτες	16 (13.8)	21 (12.8)	0.81

Από τα ανωτέρω προκύπτουν τα εξής:

1. η υπνηλία είναι συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με εργαστηριακά διαγνωσμένη υπνική άπνοια (41.4%), εντούτοις απαντάται στη μειονότητα των ασθενών.
2. Οι μη υπνηλικοί ασθενείς οι πάσχοντες από υπνική άπνοια παρουσιάζουν πολλά από τα άλλα συμπτώματα, πολλά εκ των οποίων εμφανίζονται στην ίδια συχνότητα και στους υπνηλικούς. Συχνότερα εμφανιζόμενα συμπτώματα στους υπνηλικούς σε σχέση με τους μη υπνηλικούς είναι , οι διαταραχές συμπεριφοράς, η κατάθλιψη, η μείωση προσοχής, η μείωση συγκέντρωσης, η εύκολη κόπωση, τα τινάγματα άκρων, οι αφυπνίσεις με πνιγμονή και ο ανήσυχος ύπνος.
3. Από την μελέτη αυτή φαίνεται ότι ακόμα και σε περιπτώσεις που δεν εμφανίζεται υπνηλία δεν μπορούμε να μιλήσουμε για ασυμπτωματική υπνική άπνοια διότι υπάρχουν τα περισσότερα από τα άλλα συμπτώματα, πέραν της υπνηλίας, σε σημαντικό βαθμό.

SUMMARY

Sleep apnea is a common disease, some predisposing factors of this disease, are obesity, male gender, old age, smoking and alcohol consumption. The most important pathophysiological consequence of sleep apnea are electroencephalographic awakenings and episodes of intermittent hypoxemia, which stimulate the sympathetic nervous system and, in combination with changes in intrathoracic pressure, lead to an increase in blood pressure and sleep fragmentation. Sleep fragmentation, sympathetic discharges, and intermittent hypoxemia lead in the long term to sleep apnea disorders such as increased cardiovascular risk and daytime symptomatology, mainly sleepiness.

In this study of newly-diagnosed patients with sleep apnea with polypnography in the sleep laboratory our scope was to examine, initially, the occurrence of symptoms in patients who had a pathological sleep apnea index and then the presence or absence of symptoms in patients without sleep apnea. In the literature, patients with sleep apnea without sleepiness are often referred to as having asymptomatic sleep apnea. Of the 312 patients who were admitted during one year and agreed to participate in the research protocol, 280 were diagnosed with a sleep apnea index greater than or equal to five.

In these patients, a detailed history was obtained, a clinical examination was performed, and the Epworth scale questionnaire was completed. During history taking, demographic data, anthropometric data, health behaviors, medication as well as possible co-existing conditions were recorded. The Epworth scale questionnaire was completed by all participants in Greek according to the certified Greek translation. A score greater than 10 on the Epworth scale was considered as pathological daytime sleepiness.

116 people (41.4%) were classified as sleepy and 164 people (58.6%) as non-sleepy. In terms of symptomatology, it appears in general that sleepiness is a frequent daily symptom, however, the percentages of other symptoms are also important, as shown in the table below.

Symptoms N (%)	Drowsy (N=116)	Non-drowsy(N=164)	P value
<i>Daily symptoms</i>			
Behavioral disorders	7 (6)	1 (0.6)	0.007
Myoclonus	3 (2.6)	1 (0.6)	0.17
Narcolepsy	2 (1.7)	0 (0)	0.09
Depression	7 (6)	2 (1.2)	0.024
Anxiety	2 (1.7)	5 (3)	0.48
Irritability	13 (11.2)	15 (9.1)	0.57
Aggressiveness	6 (5.2)	3 (1.8)	0.12
Critical ability	8 (6.9)	7 (4.3)	0.37
Memory	42 (36.2)	47 (28.7)	0.18
Decreased attention	27 (23.3)	19 (11.6)	0.009
Concentration reduction	29 (25)	22 (13.4)	0.013

Fatigue easily	91 (78.4)	86 (52.4)	0.001
Morning hanger	26 (22.4)	25 (15.2)	0.13
Migraine	2 (1.7)	0 (0)	0.09
Morning dry mouth	82 (70.7)	98 (59.8)	0.06
Nocturnal symptoms			
Insomnia	3 (2.6)	6 (3.7)	0.4
Snoring	114 (98.3)	160 (97.6)	0.68
Intermittent snoring	11 (9.5)	21 (12.8)	0.26
Tremors	50 (43.1)	50 (30.5)	0.03
Awakenings due to choking	54 (46.6)	54 (32.9)	0.02
Reductions	28 (24.1)	34 (20.7)	0.5
Nocturia	69 (59.5)	85 (51.8)	0.2
Restless sleep	74 (63.8)	68 (41.5)	0.001
Night sweats	13 (11.2)	17 (10.4)	0.82
Negligible	12 (10.3)	15 (9.1)	0.7
Nightmares	16 (13.8)	21 (12.8)	0.81

The following follows from the above:

1. Drowsiness is a common symptom in patients with laboratory-diagnosed sleep apnea (41.4%), however, it occurs in a minority of patients.
2. Non-sleep apnea sufferers have many of the other symptoms, many of which occur with the same frequency in sleep apnea patients. More frequently occurring symptoms in somnolence compared to non-somnolence are behavioral disorders, depression, decreased attention, decreased concentration, easy fatigue, limb tremors, choking awakenings and restless sleep.
3. From this study, it appears that even in cases where drowsiness does not occur, we cannot speak of asymptomatic sleep apnea because most of the other symptoms, apart from drowsiness, are present to a significant degree.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ.2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	σελ.7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.10
Γενικό Μέρος.....	σελ.11
1. Αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου.....	σελ.11
2. Προδιαθεσικοί παράγοντες εκδήλωσης SDB [13].....	σελ.13
2.1. Ηλικία.....	σελ.13
2.2. Φύλο.....	σελ.13
2.3. Εθνικότητα.....	σελ.13
2.4. Παχυσαρκία.....	σελ.14
2.5. Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ.....	σελ.14
2.6. Καρδιακή ανεπάρκεια.....	σελ.14
3. Ενδιάμεσοι γενετικοί φαινότυποι σχετιζόμενων με OSA γνωρισμάτων.....	σελ.15
3.1. Παχυσαρκία και κατανομή λίπους στο ανθρώπινο σώμα.....	σελ.15
3.2. Κρανιοπροσωπική μορφολογία.....	σελ.16
3.3. Έλεγχος αερισμού.....	σελ.17
3.4. Έλεγχος ύπνου και κερκαδιανού ρυθμού.....	σελ.17
4. Γενετικά ευρήματα υπνικής άπνοιας και δυσμενών επιπτώσεων υγείας.....	σελ.18
5. Φυσιολογικές συνέπειες εκδήλωσης SDB.....	σελ.19
5.1. Διαλείπουσα υποξαιμία.....	σελ.20
5.2. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα.....	σελ.21
5.3. Μεταβολές ενδοθωρακικής πίεσης.....	σελ.21
5.4. Καρδιακή δυσλειτουργία.....	σελ.21
5.5. Μειωμένη διάρκεια ύπνου και κατακερματισμός.....	σελ.22

5.6. Μεταβολική δυσλειτουργία.....	σελ.22
5.7. Λοιπές δυσλειτουργίες.....	σελ.23
6. SDB και καρδιοαγγειακή νόσος.....	σελ.23
6.1. Επίπεδα θνησιμότητας.....	σελ.23
6.2. Υπέρταση.....	σελ.24
6.3. Καρδιακή αρρυθμία.....	σελ.25
6.3.1. Βραδυκαρδία και κολποκοιλιακή απόφραξη.....	σελ.25
6.3.2. Κολπική μαρμαρυγή.....	σελ.25
6.3.3. Κουιλιακή αρρυθμία.....	σελ.27
6.4. Στεφανιαία αρτηριακή νόσος.....	σελ.27
6.5. Καρδιακή ανεπάρκεια.....	σελ.27
7. Διάγνωση και ποσοτικοποίηση SDB.....	σελ.28
8. Θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	σελ.30
8.1. Παρεμβάσεις στον καθημερινό τρόπο ζωής.....	σελ.30
8.2. Βελτιστοποιημένη ιατρική παρέμβαση.....	σελ.30
8.3. Στοματικές συσκευές.....	σελ.31
8.4. Χειρουργική παρέμβαση.....	σελ.31
8.5. Θετική πίεση που ασκείται στους αεραγωγούς.....	σελ.31
8.5.1. Αποφρακτική υπνική άπνοια.....	σελ.31
8.5.2. Κεντρική υπνική άπνοια.....	σελ.34
8.6. Οξυγονοθεραπεία σε περιπτώσεις ασθενών με CSA/CSR.....	σελ.37
8.7. Πειραματικές θεραπείες για SDB.....	σελ.38
8.7.1. Διέγερση φρενικού νεύρου.....	σελ.38
8.7.2. Υπογλώσσια διέγερση νεύρων.....	σελ.39
8.7.3. Ακεταζολαμίδη.....	σελ.39
9.1 Υπνηλία και υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία.....	σελ.40
9.1.1 Ύπνος και υπνηλία.....	σελ.40
9.1.2 Εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία.....	σελ.41

9.1.3 Ημερήσια υπνηλία και αποφρακτική υπνική άπνοια.....	σελ.42
9.1.4 Υποκειμενικές μέθοδοι υπολογισμού ημερήσιας υπνηλίας.....	σελ.43
9.1.5 Αντικειμενικές μέθοδοι υπολογισμού ημερήσιας υπνηλίας.....	σελ.44
9.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια χωρίς υπνηλία.....	σελ.46
9.2.1 Αποφρακτική υπνική άπνοια και φαινότυποι.....	σελ.48
9.2.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια: Υπάρχουν δείκτες ημερήσιας υπνηλίας	σελ.49
Ειδικό μέρος.....	σελ.51
10.1 Μέθοδος.....	σελ.51
10.1.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	σελ.51
10.1.2 Συλλογή δεδομένων.....	σελ.51
10.1.3 Ερωτηματολόγιο Erworth.....	σελ.52
10.1.4 Μελέτη ύπνου στο εργαστήριο.....	σελ.53
10.1.5 Στατιστική ανάλυση.....	σελ.54
10.2 Αποτελέσματα.....	σελ.54
10.2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των προς μελέτη ασθενών.....	σελ.54
10.2.2 Χαρακτηριστικά από τη μελέτη ύπνου των προς μελέτη ασθενών.....	σελ.57
10.2.3 Σύγκριση ατόμων που παρουσιάζουν υπνηλία και ατόμων χωρίς υπνηλία.....	σελ.57
10.2.4 Σύγκριση συμπτωμάτων ατόμων με αποφρακτική υπνική άπνοια και χωρίς άπνοια....	σελ.59
10.2.4 Γραφήματα.....	σελ.66
10.3 Συζήτηση.....	σελ.72
Βιβλιογραφία.....	σελ.75

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εργασία αυτή αποτελείται από δύο τμήματα το θεωρητικό και το ερευνητικό. Στο θεωρητικό κομμάτι θα μιλήσουμε γενικά για την υπνική άπνοια, τους προδιαθεσικούς της παράγοντες, ποιές είναι οι συνέπειες της υπνικής άπνοιας καθώς τέλος θα γίνει αναφορά για την διάγνωση της και την θεραπεία της.

Το ερευνητικό κομμάτι της εργασίας αυτής θα εστιάσει στο κατά πόσο η υπνική άπνοια είναι όντως ασυμπτωματική ή όχι. Πιο συγκεκριμένα σε ένα τυχαίο δείγμα 312 ασθενών που έκαναν νυκτερινή μελέτη ύπνου στο εργαστήριο ύπνου του Ευαγγελισμού και εκ των οποίων 280 διαγνώστηκαν με υπνική άπνοια θα μελετηθεί βάση το ιστορικό τους κατά πόσο είχαν όντως συμπτώματα που φανέρωναν την ύπαρξη υπνικής άπνοιας και ποιά ήταν αυτά τα συμπτώματα.

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 Πολυπνογραφικό προφίλ αναπνοής κατά OSA (Συντομογραφίες: OSA-obstructive sleep apnoea)	9
Εικόνα 2 Πολυπνογραφικό προφίλ αναπνοής κατά CSA (Συντομογραφίες: CSA-central sleep apnoea)	9
Εικόνα 3 Εκδήλωση παθογόνων μηχανισμών καρδιακής ανεπάρκειας και συσχετισμού με SDB (Συντομογραφίες: SDB-sleep disordered breathing)	17
Εικόνα 4 Διαφορετικές θεραπευτικές παραλλαγές άσκησης πίεσης στους αεραγωγούς:	29
Εικόνα 5 Συνολική επίπτωση εκδηλώσεων που σχετίζονται με νοσηρότητα	30
Εικόνα 6 Καμπύλες εκδήλωσης	33
Εικόνα 7 Ακτινογραφία στήθους εμφυτεύσιμης συσκευής διέγερσης φρενικού νεύρου στην δεξιά θωρακική περιοχή.	36
Εικόνα 8 Κλίμακα Epworth.	49

Γενικό Μέρος

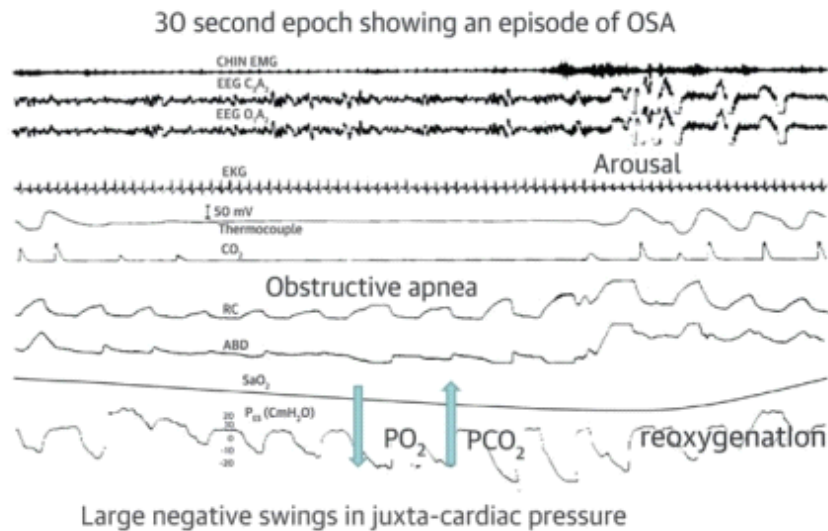
1. Αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου

Οι αναπνευστικές διαταραχές κατά την διάρκεια του ύπνου (sleep disordered breathing, SDB) εκφράζονται με δύο διαφορετικούς φαινότυπους, που περιλαμβάνουν την αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnoea, OSA) και την κεντρική υπνική άπνοια (central sleep apnoea, CSA) [1]. Η OSA αποτελεί την περισσότερο συχνή μορφή SDB στο γενικό πληθυσμό και χαρακτηρίζεται από φαρυγγική κατάπτωση κατά την διάρκεια του ύπνου, με ακόλουθη συνέπεια την απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών (Εικόνα 1).

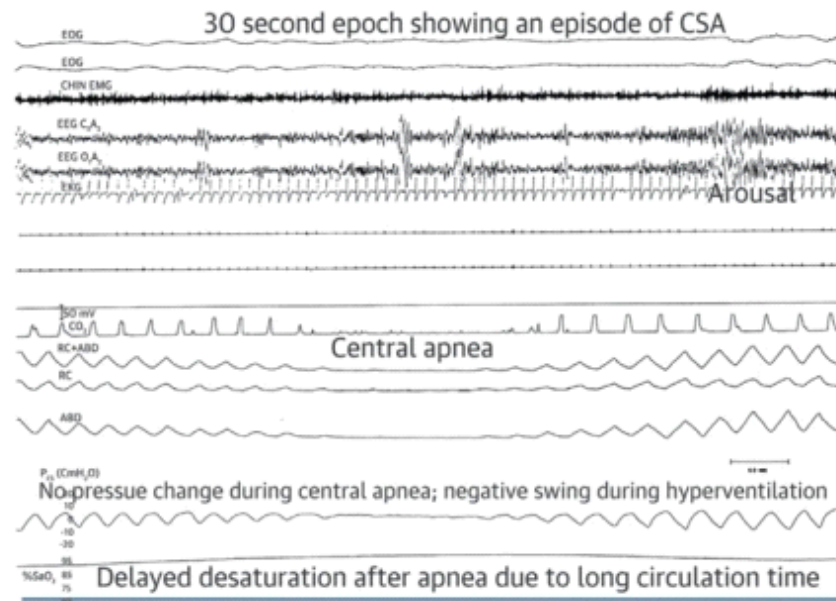
Οι σημαντικότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την οπισθογναθία και ανατομικά προσβάλλονται με μεγαλύτερη συχνότητα άνθρωποι που έχουν κοντό λαιμό. Από την άλλη πλευρά, η CSA συνήθως σχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια, αν και υπάρχουν αναφορές στην διεθνή βιβλιογραφία και για ασθενείς που έχουν υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο (κυρίως σε οξεία φάση), ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς που κάνουν χρήση ναρκωτικών ουσιών. Η βασική δυσλειτουργία εντοπίζεται στην ρύθμιση της αναπνοής από τα κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της PaCO_2 κατά την διάρκεια του ύπνου και συνδυάζεται με ανεπαρκή υπεραερισμό λόγω αυξημένης χημειοευαισθησίας.

Ως εκ τούτου, δημιουργείται αδυναμία αποτελεσματικής εισπνοής που εκδηλώνεται με την μορφή άπνοιας ή υπόπνοιας. Η επανάληψη του συγκεκριμένου ομοιοστατικού μηχανισμού ανατροφοδότησης επιδεινώνει περαιτέρω την κλινική εικόνα ασθενών με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ επιπρόσθετα η πνευμονική συμφόρηση διεγείρει τους J υποδοχείς των πνευμόνων, επάγοντας αντανακλαστικά υπεραερισμό. Ιδιαίτερη αναφορά χρήζει η CSR (Cheyne-Stokes respiration) που αποτελεί κατηγορία της CSA και χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενο προφίλ διαδοχής υπεραερισμού και υποαερισμού (Εικόνα 2). Η CSR εμφανίζει την ιδιαιτερότητα πως δεν περιορίζεται μόνο κατά την διάρκεια του ύπνου, καθώς δύναται να εκδηλωθεί και κατά την διάρκεια της ξεκούρασης ή ακόμα και της άσκησης σε ασθενείς με προχωρημένου βαθμού

καρδιακή ανεπάρκεια. Πρόσφατα ευρήματα συγκαταλέγουν την CSR ως αντισταθμιστικό μηχανισμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, παρ' όλο που συγκαταλέγεται στους δείκτες πτώχής πρόγνωσης [4-5].



Εικόνα 1 Πολυπνογραφικό προφίλ αναπνοής κατά OSA (Συντομογραφίες: OSA-obstructive sleep apnoea) [2]



Εικόνα 2 Πολυπνογραφικό προφίλ αναπνοής κατά CSA (Συντομογραφίες: CSA-central sleep apnoea) [3]

Η καρδιαγγειακή νόσος (cardiovascular disease, CVD) ενοχοποιείται για περισσότερους από 800.000 θανάτους στις ΗΠΑ για το έτος 2013 (31% επί του συνόλου θανάτων από πάσης φύσεως αίτια), εκ των οποίων οι 155.000 να επισυμβαίνουν σε ηλικίες μεγαλύτερες των 65 ετών [6]. Η συχνότητα επιπολασμού της OSA κρίνεται αυξητική, καθώς εκδηλώνεται στο 34% των ανδρών και το 17% των γυναικών, αντίστοιχα, παραμένοντας μη-διαγιγνωσκόμενη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων [7]. Παράλληλα, αποτελεί αίτιο εκδήλωσης υπέρτασης, ενώ σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου [8]. Η έτερη μορφή SDB εκδηλώνεται μεν σπάνια στον γενικό πληθυσμό, καταγράφεται όμως συχνά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό και κολπική μαρμαρυγή [9-10]. Πρόσφατα ευρήματα μελετών υποδεικνύουν την CSA ως παράγοντα προδιάθεσης κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας [11-12].

2. Προδιαθεσικοί παράγοντες εκδήλωσης SDB [13]

2.1. Ηλικία

Ο επιπολασμός SDB διαφέρει ποικιλοτρόπως ανάλογα με την εκάστοτε ηλικιακή ομάδα, με την αρχική κορύφωση να επισυμβαίνει σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και να περιλαμβάνει υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων ή κρανιοπροσωπικές δυσλειτουργίες. Εν συνεχεία καταγράφεται μία πτωτική συχνότητα επιπολασμού έως τις αρχές της εφηβικής περιόδου, σημείο κατά το οποίο ο ρυθμός εκδήλωσης SDB προοδευτικά αρχίζει να αυξάνεται έως και την τρίτη ηλικία, οπότε και ο επιπολασμός SDB σταθεροποιείται σε επίπεδα της τάξεως του 20%.

2.2. Φύλο

Ο επιπολασμός SDB καταγράφεται αυξημένος στους άνδρες κατά δύο με τρεις φορές, έναντι των αντίστοιχων τιμών στις γυναίκες, με την εν λόγω διαφορά να παρουσιάζει μείωση έπειτα από την εμμηνόπαυση.

2.3. Εθνικότητα

Ο επιπολασμός SDB καταγράφεται διαφορετικός μεταξύ ανθρώπων με διαφορετικό φυλετικό και εθνολογικό υπόβαθρο. Πληθυσμοί Αφροαμερικανών και Ασιατικής προέλευσης ανθρώπων εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης SDB, έναντι αντίστοιχων Ευρωπαϊκών πληθυσμών. Οι εν λόγω διαφορές οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν το κρανιοπροσωπικό σχήμα, την κατανομή του λίπους στο ανθρώπινο σώμα, την ευαισθησία χημειουποδοχέων και βαρομετρικών υποδοχέων, καθώς επίσης και σε προδιαθεσικούς παράγοντες που σχετίζονται με την φυσιολογία αναπνευστικών διαταραχών κατά την διάρκεια του ύπνου.

2.4. Παχυσαρκία

Ο συγκεκριμένος προδιαθεσικός παράγοντας καταγράφεται με μεγάλη συχνότητα στο 40-60% σε παχύσαρκους ασθενείς με OSA.

2.5. Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ

Το κάπνισμα δεν αποτελεί ένα ξεκάθαρο προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης SDB, εν αντιθέσει με την κατανάλωση αλκοόλ που εντός χρονικού διαστήματος της τάξεως των δύο ωρών από την στιγμή της λήψης δύνανται να επάγει επιδείνωση της υπάρχουσας κατάστασης. Το εν λόγω γεγονός αποδίδεται σε ελάττωση του μυϊκού τόνου του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, συνεπικουρούμενου από πιθανή ελάττωση του ρυθμού λειτουργίας του κεντρικού αναπνευστικού συστήματος.

2.6. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια δύνανται να συμβάλλει στην εκδήλωση SDB, προκαλώντας περιοδική αναπνευστική και νευρομυϊκή αστάθεια του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, καθώς επίσης και μέσω συνάθροισης υγρού ή οιδήματος στους ανώτερους αεραγωγούς σε ύπτια θέση, αυξάνοντας την πιθανότητα απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

3. Ενδιάμεσοι γενετικοί φαινότυποι σχετιζόμενων με OSA γνωρισμάτων

Η γενετική διερεύνηση σχετιζόμενων με OSA γνωρισμάτων περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση διαφορετικών ενδιάμεσων φαινοτύπων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παρατεταμένη κατάρρευση του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά την διάρκεια του ύπνου. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε ανατομικούς και μη-ανατομικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, ορισμένοι εκ των οποίων συμπεριλαμβάνουν την παχυσαρκία, το ανδρικό φύλο, το μικρό μέγεθος των ανώτερων αεραγωγών, μηχανισμούς που σχετίζονται με τον έλεγχο του αερισμού, τον έλεγχο του ύπνου και του κερκαδιανού ρυθμού. Ως εκ τούτου, η εύρεση γονιδίων που καθορίζουν τους συγκεκριμένους ενδιάμεσους γενετικούς φαινότυπους μπορεί να αποτελέσει την αρχή για την εύρεση γονιδίων ευαισθησίας στην OSA.

3.1. Παχυσαρκία και κατανομή λίπους στο ανθρώπινο σώμα

Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης OSA κατά 10-14 φορές, με τους ανθρώπους μέσης ηλικίας να διατρέχουν τον περισσότερο αυξημένο κίνδυνο έναντι λοιπών ηλικιακών ομάδων. Εκφράζεται με τον δείκτη σωματικής μάζας (body mass index, BMI) και αντιστοιχεί στο 40% της γενετικής ποικιλομορφίας που επιδεικνύουν άτομα με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (arnea-hyporpea index, API) [14]. Η ρύθμιση του σωματικού βάρους και η κατανομή του λίπους στο ανθρώπινο σώμα αποτελούν γνωρίσματα που μεταβάλλονται γενετικά. Πρόσφατη μελέτη σύνδεσης γονιδιώματος που πραγματοποιήθηκε σε 339.224 ανθρώπους εντόπισε 97 γενετικούς τύπους που συμμετέχουν στην φυσιολογική διαφοροποίηση του BMI από άνθρωπο σε άνθρωπο [15].

Έτερη μελέτη διερεύνησε την γενετική συνεισφορά του BMI στην εκδήλωση OSA, κατά την διάρκεια της οποίας μελετήθηκαν 2.335 περιπτώσεις ασθενών με OSA και ομάδα ελέγχου από 21.863 άτομα, με κριτήριο τον BMI στον FTO/IRX3 γενετικό τύπο [16]. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης ανέδειξαν συγκεκριμένη γενετική παραλλαγή στον εν λόγω γενετικό τύπο, η οποία και εξασθενίζει με ταυτόχρονη ρυθμιστική προσαρμογή του BMI. Άλλη μελέτη σύνδεσης

γονιδιώματος αξιολόγησε την κατανομή του λίπους στο ανθρώπινο σώμα σε σύνολο 224.459 συμμετεχόντων και εντόπισε 49 γενετικούς τύπους [17]. Οι εν λόγω γενετικοί τύποι ήταν αντιπροσωπευτικοί της κατανομής λίπους βάση του λόγου μέσης-ισχίος και προσαρμόζονταν με βάση τροποποίηση του BMI. Επιπρόσθετα, σε μισές από τις περιπτώσεις καταγράφηκαν συσχετισμοί βάση του φύλου του συμμετέχοντος, αναδεικνύοντας με τον πιο χαρακτηριστικό τρόπο τον διμορφισμό του φύλου του συγκεκριμένου γενετικού χαρακτηριστικού. Στο ίδιο πλαίσιο με τα προαναφερθέντα ευρήματα, έχουν αναγνωρισθεί 19 πρόσθετοι γενετικοί τύποι που σχετίζονται με την περιφέρεια της μέσης και των γοφών, γεγονός που επισημαίνει πως οι διαδικασίες της λιπογένεσης, αγγειογένεσης και αντίστασης στην ινσουλίνη συμβάλλουν σε διαφορές στην κατανομή του λίπους στο ανθρώπινο σώμα [15].

3.2. Κρανιοπροσωπική μορφολογία

Η συγκεκριμένη παράμετρος, η οποία επηρεάζει τους οστικούς και μαλακούς ιστούς, προδιαθέτει στην εκδήλωση OSA μέσω της μείωσης του χώρου των ανώτερων αεραγωγών. Ασθενείς με OSA συχνά εκδηλώνουν κρανιοπροσωπικές δυσλειτουργίες, οι σημαντικότερες εκ των οποίων περιλαμβάνουν ανεπάρκεια κάτω γνάθου, το υοειδές οστό σε κατώτερα τοποθετημένη θέση έναντι του επιπέδου της κάτω γνάθου, περιορισμένο αερογενή χώρο, αυξημένη κάμψη κρανιακής βάσης και επιμήκυνση του μαλακού ουρανίσκου. Όταν οι συγκεκριμένες δυσλειτουργίες συνδυασθούν με παχυσαρκία, τότε αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα για την εκδήλωση OSA [18].

Γενετικές μελέτες σύνδεσης γονιδιώματος διερεύνησαν 20 ποσοτικά γενετικά γνωρίσματα που άπτονται της φυσιολογικής μορφολογίας του προσώπου βάση τρισδιάστατων εικόνων. Εντοπίστηκαν σημαντικοί συσχετισμοί αναφορικά με παραμέτρους όπως το πλάτος κρανιακής βάσης, το διαθλαστικό πλάτος, το ρινικό πλάτος και το ανώτερο βάθος προσώπιδου, μέσω εύρεσης διαφορετικών γονιδίων (CACNA2D3, PRDM16, MAFB, PAX9, MIPOL1, ALX3, HDAC8, PAX3, PAX1) [19-21]. Το γεγονός εντοπισμού γονιδίων που εμπλέκονται στην διαμόρφωση του κρανίου και του προσώπου, καθώς επίσης και γονιδίων που φέρουν μεταλλάξεις σε σπάνια σύνδρομα που εντοπίζονται στο πρόσωπο, αφήνει ελπίδα για συσχετισμό κρανιοπροσωπικών δυσλειτουργιών με την εκδήλωση OSA στο πλαίσιο μελλοντικών γονιδιωματικών μελετών.

3.3. Έλεγχος αερισμού

Δεν υπάρχουν καταγεγραμμένες μελέτες στον χώρο της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με ενδεχόμενο συσχετισμό του ελέγχου αερισμού και της εκδήλωσης OSA. Εκτιμάται πως η διερεύνηση της μυϊκής ανταπόκρισης και της παθητικής κρίσιμης πίεσης κλεισίματος των ανωτέρω αεραγωγών θα συμβάλλει στην περισσότερο αποτελεσματική φαινοτυπική διαφοροποίηση ασθενών με OSA [22].

3.4. Έλεγχος ύπνου και κιρκαδιανού ρυθμού

Ο έλεγχος του ύπνου και του κιρκαδιανού ρυθμού αποτελούν σύνθετα, πολυπαραγοντικά γνωρίσματα, καθώς υπάρχει ταυτόχρονη συμμετοχή περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Υπάρχουν ενδείξεις στην διεθνή βιβλιογραφία, σύμφωνα με τις οποίες τα γονίδια που εμπλέκονται στην ρύθμιση του ύπνου και της έγερσης, καθώς επίσης και στην διαμόρφωση του κιρκαδιανού ρυθμού, χρήζουν ιδιαίτερης σημασίας [23]. Επιπρόσθετα, η συμμετοχή της γενετικής παρέμβασης στην ρύθμιση της διαδικασίας του ύπνου διαφαίνεται από κληρονομικώς μεταδιδόμενα χαρακτηριστικά γνωρίσματα που άπτονται της διαδικασίας του ύπνου, από τον εντοπισμό συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών, καθώς επίσης και οικογενείς διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο [24]. Υπάρχουν επίσης μελέτες που εστιάζονται σε γονίδια που εμπλέκονται στην λειτουργία του κιρκαδιανού ρυθμού, αξιοποιώντας τον μοριακό μηχανισμό του κιρκαδιανού ρολογιού στον ανθρώπινο οργανισμό, σε συνδυασμό με την σύνδεση με την διαδικασία ρύθμισης του ύπνου [25]. Χρειάστηκαν να περάσουν 30 χρόνια από τα αρχικά πειράματα σε μεταλλαγμένα γονίδια της Δροσόφιλας, προκειμένου να αντιληφθούμε πως το οικογενειακό σύνδρομο σύνθετης φάσης ύπνου οφείλεται σε μεταλλαγμένα γονίδια που ρυθμίζουν το αναλογικό ανθρώπινο ρολόι (καταγράφεται απόκλιση κατά 4-6 ώρες σε επίπεδο ύπνου και έγερσης) [26].

Ευρήματα πρόσφατων γενετικών μελετών σύνδεσης γονιδιώματος σε μεγάλα δείγματα πολιτών Ευρωπαϊκών χωρών ανέδειξαν περισσότερες από 20 περιπτώσεις γονιδιωματικών συσχετισμών, σε επίπεδο κατανόησης του χρονότυπου ύπνου και έγερσης [27-29]. Υπάρχουν

μεμονωμένες αναφορές δηλωτικές γενετικής παρέμβασης στην ρύθμιση της διάρκειας του ύπνου, πιο συγκεκριμένα στον PAX8 γενετικό τόπο του θυροειδούς και τον VRK2 γενετικό τύπο που εντοπίζεται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [28, 30-31]. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναδειχθεί σε μελέτες που έγιναν στο Ηνωμένο Βασίλειο, τόσο σε συμπτώματα που σχετίζονται με αϋπνία (γενετικοί τόποι MEIS1-TMEM132E-CYCL1-TGFBI σε γυναίκες και WDR27 σε άνδρες), όσο και σε επίπεδο εκδήλωσης παρατεταμένης υπνηλίας κατά την διάρκεια της ημέρας (γενετικός τόπος AR/OPHN1) [30, 32]. Τα ανωτέρω ευρήματα αναμένονται να δράσουν επιβοηθητικά για την αντίστοιχη διερεύνηση γενετικής επίδρασης στην ποιότητα και ποσότητα της διαδικασίας του ύπνου.

4. Γενετικά ευρήματα υπνικής άπνοιας και δυσμενών επιπτώσεων υγείας

Η αποφρακτική υπνική άπνοια σχετίζεται με ανεξάρτητο τρόπο με νοσήματα όπως η καρδιαγγειακή νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο και η υπέρταση. Η εκδήλωση σοβαρής μορφής της OSA τις περισσότερες φορές συνδυάζεται με δυσμενείς καρδιαγγειακές, μεταβολικές και νευροψυχιατρικές επιπτώσεις [33-34]. Μελέτες παρατήρησης έχουν επανειλημμένα δείξει σημαντικά μειωμένο αριθμό καρδιαγγειακών συμβάντων, μειωμένου βαθμού αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και HbA1c επιπέδων σε ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπευτική αγωγή συνεχούς πίεσης των αεραγωγών (continuous positive airway pressure, CPAP) [34-37]. Η OSA σχετίζεται με νοητική δυσλειτουργία, η οποία δύνανται να αναστραφεί μερικώς με CPAP θεραπευτικό πρωτόκολλο, καθώς επίσης και με καλπάζουσα νοητική έκπτωση και άνοια [38-41].

Τα προαναφερθέντα γνωρίσματα που σχετίζονται με την OSA είναι γενετικώς καθοριζόμενα και επομένως αποτελεί πρόκληση η διενέργεια μελλοντικών μελετών αναφορικά με την διερεύνηση γενετικών παραγόντων και κατά πόσο σχετίζονται με δυσμενείς επιπτώσεις σε επίπεδο υγείας. Ο εντοπισμός γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με OSA και μία διαταραχή που επάγει συνοσηρότητα δύνανται να αξιοποιήσει το σκεπτικό της τυχαιοποιημένης κατά Mendel προσέγγισης [42-43]. Η εν λόγω τεχνική προσέγγιση χρησιμοποιεί ως λειτουργικές

παραμέτρους τα κληρονομήσιμα γενετικά αποτελέσματα, προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσο ένα γνώρισμα συνδέεται αιτιολογικά με ένα δεύτερο γνώρισμα. Ως εκ τούτου, πληροφορίες μπορούν να αντληθούν αναφορικά με οδούς των οποίων η λειτουργία διαταράσσεται λόγω παθογένεσης της OSA ή εναλλακτικά κατά πόσο τα εν λόγω γενετικά αποτελέσματα είναι πλειοτροπικά, δηλαδή μία γενετική παραλλαγή συμβάλλει ταυτόχρονα σε δύο διαφορετικούς φαινότυπους μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

5. Φυσιολογικές συνέπειες εκδήλωσης SDB

Η εκδήλωση SDB επάγει σημαντικές διαταραχές της φυσιολογίας του ανθρώπινου συστήματος, με τις σημαντικότερες εξ' αυτών να παρουσιάζονται στην εικόνα 3 [44] και να αναλύονται κατωτέρω:

Sleep Apnea	Intermittent hypoxemia
	Intermittent hypercapnia
	Increased negative intrathoracic pressure swings
	Increased arousals from sleep
	Sleep deprivation
	Sleep fragmentation
Disease mechanisms	Sympathetic nervous system activation
	Metabolic dysregulation
	Endothelial dysfunction
	Systemic inflammation
	Hypercoagulability
	Impaired cardiac function
	Left atrial enlargement
	Myocardial ischaemia
	Myocardial fibrosis
	Arrhythmia

Εικόνα 3 Εκδήλωση παθογόνων μηχανισμών καρδιακής ανεπάρκειας και συσχετισμού με SDB (Συντομογραφίες: SDB- sleep disordered breathing) [44]

5.1. Διαλείπουσα υποξαιμία

Ασθενείς με SDB συχνά εκδηλώνουν κυκλικά επεισόδια υποξαιμίας-επανοξυγόνωσης, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη φλεγμονή και αντίστοιχα υψηλά επίπεδα ελεύθερων ριζών, κατά ανάλογο τρόπο με περιπτώσεις ισχαιμικού τραυματισμού ή/και επανοξυγόνωσης. Ως εκ τούτου, ενεργοποιείται ο προφλεγμονώδης μεταγραφικός πυρηνικός παράγοντας κΒ, η παραγωγή ενδοθηλιακών κυττάρων και λευκοκυττάρων, η έκφραση μορίων που προσκολλώνται σε κυτταρικές επιφάνειες, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, καθώς επίσης και γονίδια που επηρεάζουν την μεταφορά οξυγόνου σε στρεσογόνες για το κύτταρο καταστάσεις (π.χ. παράγοντας επαγωγής υποξίας-1).

5.2. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (sympathetic nervous system, SNS) είναι αυξημένη σε πληθυσμούς ασθενών με SDB, περιλαμβάνοντας αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα, αυξημένη συγκέντρωση νορεπινεφρίνης στα ούρα, υποξαιμία και υπερκαπνία.

5.3. Μεταβολές ενδοθωρακικής πίεσης

Ασθενείς με SDB εκδηλώνουν συχνά επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας, με αποτέλεσμα την καταγραφή υπερβολικών διακυμάνσεων στην αρνητική πίεση που ασκείται στα ενδοθωρακικά τοιχώματα. Επιπρόσθετα, καταγράφονται αυξημένη διατοιχωματική πίεση της αριστεράς κοιλίας, αυξημένη υπερφόρτωση και φλεβική επιστροφή της δεξιάς κοιλίας, καθώς επίσης και μη φυσιολογική αριστερή μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω εκδηλώσεων, παρατηρείται αυξημένη απαίτηση στην πρόσληψη οξυγόνου από το μυοκάρδιο, μειωμένη διαδικασία χαλάρωσης του μυοκαρδίου και μειωμένη καρδιακή παροχή. Σταδιακή αύξηση στην συχνότητα εκδήλωσης ενδοκοιλιακών πιέσεων οδηγούν σε κολπική υπερφόρτωση του μυοκαρδίου και διαστολή, επάγοντας καρδιακές ογκομετρικές αλλαγές και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που δύνανται εν τέλει να οδηγήσουν σε κολπική μαρμαρυγή. Η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας παρουσιάζει πτωτική συχνότητα εκδήλωσης με την πάροδο της ηλικίας [45].

5.4. Καρδιακή δυσλειτουργία

Τα ευρήματα μεγάλης διασταυρούμενης μελέτης παρατήρησης, στο πλαίσιο διερεύνησης καρδιαγγειακών επιπτώσεων σε ασθενείς με SDB, έδειξαν πως καταγράφεται σταδιακά αυξανόμενος δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με AHI δείκτη, ανεξαρτήτως του εκάστοτε δείκτη σωματικής μάζας (body mass index, BMI) [46]. Επιπρόσθετα, η σοβαρότητα της κλινικής εικόνας ασθενών με SDB επιδεινώνεται όσο αυξάνονται οι διαστάσεις συστολής της

αριστεράς κοιλίας και αντίστοιχα μειώνεται το κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας. Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση πως η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας που καταγράφεται σε ασθενείς σοβαρής SDB μορφής, επισυμβαίνει ανεξαρτήτως παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί πως οι δυσμενείς επιπτώσεις της SDB στην λειτουργία του μυοκαρδίου επισυμβαίνει περισσότερο συχνά σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία αρτηριακή νόσο.

5.5. Μειωμένη διάρκεια ύπνου και κατακερματισμός

Η εκδήλωση φυσιολογικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με SDB οφείλεται εν μέρει στον συνδυασμό μειωμένης διάρκειας ύπνου και διάχυτου κατακερματισμού της εν λόγω διαδικασίας, με αποτέλεσμα την έκκριση αυξανόμενης φλεγμονώδους απόκρισης. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6, IL-6), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και της κυτταρικής σειράς των λευκοκυττάρων.

5.6. Μεταβολική δυσλειτουργία

Ο συσχετισμός εκδήλωσης υπνικής άπνοιας και αντίστασης στην ινσουλίνη, ανεξαρτήτως της ταυτόχρονης παρουσίας της παραμέτρου της παχυσαρκίας, έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες παρατήρησης στην διεθνή βιβλιογραφία. Η αυξημένη ρύθμιση λειτουργίας φλεγμονωδών κυτοκινών φαίνεται πως ρυθμίζει εν μέρει τουλάχιστον τον προαναφερθέντα συσχετισμό. Είναι πιθανόν πως η ομοιόσταση της γλυκόζης, η οποία μεταφράζεται με αυξημένη αποδόμηση γλυκογόνου και γλυκονεογένεσης, δύνανται να σχετίζεται με την αυξημένη δραστηριότητα του SNS σε ασθενείς με SDB. Η στέρηση ύπνου αυξάνει την συγκέντρωση των επιπέδων της κορτιζόλης τις απογευματινές ώρες, με αποτέλεσμα τα αντίστοιχα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στον ορό, την αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης και εν τέλει τον αυξημένο ρυθμό έκκρισής της.

5.7. Λοιπές δυσλειτουργίες

Η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η ενεργοποίηση του SNS δύνανται να επάγουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με SDB. Έχουν καταγραφεί μεμονωμένα ευρήματα δηλωτικά υπερπηκτικής κατάστασης σε ασθενείς με υπνική άπνοια, τα οποία και περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), ινωδογόνου, παραγόντων ενεργοποίησης πήξης (π.χ. XIIa και VIIa), συμπλόκων θρομβίνης/αντιθρομβίνης και διαλυτής P σελεκτίνης.

6. SDB και καρδιοαγγειακή νόσος

6.1. Επίπεδα θνησιμότητας

Πληθυσμοί ασθενών με SDB εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σύμφωνα με ευρήματα μελετών παρατήρησης, ενώ η θεραπεία με CPAP φαίνεται να σχετίζεται με μείωση του εν λόγω κινδύνου. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν σε περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων, ενώ δεν συμπεριέλαβαν αμφιλεγόμενους παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η καρδιοαγγειακή νόσος και η αλλαγή χορήγησης θεραπευτικού σχήματος. Τα ευρήματα τριών μελετών κοορτίων ασθενών, τα οποία συμπεριέλαβαν τους προαναφερθέντες παράγοντες, επιβεβαίωσαν πως η SDB δρα με τρόπο ανεξάρτητο και σχετίζεται με την θνησιμότητα, ανεξαρτήτως αιτίου προέλευσης [47-49].

6.2. Υπέρταση

Η εκδήλωση αυξημένης πίεσης του αίματος και καρδιακού ρυθμού επισυμβαίνουν μερικά δευτερόλεπτα έπειτα από την ολοκλήρωση ενός επεισοδίου άπνοιας ή υπόπνοιας, ενώ συμπίπτουν χρονικά με συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιούνται εγκεφαλική διέγερση, μέγιστος αερισμός, καθώς επίσης και κατώτατος κορεσμός οξυγόνου. Το αιμοδυναμικό προφίλ της πίεσης του αίματος σε ασθενείς με SDB χαρακτηρίζεται ως μη εμβαπτισμένο και προσομοιάζει το αντίστοιχο ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Η επανειλημμένη απόφραξη των αεραγωγών του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η ενεργοποίηση του SNS, η διαλείπουσα αρνητική πίεση που ασκείται στα ενδοθωρακικά τοιχώματα, η στέρηση ύπνου και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξαιμίας και υπερκαπνίας, δύνανται να συμβάλλουν στην εμμένουσα ενεργοποίηση του SNS και την παρατεταμένα αυξημένη πίεση του αίματος, ακόμα και σε περιόδους εκτός ύπνου.

Ευρήματα μελετών διασταύρωσης υποστηρίζουν την ύπαρξη δοσοεξαρτώμενου μηχανισμού ανάμεσα στις παραμέτρους των SDB και υπέρτασης, ανεξαρτήτως ταυτόχρονης παρουσίας παχυσαρκίας [45]. Η φύση του εν λόγω μηχανισμού αναδεικνύεται επίσης σε βάθος χρόνου και για περιπτώσεις ανθρώπων των οποίων τα επίπεδα πίεσης ήταν φυσιολογικά κατά την στιγμή της αρχικής τους αξιολόγησης, με τον προαναφερθέντα όμως συσχετισμό να εξασθενεί έπειτα από ενσωμάτωση της παραμέτρου της παχυσαρκίας [50].

Η πλειοψηφία των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στον χώρο της βιβλιογραφίας έχει αναδείξει την σημασία των ευεργετικών επιπτώσεων της CPAP στην ρύθμιση των επιπέδων της πίεσης του αίματος. Πρόσφατα ευρήματα μεταανάλυσης που συγκέντρωσε δεδομένα 29 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών κατέγραψαν την μέση μείωση που επιτυγχάνεται κατά την διάρκεια της ημέρας σε συστολική και διαστολική πίεση ασθενών που υποβάλλονται σε CPAP (2.6 και 2.0 mm Hg, αντίστοιχα), έναντι ασθενών που δεν λαμβάνουν την συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Οι αντίστοιχες τιμές για τους ίδιους ασθενείς κατά την διάρκεια της νύχτας υπολογίστηκαν σε 3.8 και 1.8 mm Hg, αντίστοιχα [51]. Το συμπέρασμα που εξάγεται είναι πως

όσο υψηλότερος ο AHI δείκτης κατά την στιγμή της αρχικής εξέτασης, τόσο μεγαλύτερη μείωση επιτυγχάνεται στην συστολική πίεση του αίματος.

Επομένως, ασθενείς με σοβαρή μορφή εκδήλωσης της OSA δύνανται να ευεργετηθούν πρόσθετα από τα οφέλη της CPAP θεραπευτικής αγωγής, σε επίπεδο μείωσης της πίεσης του αίματος. Αναφορικά με την συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, τα μέγιστα δυνατά θεραπευτικά οφέλη έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (μείωση έως και 6.5 mm Hg κατά την διάρκεια της ημέρας), έναντι αύξησης κατά 3.1 mm Hg ασθενών που δεν έλαβαν καθόλου θεραπευτική αγωγή. Το χρονικό διάστημα επίτευξης της μέγιστης δυνατής μείωσης κυμαίνεται μεταξύ 3-6 μηνών και δύνανται αναλόγως και της περίπτωσης του ασθενούς να απαιτεί και χρήση τις περισσότερες νυχτερινές ώρες. Υπάρχουν επίσημες αναφορές της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, σύμφωνα με τις οποίες η OSA αποτελεί τον περισσότερο συχνό προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης ανθεκτικής υπέρτασης και οι εν λόγω ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται θεραπευτικώς σε CPAP [52].

6.3. Καρδιακή αρρυθμία

6.3.1. Βραδυκαρδία και κολποκοιλιακή απόφραξη

Ομάδες ασθενών με SDB συχνά εκδηλώνουν βραδυκαρδία και κολποκοιλιακή απόφραξη, αποτέλεσμα της πνευμονικής διέγερσης που καταγράφεται έπειτα από επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας. Αναφορικά με την κολποκοιλιακή απόφραξη, εκδηλώνεται με μεγάλη συχνότητα κατά την διάρκεια του ύπνου REM και παρουσιάζει βελτίωση έπειτα από χορήγηση CPAP θεραπευτικής αγωγής.

6.3.2. Κολπική μαρμαρυγή

Η πλειοψηφία των ασθενών με εμμένουσα ή παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (atrial fibrillation, AF) εκδηλώνει SDB, με τα υπάρχοντα ευρήματα να κάνουν λόγο για αυξημένο κατά τέσσερεις φορές κίνδυνο εκδήλωσης AF σε περιπτώσεις SDB ασθενών μεσαίας ή σοβαρής κλινικής σοβαρότητας. Ασθενείς με AF, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε ολοκληρωμένη θεραπευτική αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο επανεκδήλωσης AF, έναντι ασθενών χωρίς οριστική SDB διάγνωση ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολοκληρωμένη θεραπευτική αγωγή [53]. Ευρήματα μεταανάλυσης κάνουν λόγο για αυξημένο κατά 1,25 κίνδυνο επανεκδήλωσης AF

ομάδας OSA ασθενών, έπειτα από απομόνωση πνευμονικής φλέβας [54]. Η υποβολή OSA ασθενών σε CPAP μειώνει την εκδήλωση αποφρακτικών αναπνευστικών επεισοδίων [55], γεγονός που υποδηλώνει πως οι συγκεκριμένοι ασθενείς χρήζουν παρακολούθησης για τυχόν εκδήλωση υπνικής άπνοιας. Περιπτώσεις που εκδηλώνουν αποφρακτική υπνική άπνοια χρήζουν άμεσης υποβολής σε CPAP θεραπευτικής αγωγής, ενώ επίσης αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης AF καταγράφεται σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας.

6.3.3. Κοιλιακή αρρυθμία

Προσαρμογή των παραμέτρων της ηλικίας, του φύλου, του BMI και της CHD σε ασθενείς με SBD έδειξε πως οι εν λόγω ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένο κατά τρεις φορές κίνδυνο εκδήλωσης μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους άνδρες ανέδειξε ισχυρό συσχετισμό ανάμεσα στην αποφρακτική υπνική άπνοια και την υποξία και την εκδήλωση κοιλιακών αρρυθμιών τις νυχτερινές ώρες, έναντι της κεντρικής υπνικής άπνοιας. Τιμές >20/h του AHI αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για περιπτώσεις αιφνίδιων καρδιακών θανάτων, στο πλαίσιο μελέτης 10.000 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [56]. Η συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας και SDB (OSA ή CSA) αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με εμφυτευμένους απινιδωτές καρδιοανατάξεως [57].

6.4. Στεφανιαία αρτηριακή νόσος

Αιμοδυναμικές αλλαγές που καταγράφονται κατά την φάση αναζωογόνησης ασθενών με αποφρακτική άπνοια, περιλαμβάνουν αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου του μυοκαρδίου, σε συνδυασμό με αυξημένη διαστολική πίεση και μειωμένη παροχή οξυγόνου. Ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο (coronary artery disease, CAD) εκδηλώνουν στην πλειοψηφία τους OSA, με στατιστική σημαντικότητα έναντι αντίστοιχων ομάδων ελέγχου. Μελέτες σε κοόρτια ασθενών που έχουν υποβληθεί σε επαναγγείωση για CAD, έδειξαν πως η εκδήλωση OSA καταγράφηκε υψηλότερη έναντι παραμέτρων, όπως παχυσαρκία, υπέρταση, διαβήτης και AF.

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Σουηδία, διάρκειας επτά ετών, οπότε και μελετήθηκαν ασθενείς με SDB κατέγραψε εκδήλωση CAD στο 16% των συμμετεχόντων, έναντι μόλις 5,4% σε ασθενείς χωρίς SDB [58]. Μελέτη παρατήρησης στην Ισπανία έδειξε σε βάθος παρακολούθησης 10 ετών πως άνδρες ασθενείς με μη θεραπεύσιμη SDB εμφανίζουν αυξημένο κατά 2,9 φορές κίνδυνο εκδήλωσης θανάτου λόγω καρδιοαγγειακών επεισοδίων. Η ίδια μελέτη έδειξε πως η ίδια κατηγορία επίσης εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο κατά 3,2 φορές εκδήλωσης και μη θανατηφόρων καρδιοαγγειακών επεισοδίων. Ο βαθμός συσχετισμού και στις δύο περιπτώσεις καταγράφηκε με στατιστική σημαντικότητα [59].

Έχουν περιγραφεί ωστόσο και ετερόκλητα ευρήματα στην διεθνή βιβλιογραφία, σύμφωνα με τα οποία η διερεύνηση 2.717 ασθενών με OSA για 3,7 έτη, έπειτα από την υποβολή τους σε CPAP, δεν κατέγραψε μείωση στον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιοαγγειακών επεισοδίων [60]. Μελέτες έχουν επίσης διεξαχθεί και αναφορικά με τον επιπολασμό της SDB σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 104 εισαχθέντες με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ασθενείς στις ΗΠΑ, εκ των οποίων το 66% εκδήλωσε ελαφράς έως μεσαίας σοβαρότητας SDB (AHI 10), το 26% εκδήλωσε μεσαίας έως σοβαρής μορφής SDB (AHI 30), με την πλειοψηφία να εκδηλώνει αποφρακτική υπνική άπνοια (72%). Έπειτα από μερικές ημέρες από εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, το 55% των συμμετεχόντων εκδήλωσε μεσαίας έως σοβαρής μορφής SDB. Ο AHI δείκτης σχετίζεται με τρόπο ανεξάρτητο με μειωμένο προσδόκιμο ζωής και μεγαλύτερου μεγέθους έμφραγμα σε ορίζοντα τριών μηνών, ενώ η εκδήλωση OSA δρα ανασταλτικά σε επίπεδο αποκατάστασης της αριστεράς κοιλιακής λειτουργίας.

6.5. Καρδιακή ανεπάρκεια

Η διεξαγωγή προοπτικής μελέτης στο Γουισκόνσιν των ΗΠΑ σε ομάδα 1.131 ενηλίκων, ηλικιακού εύρους 30-60 ετών, οι οποίοι και παρακολουθήθηκαν σε βάθος 24 ετών, έδειξε πως εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο κατά 2,6 φορές σε επίπεδο εκδήλωσης CHD και καρδιακής ανεπάρκειας, έπειτα και από την εισαγωγή μεταβλητών όπως η ηλικία, το φύλο, ο BMI και το κάπνισμα. Καταγράφηκαν υψηλά επίπεδα επιπολασμού της SDB (50-75%), έπειτα από διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας [61]. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί πως η SDB καταγράφεται συχνότερα και σε περιπτώσεις ασθενών με οξείας μορφής ανεπαρκή καρδιακή ανεπάρκεια, με τον επιπολασμό να κυμαίνεται εντός του εύρους 44-97%.

Ο επιπολασμός της CSA καταγράφεται αυξητικός ανάλογα με αντίστοιχη αύξηση στην σοβαρότητα της συμπτωματολογίας του συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας. Η συγκεκριμένη μορφή SDB σχετίζεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης δυσμενούς πρόγνωσης και αυξημένης θνησιμότητας [62]. Από την άλλη πλευρά, παρόμοιος συσχετισμός ισχύει και για την OSA, ακόμα και για περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν πλήρη θεραπευτικά σχήματα [63].

7. Διάγνωση και ποσοτικοποίηση SDB

Ασθενείς με απουσία καρδιοαγγειακής συμπτωματολογίας, εκδηλώνουν τυπική συμπτωματολογία δηλωτικής SDB, η οποία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη υπνηλία κατά τις πρωινές ώρες, αϋπνία, πρωινές ημικρανίες, κατάθλιψη, νοητική δυσλειτουργία, νυχτερινή δύσπνοια, νυχτερινή ούρηση και στυτική δυσλειτουργία. Η εκτεταμένου βαθμού ποικιλομορφία στην φύση των συμπτωμάτων αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των συγκεκριμένων ασθενών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και SDB συνήθως δεν παραπονούνται για αίσθημα υπνηλίας κατά τις πρωινές ώρες, γεγονός που πιθανότατα αποδίδεται σε αυξημένο συμπαθητικό τόνο. Ως εκ τούτου, ερωτηματολόγια που περιλαμβάνουν ερωτήσεις που σχετίζονται με την εκδήλωση υπνηλίας τις πρωινές ώρες (π.χ. Epworth Sleepiness Scale) καθίστανται μη αξιοποιήσιμα για την μελέτη των συγκεκριμένων ασθενών.

Η παρακολούθηση PSG στον χώρο νοσηλείας αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια την μέθοδο επιλογής ασθενών με διαταραχές του ύπνου. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα αξιοποίησης πολυκαναλικού πολυγράφου ύπνου (polygraphy, PG), όπου και είναι εφικτή η καταγραφή κορεσμού οξυγόνου, ρινικής ροής αέρα, κίνησης στήθους και κοιλιακών τοιχωμάτων. Η συγκεκριμένη προσέγγιση χρησιμοποιείται πιο στοχευμένα και αποτελεί μία καλή επιλογή για ασθενείς που νοσηλεύονται κατ' οίκον.

Η καταγραφή επιπέδων κορεσμού οξυγόνου τις νυχτερινές ώρες με την βοήθεια ενός αισθητήρα δακτύλων αποτελεί την περισσότερο απλή προσέγγιση (93% επίπεδα ευαισθησίας και 73% επίπεδα ειδικότητας), η οποία και δύνανται να χρησιμοποιηθεί για περιπτώσεις ασθενών με

SDB μεσαίας ή σοβαρής βαρύτητας. Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένες μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με κλινικά σοβαρή SDB, τους οποίους αδυνατεί να εντοπίσει η συγκεκριμένη προσέγγιση [64]. Αδυναμία καθορισμού SDB φαινοτύπου συνεπάγεται επιτακτική εφαρμογή PG, τόσο για περιπτώσεις θετικών ευρημάτων, όσο και αρνητικών ευρημάτων με αυξημένου βαθμού κλινική υποψία.

Ο βαθμός σοβαρότητας της SDB περιγράφεται από τον δείκτη AHI, ο οποίος ορίζεται ως ο μέσος όρος επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας που καταγράφονται ανά ώρα ύπνου. Ως άπνοια ορίζεται η μείωση $\geq 90\%$ της ροής του αέρα για χρονικό διάστημα ≥ 10 δευτερολέπτων, ενώ ως υπόπνοια ορίζεται η μείωση $\geq 30\%$ της ροής του αέρα για χρονικό διάστημα ≥ 10 δευτερολέπτων, συνοδευόμενη από μείωση της τάξεως του 3% της PaO_2 ή εκδήλωσης διέγερσης από την φάση του ύπνου. Ως φυσιολογική SDB ορίζεται η εκδήλωση έως και πέντε επεισοδίων ανά ώρα, ως ελαφράς βαρύτητας SDB ορίζεται η εκδήλωση 5-15 επεισοδίων ανά ώρα, ως μεσαίας βαρύτητας SDB ορίζεται η εκδήλωση 15-30 επεισοδίων ανά ώρα και τέλος ως σοβαρής βαρύτητας SDB ορίζεται η εκδήλωση >30 επεισοδίων ανά ώρα. Ο αριθμός και η σοβαρότητα αποκορεσμού οξυγόνου δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης εκτίμησης της σοβαρότητας της SDB.

Ο σχεδιασμός αλγορίθμων σε εμφυτεύσιμες ηλεκτρονικές συσκευές, όπως για παράδειγμα οι βηματοδότες και οι απινιδωτές, αποσκοπεί στον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση της SDB. Τα ευρήματα της DREAM μελέτης αναφέρουν την εφαρμογή αλγόριθμου σε βηματοδότη, για την διάγνωση μεσαίας έως σοβαρής βαρύτητας SDB, με επίπεδα ευαισθησίας 89% και επίπεδα ειδικότητας 85% [65].

8. Θεραπευτικές προσεγγίσεις

8.1. Παρεμβάσεις στον καθημερινό τρόπο ζωής

Η απώλεια βάρους μειώνει σημαντικά τον AHI δείκτη σε παχύσαρκους ασθενείς με OSA. Τα αποτελέσματα μεταανάλυσης επτά διαφορετικών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανέδειξαν μέση μείωση του AHI δείκτη σε επίπεδο έξι επεισοδίων ανά ώρα [66]. Ασθενείς στους οποίους η SDB εκδηλώνεται κυρίως σε ύπτια θέση ύπνου, χρήζουν ανάλογης θεραπευτικής προσέγγισης που περιλαμβάνει την χρησιμοποίηση σφήνας ή το ράψιμο τσέπης της πυτζάμας με ένα μπαλάκι του τέννις, με απώτερο στόχο την αποθάρρυνση από την ύπτια θέση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η εν λόγω προσέγγιση εφαρμόζεται επίσης και σε ασθενείς με SDB και καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ αντενδείκνυται η χρήση αλκοόλ, ηρεμιστικών, ναρκωτικών ουσιών και μυοχαλαρωτικών καθώς δύνανται να επάγουν μειωμένο μυϊκό τόνο του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προληπτικά, αναφορικά με την ικανότητά τους για οδήγηση.

8.2. Βελτιστοποιημένη ιατρική παρέμβαση

Η βελτιστοποιημένη ιατρική παρέμβαση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει συνδυασθεί με βελτίωση της κλινικής εικόνας των συγκεκριμένων ασθενών λόγω SDB. Μεταανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές διερεύνησης της επίδρασης θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού σε CSA ασθενείς, ανέδειξε μέση μείωση του AHI δείκτη σε 13 επεισόδια ανά ώρα, έναντι αντίστοιχων περιπτώσεων ασθενών με OSA.

8.3. Στοματικές συσκευές

Η εφαρμογή συσκευών προώθησης της κάτω γνάθου σε ασθενείς με οπισθογναθία δύνανται να μειώσουν σημαντικά τον AHI δείκτη σε περίπτωση εκδήλωσης OSA (ήπιας μορφής). Οι εν λόγω συσκευές μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε επιλεκτικές περιπτώσεις κατηγοριών ασθενών, όπως για παράδειγμα περιπτώσεων ελαφράς μορφής SDB, περιπτώσεων εκδήλωσης SDB λόγω θέσης του σώματος τις νυχτερινές κυρίως ώρες, καθώς επίσης και περιπτώσεων όπου δεν εκδηλώνεται εμφανής παχυσαρκία.

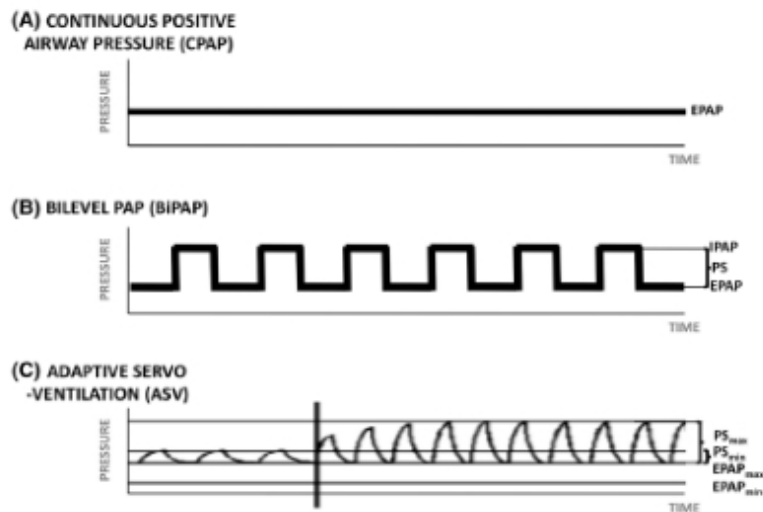
8.4. Χειρουργική παρέμβαση

Η επιλογή βαριατρικής επέμβασης δύνανται να ωφελήσει ασθενείς με OSA, με δείκτη σωματικής μάζας (body mass index, BMI) $>35 \text{ kg/m}^2$. Χειρουργικές παρεμβάσεις σε επίπεδο ανώτερου αεραγωγού και κρανιοπροσωπικής περιοχής χρήζουν ιδιαίτερης αξιολόγησης, απαιτώντας την διενέργεια ρινοφαρυγγοσκοπικής εξέτασης από πεπειραμένο ωτορινολαρυγγολόγο.

8.5. Θετική πίεση που ασκείται στους αεραγωγούς

8.5.1. Αποφρακτική υπνική άπνοια

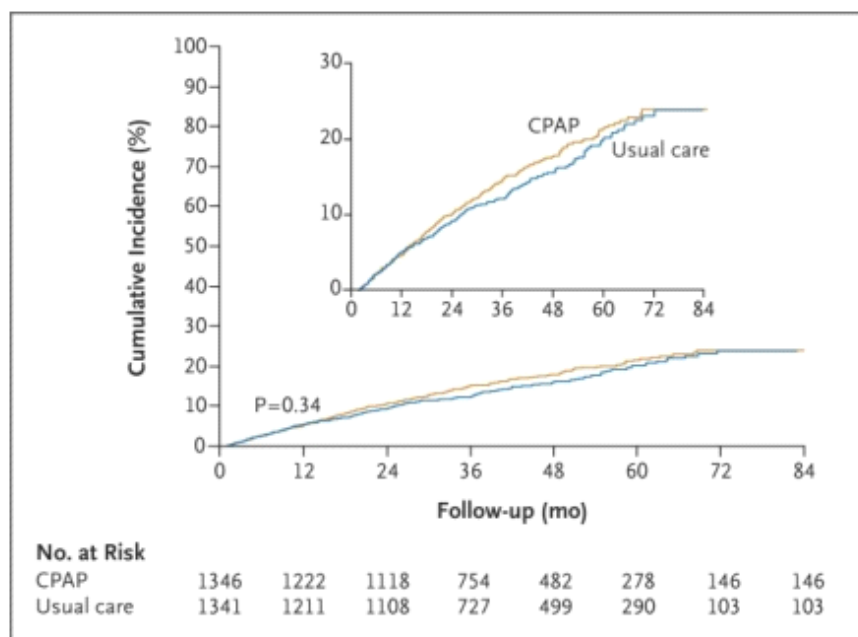
Η εφαρμογή θεραπείας άσκησης πίεσης στους αεραγωγούς (positive airway pressure, PAP), η οποία διοχετεύεται μέσω ρινικής ή στοματορινικής μάσκας, σταθεροποιεί τον αεραγωγό. Ως εκ τούτου, αποφεύγεται το ενδεχόμενο κατάρρευσης των τοιχωμάτων του αεραγωγού του ασθενούς και αποτελεί την θεραπεία επιλογής για ασθενείς με SDB. Οι διαφορετικές θεραπευτικές παραλλαγές απεικονίζονται σχηματικά στην εικόνα 4.



Εικόνα 4 Διαφορετικές θεραπευτικές παραλλαγές άσκησης πίεσης στους αεραγωγούς:

(Α) Συνεχής άσκηση πίεσης (CPAP) με χρήση συγκεκριμένης ή προσαρμοζόμενης αναπνευστικής πίεσης (EPAP), με σκοπό την διατήρηση της λειτουργικότητας των ανώτερων αεραγωγών, (Β) Άσκηση μειωμένης πίεσης (BiPAP) με προσαρμοσμένη EPAP κατά την διάρκεια της εισπνοής (IPAP), (C) Προσαρμοζόμενος εξαερισμός (ASV) με χρήση συγκεκριμένης ή προσαρμοζόμενης αναπνευστικής πίεσης (EPAP_{min} / EPAP_{mx}) (Συντομογραφίες: CPAP-continuous positive airway pressure, EPAP-expiratory pressure, BiPAP-bilevel positive airway pressure, IPAP-inspiratory pressure, ASV-adaptive servoventilation) [67]

Η επιλογή της σωστής θεραπευτικής προσέγγισης σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια απαιτεί την διεξαγωγή σχετικής μελέτης τιτλοδότησης (PAP titration study), με σκοπό τον καθορισμό της βέλτιστης πίεσης που απαιτείται προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας κατά την διάρκεια του ύπνου, να βελτιωθεί η υποξία και να μειωθεί ο αριθμός των εγέρσεων. Η συνεχής άσκηση πίεσης (CPAP) βελτιώνει το αίσθημα της υπνηλίας σε OSA ασθενείς, επάγοντας αντίστοιχη βελτίωση στην ποιότητα ζωής, γεγονός που αποτυπώνεται και σε σχετικές βαθμολογίες φυσικής ζωτικότητας [68]. Πρόσφατα ευρήματα τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία ή αγγειακή νόσο στον εγκέφαλο, οι οποίοι και υπεβλήθησαν σε CPAP θεραπεία, δεν ανέδειξαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων έπειτα από 3,7 έτη παρακολούθησης των συμμετεχόντων ασθενών. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός πως η διάρκεια εφαρμογής της CPAP θεραπευτικής αγωγής ανήρχετο μόλις σε 3,3 ώρες ανά νύχτα παρακολούθησης (Εικόνα 5) [60].



Εικόνα 5 Συνολική επίπτωση εκδηλώσεων που σχετίζονται με νοσηρότητα

(καρδιοαγγειακά επεισόδια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, νοσηλευτική εισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μη-σταθεροποιημένη κυνάγχη, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) στην ομάδα ασθενών που υπεβλήθη σε CPAP και φυσιολογική νοσηλεία, έναντι της αντίστοιχης ομάδας ασθενών που έλαβε αποκλειστικά την προβλεπόμενη φυσιολογική νοσηλεία. Το εσωτερικό διάγραμμα απεικονίζει τα προαναφερθέντα δεδομένα σε μεγεθυμένο γ άξονα (Συντομογραφίες: CPAP- continuous positive airway pressure) [60]

Ο βαθμός προσαρμοστικότητας ασθενών που υποβάλλονται σε PAP θεραπεία ποικίλλει, με τα αντίστοιχα επίπεδα να κυμαίνονται μεταξύ 50-80%, ενώ η πλειοψηφία (περίπου 70%) εκτιμάται πως χρήζει περαιτέρω θεραπείας έπειτα από τον ορίζοντα των πέντε ετών. Σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ταχύτερη προσαρμοστικότητα των ασθενών περιλαμβάνουν το μορφωτικό επίπεδο του ασθενούς, την αποτίμηση των ωφελειών για τον ασθενή που πάσχει από SDB και το ανάλογο επίπεδο ποιότητας ζωής, την επιλογή της κατάλληλης για τον ασθενή θεραπευτικής μάσκας, καθώς επίσης και την υποστηρικτική θεραπεία σε περίπτωση εκδήλωσης δυσμενών κλινικών εκδηλώσεων (π.χ. ρινική συμφόρηση, ξηρότητα, δυσανοχή στην εφαρμογή πίεσης).

Η διενέργεια περιορισμένης έκτασης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θεραπευτική αγωγή για OSA, ανέδειξε βελτιώσεις στο επίπεδο κλάσματος εξώθησης αριστεράς κοιλίας και ουρικής απέκκρισης νοραδρεναλίνης. Επιπρόσθετα, μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει πως ο χρόνος νοσηλείας καθώς

και θνητότητας αυξάνεται σε περιπτώσεις ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA, οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή με CPAP ή δεν έχουν ανταποκριθεί επιτυχώς.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιακής Ανεπάρκειας για το 2010 προτείνουν τον έλεγχο για SDB και την χορήγηση CPAP θεραπείας σε περιπτώσεις ασθενών με επιβεβαιωμένη OSA [69]. Από την άλλη πλευρά, οι αντίστοιχες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες επισημαίνουν την έλλειψη δεδομένων, για την στοιχειοθέτηση μίας συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης [70]. Υπάρχουν περιπτώσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, όπως η ADVENT-HF, οι οποίες και διεξάγονται περιλαμβάνοντας ασθενείς με SDB (εκ των οποίων οι περισσότεροι εκδηλώνουν OSA) και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης HFrEF (Heart Failure reduced Ejection Fraction).

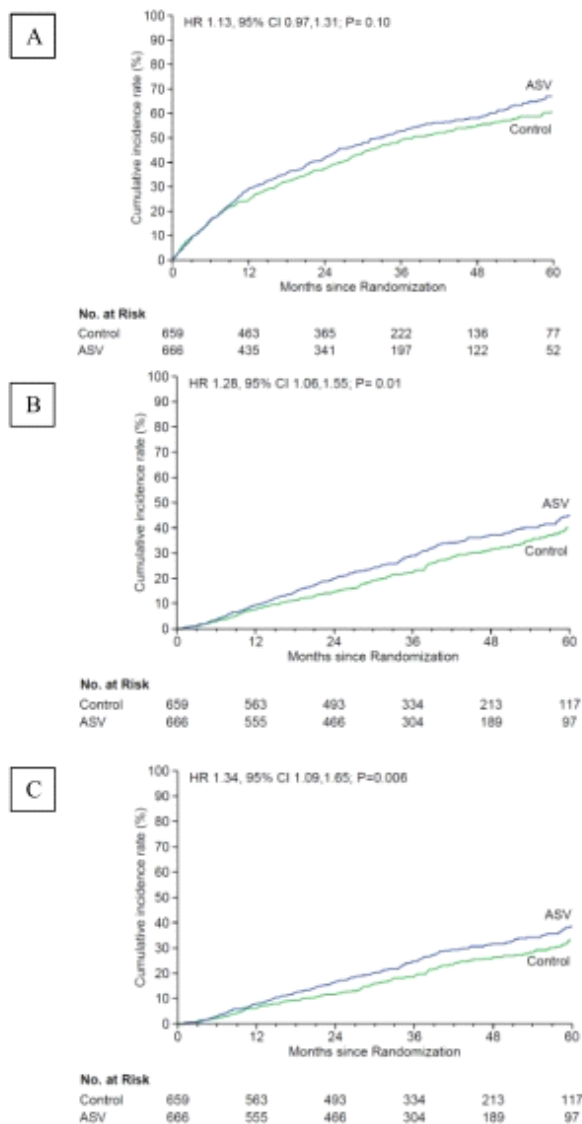
8.5.2. Κεντρική υπνική άπνοια

Κλινικές δοκιμές με περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων, στις οποίες ασθενείς με CSA και καρδιακή ανεπάρκεια υπεβλήθησαν σε CPAP, αναφέρουν μειωμένα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου τις πρωινές ώρες και συγκέντρωση κατεχολαμίνης, ενώ το αντίστοιχο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας καταγράφεται βελτιωμένο. Πρόσφατα ευρήματα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής με την επωνυμία CANPAP, κατά την διάρκεια της οποίας αξιολογήθηκε η επίδραση της CPAP σε ασθενείς με CSA και καρδιακή ανεπάρκεια που δεν υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση [71]. Συμμετείχαν 258 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν επί δύο έτη και δεν καταγράφηκαν διαφορές ανάμεσα στην χορήγηση CPAP, έναντι ασθενών που ακολούθησαν την προβλεπόμενη συντηρητική θεραπευτική αγωγή.

Καταγράφηκαν συσχετισμοί ανάμεσα στην CPAP και την βελτίωση του AHI δείκτη, το κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας και την μειωμένη συγκέντρωση επιπέδων νοραδρεναλίνης, οι οποίοι όμως δεν μεταφράστηκαν ως επιβοηθητικοί σε επίπεδο επιβίωσης των εν λόγω ασθενών. Ανάλυση post-hoc που διενεργήθηκε δευτερευόντως έδειξε πως ασθενείς των οποίων ο AHI δείκτης καταγράφηκε σε 15 επεισόδια ανά ώρα, σχετίστηκαν με βελτιωμένη επιβίωση [72]. Το εν λόγω εύρημα αφήνει το περιθώριο για εφαρμογή τεχνικών αερισμού όπως για παράδειγμα η Assist Spontaneous Ventilation, κατά την διάρκεια της οποίας καταγράφεται αυξημένη αναπνευστική υποστήριξη κατά την διαδικασία της υπόπνοιας, περιλαμβάνονται υποχρεωτικές αναπνοές κατά την διάρκεια της άπνοιας, ενώ ασκείται θετική πίεση στους αεραγωγούς. Επομένως, η

συγκεκριμένη τεχνική δύνανται να εφαρμοσθεί εξίσου αποτελεσματικά σε ασθενείς με CSA και OSA και να καταστείλει την υπνική άπνοια.

Μελέτες παρατήρησης ή τυχαιοποιημένες μελέτες όπου έχει εφαρμοσθεί ASV έχουν αναδείξει ευρήματα δηλωτικά βελτιώσεων του AHI δείκτη, της ποιότητας του ύπνου, του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, της πρόσληψης οξυγόνου, της συγκέντρωσης του νατριοουρητικού πεπτιδίου, φλεγμονωδών δεικτών και ικανότητας άσκησης. Η SERVE-HF τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή αξιολόγησε την επίδραση της ASV σε επίπεδο νοσηλείας ασθενών με HF και CSA, καθώς επίσης και καίριων καρδιαγγειακών παρεμβάσεων [73]. Μελετήθηκαν 1.325 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας της τάξεως του 45% ή λιγότερο και CSA μεσαίας έως σοβαρής βαρύτητας. Έπειτα από 12 μήνες καταγράφηκε μείωση στον μέσο αριθμό επεισοδίων από 31,2 σε 6,6 ανά ώρα, χωρίς ωστόσο να υπάρχει κάποιος συσχετισμός με τον ρυθμό θνητότητας, την νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και τις εκάστοτε καρδιαγγειακές παρεμβάσεις (Εικόνα 6).



Εικόνα 6 Καμπύλες εκδήλωσης

(Α) πρωτογενούς αιτίας, (Β) θανάτου λόγω λοιπών αιτιών και (C) καρδιαγγειακού θανάτου, στο πλαίσιο διεξαγωγής της SERVE-HF δοκιμής. Η πρωτογενής αιτία ορίσθηκε ως ο συνδυασμός θανάτου λόγω λοιπών αιτιών, καίριων καρδιαγγειακών παρεμβάσεων και μη προγραμματισμένης νοσηλείας λόγω επιδείνωσης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Συντομογραφίες: CI- confidence interval, HR-hazard ratio) [73]

Ο αιφνίδιος θάνατος που σχετίζεται με καρδιακή αρρυθμία ενοχοποιείται σε περιπτώσεις αυξημένης θνητότητας, με τους εν λόγω θανάτους να λαμβάνουν χώρα καθ' όλη την διάρκεια του 24ώρου και όχι τις νυχτερινές ώρες κατά τις οποίες χρησιμοποιείται η σχετική μάσκα [74].

Η διεξαγωγή της ADVENT-HF κλινικής δοκιμής, τα ευρήματα της οποίας βρίσκονται σε εξέλιξη, περιλαμβάνει την συμμετοχή HFrEF (heart failure reduced ejection fraction) με CSA ασθενών και ασθενών με OSA. Αναφορικά με την χρησιμότητα εφαρμογής της ASV σε θεραπευτικό επίπεδο της κεντρικής υπνικής άπνοιας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, δεν είναι δυνατόν στην παρούσα φάση να εξαχθούν οι όποιες κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο, ασθενείς που υπόκεινται ήδη σε ASV χρήζουν συμβουλευτικών υπηρεσιών αναφορικά με τους πιθανούς κινδύνους συνέχισης της συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης.

Η εκδήλωση CSA στην πλειοψηφία ασθενών με οξείας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως σοβαρής μορφής και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επαναισθαγωγής και θνητότητας. Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ASV σε ασθενείς της προαναφερθείσας κατηγορίας ακυρώθηκαν, όταν ολοκληρώθηκαν τα αντίστοιχα ευρήματα της SERVE-HF κλινικής μελέτης, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένεται να δημοσιευθούν.

Μία πρόσθετη περιοχή με ερευνητικό ενδιαφέρον περιλαμβάνει την εφαρμογή ASV σε ασθενείς με HFrEF και CSA/CSR. Πρόδρομα ευρήματα αναφέρουν πως η υποβολή ενός ασθενούς σε ASV δύνανται να επάγει βελτίωση σε επίπεδο καρδιακής διαστολικής λειτουργίας, βελτίωση της συμπτωματολογίας του ασθενούς και μειωμένα επίπεδα συγκέντρωσης του νατριουρητικού πεπτιδίου. Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης πως η συχνότητα HFrEF ασθενών χωρίς καρδιολογικά επεισόδια που υπεβλήθησαν σε ASV ήταν σημαντικά αυξημένη έναντι ασθενών που δεν έλαβαν την εν λόγω θεραπευτική προσέγγιση [76].

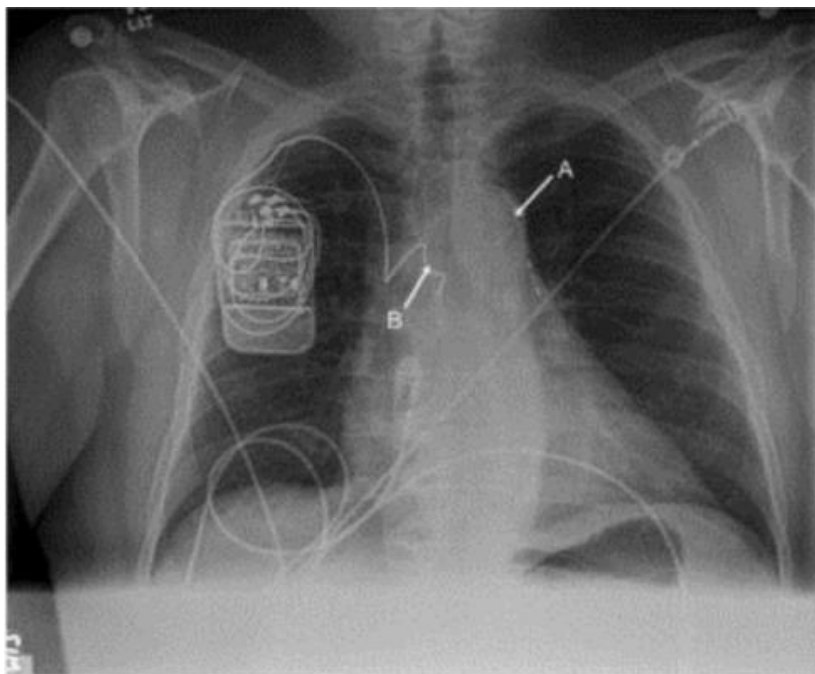
8.6. Οξυγονοθεραπεία σε περιπτώσεις ασθενών με CSA/CSR

Η εφαρμογή οξυγονοθεραπείας κατά την διάρκεια του ύπνου μειώνει την σοβαρότητα της κεντρικής υπνικής άπνοιας (central sleep apnea, CSA), καθώς επίσης και της αναπνοής κατά Cheyne-Stokes (Cheyne-Stokes respiration, CSR) κατά 50%. Επιπρόσθετα, επιτυγχάνεται μείωση των επιπέδων νορεπινεφρίνης κατά την διάρκεια της νύκτας και εξασθενεί η σχετιζόμενη με άπνοια υποξαιμία, με το σχετικό εύρος της τελευταίας να κυμαίνεται από μία νύκτα έως και τρεις μήνες [77]. Εντούτοις, παραμένει αδιευκρίνιστος ο αντίκτυπος της νόσου στην συμπτωματολογία του ασθενούς, σε συνδυασμό με τις επίσης άγνωστες προγνωστικές επιπτώσεις.

8.7. Πειραματικές θεραπείες για SDB

8.7.1. Διέγερση φρενικού νεύρου

Η διέγερση φρενικού νεύρου αποτελεί μία νέα θεραπευτική προσέγγιση στην θεραπεία ασθενών με CSA/CSR, με αρχικά πρόδρομα ευρήματα να κάνουν λόγο για βελτίωση έως και 50% στην συχνότητα εκδήλωσης επεισοδίων του κεντρικού αναπνευστικού συστήματος. Η συγκεκριμένη συσκευή προσομοιάζει με βηματοδότη, με το ένα ηλεκτρόδιο να διεγείρει το φρενικό νεύρο, μέσω της αριστεράς περικαρδιοφρενικής φλέβας (Εικόνα 7) [78]. Μη τυχαιοποιημένη μελέτη 57 ασθενών αναφέρει μέση μείωση του AHI δείκτη κατά 55%, έπειτα από τρεις μήνες εφαρμογής της εν λόγω προσέγγισης, με κύρια έμφαση στην αποφυγή εκδήλωσης άπνοιας. Έτερη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 151 ασθενείς αναφέρει παρόμοιας φύσεως ευρήματα, έπειτα από 12 μήνες εφαρμογής, χωρίς ωστόσο να έχει σχεδιασθεί σε επίπεδο διερεύνησης νοσηλείας ή θνητότητας [79].



Εικόνα 7 Ακτινογραφία στήθους εμφυτεύσιμης συσκευής διέγερσης φρενικού νεύρου στην δεξιά θωρακική περιοχή.

Διακρίνονται (Α) τοποθέτηση συσκευής διέγερσης στην δεξιά περικαρδιοφρενική φλέβα, (Β) τοποθέτηση αισθητήριας συσκευής στην άζυγη φλεβα [78]

8.7.2. Υπογλώσσια διέγερση νεύρων

Ασθενείς με OSA χρήζουν παρόμοιας συσκευής, η οποία διεγείρει το υπογλώσσιο νεύρο ως απάντηση σε ένα επεισόδιο άπνοιας και υπόπνοιας. Μη-ελεγχόμενη μελέτη έδειξε σημαντική μείωση του AHI δείκτη, της τάξεως του 68%, έπειτα από περίοδο 12 μηνών εφαρμογής της εν λόγω συσκευής [80]. Παραμένει ωστόσο άγνωστο το αντίκτυπο της συγκεκριμένης προσέγγισης σε επίπεδο καρδιαγγειακών εκδηλώσεων.

8.7.3. Ακεταζολαμίδη

Έχουν περιγραφεί στην διεθνή βιβλιογραφία δύο μικρές κλινικές δοκιμές, στις οποίες αναφέρεται πως η χορήγηση ακεταζολαμίδης μειώνει τον AHI δείκτη και βελτιώνει τα επίπεδα κορεσμού οξυγόνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA. Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης μελέτης, στην οποία συμμετέχουν 85 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η

οποία διερευνά την επίδραση χορήγησης ακεταζολαμίδης στην σοβαρότητα εκδήλωσης SDB, βρίσκονται υπό εξέλιξη.

9.1 Υπνηλία και υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία

9.1.1 Ύπνος και υπνηλία

Ο ύπνος αποτελεί μια βασική βιολογική λειτουργία των ζώντων οργανισμών. Ο ύπνος θα πρέπει να είναι ικανοποιητικής χρονικής επάρκειας, τουλάχιστον 7 ώρες, αλλά και ποιότητας, χωρίς δηλαδή αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου επιτελούνται βασικές λειτουργίες αποκατάστασης των λειτουργιών του εγκεφάλου και των υπολοίπων οργάνων του σώματος. Η έλλειψη του ποιοτικού ύπνου έχει σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία [81].

Δύο βασικά στοιχεία, με βάση την σύγχρονη θεώρηση, ρυθμίζουν τον φυσιολογικό ύπνο: 1) μία ομοιοστατική διαδικασία για ύπνο (διαδικασία S), η οποία καθορίζει την προοδευτικά και ποσοτικά αυξανόμενη ανάγκη για ύπνο και εκδηλώνεται με αυξημένη ανάγκη για ύπνο μετά από στέρηση του ύπνου και με μειωμένη μετά τον ύπνο και 2) μια κιρκάδιος διαδικασία (διαδικασία C), η οποία προσδιορίζει την 24ωρη ρυθμική ταλάντωση του εσωτερικού βηματοδότη, δηλαδή του βηματοδότη που προσδιορίζει τις ώρες έναρξης και λήξης του ύπνου αλλάζοντας τον ουδό της ανάγκης για ύπνο που θα προκαλέσει τον ύπνο. Τόσο ο κιρκάδιος βηματοδότης όσο και η ομοιοστατική διαδικασία του ύπνου συντελούν στην σταθεροποίηση του ύπνου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαδικασιών αυτών αποτελεί τη βάση για μια ιδιαίτερα τυποποιημένη περίοδο ύπνου το βράδυ και μία παγιωμένη περίοδο εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στον άνθρωπο η αλληλεπίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα περίπου 16 ώρες εγρήγορσης και 8 ώρες νυχτερινού ύπνου. [82]

Το κεντρικό ρολόι που ρυθμίζει τον κιρκάδιο ρυθμό βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του εγκεφάλου (ΥΧΠ), στον υποθάλαμο. Ο ΥΧΠ δέχεται άμεσα ερεθίσματα από τον αμφιβληστροειδή μέσω νευρικών ινών που προσάγουν το φως. Στη συνέχεια νευρικές ίνες μεταφέρουν την πληροφορία στην επίφυση, ενώ εκεί μέσα από μια βιοχημική αντίδραση στην επίφυση, παράγεται μελατονίνη που τελικά διαβιβάζει ανάλογα μηνύματα στην περιφέρεια.

Η υπνηλία αποτελεί μια φυσιολογική κατάσταση και πρόκειται για ένα υποκειμενικό αίσθημα που χαρακτηρίζεται από άλλοτε άλλου βαθμού ανάγκη για ύπνο και επηρεάζει τις ικανότητες του ανθρώπου. Η υπνηλία ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των διαδικασιών της ομοιόστασης και του κιρκάδιου ρυθμού.

9.1.2 Εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία

Η υπνηλία αποτελεί μία φυσιολογική λειτουργία, όταν πλησιάζει η ώρα του ύπνου, σύμφωνα με το βιολογικό ρολόι κάθε ανθρώπου. Αντίθετα, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία αποτελεί μια παθολογική κατάσταση και χαρακτηρίζεται από αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η Αμερικανική Ακαδημία της Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine (AASM)) ορίζει την υπερβολική ημερήσια υπνηλία ως την αδυναμία του οργανισμού να διατηρηθεί σε κατάσταση εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπου ο ύπνος επέρχεται ακούσια ή σε ακατάλληλες στιγμές σχεδόν καθημερινά για τουλάχιστον 3 μήνες [83].

Η εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία αποτελεί μια σοβαρή, παθολογική κατάσταση που σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία και διάφορες συνοσηρότητες, όπως η κατάθλιψη και άλλες παθήσεις που συσχετίζονται και με την κόπωση, όμως η κόπωση αποτελεί διαφορετική κατάσταση και δεν θα πρέπει να συγχέεται με την υπνηλία. Επιδημιολογικές μελέτες παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση στον υπολογισμό της επίπτωσης της ημερήσιας υπνηλίας, πιθανότατα λόγω μεγάλης ποικιλίας στον ορισμό και στον τρόπο που μετράται η υπνηλία. Οι περισσότερες μελέτες υπολογίζουν την επίπτωση από 4 ως 21% ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης της υπνηλίας [84]. Το εθνικό κέντρο ύπνου στις ΗΠΑ (National Sleep Foundation-NSF) έχει εκτελέσει πολλές τηλεφωνικές έρευνες σε όλη την αμερικανική επικράτεια, στις οποίες υπολογίζεται ότι το 30% των ατόμων που συμμετείχαν στις μελέτες παρουσιάζουν ημερήσια υπνηλία που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής τους [85]. Η σοβαρή ημερήσια υπνηλία χαρακτηρίζεται από αρνητικές επιπτώσεις στην συμπεριφορά, στην φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού και στη νόηση. Η ημερήσια υπνηλία έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του χρόνου αντίδρασης του ατόμου, μείωση

της προσοχής και της συγκέντρωσης. Η ημερήσια υπνηλία επηρεάζει την συμπεριφορά του ατόμου και οδηγεί σε δυσκολία στην εκτέλεση δραστηριοτήτων που χρειάζονται προσοχή [85].

9.1.3 Ημερήσια υπνηλία και αποφρακτική υπνική άπνοια

Ένα συνηθισμένο αίτιο της σοβαρής ημερήσιας υπνηλίας είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια. Η κλινική εικόνα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ατόμων. Η υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από κλινικούς φαινότυπους, οι οποίοι σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση, άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, νευρολογικά νοσήματα και την παχυσαρκία [87]. Η ημερήσια υπνηλία αποτελεί ένα βασικό σύμπτωμα της σοβαρής υπνικής άπνοιας και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοκινητιστικών και εργατικών ατυχημάτων [88]. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η ημερήσια υπνηλία στα άτομα με αποφρακτική υπνική άπνοια επηρεάζεται από την φυλή, το φύλο, την νεαρή ηλικία, την παχυσαρκία, την μικρή διάρκεια ύπνου, την εμφάνιση συχνών αφυπνίσεων και την υποξαιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μεταξύ των συμπτωμάτων της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι και η κόπωση, και θα πρέπει να διαχωρίζεται από την υπνηλία, ενώ πρόκειται για ένα σύμπλοκο σύμπτωμα που σχετίζεται με την έλλειψη ενέργειας. Πολλοί ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται την διαφορά, γι αυτό κατά την κλινική προσέγγιση του θέματος χρησιμοποιούνται τεστ αξιολόγησης της υπνηλίας, που θα αναφερθούν παρακάτω, καθώς και τεστ αξιολόγησης της κόπωσης, όπως η κλίμακα βαρύτητας της κόπωσης (Fatigue Severity Scale-FSS). Ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων που έχουν ημερήσια υπνηλία λόγω αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και λαμβάνουν θεραπεία με συσκευή C-PAP, παρουσιάζουν βελτίωση της ποιότητας της ζωής καθώς και εξάλειψη της ημερήσιας υπνηλίας. Ένα μικρό ποσοστό των ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία δεν εμφανίζουν τελικά βελτίωση του συμπτώματος της υπνηλίας, αποτελώντας ένα σημαντικό πρόβλημα κατά την αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας [89]. Το ποσοστό αυτό των ατόμων που δεν ανταποκρίνεται η υπνηλία τους στην θεραπεία ποικίλει από μελέτη σε μελέτη, και φαίνεται να κυμαίνεται γύρω στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία.

9.1.4 Υποκειμενικές μέθοδοι υπολογισμού ημερήσιας υπνηλίας

Έχουν δημοσιευθεί ποικίλα εργαλεία μέτρησης της ημερήσιας υπνηλίας που προσπαθούν να ποσοτικοποιήσουν το αίσθημα της υπνηλίας. Τα ερωτηματολόγια παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως το ότι είναι εύκολα προσβάσιμα και οικονομικά.

Το πιο ευρέως διαδεδομένο ερωτηματολόγιο είναι γνωστό ως κλίμακα Epworth (Epworth Sleepiness Scale (ESS)) [90]. Η κλίμακα Epworth αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο που διερευνά την πιθανότητα κάποιος να κοιμηθεί σε οκτώ διαφορετικές καταστάσεις της καθημερινής ζωής. Οι απαντήσεις έχουν ένα εύρος τιμών από 0-3, με ένα τελικό άθροισμα που κυμαίνεται από 0 ως 24. Όσο υψηλότερο είναι το σκορ των απαντήσεων, τόσο πιο υψηλή είναι η πιθανότητα το άτομο να κοιμηθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας. Όταν το άθροισμα των απαντήσεων είναι πάνω από την τιμή 10, τότε θεωρείται ότι το άτομο πάσχει από ημερήσια υπνηλία. Η κλίμακα Epworth θεωρείται μία μέθοδος με υψηλή αξιοπιστία, όμως παρουσιάζει και ορισμένα μειονεκτήματα. Η κλίμακα Epworth δεν φαίνεται να έχει ισχυρή συσχέτιση με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών και ως εκ τούτου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ή για την εκτίμηση της εργαστηριακής βαρύτητας της νόσου [91-92]. Η κλίμακα Epworth φαίνεται από μελέτες να υποεκτιμά την ημερήσια υπνηλία σε ηλικιωμένους ασθενείς, ένας σημαντικός λόγος για αυτό φαίνεται να είναι ότι μερικές δραστηριότητες του ερωτηματολογίου δεν εφαρμόζονται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, όπως για παράδειγμα η οδήγηση [93]. Η βαρύτητα της κατάθλιψης και όχι η βαρύτητα των απνοιών σε ασθενείς με υπνική άπνοια, φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με την κλίμακα Epworth [94].

Άλλα ερωτηματολόγια εκτιμούν το συνολικό αίσθημα της υπνηλίας, όπως το ερωτηματολόγιο Basic Nordic Sleepiness Questionnaire (BNSQ), το οποίο έχει ερωτήσεις όπως πόσο συχνά κατά τη διάρκεια της εβδομάδας παρουσιάζεται η ημερήσια υπνηλία. Το ερωτηματολόγιο αυτό έχει συσχετιστεί με την παρουσία του ροχαλητού, της ρινικής συμφόρησης και της βαρύτητας της αποφρακτικής άπνοιας [95-98]. Ως εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία θεωρείται η εμφάνιση υπνηλίας τουλάχιστον για 3 μέρες την εβδομάδα. Η επίπτωση της ημερήσιας υπνηλίας με βάση το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο κυμαίνεται μεταξύ 17 και 28.5%

[99,100]. Στις μελέτες συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κλίμακα Epworth συνήθως για την αναγνώριση οδηγών με ημερήσια υπνηλία.

Άλλο ένα ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται είναι το Stanford Sleepiness Scale (SSS). Το ερωτηματολόγιο αυτό αρχικώς χρησιμοποιήθηκε σε 340 μαθητές και αποτελούταν από 24 ερωτήσεις, στις οποίες η απάντηση ήταν «λάθος» ή «σωστό». Το αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο αποτελείται από μία κλίμακα 7 βαθμών, όπου αν βαθμολογείται η ερώτηση της παρουσίας της υπνηλίας, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της ημέρας, με πάνω από 3 βαθμούς, τότε θεωρείται ότι το άτομο έχει σοβαρή υπνηλία [101]. Φαίνεται να έχει καλή συσχέτιση με την κλίμακα Epworth.

Το ερωτηματολόγιο Barcelona Sleepiness Index (BSI) έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπνηλία, καθώς και στους παρακοιμώμενους τους [102]. Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογήθηκε με βάση τις αντικειμενικές μεθόδους MWT και MSLT.

Άλλο ένα ερωτηματολόγιο που ονομάζεται Karolinska Sleepiness Scale (KSS) διερευνά το επίπεδο της υπνηλίας σε δεδομένη στιγμή της ημέρας, σε κάποια συγκεκριμένη κατάσταση [103]

9.1.5 Αντικειμενικές μέθοδοι υπολογισμού ημερήσιας υπνηλίας

Η αντικειμενική αξιολόγηση της υπνηλίας γίνεται με την καταγραφή αντικειμενικών δεδομένων παρουσίας ύπνου με το ΗΕΓ. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη διαδικασία είναι η πολλαπλή δοκιμασία έλευσης ύπνου MSLT (Multiple Sleep Latency Test) [104]. Η δοκιμασία εξετάζει την τάση του ατόμου να κοιμάται σε καταστάσεις όπου εκλείπουν ερεθίσματα εγρήγορης του ατόμου. Η δοκιμασία εκτελείται στο εργαστήριο ύπνου και ακολουθεί ένα βράδυ όπου έχει γίνει στο άτομο πολυπνογραφία, και εξετάζει την πιθανότητα εμφάνισης ενός σταδίου ύπνου σε 4 ή 5 εικοσάλεπτες καταγραφές ΗΕΓ, σε ένα μεσοδιάστημα 2 ωρών. Έλευση ύπνου σε χρονικό διάστημα <5λεπτών είναι ενδεικτικό παθολογικής υπνηλίας. Η εξέταση είναι ευαίσθητη στην διάγνωση παθολογικής υπνηλίας από περιορισμό ύπνου και παθογνωμονική για ναρκοληψία αν παρουσιαστούν δύο φορές φάσεις REM (Sleep Onset REM, SOREM). Συνήθως, δεν συνιστάται για ανίχνευση υπνηλίας σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.

Η δοκιμασία διατήρησης της εγρήγορσης, MWT (Maintenance of Wakefulness Test,) [105] εκτιμά την ικανότητα του ατόμου να παραμένει ξύπνιο. Ο εξεταζόμενος, είναι καθισμένος σε ήσυχο χώρο με εντολή να αντισταθεί στον ύπνο. Πρόκειται για δοκιμασία τεσσάρων επεισοδίων, σε διάστημα 1.5 με 3 ωρών μετά από την ώρα που ξυπνάει φυσιολογικά. Αν εμφανιστεί ύπνος η εξέταση σταματά και αν δεν εμφανιστεί διαρκεί 40 λεπτά. Αν δεν εμφανιστεί καθόλου ύπνος στην εξέταση, είναι ισχυρό τεκμήριο της δυνατότητας του ατόμου να μείνει ξύπνιο. Τιμή MWT<15 λεπτά, θεωρείται παθολογική. Η εξέταση χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των ασθενών όταν πρόκειται να εργαστούν ή να οδηγήσουν, για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (πχ εφαρμογή CPAP).

Η δοκιμασία Oxford Sleepiness Resistance (OSLER), είναι εναλλακτική της δοκιμασίας MWT, χωρίς καταγραφή με ΗΕΓ. Η παρουσία υπνηλίας ή ύπνου προσδιορίζεται από τη συμπεριφορά του ατόμου. Ο εξεταζόμενος είναι καθισμένος σε ήσυχο σκοτεινό χώρο και αξιολογείται η απουσία αντίδρασης (7 συνεχών επεισοδίων) στο άναμμα μιας μικρής κόκκινης λάμπας. Η συνεργασία του ασθενούς είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωση της εξέτασης [106].

Τέλος, στα ημερολόγια ύπνου σημειώνονται οι συνήθειες και οι συνθήκες του ύπνου του ατόμου για διάστημα 2-3 εβδομάδων. Τα ημερολόγια ύπνου είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση του προβλήματος της υπνηλίας και τον καθορισμό των παραπέρα εξετάσεων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εξωτερικών ή ψυχογενών αιτίων ημερήσιας υπνηλίας ή αϋπνίας.

9.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια χωρίς υπνηλία

Η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας που εμφανίζεται τουλάχιστον 3 μέρες την εβδομάδα, φαίνεται να εμφανίζεται σε ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 4 ως 20.6% στον γενικό πληθυσμό, ενώ σοβαρή υπνηλία παρατηρείται σε ποσοστό 5% στον γενικό πληθυσμό [107, 108]. Φαίνεται να είναι πιο συχνή σε νεότερες ηλικίες και σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ συσχετίζεται με την παρουσία διαβήτη, κατάθλιψης και υπνικής άπνοιας [109], και παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το BMI [110-111]. Στους ασθενείς με υπνική άπνοια το ποσοστό είναι μεγαλύτερο, αλλά κυμαίνεται στις μελέτες. Η πρώτη μελέτη που ασχολήθηκε με την επίπτωση της υπνικής άπνοιας στον γενικό πληθυσμό, μελέτησε και το ποσοστό των ατόμων που εμφάνιζαν υπνηλία και έδειξαν ότι το 22.6% των γυναικών με αποφρακτική υπνική άπνοια παρουσίαζαν και ημερήσια υπνηλία, ενώ το ποσοστό των ανδρών ήταν 15.5%, η εκτίμηση της υπνηλίας στη μελέτη αυτή έγινε με τρεις ερωτήσεις, χρησιμοποιώντας μία κλίμακα 5 βαθμίδων, οι εξεταζόμενοι εκτίμησαν πόσο συχνά αισθάνονταν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, πόσο συχνά ξυπνούσαν από μη αναζωογονητικό ύπνο και εμφάνιζαν υπνηλία που τους εμπόδιζε στις καθημερινές τους συνήθειες.[112] Αντίστοιχο ερωτηματολόγιο είχε συμπληρωθεί και σε μελέτη του Guilleminault 2 χρόνια νωρίτερα [113]. Άλλη μία μελέτη [114] ανέφερε ότι η επίπτωση της ημερήσιας υπνηλίας αυξήθηκε από 21% που ήταν σε άτομα με $RDI < 5$ σε ποσοστό 35% σε άτομα με $RDI \geq 30$ ($p < 0.001$). Η υπνηλία μετρήθηκε στην μελέτη αυτή, με την χρήση της κλίμακας Epworth. Μία άλλη μελέτη περιέγραψε πολύ υψηλότερα ποσοστά ημερήσιας υπνηλίας μεταξύ των ατόμων που εμφάνιζαν υπνική άπνοια, και το ενδιαφέρον ήταν ότι η μέτρηση της υπνηλίας έγινε με την πολλαπλή δοκιμασία έλευσης ύπνου MSLT. Στη μελέτη αυτή υπολογίστηκε η υπνηλία σε ποσοστό 87.2% μεταξύ των ατόμων που έπασχαν από υπνική άπνοια [115]. Μελέτες που εξετάζουν συγκριτικά την μέθοδο MSLT και την κλίμακα Epworth για την εκτίμηση της υπνηλίας με βάση την βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα [116]. Άλλη μια μελέτη υπολόγιζε την επίπτωση της ημερήσιας υπνηλίας σε ποσοστά που φθάνουν το 58% σε άτομα με σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια, όμως στην ίδια μελέτη τα ποσοστά της ημερήσιας υπνηλίας ήταν υψηλά και σε αυτούς που δεν παρουσίαζαν άπνοιες, με ποσοστό 40%.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι περίπου 1 στους 5 κατοίκους της Ισλανδίας, ηλικίας 40-65 ετών παρουσίαζε υπνική άπνοια με $AHI \geq 15$. Όμως, η πλειοψηφία των ασθενών αυτών με AHI μεταξύ 15 και 30 δεν ανέφερε συμπτώματα σχετικά με προβλήματα στον ύπνο, όπως η ημερήσια υπνηλία συγκριτικά με άτομα που δεν παρουσίαζαν άπνοιες στον ύπνο [154].

Η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών μπορεί να εξηγηθεί, λόγω των διαφορετικών ορισμών για την ημερήσια υπνηλία που έχουν χρησιμοποιηθεί, διαφορετικά ερωτηματολόγια και διαφορετικές μέθοδοι υπολογισμού της ημερήσιας υπνηλίας, διαφορετικές φυλές στις μελέτες και διαφορετικές αναλογίες βαρύτητας της υπνικής άπνοιας. Μια χαρακτηριστική ομάδα ασθενών αποτελούν τα ηλικιωμένα άτομα με υπνική άπνοια, στα οποία, άλλες μελέτες βρίσκουν ότι οι ηλικιωμένοι πάσχουν σε μεγάλα ποσοστά από ημερήσια υπνηλία και δικαιολογείται ως αυξημένη επίπτωση εμφάνισης συνοσηροτήτων, ενώ σε άλλες μελέτες παρατηρείται μείωση της εμφάνισης υπνηλίας σε ηλικιωμένα άτομα [117]. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν μια ειδική κατηγορία ασθενών, λόγω μη επαγγελματικών υποχρεώσεων πολύ συχνά κοιμούνται το μεσημέρι, με αποτέλεσμα να μειώνουν την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η κλίμακα Epworth μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη αφού κάποιοι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ορισμένες δραστηριότητες που αναφέρονται στο ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth, ενώ πρόσφατη μελέτη έχει συσχετίζει την κλίμακα Epworth με αρχόμενη έκπτωση της νοητικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άλλη μια κατηγορία ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια που δεν εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ημερήσιας υπνηλίας είναι οι ασθενείς με καρδιαγγειακές συνοσηρότητες. Μελέτη [118] έχει δείξει ότι οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και καρδιαγγειακά νοσήματα εμφανίζουν λιγότερα ποσοστά ημερήσιας υπνηλίας, από τους υπόλοιπους ασθενείς με υπνική άπνοια, ενώ φαίνεται ότι κοιμούνται λιγότερο. Άλλη μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και άπνοιες (αποφρακτικές ή κεντρικές) δεν παρουσιάζουν διαφορά στην ημερήσια υπνηλία σε σύγκριση με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς άπνοιες στον ύπνο [119]. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν σε υψηλά ποσοστά διαταραχές στον ύπνο, αλλά δεν παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά ημερήσιας υπνηλίας [120].

Ασθενείς με υπέρταση και αποφρακτική υπνική άπνοια παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε σχέση με την υπνηλία. Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με υπέρταση και άπνοια παρουσιάζουν χαμηλότερα σκορ στην κλίμακα Epworth σε σύγκριση με ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια που δεν έχουν πρόβλημα με την πίεσή τους [121, 122, 129]. Όμως υπάρχουν και μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα που παρουσιάζουν θετική συσχέτιση μεταξύ κλίμακας Epworth και αρτηριακής υπέρτασης [125 – 128, 130]. Σε πληθυσμούς χωρίς άπνοιες φαίνεται ότι ηλικιωμένα άτομα που παραπονούνται για υπνηλία εμφάνιζαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση και ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν υπέρταση τα επόμενα 5 χρόνια [123]. Στην μελέτη Cardiovascular Health Study, ο Whitney και οι συνεργάτες έδειξαν ότι υψηλότερα σκορ ESS παρουσίαζαν ηλικιωμένες γυναίκες με υπέρταση [124].

9.2.1 Αποφρακτική υπνική άπνοια και φαινότυποι

Στα πλαίσια διερεύνησης των συμπτωμάτων της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας τον τελευταίο καιρό οι ερευνητές έχουν αναπτύξει την θεωρία των φαινοτύπων. Η πρώτη μελέτη, που χρησιμοποίησε την στατιστική μέθοδο cluster analysis για να διαχωρίσει ασθενείς με υπνική άπνοια σε γκρουπ με παρόμοια συμπτώματα, προέρχεται από την Ισλανδία, όπου μελέτησε 822 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση μετρίου και σοβαρού βαθμού αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η μελέτη ξεχώρισε τρεις κατηγορίες ασθενών: η πρώτη ομάδα με τον διαταραγμένο ύπνο, η δεύτερη ομάδα με τα λιγότερα συμπτώματα και η τρίτη ομάδα με την ημερήσια υπνηλία, η επίπτωση των τριών ομάδων ήταν 32.7% για την πρώτη ομάδα, 24.7% για την δεύτερη ομάδα και 42.6% για την τρίτη ομάδα. Η πιο μεγάλη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου παρατηρήθηκε στην δεύτερη ομάδα με τα λιγότερα συμπτώματα και η μικρότερη συχνότητα παρατηρήθηκε στην τρίτη ομάδα με την ημερήσια υπνηλία. Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν ως προς το φύλο, το BMI και τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών [131].

Άλλη μία μελέτη με 5983 ασθενείς με διάγνωση μετρίου-σοβαρού βαθμού υπνικής άπνοιας. Σε αυτή τη μελέτη 5 φαινότυποι αναλύθηκαν: Ομάδα 1 χαρακτηρίζεται από μεγάλη επίπτωση αϋπνίας, κατάθλιψης, και παχυσαρκίας κυρίως σε γυναίκες. Η δεύτερη και η τρίτη ομάδα είχαν τυπικά νυχτερινά συμπτώματα και συχνά κατάθλιψη, η δεύτερη ομάδα διέφερε από την τρίτη, σε σχέση με το φύλο και περισσότερες συνοσηρότητες, η ομάδα τέσσερα είχε νυχτερινά

συμπτώματα, αϋπνία, μικρή επίπτωση ημερήσιας υπνηλίας και η ομάδα 5 χαρακτηρίζεται από τα λιγότερα συμπτώματα, άνδρες, μεγάλης ηλικίας με συνοσηρότητες. Η επίπτωση της ημερήσιας υπνηλίας ήταν κυρίως στις ομάδες 2 και 3 και κυμαινόταν λίγο περισσότερο από 20% στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών [132].

Μία ακόμη μεγαλύτερη μελέτη με παρόμοια αποτελέσματα και ακόμη μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων με 18263 άτομα να συμμετέχουν στην μελέτη με 6 κατηγορίες φαινοτύπων [133]. Άλλη μία μελέτη από τη Πανεπιστημιακή κλινική της Λάρισας εντόπισε 6 διαφορετικούς φαινότυπους [134].

Μια άλλη σημαντική μελέτη με συμμετοχή ευρωπαϊκών χωρών, χώρισε τον πληθυσμό των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια σε ασθενείς με ημερήσια υπνηλία (20.7%), σε ασθενείς με αυπνία (29.8%), σε ασθενείς που έχουν και υπνηλία και αϋπνία μαζί (23.7%) και σε ασθενείς που δεν έχουν ούτε υπνηλία, ούτε αϋπνία (25.8%) [135]. Κλινικά σημεία αϋπνίας παρατηρούνται σε ποσοστό 53.5%, αλλά μόνο το 5.6% έχουν διαγνωστεί με αϋπνία. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν λιγότερο συχνές στην ομάδα της υπνηλίας και συχνότερες στην ομάδα της αϋπνίας (48.9% vs. 56.8%, $p < 0.001$), ενώ πιο σοβαρή νόσο απνοιών παρατηρήθηκε στην ομάδα με ημερήσια υπνηλία (AHI $35.0 \pm 25.5/h$ vs. $27.9 \pm 22.5/h$, $p < 0.001$). Άλλη μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ομάδα που παρουσίαζε εκσεσημασμένη υπνηλία είχε τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για νόσο από το καρδιαγγειακό [136].

9.2.2 Αποφρακτική υπνική άπνοια: Υπάρχουν δείκτες ημερήσιας υπνηλίας

Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να εντοπίσουν παράγοντες που διαφοροποιούν τα άτομα με εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία από τα άτομα χωρίς υπνηλία. Το ανδρικό φύλο, η μικρότερη ηλικία και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος είναι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί σε αρκετές μελέτες με την ημερήσια υπνηλία [137-138]. Οι άπνοιες και ο κατακερματισμός του ύπνου έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια [139]. Οι αρχικές μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα της ημερήσιας υπνηλίας και αποφρακτικής άπνοιας θεώρησαν ότι σχετίζεται η ημερήσια υπνηλία με την ποιότητα του ύπνου το βράδυ. Έγινε έλεγχος παραγόντων που δείχνουν τον κατακερματισμό του ύπνου (sleep latency,

sleep efficiency, slow wave sleep, REM sleep, arousal index) ή/και έλλειψη ύπνου (total sleep time) [140-141]. Άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να βρουν μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ κατακερματισμού του ύπνου και ημερήσιας υπνηλίας [142-143]. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η ημερήσια υπνηλία είναι αποτέλεσμα της νυχτερινής υποξαιμίας, ιδίως σε ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια [144-145]. Στη μελέτη των Roure και συνεργατών, μελέτησαν 1649 ασθενείς με ημερήσια υπνηλία και 1233 χωρίς ημερήσια υπνηλία. Οι ασθενείς με ημερήσια υπνηλία ήταν νεότεροι σε ηλικία, (51 ± 12 vs 54 ± 13 ετών, $p < 0.0001$), κοιμήθηκαν περισσότερο ($p < 0.007$), με μικρότερο sleep latency ($p < 0.0001$), και μεγαλύτερο sleep efficiency ($p < 0.0001$) και λιγότερο NREM sleep στα στάδια 1 και 2 ($p < 0.007$) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς υπνηλία. Επίσης, οι υπνηλικοί ασθενείς παρουσίαζαν λίγο υψηλότερο AHI ($p < 0.005$) και δείκτη αφυπνίσεων ($p < 0.001$) και χαμηλότερο ελάχιστο κορεσμό οξυγόνου ($p < 0.01$) [143].

Άλλες μελέτες διερεύνησαν τη σχέση της ημερήσιας υπνηλίας και άλλων παραγόντων και έδειξαν ότι η αϋπνία, η περιοδική κίνηση των κάτω άκρων, και η ΧΑΠ αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ημερήσιας υπνηλίας [138]. Ενώ, άλλη μελέτη έδειξε ότι το ιστορικό κατάθλιψης, διαβήτη και καρδιακής νόσου σχετίζεται με την εμμένουσα ημερήσια υπνηλία μετά την τοποθέτηση C-PAP [146].

Ειδικό μέρος

10.1 Μέθοδος

10.1.1 Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στο εργαστήριο ύπνου της Πανεπιστημιακής κλινικής του νοσοκομείου Ευαγγελισμός από το διάστημα 1/1/19 ως το διάστημα 31/12/19 και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Όσα άτομα προσήλθαν στο διάστημα αυτό στο ιατρείο ύπνου για πρώτη φορά συμπεριλήφθησαν στην μελέτη αυτή εφόσον συμφώνησαν. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη διενέργεια και το σκοπό της έρευνας. Επιπρόσθετα, πληροφορήθηκαν ότι η συμμετοχή τους θα ήταν εθελοντική, ανώνυμη και απόρρητη. Από ένα τυχαίο δείγμα 312 ατόμων, ευρέθησαν 280 ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, οι οποίοι παρουσίαζαν $AHI > 5$ άπνοιες/ώρα και συμμετείχαν τελικά στην μελέτη.

Σε όλα τα άτομα που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ελήφθη λεπτομερές ιατρικό ιστορικό και έγινε κλινική εξέταση, ενώ συμπληρώθηκε το ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth.

Η διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας έγινε με πολυπνογραφία που διεξήχθη κατά τις νυχτερινές ώρες στο εργαστήριο ύπνου του νοσοκομείου Ευαγγελισμός. Αποφρακτική υπνική άπνοια είχαν οι ασθενείς που εμφάνιζαν δείκτη απνοιών-υποπνοιών $AHI > 5$ άπνοιες/ώρα.

10.1.2 Συλλογή δεδομένων

Κατά τη λήψη του ιστορικού καταγράφηκαν τα δημογραφικά (φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, αριθμός παιδιών), ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, πρόσφατη λήψη βάρους), οι συμπεριφορές υγείας (καπνιστική, αιθυλική συνήθεια, χρήση καφεΐνης, συχνότητα σωματικής άσκησης, συνήθειες διατροφής) καθώς και η παρούσα κατάσταση υγείας του πληθυσμού μελέτης, καταγράφοντας την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών και αν παρουσίαζαν

σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, νοσήματα από το ανώτερο αναπνευστικό (σκολίωση ρινικού διαφράγματος, χρόνια ρινίτιδα, χειρουργικές επεμβάσεις), το κατώτερο αναπνευστικό (ΧΑΠ, άσθμα, πνευμονική ίνωση), νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΟΠ κα), νευρολογικά νοσήματα, αυτοάνοσα νοσήματα ή άλλα συστηματικά νοσήματα ή νεοπλασματική νόσο.

Κατά την κλινική εξέταση, έγινε ακρόαση του αναπνευστικού συστήματος, ακρόαση της καρδιάς, αδρή νευρολογική και ΩΡΛ εκτίμηση. Ενώ, έγινε μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας.

10.1.3 Ερωτηματολόγιο Epworth

Το ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες στα ελληνικά, σύμφωνα με το βαθμονομημένο ερωτηματολόγιο μεταφρασμένο στα ελληνικά από την Τσάρα και τους συνεργάτες [147]. Εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία θεωρήθηκε ότι έχουν τα άτομα που παρουσίασαν σκορ >10 στις παρακάτω ερωτήσεις.

Table 1B Κλίμακα Epworth

Όνομα:	Ημερομηνία:
Ηλικία (σε έτη):	Φύλο (Άρρεν/Θήλυ):

Τι πιθανότητα υπάρχει, όταν δεν αισθάνεστε κουρασμένος(η), να σας πάρει για λίγο ο ύπνος ή να κοιμηθείτε τελείως στην κάθε μια από τις παρακάτω περιπτώσεις;
Οι ερωτήσεις αναφέρονται στο συνηθισμένο τρόπο ζωής σας πρόσφατα. Ακόμα και αν δεν έχετε κάνει κάτι από τα παρακάτω πρόσφατα, προσπαθείστε να βρείτε πως θα σας επηρέαζαν.
Χρησιμοποιείτε την παρακάτω κλίμακα διαλέγοντας τον αριθμό που ανταποκρίνεται σε σας σε κάθε περίπτωση
0 = καμία περίπτωση 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.

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 ή συγκέντρωση)	
4. Επιβάτης σε αυτοκίνητο για μια ώρα χωρίς στάση	
5. Ξαπλωμένος(η) το απόγευμα όταν οι περιστάσεις το επιτρέπουν	
6. Μιλώντας σε κάποιον καθισμένος(η)	
7. Καθισμένος(η) σε ήσυχο περιβάλλον μετά το μεσημεριανό χωρίς να έχετε καταναλώσει αλκοόλ	
8. Σε αυτοκίνητο ενώ είστε σταματημένος(η) για λίγα λεπτά λόγω κίνησης	

Ευχαριστούμε που συμπληρώσατε το ερωτηματολόγιο

Εικόνα 8 Κλίμακα Epworth

10.1.4 Μελέτη ύπνου στο εργαστήριο

Η μελέτη ύπνου διεξήχθη με βάση την στάνταρ τεχνική όπως αυτή περιγράφεται από The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Οι καταγραφές περιελάμβαναν:

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δυο απαγωγών
- Ηλεκτροοφθαλμογράφημα δυο απαγωγών
- Ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου μυός
- Ηλεκτρομυογράφημα πρόσθιου κνημιαίου μυός
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα μιας απαγωγής
- Ροή αέρος στη μύτη και στο στόμα
- Κίνηση θωρακικού τοιχώματος
- Κίνηση κοιλιακού τοιχώματος
- Κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο
- Καταγραφή ροχαλητού
- Καταγραφή θέσης σώματος
- Παρακολούθηση από video με δυνατότητα καταγραφής

Τα γεγονότα καταγράφηκαν ως αποφρακτικά σύμφωνα με την παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας, όπως μετρήθηκε από την κίνηση του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Ως άπνοια ορίστηκε η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα για χρόνο μεγαλύτερο από 10 sec. Ως υπόπνοια ορίστηκε η μείωση $\geq 30\%$ της ροής του αέρα ή της κίνησης από το θωρακικό τοίχωμα για 10 sec που συνοδευόταν $\geq 3\%$ μείωση του κορεσμού του οξυγόνου ή/και αφύπνιση.

10.1.5 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov Smirnov test. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ενώ για τη σύγκριση μεταξύ περισσότερων των δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι 0,05/κ (κ= αριθμός των συγκρίσεων). Για τη σύγκριση μη κανονικών ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson ή του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων σε σχέση με την παρουσία νυχτουρίας. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

10.2 Αποτελέσματα

10.2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των προς μελέτη ασθενών

Η μελέτη συμπεριέλαβε 280 άτομα με διαγνωσμένη αποφρακτική υπνική άπνοια, μέσης ηλικίας $54,5 \pm 12,5$ ετών (με ελάχιστη ηλικία 18 ετών και μέγιστη ηλικία 89 ετών), με διάμεση τιμή BMI 30,40 (27,55-34,60) kg/m², και διάμεση τιμή δείκτη απνοιών-υποπνοιών AHI 33,5 (16-60) άπνοιες/h. Από τα 280 άτομα, 200 (71%) ήταν άνδρες και 80 (29%) ήταν γυναίκες.

Στα 280 άτομα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση εξήχθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα: Η διάμεσος τιμή συστολικής πίεσης ήταν 120 (120-130) mmHg, ενώ η διάμεσος τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 80 (70-80) mmHg. 41 άτομα (14,6%) ανέφεραν πρόσφατη πρόσληψη σωματικού βάρους, 49 άτομα (17,5%) είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, 45 άτομα (16%) είχαν ιστορικό θυρεοειδοπάθειας, 28 άτομα (10%) είχαν ιστορικό ΧΑΠ, 14 άτομα (5%) είχαν ιστορικό βρογχικού άσθματος, 5 άτομα (1,8%) είχαν ιστορικό πνευμονικής υπέρτασης, 2 άτομα (0,7%) είχαν ιστορικό πνευμονικής εμβολής, 2 άτομα (0,7%) είχαν ιστορικό καρκίνου πνεύμονα, 1 άτομο (0,4%) είχε ιστορικό πνευμονικής ίνωσης, 3 άτομα (1,1%) λάμβαναν κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία, 4 άτομα (1,4%) ελάμβαναν αγωγή εισπνεόμενης, 133 άτομα (47,5%) είχαν ιστορικό υπέρτασης, και 9 (3,2%) από αυτά δεν έχει ρυθμιστεί, 82 άτομα (29,2%) είχαν ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, 13 άτομα (4,6%) είχαν ιστορικό OEM, 22 άτομα (7,9%) είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, 6 άτομα (2,1%) είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, 21 άτομα (7,5%) είχαν ιστορικό αρρυθμιών, από αυτά 12 (4,3%) με κολλική μαρμαρυγή και 4 άτομα (1,4%) με βηματοδότη, 2 άτομα (0,7%) είχαν ιστορικό βαλβιδοπάθειας, 11 άτομα (3,9%) με ΑΕΕ, 14 άτομα (5%) είχαν ιστορικό αρτηριοπάθειας, από αυτά 4 (1,4%) με νόσο καρωτίδων, 3 άτομα (1,1%) με χειρουργική αποκατάσταση σκολίωσης ρινικού διαφράγματος, 2 άτομα (0,6%) με ιστορικό πολυπόδων φωνητικών χορδών, 7 άτομα (2,5%) είχαν ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας, 1 άτομο (0,4%) είχαν ιστορικό χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας, 39 άτομα (13,9%) είχαν ιστορικό κατάθλιψης, 8 άτομα (2,9%) είχαν ιστορικό αγχώδους συνδρομής, 5 άτομα (1,8%) είχαν ιστορικό διπολικής διαταραχής, 2 άτομα (0,7%) με σχιζοφρένεια, 2 άτομα (0,7%) είχαν ιστορικό πάρκινσον, 2 άτομα (0,7%) είχαν ιστορικό επιληψίας, 1 άτομο (0,4%) με ιδιοπαθή τρόμο, 2 άτομα (0,7%) με ίλιγγο και 2 (0,7%) με ημικρανία, 1 άτομο (0,4%) ανέφερε επεισόδια απώλεια συνείδησης, δεν γνωρίζει αιτία, 4 άτομα (1,4%) με άνοια, 2 άτομα (0,7%) με καρκίνο ΩΡΛ αιτιολογίας, 6 άτομα (2,1%) με καρκίνο προστάτη, 1 άτομο (0,4%) με καρκίνο αιματολογικό και 1 (0,4%) με καρκίνο νεφρού, 1 άτομο (0,4%) με καρκίνο που διηθεί τα οστά, 4 άτομα (1,4%) με καρκίνο μαστού/έσω γεννητικών οργάνων, 3 άτομα (1,1%) με κατάχρηση αλκοόλ, 83 άτομα (29,6%) ενεργοί καπνιστές και 64 άτομα (22,9%) πρώην καπνιστές, 1 άτομο (0,4%) με ηπατίτιδα, 8 άτομα (2,9%) με αυτοάνοσα νοσήματα, 17 άτομα (6,1%) είχαν ιστορικό ΓΟΠ.

Από την συμπτωματολογία που σχετίζεται με ποιότητα του ύπνου και διαταραχές του ύπνου ανευρέθηκαν τα παρακάτω: 9 άτομα (3,2%) αναφέρουν αϋπνία, 270 άτομα (96,4%) αναφέρουν ροχαλητό και 246 (87,9%) ροχαλητό με παύσεις, 208 άτομα (74,3%) με άπνοιες που τις βλέπουν οι παρακοιμώμενοι, 31 άτομα (11%) δεν γνωρίζουν λόγω έλλειψης παρακοιμώμενου, 100 άτομα (35,7%) αναφέρουν τινάγματα των άκρων, 142 άτομα (50,7%) αναφέρουν ότι έχουν ανήσυχο ύπνο, 108 άτομα (38,6%) με αίσθημα πνιγμονής, 62 άτομα (22,1%) με αναγωγές από το στομάχι, 154 άτομα (55%) με νυχτουρία, 2 άτομα (0,7%) με ενούρηση, 4 άτομα (1,4%) ιστορικό υπονοβασίων, 30 άτομα (10,7%) με νυχτερινούς ιδρώτες, 27 άτομα (9,6%) με παραμιλητό και 37 (13,2%) με εφιάλτες, 72 άτομα (25,7%) με πρωινή κεφαλαλγία, 180 (64,3%) με πρωινή ξηροστομία, 51 (18,2%) με πρωινή καρηβαρία, 177 (63,2%) με αίσθημα κόπωσης, 51 (18,2%) άτομα με μείωση συγκέντρωσης, 89 άτομα (31,8%) με μείωση μνήμης, 15 άτομα (5,4%) με μείωση κρίσης, 9 άτομα (3,2%) με επιθετικότητα και 28 (10%) με ευερεθιστότητα, σε 7 άτομα (2,5%) τους προκαλεί άγχος, σε 9 (3,2%) κατάθλιψη, 2 άτομα (0,7%) με συμπτώματα ναρκοληψίας, 4 άτομα (1,4%) με νυχτερινές μυοκλονίες, 8 άτομα (2,9%) με συμπτώματα διαταραχής συμπεριφοράς.

Από την ΩΡΛ κλινική εξέταση ανευρέθηκαν: 4 άτομα (1,4%) με κρανιοπροσωπικές ιδιομορφίες, 16 άτομα (5,7%) με υπερτροφία ρινικών κογχών κατά την κλινική εξέταση, 46 άτομα (16,4%) με σκολίωση ρινικού διαφράγματος κατά την κλινική εξέταση, 61 άτομα (21,8%) με στενότητα φαρυγγικού αυλού κατά την κλινική εξέταση, 32 άτομα (11,4%) με ιστορικό αμυγδαλεκτομής και 29 άτομα (10,4%) με υπερτροφικές αμυγδαλές κατά την κλινική εξέταση.

10.2.2 Χαρακτηριστικά από τη μελέτη ύπνου των προς μελέτη ασθενών

Στα 280 άτομα από τη μελέτη ύπνου εξήχθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα: διάμεσος τιμή ολικού χρόνου ύπνου (TST) ήταν 231 (174-326) λεπτά, ο ύπνος NREM διήρκησε 208 (154,5-273) λεπτά και ο ύπνος REM 24,5 (6-48) λεπτά, ο χαμηλότερος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης κυμάνθηκε στο 83% (78-87). Ο συνολικός δείκτης απνοιών-υποπνοιών ήταν 33,5 (16-60)/ώρα, επίσης ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο REM ήταν 38 (17,5-67,5) /ώρα, ενώ ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο NREM ήταν 28 (13-56)/ώρα.

10.2.3 Σύγκριση ατόμων που παρουσιάζουν υπνηλία και ατόμων χωρίς υπνηλία

Στην ερώτηση αν αισθάνονται υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας 132 (47,1%) άτομα ανέφεραν ότι έχουν υπνηλία, ενώ στην κλίμακα Epworth 116 (41,4%) άτομα είχαν σκορ από 11-24, που δηλώνει ημερήσια υπνηλία. Η διάμεσος τιμή για την κλίμακα Epworth ήταν 9 (6-13). Τα άτομα με υψηλό σκορ, είχαν μέση ηλικία $53,3 \pm 11,4$ ετών έναντι $55,4 \pm 13,2$ ετών των μη υπνηλικών, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,17$). Οι υπνηλικοί ασθενείς παρουσιάζουν διάμεσο τιμή για το BMI $31,13$ (28-35,8) έναντι των μη υπνηλικών 30 (27-34,1) με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,05$), και διάμεσο τιμή του δείκτη απνοιών-υποπνοιών AHI 36 (17,5-68) γεγονότα/ώρα έναντι των μη υπνηλικών με AHI 31 (14-50,75) ανά ώρα και στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,05$). Συγκριτικά με αυτά που δεν είχαν υπνηλία, τα άτομα που είχαν υπνηλία, φαίνεται να είναι νεότερα, βαρύτερα, με μεγαλύτερο αριθμό απνοιών. Ο δείκτης AHI παρουσίαζε μία σχετική συσχέτιση με την κλίμακα Epworth ($\rho=0,110$, $p=0,067$).

Δεν παρουσίαζαν όμως ιδιαίτερες διαφορές ως προς τις αποφρακτικές (τα μη υπνηλικά άτομα $86,3 \pm 59$ άπνοιες σε σύγκριση με τα υπνηλικά άτομα $88,3 \pm 94,7$ άπνοιες), τις κεντρικές (τα μη υπνηλικά άτομα $36,1 \pm 68,1$ άπνοιες σε σύγκριση με τα υπνηλικά άτομα $27,3 \pm 35$ άπνοιες) και τις μεικτές άπνοιες (τα μη υπνηλικά άτομα $53,3 \pm 61,8$ άπνοιες σε σύγκριση με τα υπνηλικά άτομα $23,3 \pm 20,2$ άπνοιες). Τα άτομα με ημερήσια υπνηλία κοιμήθηκαν περισσότερο κατά τη διαγνωστική μελέτη (246,5 (182,8-355) λεπτά έναντι 220 (169-308), $p<0,05$) και παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον ύπνο NREM (225,5 (165,5-303,3) λεπτά έναντι 203 (151-255,75) λεπτά, $p<0,05$), και όχι στον ύπνο REM (26 (7,25-49,75) λεπτά έναντι 23,5 (0,5-47,75) λεπτά, $p=0,06$).

Η διάμεσος τιμή του ελάχιστου κορεσμού της αιμοσφαιρίνης παρουσιάζει μία σχετική διαφορά για την ομάδα των υπνηλικών, όπου ήταν 83 (77-86) % έναντι 84 (80-88), στην ομάδα των μη υπνηλικών, $p=0,1$, ενώ η διάμεσος τιμή της πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στην ομάδα των υπνηλικών ήταν 6 (5-8)% έναντι 5,75 (5-7)% στην ομάδα των μη υπνηλικών, παρουσίαζε και αυτή μια στατιστική σχετική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,09$). Κατά τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων της μέγιστης διάρκειας των απνοιών, η διάμεσος τιμή της

μέγιστης διάρκειας των απνοιών στην ομάδα με την υπνηλία ήταν 52,5 (40,25-62,75) sec έναντι 46 (37-62,25) sec στην ομάδα χωρίς υπνηλία, χωρίς στατιστική σημαντική διαφορά ($p=0,116$).

Οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν διαφορές ως προς την μετρούμενη διάμεσο τιμή της συστολικής πίεσης (υπνηλικοί: 120 (120-130) mmHg έναντι μη υπνηλικών 120 (120-130) mmHg, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά) και τη διάμεσο τιμή της διαστολικής πίεσης (υπνηλικοί: 80 (70-80) mmHg έναντι μη υπνηλικών 80 (70-80) mmHg, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά).

Τα άτομα με ημερήσια υπνηλία κοιμούνται το βράδυ $6,99 \pm 1,38$ ώρες, ενώ οι μη υπνηλικοί κοιμούνται λίγο παραπάνω 7.28 ± 1.5 ώρες, με στατιστικά σχετική διαφορά ($p=0.07$), ενώ το μεσημέρι οι υπνηλικοί κοιμούνται 1 (0-1) ώρες, χωρίς διαφορά από τους μη υπνηλικούς που κοιμούνται 0,5 (0-1) ώρες.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες σε σχέση με το ιστορικό υπέρτασης, θυρεοειδοπάθειας, νοσήματα των πνευμόνων (ΧΑΠ, άσθμα, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση), δυσλιπιδαιμίας, στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών, περιφερικής αγγειοπάθειας, ΩΡΛ παθήσεων, κατάθλιψη, άλλες ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις και η παρουσία αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα άτομα υπό θεραπεία με αντιανδρογόνα λόγω παθήσεων του προστάτη φαίνεται να είναι μη υπνηλικά ($p=0.04$).

Τα άτομα με ημερήσια υπνηλία παρουσιάζουν με μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχές συμπεριφοράς σε ποσοστό 6% έναντι 0,6% ($p<0.01$), συμπτώματα ναρκοληψίας 1.7% έναντι 0 ($p=0.09$), μείωση προσοχής 23% έναντι 12% ($p<0.01$), μείωση συγκέντρωσης 25% έναντι 13% ($p<0.01$), αίσθημα κόπωσης 78% έναντι 52% ($p<0.001$), πρωινή ξηροστομία 71% έναντι 60% ($p=0.06$), πρωινούς ή νυχτερινούς πονοκεφάλους 34% έναντι 22% ($p<0.05$), αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής 47% έναντι 33% ($p<0.05$), ανήσυχο ύπνο 64% έναντι 41% ($p<0.001$), τινάγματα άκρων 43% έναντι 30% ($p<0.05$), ημικρανία 1.5% έναντι 0% ($p=0.09$).

Η νυχτουρία δεν παρουσίαζε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όμως υπήρξε θετική σχετική συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας Epworth και των αριθμών των φορών που κάθε άτομο σηκωνόταν για νυχτερινή ούρηση ($\rho=0.110$, $p=0.06$), σε πολυπαραγοντικό μοντέλο με τα φάρμακα της υπέρτασης, την ηλικία και το φύλο η συσχέτιση αυτή παρέμενε ($R^2=0.014$, $p=0.06$). Επίσης, η φορές που κάθε άτομο σηκωνόταν για νυχτερινή ούρηση παρουσίαζε θετική συσχέτιση και με τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών ($\rho=0.253$, $p<0.001$). Μεταξύ των υπνηλικών η αναλογία

των καπνιστών είναι μεγαλύτερη (40% των υπνηλικών είναι και καπνιστές), ενώ η συχνότητα αυτή είναι μικρότερη στην ομάδα των μη υπνηλικών όπου το 21,9% είναι καπνιστές ($p=0.001$).

10.2.4 Σύγκριση συμπτωμάτων ατόμων με αποφρακτική υπνική άπνοια και χωρίς άπνοια

Τα άτομα που εξετάστηκαν στο ιατρείο ύπνου και στην μελέτη ύπνου παρουσίασαν $AHI < 5$ παρουσίαζαν παρόμοια συμπτώματα με τα άτομα που τελικά διαγνώστηκαν. Ακόμη και ως προς την υπνηλία δεν παρουσίαζαν διαφορές: 48% των ατόμων χωρίς άπνοιες παρουσίαζαν ημερήσια υπνηλία, έναντι 41% των ατόμων με άπνοιες, $p=0.457$.

Οι μόνες διαφορές που παρουσιάστηκαν ήταν κατά το ιστορικό: Τα άτομα που παρουσίαζαν υπνηλία αισθάνονταν και πιο συχνά καταθλιπτικοί 19% συγκριτικά με μόνο το 3% των ατόμων με άπνοιες αισθάνονται κατάθλιψη ($p < 0.001$), επίσης τα άτομα χωρίς άπνοιες παρουσίαζαν και σχετικά υψηλότερα ποσοστά διαγνωσμένης κατάθλιψης σε ποσοστό 25% έναντι 14% στα άτομα με άπνοιες, ($p=0.08$). Από το ιστορικό τα άτομα χωρίς διαγνωσμένη υπνική άπνοια δεν παρουσίαζαν τόσο υψηλό ποσοστό υπέρτασης όπως τα άτομα με διαγνωσμένη υπνική άπνοια, 25% έναντι 48%, αντίστοιχα ($p < 0.05$).

Από την κλινική εξέταση τα άτομα με υπνική άπνοια παρουσίαζαν σε υψηλότερο ποσοστό στενό αυλό με ποσοστό 22% έναντι 6%, αντίστοιχα ($p < 0.05$). Επίσης, τα άτομα με υπνική άπνοια ήταν βαρύτερα σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν υπνική άπνοια: $31.52 \pm 5.33 \text{ kg/m}^2$ έναντι $29.04 \pm 6.31 \text{ kg/m}^2$, αντίστοιχα ($p < 0.05$).

Από τη μελέτη ύπνου τα άτομα με υπνική άπνοια κοιμήθηκαν περισσότερο από τα άτομα χωρίς υπνική άπνοια: 248 ± 92 έναντι $316 \pm 82 \text{ sec}$, αντίστοιχα ($p < 0.001$).

Συμπτώματα N (%)	Υπνηλικοί (N=116)	Μη υπνηλικοί (N=164)	P value
Ημερήσια συμπτώματα			
Διαταραχές συμπεριφοράς	7 (6)	1 (0.6)	0.007
Μυοκλονίες	3 (2.6)	1 (0.6)	0.17
Ναρκοληψία	2 (1.7)	0 (0)	0.09
Κατάθλιψη	7 (6)	2 (1.2)	0.024
Άγχος	2 (1.7)	5 (3)	0.48
Ευερεθιστότητα	13 (11.2)	15 (9.1)	0.57
Επιθετικότητα	6 (5.2)	3 (1.8)	0.12
Κριτική ικανότητα	8 (6.9)	7 (4.3)	0.37
Μνήμη	42 (36.2)	47 (28.7)	0.18
Μείωση προσοχής	27 (23.3)	19 (11.6)	0.009
Μείωση συγκέντρωσης	29 (25)	22 (13.4)	0.013
Εύκολη κόπωση	91 (78.4)	86 (52.4)	0.001
Πρωινή καρηβαρία	26 (22.4)	25 (15.2)	0.13
Ημικρανία	2 (1.7)	0 (0)	0.09
Πρωινή ξηροστομία	82 (70.7)	98 (59.8)	0.06
Νυχτερινά συμπτώματα			
Αϋπνία	3 (2.6)	6 (3.7)	0.4
Ροχαλητό	114 (98.3)	160 (97.6)	0.68
Ροχαλητό με παύσεις	11 (9.5)	21 (12.8)	0.26
Τινάγματα	50 (43.1)	50 (30.5)	0.03
Αφυπνίσεις με πνιγμονή	54 (46.6)	54 (32.9)	0.02
Αναγωγές	28 (24.1)	34 (20.7)	0.5

Νυχτουρία	69 (59.5)	85 (51.8)	0.2
Ανήσυχος ύπνος	74 (63.8)	68 (41.5)	0.001
Νυχτερινοί ιδρώτες	13 (11.2)	17 (10.4)	0.82
Παραμιλητό	12 (10.3)	15 (9.1)	0.7
Εφιάλτες	16 (13.8)	21 (12.8)	0.81

Στη μελέτη αυτή εξετάσθηκαν 312 άτομα ηλικίας 54 ± 13 ετών, με BMI $31,3 \pm 5,6$ kg/m², και μέσο όρο AHI 36 ± 28 άπνοιες/h.. Από τα 312 άτομα, 212 ήταν άνδρες και 100 ήταν γυναίκες. 146 άτομα ανέφεραν ότι έχουν υπνηλία, ενώ στην Epworth 132 άτομα είχαν σκορ από 11-24. Τα άτομα με υψηλό σκορ, είχαν ηλικία 52 ± 11 ετών, BMI 32 ± 6 , AHI $39,6 \pm 31,5$ /ώρα. Συγκριτικά με αυτά που δεν είχαν υπνηλία, τα άτομα που είχαν υπνηλία, φαίνεται να είναι νεότερα, βαρύτερα, με μεγαλύτερο αριθμό απνοιών.

Σύγκριση ατόμων με υπνηλία και χωρίς: όπου 1 άτομα με Epworth 11-24, όπου 0 άτομα με Epworth 0-10.

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P<0.05
AGE	Μη υπνηλικοί	180	55.18	13.240	.984	P<0.05
	Υπνηλικοί	132	52.29	11.439	.996	
BMI	Μη υπνηλικοί	180	30.714	5.2911	.3944	P<0.05
	Υπνηλικοί	132	32.065	5.9323	.5163	
ΑΠΝΟΙΕΣ/ΥΠΟΠΝΟΙΕΣ ΑΝΑ ΩΡΑ	Μη υπνηλικοί	181	33.15	25.641	1.906	P<0.05
	Υπνηλικοί	131	39.60	31.472	2.750	
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΠΝΟΥ(SEC)	Μη υπνηλικοί	180	243.57	90.563	6.750	P<0.01
	Υπνηλικοί	131	272.11	96.080	8.395	
ΥΠΝΟΣ ΜΗ REM ()	Μη υπνηλικοί	178	212.92	75.837	5.684	P<0.01
	Υπνηλικοί	130	236.85	78.302	6.868	
ΥΠΝΟΣ REM ()	Μη υπνηλικοί	177	29.53	26.191	1.969	
	Υπνηλικοί	130	33.61	30.058	2.636	
ΥΠΝΟΑΠΝΟΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΥΠΝΟΥ REM	Μη υπνηλικοί	111	43.19	30.172	2.864	
	Υπνηλικοί	83	41.78	29.507	3.239	
ΥΠΝΟΥ ΜΗ REM	Μη υπνηλικοί	119	35.04	25.490	2.337	
	Υπνηλικοί	90	40.99	30.139	3.177	
ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΟΣ ΚΟΡΕΣΜΟΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ	Μη υπνηλικοί	159	.8267	.07562	.00600	
	Υπνηλικοί	114	.8121	.08226	.00770	
ΜΕΣΗ ΠΤΩΣΗ ΚΟΡΕΣΜΟΥ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ	Μη υπνηλικοί	132	.0786	.11411	.00993	
	Υπνηλικοί	97	.0758	.06674	.00678	
ΥΠΝΟΑΠΝΟΙΑΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΥΠΤΙΑΣ ΘΕΣΕΩΣ	Μη υπνηλικοί	130	50.15	29.024	2.546	
	Υπνηλικοί	100	53.39	30.814	3.081	
ΔΕΞΙΑΣ ΠΛΑΓΙΑΣ	Μη υπνηλικοί	75	30.35	29.875	3.450	
	Υπνηλικοί	64	38.19	35.622	4.453	
ΠΡΗΝΟΥΣ	Μη υπνηλικοί	12	39.58	36.235	10.460	P<0.05
	Υπνηλικοί	5	5.00	5.339	2.387	
ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ	Μη υπνηλικοί	71	22.89	20.433	2.425	P<0.05
	Υπνηλικοί	56	36.46	36.287	4.849	
ΥΠΟΠΝΟΙΕΣ	Μη υπνηλικοί	13	41.38	66.786	18.523	
	Υπνηλικοί	16	45.56	39.377	9.844	
ΕΛ. ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ(SEC)	Μη υπνηλικοί	173	10.00	.000	.000	
	Υπνηλικοί	127	10.17	1.863	.165	
ΜΕΣΟ ΟΡΟ ()	Μη υπνηλικοί	173	22.24	4.618	.351	
	Υπνηλικοί	127	22.65	5.032	.447	
ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ	Μη υπνηλικοί	173	121.27	85.830	6.526	P<0.05
	Υπνηλικοί	126	149.15	100.348	8.940	

Για τα 312 άτομα, ιδιαίτερα χαρακτηριστικά:

46 άτομα ανέφεραν πρόσφατη πρόσληψη σωματικού βάρους

50 άτομα είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη

52 άτομα είχαν ιστορικό θυρεοειδοπάθειας

31 άτομα είχαν ιστορικό ΧΑΠ

16 άτομα είχαν ιστορικό Βρογχικού άσθματος

5 άτομα είχαν ιστορικό πνευμονικής υπέρτασης

2 άτομα είχαν ιστορικό πνευμονικής εμβολής

2 άτομα είχαν ιστορικό καρκίνου πνεύμονα

1 άτομο είχε ιστορικό πνευμονικής ίνωσης

3 άτομα λάμβαναν κατ οικον οξυγονοθεραπεία

5 άτομα ελάμβαναν αγωγή εισπνεόμενη

141 άτομα είχαν ιστορικό υπέρτασης, και 11 από αυτά δεν ήταν ρυθμισιμη

89 άτομα είχαν ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας

14 άτομα είχαν ιστορικό OEM

23 άτομα είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου

6 άτομα είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας

24 άτομα είχαν ιστορικό αρρυθμιών, από αυτά 14 με κολλική μαρμαρυγή και 4 άτομα με βηματοδότη

4 άτομα είχαν ιστορικό βαλβιδοπάθειας

13 άτομα με AEE

16 άτομα είχαν ιστορικό αρτηριοπάθειας, από αυτά 4 με νόσο καρωτίδων

4 άτομα με χειρουργική αποκατάσταση σκολίωσης ρινικού διαφράγματος

2 άτομα με ιστορικό πολυπόδων φωνητικών χορδών

7 άτομα είχαν ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας
2 άτομα είχαν ιστορικό χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας
43 άτομα είχαν ιστορικό κατάθλιψης
9 άτομα είχαν ιστορικό αγχώδους συνδρομής
5 άτομα είχαν ιστορικό διπολικής διαταραχής
2 άτομα με σχιζοφρενεια
3 άτομα είχαν ιστορικό παρκινσον
2 άτομα είχαν ιστορικό επιληψίας
1 άτομο με ιδιοπαθή τρόμο
3 άτομα με ίλιγγο και 2 με ημικρανία
1 άτομο ανέφερε επεισόδια απώλεια συνείδησης, δεν γνωρίζει αιτία
4 άτομα με άνοια
3 άτομα με καρκίνο ΩΡΛ αιτιολογίας
6 άτομα με καρκίνο προστάτη
1 άτομο με καρκίνο αιματολογικό και 2 με καρκίνο νεφρού
1 άτομο με καρκίνο στα οστά
7 άτομα με καρκίνο μαστου/έσω γεννητικών οργάνων
5 άτομα με κατάχρηση αλκοόλ
94 άτομα, ενεργοί καπνιστές και 68 άτομα πρώην καπνιστές
1 άτομο με ηπατίτιδα
8 άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα
18 άτομα είχαν ιστορικό ΓΟΠ
11 άτομα αναφέρουν αυπνία
304 άτομα αναφέρουν ροχαλητό και 270 ροχαλητό με παύσεις

221 άτομα με άπνοιες που τις βλέπουν οι παρακοιμώμενοι, 37 άτομα δεν γνωρίζουν λόγω έλλειψης παρακοιμώμενου

113 άτομα αναφέρουν τινάγματα των άκρων

160 άτομα αναφέρουν ότι έχουν ανήσυχο ύπνο

120 άτομα με αίσθημα πνιγμονής

67 άτομα με αναγωγές από το στομάχι

169 άτομα με νυχτουρία

2 άτομα με ενούρηση

5 άτομα ιστορικό υπνοβασιών

33 άτομα με νυχτερινούς ιδρώτες

36 άτομα με παραμιλητό και 45 με εφιάλτες

83 άτομα με πρωινή κεφαλαλγία

202 με πρωινή ξηροστομία

59 με πρωινή καρηβαρία

202 με αίσθημα κόπωσης

61 άτομα με μείωση συγκέντρωσης

102 άτομα με μείωση μνήμης

17 άτομα με μείωση κρίσης

10 άτομα με επιθετικότητα και 31 με ευερεθιστότητα

Σε 8 άτομα τους προκαλεί άγχος, σε 15 κατάθλιψη

2 άτομα με συμπτώματα ναρκοληψίας

6 άτομα με νυχτερινές μυοκλονίες

9 άτομα με συμπτώματα διαταραχής συμπεριφοράς

4 άτομα με κρανιοπροσωπικές ιδιομορφίες

20 άτομα με υπερτροφία ρινικών κογχών κατά την κλινική εξέταση

50 άτομα με σκολίωση ρινικού διαφράγματος κατά την κλινική εξέταση

64 άτομα με στενότητα φαρυγγικού αυλού κατά την κλινική εξέταση

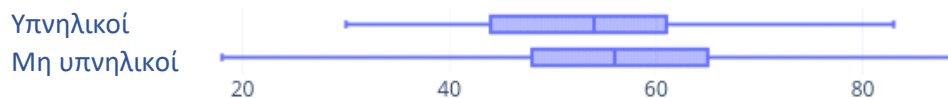
35 άτομα με ιστορικό αμυγδαλεκτομής και 30 άτομα με υπερτροφικές αμυγδαλές κατά την κλινική εξέταση

10.2.4 Γραφήματα

Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς. Άνδρες



Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς. Σύγκριση Ηλικίας



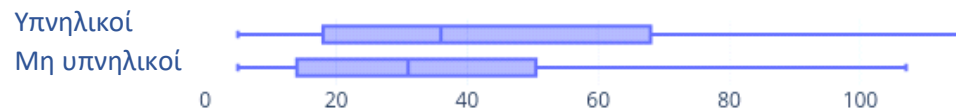
Διάγραμμα : Ηλικία ($p < 0,05$)

Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς. Σύγκριση BMI



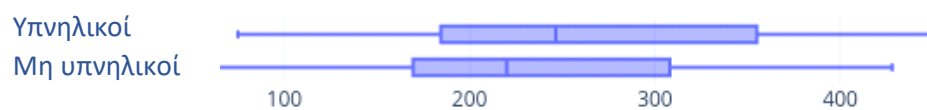
Διάγραμμα : BMI ($p < 0,05$)

Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς Σύγκριση AHI



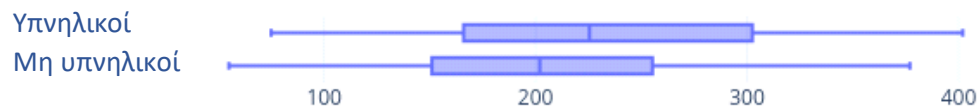
Διάγραμμα : Δείκτης απνοιών-υποπνοιών ($p < 0,05$)

Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς. Σύγκριση TST



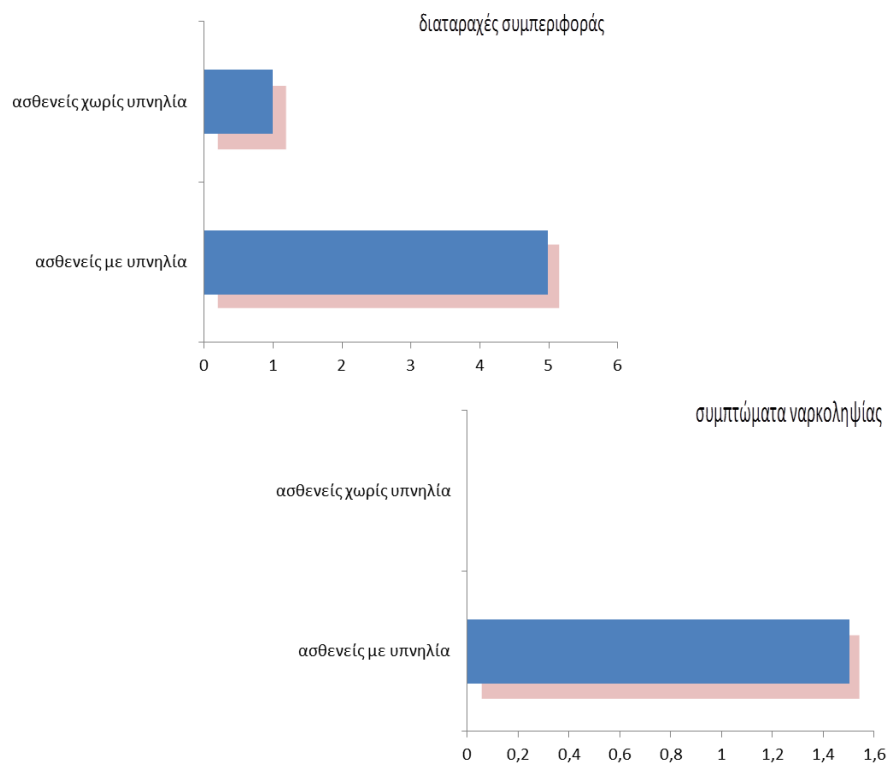
Διάγραμμα 4: Ολικός χρόνος ύπνου ($p < 0,01$)

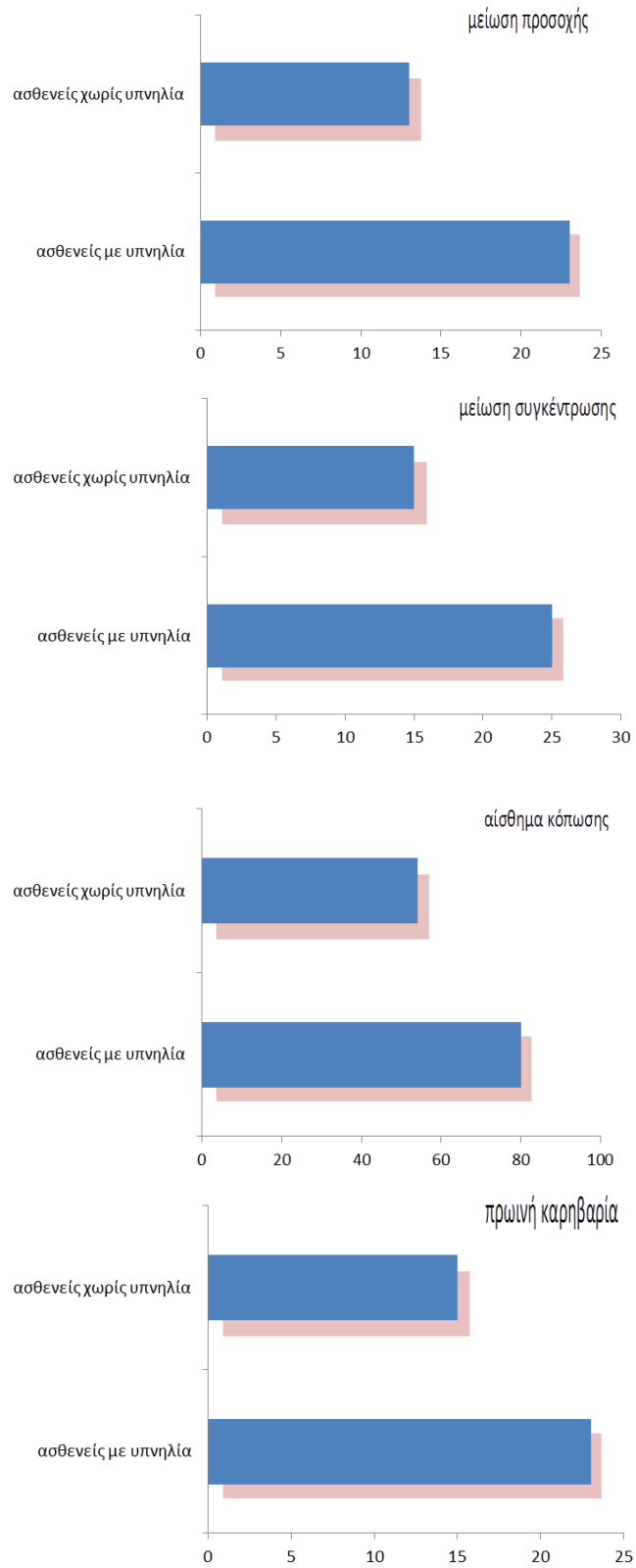
Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς. Σύγκριση NREM

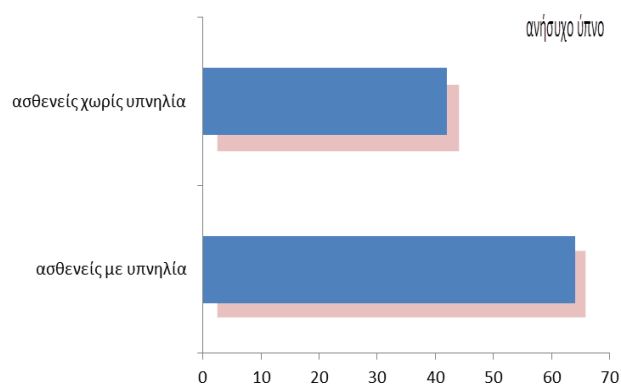
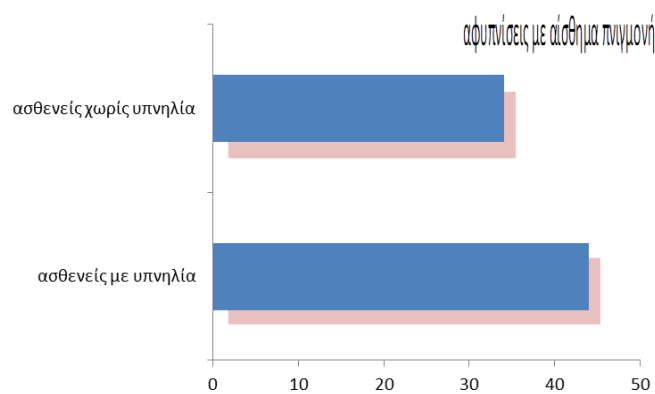
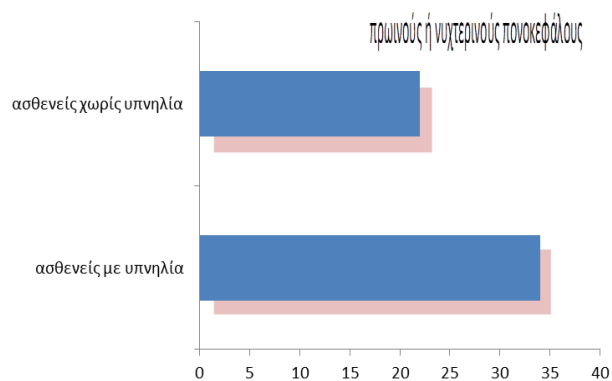
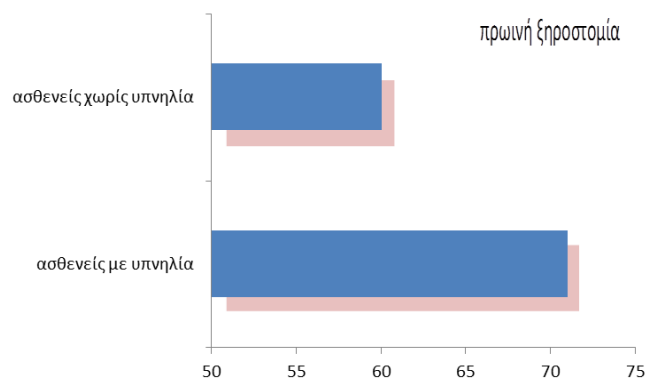


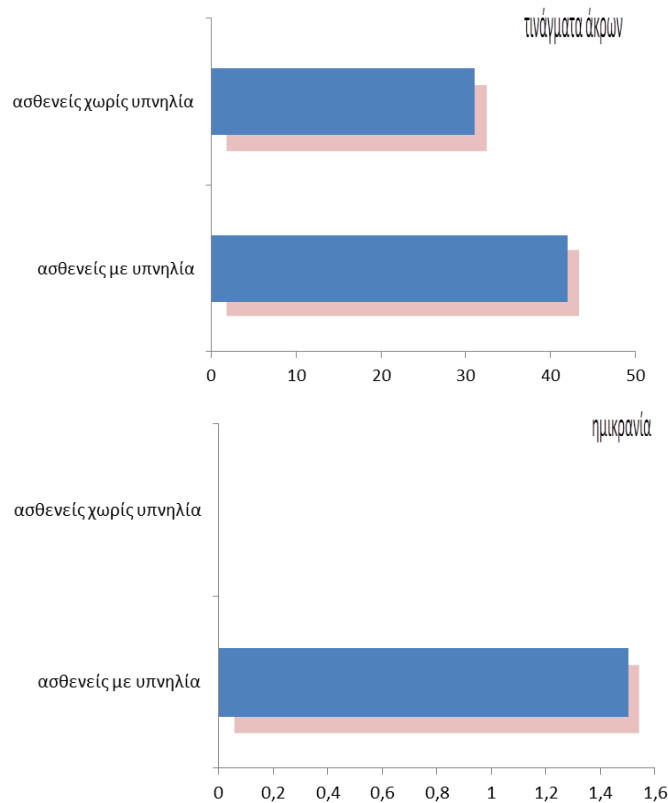
Διάγραμμα 5: Μη-REM χρόνος ($p < 0,01$)

Υπνηλικοί και μη υπνηλικοί ασθενείς. Σύγκριση χρόνου ύπνου το βράδυ









10.3 Συζήτηση

Οι ασθενείς με ΣΑΥ που παρουσιάζουν ημερήσια υπνηλία, είναι συνήθως νεότεροι σε ηλικία, με μεγαλύτερο BMI, και υψηλότερο δείκτη απνοιών-υποπνοιών. Κατά τη διαγνωστική μελέτη φαίνεται να κοιμήθηκαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και αυτός ο ύπνος αντιστοιχούσε σε ύπνο NREM, ενώ στο διάστημα του REM ύπνου δεν παρουσίαζαν διαφορά με τα άτομα χωρίς υπνηλία. Τα άτομα με ημερήσια υπνηλία παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό συνοδά συμπτώματα, όπως διαταραχές συμπεριφοράς, συμπτώματα ναρκοληψίας, μείωση προσοχής, μείωση συγκέντρωσης, αίσθημα κόπωσης, πρωινή καρηβαρία, πρωινή ξηροστομία, πρωινούς ή νυχτερινούς πονοκεφάλους, αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής, ανήσυχος ύπνος, τινάγματα άκρων και ημικρανία.

Κατά την ανάλυση ανιχνεύθηκε ότι τα άτομα με ημερήσια υπνηλία ήταν προστατευμένα έναντι του καρκίνου, ιδίως του καρκίνου του προστάτη σε αντίθεση με τα άτομα που δεν εμφάνιζαν υπνηλία, όμως στο πολυπαραγοντικό μοντέλο η συσχέτιση αυτή φαίνεται να χάνεται όταν εισάγεται η ηλικία, δηλαδή πιθανότατα τα χαμηλά ποσοστά καρκίνου να οφείλονται στη μικρότερη ηλικία των ατόμων με ημερήσια υπνηλία.

Σχεδόν όλες οι μελέτες που εξέτασαν την υπνηλία συγκριτικά με την μελέτη ύπνου, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και υπνηλία παρουσιάζουν και βαρύτερο σύνδρομο, όπως αυτό εκφράζεται από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών [115, 135, 138, 144, 145, 151, 153], παρότι από άλλες μελέτες δεν υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ δείκτη απνοιών-υποπνοιών και κλίμακας Epworth.

Αντίστοιχα αποτελέσματα με αυτή τη μελέτη αναφέρονται και σε προηγούμενες μελέτες. Το ανδρικό φύλο, η μικρότερη ηλικία και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος είναι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί σε αρκετές μελέτες με την ημερήσια υπνηλία [137-138]. Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, έχει άμεση σχέση με την βαρύτητα του κλινικού συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας, άλλωστε είναι γνωστό ότι μείωση του σωματικού βάρους έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του AHI δείκτη κατά έξι επεισόδια ανά ώρα [66].

Σε μελέτη στον γενικό πληθυσμό που έγινε σε μεγάλο δείγμα ατόμων παρατηρήθηκε ότι η ημερήσια υπνηλία είναι συχνότερη σε νέους ηλικίας μικρότερης των 30 ετών και σε ηλικιωμένους ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Οι συγγραφείς δικαιολογούν την επίπτωση αυτή, στις μεγαλύτερες ανάγκες για ύπνο στις μικρότερες ηλικίες, καθώς και στην υψηλή επίπτωση κατάθλιψης στις ηλικίες αυτές, ενώ αιτιολογούν την επίπτωση στους ηλικιωμένους στην συνύπαρξη άλλων παθήσεων που επιβαρύνουν την γενικότερη κλινική εικόνα [109].

Στη μελέτη των Roure και συνεργατών, μελετήθηκαν 1649 ασθενείς με ημερήσια υπνηλία και 1233 χωρίς ημερήσια υπνηλία. Οι ασθενείς με ημερήσια υπνηλία ήταν νεότεροι σε ηλικία, (51+/-12 vs 54+/-13 ετών, $p<0.0001$), κοιμήθηκαν περισσότερο ($p<0.007$), με μικρότερο sleep latency ($p<0.0001$), και μεγαλύτερο sleep efficiency ($p<0.0001$) και λιγότερο NREM sleep στα στάδια 1 και 2 ($p<0.007$) συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς υπνηλία. Επίσης, οι υπνηλικοί ασθενείς παρουσίαζαν λίγο υψηλότερο AHI ($p<0.005$) και δείκτη αφυπνίσεων ($p<0.001$) και χαμηλότερο ελάχιστο κορεσμό οξυγόνου ($p<0.01$) [143].

Ο μεγαλύτερος χρόνος συνολικού ύπνου μπορεί να σχετίζεται με προηγούμενη έλλειψη ύπνου, με συνοσηρότητες και δράσεις φαρμάκων. Επίσης, υψηλό επίπεδο κατακερματισμού του ύπνου, όπως περιγράφεται με συχνές αφυπνίσεις μπορεί να οδηγήσει σε μη αναζωογονητικό ύπνο, ακόμη και με φυσιολογική διάρκεια ύπνου [148]. Άλλη μία μελέτη των Sun και συνεργατών, έδειξε ότι οι ασθενείς με υπνηλία και αποφρακτική άπνοια παρουσίαζαν υψηλότερο AHI, χαμηλότερο SaO₂, μικρότερο χρόνο επέλευσης ύπνου, αλλά μεγαλύτερο ολικό χρόνο ύπνου και μεγαλύτερο sleep efficiency [149]. Αντίθετα, άλλη, παλαιότερη μελέτη από το εργαστήριο του Ευαγγελισμού έδειξε ότι οι ασθενείς που ανέφεραν υπνηλία παρουσίαζαν μικρότερο συνολικό χρόνο ύπνου, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς υπνηλία [150]. Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με ημερήσια υπνηλία παρουσίαζαν και μεγαλύτερο συνολικό χρόνο ύπνου σε σύγκριση με άτομα που δεν παρουσίαζαν ημερήσια υπνηλία [151]. Στην μελέτη του Karur [138], οι ασθενείς δήλωσαν ότι κοιμούνται λιγότερο κατά τη διάρκεια της εβδομάδας και τα σαββατοκύριακα, ότι ξυπνάνε νωρίτερα, ενώ παραπονιούνται για αίσθημα ανεπαρκούς ύπνου, όμως στην μελέτη αυτή δεν αναφέρονται δεδομένα από τη μελέτη ύπνου που να επαληθεύουν το υποκειμενικό αίσθημα των ασθενών.

Σε αυτή τη μελέτη δεν αποδείχθηκε συσχέτιση με άλλες παθήσεις από το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών. Σε άλλες μελέτες έχει εξεταστεί ιδιαίτερα η σχέση της υπέρτασης με την παρουσία ή όχι της υπνηλίας. Στη μελέτη αυτή δεν παρουσιάστηκε συσχέτιση μεταξύ κλίμακας Epworth, ή υπνηλίας, με το ιστορικό υπέρτασης ή με τις τιμές συστολικής ή διαστολικής πίεσης. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με υπέρταση και άπνοια, φαίνεται να είναι ασυμπτωματικοί, με χαμηλά σκορ στην κλίμακα Epworth σε σύγκριση με ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια που δεν έχουν πρόβλημα με την πίεσή τους [121, 122, 129], άλλες μελέτες έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα, παρουσιάζοντας θετική συσχέτιση μεταξύ κλίμακας Epworth και αρτηριακής υπέρτασης [125 – 128, 130], φαίνεται πως η σχέση αυτή είναι πολυπαραγοντική και πιθανότατα εξαρτάται από το φύλο, την ηλικία και από άλλες συνοσηρότητες.

Στην μελέτη αυτή, οι καπνιστές παρουσίαζαν μεγαλύτερη επίπτωση ημερήσιας υπνηλίας, ενώ η συχνότητα αυτή είναι μικρότερη στην ομάδα των μη καπνιστών ή πρώην καπνιστών. Ως προς την καπνιστική συνήθεια και άλλες μελέτες συμφωνούν με την παρούσα μελέτη. Όπως η

μελέτη του Roure, όπου οι υπνηλικοί ασθενείς ήταν κυρίως καπνιστές με βαρεία καπνιστική συνήθεια [143].

Τα άτομα με ημερήσια υπνηλία παρουσιάζουν σε αυτή τη μελέτη, μείωση προσοχής, μείωση συγκέντρωσης, αίσθημα κόπωσης, πρωινή καρηβαρία, πρωινή ξηροστομία, πρωινούς ή νυχτερινούς πονοκεφάλους, ανήσυχο ύπνο, και τινάγματα άκρων, σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με άτομα που δεν παρουσιάζουν υπνηλία. Στην μελέτη του Karur [138] η ημερήσια υπνηλία συσχετιζόταν με συχνότερο ροχαλητό, και κράμπες στα πόδια.

Η παρουσία νυχτουρίας δεν παρουσίαζε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όμως υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας Epworth και των αριθμών των φορών που κάθε άτομο σηκωνόταν για νυχτερινή ούρηση, σε πολυπαραγοντικό μοντέλο με τα φάρμακα της υπέρτασης, την ηλικία και το φύλο η συσχέτιση αυτή παρέμενε. Επίσης, η φορές που κάθε άτομο σηκωνόταν για νυχτερινή ούρηση παρουσίαζε θετική συσχέτιση και με τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ ημερήσιας υπνηλίας και κατακερματισμό του ύπνου, εξετάζοντας παράγοντες κατακερματισμού του ύπνου όπως sleep latency, sleep efficiency, slow wave, REM sleep, δείκτης αφυπνίσεων ή/και δείκτες έλλειψης ύπνου όπως ο ολικός χρόνος ύπνου [140-141]. Πιθανά τα άτομα που σηκώνονται πολλές φορές, λόγω νυχτουρίας, είναι μια απόδειξη ενός εντόνως κατακερματισμένου ύπνου. Ο κατακερματισμός του ύπνου έχει συνδεθεί και με πιο σοβαρό σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο [153].

Από την άλλη πλευρά, όπως φαίνεται από την ανωτέρω ανάλυση, οι μη υπνηλικοί ασθενείς, ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, χαμηλότερου BMI, και με χαμηλότερο AHI. Οι μη υπνηλικοί ασθενείς μπορεί να εμφάνιζαν σε μικρότερη συχνότητα συμπτώματα, τόσο πρωινά όσο και βραδινά, συσχετιζόμενα με την υπνική άπνοια, σε σύγκριση με τους υπνηλικούς, αλλά το γεγονός είναι ότι δεν υπήρχαν ασυμπτωματικοί ασθενείς. Η έλλειψη υπνηλίας δεν συσχετίστηκε και με έλλειψη συμπτωμάτων. Οι μη υπνηλικοί ασθενείς παρουσίαζαν συμπτώματα πολύ συχνά, όπως φαίνεται και από τα γραφήματα.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η υπνική άπνοια δεν είναι μια νόσος ασυμπτωματική, ακόμη και αν το προεξάρχον σύμπτωμα, δηλαδή η ημερήσια υπνηλία, απουσιάζει. Ο ασθενής που πάσχει από υπνική άπνοια, χωρίς υπνηλία, θα παρουσιάζει άλλα συμπτώματα, με βασικότερο

όλων, το ροχαλητό. Γι αυτό και οι ιατροί θα πρέπει να ελέγχουν τους ασθενείς τους, εκτός από ημερήσια υπνηλία και για άλλα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπνική αποφρακτική άπνοια.

Βιβλιογραφία

1. Pearse SG & Cowie MR. Sleep disorderd breathing in heart failure. Eur J Heart Fail 2016; 18: 353-361.
2. Javaheri S. Cardiovascular Diseases. In: Kryger, MH.Avidan, AY., Berry, RB., editors. Atlas of Clinical Sleep Medicine. 2nd. Philadelphia, PA: Saunders; 2014. p. 316-328.
3. Dowdell WT, Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome: clinical and polysomnographic features. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 871-879.
4. Naughton MT. Cheyne-Stokes respiration: friend or foe? Thorax 2012; 67: 357-360.
5. Oldenburg O, Spiesshofer J, Fox H, et al. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: friend or foe? Hemodynamic effects of hyperventilation in heart failure patients and healthy volunteers. Clin Res Cardiol 2015; 104: 328-333.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016; 133: e38-e360.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013; 177: 1006-1014.
8. Javaheri S, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Sleep and cardiovascular disease: present and future. In: Kryger, MH.Roth, T., Dement, WC., editors. Principles and Practices of Sleep Medicine. 6th. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 1222-1228.
9. Javaheri S & Dempsey JA. Central sleep apnea. Compr Physiol 2013; 3: 141-163.
10. Lyons OD & Bradley TD. Heart failure and sleep apnea. Can J Cardiol 2015; 31: 898-908.
11. May AM, Blackwell T, Stone PH, et al. for the MrOS Sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group. Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 783-791.

12. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, et al. for the Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Sleep-disordered breathing and incident heart failure in older men. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 561-568.
13. Cowie MR. Sleep disordered breathing and cardiac disease. Chapter 73 in *Hurst's the Heart*, 14th edition. Eds: Fuster V, Harrington R, Narula J, Eapen ZJ. McGraw-Hill, 2017.
14. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *Int J Obes (Lond.)* 2008; 32: 795-800.
15. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518: 197-206.
16. Cronin RM, Field JR, Bradford Y, et al. Phenome-wide association studies demonstrating pleiotropy of genetic variants within FTO with and without adjustment for body mass index. *Front Genet* 2014; 5: 250.
17. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 2015; 518: 187-196.
18. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology* 1996; 1: 167-174.
19. Shaffer JR, Orlova E, Lee MK, et al. Genome-wide association study reveals multiple loci influencing normal human facial morphology. *PLoS Genet* 2016; 12: e1006149.
20. Paternoster L, Zhurov AI, Toma AM, et al. Genome-wide association study of three-dimensional facial morphology identifies a variant in PAX3 associated with nasion position. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 478-485.
21. Liu F, van der Lijn F, Schurmann C, et al. A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002932.
22. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 996-1004.
23. Franken P, Chollet D, Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *J Neurosci* 2001; 21: 2610-2621.
24. Sehgal A & Mignot E. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell* 2011; 146: 194-207.
25. Allada R, Emery P, Takahashi JS, et al. Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1091-1119.

26. Toh KL, Jones CR, He Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001; 291: 1040-1043.
27. Hu Y, Shmygelska A, Tran D, et al. GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nat Commun* 2016; 7: 10448.
28. Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, et al. Genome-wide association analyses in 128,266 individuals identifies new morningness and sleep duration loci. *PLoS Genet* 2016; 12: e1006125
29. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank *Nat Commun* 2016; 7: 10889.
30. Lane JM, Liang J, Vlasac I, et al. Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits. *Nat Genet* 2017; 49: 274-281.
31. Gottlieb DJ, Hek K, Chen TH, et al. Novel loci associated with usual sleep duration: the CHARGE consortium genome-wide association study. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 1232-1239.
32. Hammerschlag AR, Stringer S, de Leeuw CA, et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits. *Nat Genet* 2017; 49: 1584-1592.
33. Macey PM, Woo MA, Kumar R, et al. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS One* 2010; 5: e10211.
34. Malik JA, Masoodi SR, Shoib S. Obstructive sleep apnea in type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 106-112.
35. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
36. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010; 121: 1014-1021.
37. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115-122.

38. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011; 306: 613-619.
39. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61: 87-92.
40. Engleman H & Douglas N. Sleep? 4: sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 618-622.
41. Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12: 17-24.
42. Smith GD & Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 30-42.
43. Davey Smith G & Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003; 32: 1-22.
44. Cowie MR. Sleep-disordered breathing-do we have to change gears in heart failure? *Curr heart Fail Rep* 2016; 13: 255-265.
45. Cowie MR. Sleep disordered breathing and cardiac disease. Chapter 73 in *Hurst's the Heart*, 14th edition. Eds: Fuster V, Harrington R, Narula J, Eapen ZJ. McGraw-Hill, 2017. ISBN-10: 0071843248
46. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117: 2599-2607.
47. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079-1085.
48. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
49. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.
50. Redline S. Does sleep disordered breathing increase hypertension risk? A practical perspective on interpreting the evidence. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 406-408.

51. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145: 762-771.
52. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
53. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
54. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 47-51.
55. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 300-305.
56. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal Study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 610-616.
57. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 61-74.
58. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
59. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
60. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-931.
61. Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep disordered breathing in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart, Lung and Circulation* 2013; 22: 104-109.
62. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-2034.

63. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
64. Ward NR, Cowie MR, Rosen SD, et al. Utility of overnight pulse oximetry and heart rate variability analysis to screen for sleep-disordered breathing in chronic heart failure. *Thorax* 2012; 67: 1000-1005.
65. Defaye P, de la Cruz I, Martí-Almor J, et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: The DREAM European study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 842-848.
66. Araghi MH, Chen Y-F, Jagielski A, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013; 36: 1553-1562.
67. Linz D, Woehrle H, Bitter T, et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 705-718.
68. Jing J, Huang T, Cui W, et al. Effect on quality of life of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis. *Lung* 2008; 186: 131-144.
69. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. Heart Failure Society of America HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1-e194.
70. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 Esc Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
71. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
72. Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: A post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial . *Circulation* 2007; 115: 3173-3180.
73. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-1105.
74. Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 873-881.
75. Naughton MT. Cheyne-Stokes respiration: friend or foe? *Thorax* 2012; 67: 357 -360.

76. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 543-550.
77. Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart Vessels* 2016; 31: 165-172.
78. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, et al. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Failure* 2015; 3: 360-369.
79. Constanza MR, Poinkowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 974-982.
80. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-149.
81. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, Czeisler CA, Shea SA (2012) Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 4(129):129ra43
82. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T (2016) The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 25(2):131–143.
83. American Academy of Sleep Medicine (2014) International Classification of Sleep Disorders, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien.
84. Ohayon MM (2008) From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev* 12:129–141.
85. Sleep in America 2009 poll highlights & key findings. National Sleep Foundation. 2009.
86. Roth T (2015) Effects of excessive daytime sleepiness and fatigue on overall health and cognitive function. *J Clin Psychiatry* 76(9):e1145.
87. Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, Riha RL, McNicholas WT, Penzel T, Anttalainen U, Kvamme JA, Pretl M, Sliwinski P, Verbraecken J, Grote L, ESADA study group (2016) Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnea patients. *PLoS One* 11(10):e0163439.
88. Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, Dini G, Bersi F, Fornarino S, Toletone A, Chiorri C, Magnavita N (2016) Sleep apnea, sleep debt and daytime sleepiness are independently

associated with road accidents. A cross-sectional study on truck drivers. *PLoS One* 11(11):e0166262

89. Gasal M, Tamišier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P, Pepin JL. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res.* 2013;22(4):389-97.
90. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 14:540–545.
91. Rasmus Rude Laub, Kim Lyngby Mikkelsen, Philip Tønnesen. Evaluation of the significance of Epworth sleepiness scale among 687 patients with suspected sleep apnea. *European Respiratory Journal* 2015 46: PA2375;
92. Bhat S, Upadhyay H, DeBari VA, Ahmad M, Polos PG, Chokroverty S. The utility of patient-completed and partner-completed Epworth Sleepiness Scale scores in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2016;20(4):1347-1354.
93. Onen F, Moreau T, Gooneratne NS, Petit C, Falissard B, Onen SH. Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults. *Sleep Breath.* 2013;17(1):343-50.
94. Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B. Depressive symptoms and obesity as predictors of sleepiness and quality of life in patients with REM-related obstructive sleep apnea: cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Med.* 2011;12(9):827-31
95. Partinen M, Gislason T (1995) Basic Nordic Sleep Questionnaire(BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints. *J Sleep Res* 4:150–155
96. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230–1235
97. Young T, Finn L, Kim H (1997) Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 99:S757–S762.
98. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M (1996) The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 156:2445–2451.
99. Hara C, Lopes Rocha F, Lima, Costa MF (2004) Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: the Bambui study. *Sleep Med* 5:31–36.

100. Kallin SA, Lindberg E, Sommar JN, Bossios A, Ekerljung L, Malinovschi A, Middelveld R, Janson C (2018) Excessive day-time sleepiness in asthma: what are the risk factors? *J Asthma* 55(8):844–850.
101. Herscovitch J, Broughton R (1981) Sensitivity of the Stanford Sleepiness Scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *Sleep* 4(1):83–91.
102. Guaita M, Salamero M, Vilaseca I, Iranzo A, Montserrat JM, Gaig C, Embid C, Romero M, Serradell M, Leon C, de Pablo J, Santamaria J (2015) The Barcelona Sleepiness Index: a new instrument to assess excessive daytime sleepiness in sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 11:1289–1298.
103. Miley AA, Kecklund G, Åkerstedt T (2016) Comparing two versions of the Karolinska Sleepiness Scale (KSS). *Sleep Biol Rhythms* 14(3):257–260.
104. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB (2005) The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 28:123–44.
105. Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP (1982a) Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53:658–66.
106. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 1997;6(2):142-5.
107. Maurice M. Ohayon. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev.* 2008; 12(2): 129–141.
108. Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression
109. E. O. Bixler, A. N. Vgontzas, H.-M. Lin, S. L. Calhoun, A. Vela-Bueno, A. Kales. Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 8, 1 August 2005, Pages 4510–4515
110. Vgontzas A, Bixler E, Tan T, Kantner D, Martin L, Kales A 1998 Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 158:1333–1337
111. Resta O, Foschino Barbaro M, Bonfitto P, Giliberti T, Depalo A, Pannacciulli N, De Pergola G 2003 Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 253:536–543.

112. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;29;328(17):1230-5.
113. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring (I): daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1991;99:40-48.
114. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):502-7.
115. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med*. 2004;5(4):339-43.
116. Fong SY, Ho CK, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res*. 2005;58(1):55-60.
117. Morrell MJ, Finn L, McMillan A, Peppard PE. The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. *Eur Respir J*. 2012;40:386-393.
118. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1716-22.
119. Wang HQ, Chen G, Li J, Hao SM, Gu XS, Pang JN, Fu XH. Subjective sleepiness in heart failure patients with sleep-related breathing disorder. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(12):1375-9.
120. Albuquerque FN, Calvin AD, Sert Kuniyoshi FH, Konecny T, Lopez-Jimenez F, Pressman GS, Kara T, Friedman P, Ammash N, Somers VK, Caples SM. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with atrial fibrillation. *Chest*;141(4):967-973. doi: 10.1378/chest.11-0975.
121. Tam W, Ng SS, To KW, Ko FW, Hui DS. The interaction between hypertension and obstructive sleep apnea on subjective daytime sleepiness. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(3):390-396.
122. Martynowicz H, Skomro R, Gać P, Mazur G, Porębska I, Bryłka A, Nowak W, Zieliński M, Wojakowska A, Poręba R. The influence of hypertension on daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(5):295-302.
123. Goldstein IB, Ancoli-Israel S, Shapiro D (2004) Relationship between daytime sleepiness and blood pressure in healthy older adults. *Am J Hypertens* 17:787–792

124. Whitney CW, Enright PL, Newman AB, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Sleep*. 1998;21(1):27-36.
125. Feng J, He QY, Zhang XL, Chen BY; Sleep Breath Disorder Group, Society of Respiratory Medicine. Epworth Sleepiness Scale may be an indicator for blood pressure profile and prevalence of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):31-40.
126. Wang Q, Zhang C, Jia P, Zhang J, Feng L, Wei S, Luo Y, Su L, Zhao C, Dong H, Ma J, Wang G. The association between the phenotype of excessive daytime sleepiness and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int J Med Sci*. 2014;11(7):713-20.
127. Calhoun DA: Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010, 12: 189-195. 10.1007/s11906-010-0112-8.
128. Rong Ren, Yun Li, Jihui Zhang, Junying Zhou, Yuanfeng Sun, Lu Tan, Taomei Li, Yun-Kwok Wing, Xiangdong Tang. Obstructive Sleep Apnea With Objective Daytime Sleepiness Is Associated With Hypertension. *Hypertension*. 2016;68:1264-1270.
129. Seguro F, Bard V, Sedkaoui K, Riche M, Didier A, Bouhanick B. Screening obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in hypertensive patients: a comparative study of the efficiency of the Epworth sleepiness scale. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):173.
130. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ; Sleep Heart Health Study Group. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep*. 2008;31(8):1127-32.
131. L Ye, GW. Pien, SJ. Ratcliffe, E Björnsdottir, ES Arnardottir, AI. Pack, B Benediktsdottir, T Gislason. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014; 44(6): 1600–1607.
132. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, Pigeanne T, Leclair-Visonneau L, Bizieux-Thaminy A, Alizon C, Humeau MP, Nguyen XL, Rouault B, Trzepizur W, Meslier N; Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire Sleep Cohort Group. Relationship Between OSA Clinical Phenotypes and CPAP Treatment Outcomes. *Chest*. 2016;149(1):288-90.
133. Bailly S, Destors M, Grillet Y, Richard P, Stach B, Vivodtzev I, et al. (2016) Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLoS ONE* 11(6): e0157318.

134. Vavougiou GD, George D G, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgouliaanis KI. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res.* 2016;25(1):31-8.
135. Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, Riha RL, McNicholas WT, Penzel T, Anttalainen U, Kivimäki JA, Pretl M, Sliwinski P, Verbraecken J, Grote L; ESADA Study Group. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163439.
136. Diego R. Mazzotti, Brendan T. Keenan, Diane C. Lim, Daniel J. Gottlieb, Jinyoung Kim, and Allan I. Pack. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *ajrccm* 2019;200(4):
137. Mediano O, Barcelo A, de la Pena M, Gozal D, Agusti A, Barbe F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* (2007) 30:110–3.
138. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472–7.
139. Guilleminault C, Partinen M, Querasalva MA, Hayes B, Dement WC, Ninomurcia G. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep-apnea. *Chest* (1988) 94:32–7.
140. Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs. sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep-apnea. *Chest* 1991;100:1542–8.
141. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125:2091–6.
142. Mediano O, Barcelo A, de la Pena M, Gozal D, Agusti A, Barbe F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* (2007) 30:110–3.
143. Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, de la Pena M, Capote F, et al. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* (2008) 9:727–31.
144. Chen R, Xiong KP, Lian YX, Huang JY, Zhao MY, Li JX, et al. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath.* (2011) 15:129–35.
145. Uysal A, Liendo C, McCarty DE, Kim PY, Paxson C, Chesson AL, et al. Nocturnal hypoxemia biomarker predicts sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* (2014) 18:77–84.

146. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* (2009) 34:687–93.
147. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2004;8(2):91-5.
148. Deepak Shrivastava, MD, Mohsen Saadat, Roopa Sirohi, Keri Crewson. How to interpret the results of a sleep study. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014; 4(5): 10.
149. Sun Y, Ning Y, Huang L, Lei F, Li Z, Zhou G, Tang X. Polysomnographic characteristics of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16(2):375-81.
150. Koutsourelakis I, Perraki E, Bonakis A, Vagiakis E, Roussos C, Zakynthinos S. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2008;17(4):437-43.
151. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Shneor O, Radwan H, Silverberg DS. Severe obstructive sleep apnea: sleepy versus nonsleepy patients. *Laryngoscope.* 2010;120(3):643-8.
152. Luigi Taranto Montemurro, John S. Floras, D.Phil, Peter Picton, Takatoshi Kasai, Hisham Alshaer, Joseph M. Gabriel, T. Douglas Bradley. Relationship of Heart Rate Variability to Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea with and without Heart Failure. *J Clin Sleep Med.* 2014; 10(3): 271–276.
153. Kimoff RJ. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996;19(9 Suppl):S61-6.
154. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J.* 2016;47(1):194-202.