



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ»

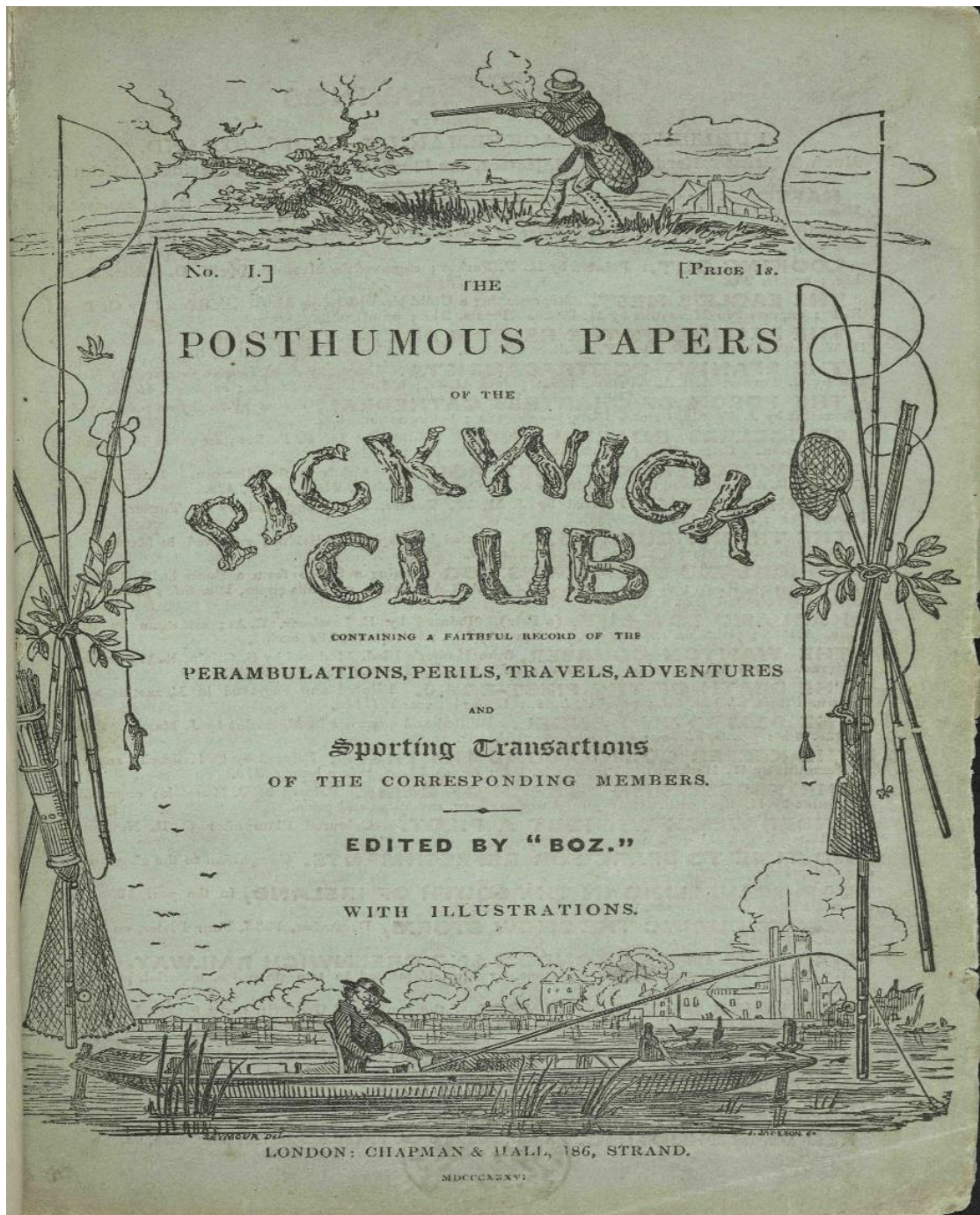
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η επίπτωση του σύνδρομου παχυσαρκίας υποαερισμού στους
ασθενείς με διαταραχές του ύπνου»**

Γεωργία Αθανασοπούλου, MD

Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας – Φυματιολογίας
Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Αναπνευστικής Ανεπάρκειας
ΓΝΑ <<Ο Ευαγγελισμός>>

ΑΘΗΝΑ
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2024



“what was over couldn't be begun, and what couldn't be cured must be endured;”
— Charles Dickens, *The Pickwick Papers*

Στην οικογένειά μου,
(Τάσο, Βίκυ, Αγγελική, Γιώργο)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω εγκαρδίως τον επιβλέποντα Καθηγητή Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ιωάννη Καλομενίδη, για την καθοδήγησή του, την εκπαίδευση που μου παρείχε και τη θεμελιώδη υποστήριξή του ως δάσκαλος.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παρασκευή Κατσαούνου για τη συμβολή της στην εκπόνηση της εργασίας μου και τη στήριξή της.

Επίσης, ευχαριστώ τον κύριο Σπυρίδωνα Ζακυνθινό, Καθηγητή Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για την ουσιαστική εκπαίδευση στην Ιατρική του ύπνου.

Το πιο θερμό ευχαριστώ στην Ιωάννα Σιγάλα, Διευθύντρια ΕΣΥ της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας και Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, για την πολύτιμή της βοήθεια στη σύλληψη της αρχικής ιδέας και στη θεμελιώδη εκπαίδευση που μου παρέχει τόσο στην Ιατρική του Ύπνου όσο και στο Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την αξιέπαινη ομάδα του ιατρείου μελέτης διαταραχών αναπνοής στον ύπνο της Α'ΚΕΘ του ΓΝΑ Ευαγγελισμού και ιδιαίτερα την κα Λάμπρου, την κα Μηνариτζόγλου, την κα Φλώρου, την κα Περράκη, τον κο Αθανασίου και τον κο Καλιμάνη για τη συμβολή τους στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά τον κύριο Εμμανουήλ Βαγιαάκη, Διευθυντή του Κέντρου Μελέτης Ύπνου του ΓΝΑ Ευαγγελισμού για την πολύτιμη καθοδήγησή και εκπαίδευσή του στην Ιατρική του Ύπνου και την στήριξή του στην περάτωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, νιώθω βαθιά ευγνωμοσύνη και θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Τάσο και Βίκυ, για την ηθική και υλική υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια και για τα εφόδια που μου παρείχαν. Τίποτα δε θα ήταν εφικτό χωρίς την υποστήριξη της αδερφής μου, Αγγελική, η οποία αποτελεί πρότυπο για μένα και είναι πάντοτε στήριγμά μου. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στο σύντροφό μου, Γιώργο, με τον οποίο μοιραζόμαστε τον ίδιο ενθουσιασμό για τη ζωή και την Ιατρική, και είναι πάντα δίπλα μου να με στηρίζει και να κατευνάζει τις ανησυχίες μου.

Περιεχόμενα

A. Περίληψη/Summary.....	7
B. Εισαγωγή.....	10
Γ. Γενικό Μέρος.....	12
Κεφάλαιο 1^ο: Ο Ύπνος.....	13
1.1 Φυσιολογία του Ύπνου.....	13
1.2 Σταδιοποίηση του Ύπνου.....	13
1.3 Αρχιτεκτονική του Ύπνου.....	15
1.4 Μεταβολές αυτόνομου νευρικού και άλλων συστημάτων στον ύπνο και επιπτώσεις.....	16
Κεφάλαιο 2^ο: Διαταραχές του Ύπνου.....	19
2.1 Ταξινόμηση των Διαταραχών Ύπνου.....	19
2.2 Διαταραχές Αναπνοής στον Ύπνο.....	20
2.3 Αποφρακτική Υπνική Άπνοια.....	21
2.4 Κεντρική Υπνική Άπνοια.....	24
Κεφάλαιο 3^ο: Υποαερισμός και σύνδρομο υποαερισμού.....	26
3.1 Αναπνοή στον Ύπνο.....	26
3.2 Σύνδρομο συγγενούς κεντρικού κυψελιδικού υποαερισμού.....	27
3.3 Καθυστερημένης έναρξης κεντρικός υποαερισμός σχετιζόμενος με δυσλειτουργία υποθαλάμου.....	28
3.4 Ιδιοπαθής κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός.....	28
3.5 Κεντρικός υποαερισμός οφειλόμενος σε ουσίες και φάρμακα.....	28

3.6 Κεντρικός υποαερισμός οφειλόμενος σε ιατρικές διαταραχές.....	29
Κεφάλαιο 4ο: Σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού.....	31
4.1 Ιστορικά στοιχεία.....	31
4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	31
4.3 Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση.....	32
4.4 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του Συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού...34	
4.5 Θεραπεία Συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού.....	35
4.6 Αντιμετώπιση οξείας παρόξυνσης Συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού.....	39
 Δ. Ειδικό Μέρος.....	40
Κεφάλαιο 1ο: Μεθοδολογία και σχεδιασμός της μελέτης.....	41
1.1 Εισαγωγή.....	41
1.2 Σχεδιασμός μελέτης και συμμετέχοντες.....	41
Κεφάλαιο 2ο: Αποτελέσματα.....	44
Ε. Συζήτηση.....	50
ΣΤ. Παράρτημα – Γραφήματα.....	55
Ζ. Βιβλιογραφικές αναφορές.....	58

Α. Περίληψη (Ελληνικά)

Εισαγωγή: Το Σύνδρομο Παχυσαρκίας-Υποαερισμού (ΣΠΥ) χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), υπερκαπνία ($pCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) στην εγρήγορση και διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες κυψελιδικού υποαερισμού [1].

Σκοπός: Σκοπός της έρευνας είναι: 1) ο προσδιορισμός της επίπτωσης του ΣΠΥ στους παχύσαρκους ασθενείς που επισκέπτονται το Εργαστήριο, Κέντρο Διαταραχών Ύπνου (Ε.Κε.Δ.Υ) του ΓΝΑ “Ευαγγελισμός”, εμπλουτίζοντας τα επιδημιολογικά ελληνικά δεδομένα, και 2) η ανίχνευση της δυνατότητας πρώιμης διάγνωσης του ΣΠΥ στους ασθενείς αυτούς με βάση τα εργαστηριακά ή/και κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Υλικό και Μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά 124 ενήλικες παχύσαρκοι ασθενείς με $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ και με $SPO_2 \leq 95\%$, που επισκέφτηκαν πρώτη φορά το ιατρείο ύπνου του ΓΝΑ “Ευαγγελισμός”, με συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο ή κατόπιν παραπομπής από θεράποντα ιατρό, σε διάστημα 8 μηνών. Συλλέχθηκαν τα καταγεγραμμένα δημογραφικά στοιχεία, το ατομικό τους αναμνηστικό, τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο και η υπνηλία και που εκτιμάται με την Κλίμακα Υπνηλίας Epworth. Με βάση την προηγηθείσα αιμοληψία αρτηριακού αίματος για ανάλυση αερίων και το ιστορικό τους, τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού σε 24 ασθενείς, οι οποίοι συγκρίθηκαν με τους υπόλοιπους 100 ασθενείς, αναφορικά με τα εργαστηριακά τους ευρήματα, τα συμπτώματα, τις συννοσηρότητες και τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου. Για τη σύγκριση των ποιοτικών και ποσοτικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα, το Chi-square test και το Mann – Whitney test με όριο στατιστικής σημαντικότητας το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Αναγνωρίστηκαν 24 ασθενείς με σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού. Η επίπτωση του συνδρόμου στους παχύσαρκους ασθενείς με υποξυγοναιμία ή σοβαρή παχυσαρκία ήταν 19%. Οι ασθενείς με ΣΠΥ ήταν καθ’ υπεροχή άνδρες με διάμεση ηλικία στα 55,5 έτη και παρουσίαζαν υψηλότερο BMI ($45,48 \pm 7,61$), με χαμηλότερο κορεσμό αιμοσφαιρίνης στο αίμα (95, 93-98) σε σχέση με τους παχύσαρκους ασθενείς που έπασχαν μόνο από αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Οι ασθενείς με ΣΠΥ διέφεραν από τους παχύσαρκους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια ως προς δύο νυχτερινά συμπτώματα, το αίσθημα πνιγμονής κατά τον ύπνο και τις αναγωγές από το στομάχι, παρουσιάζοντας τα

συμπτώματα σημαντικά λιγότερο συχνά, ενώ ως προς τις συννοσηρότητες δεν προέκυψε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μελέτη ύπνου των ασθενών με ΣΠΥ αναγνωρίστηκε υψηλότερος διάμεσος δείκτης απνοιών – υποπνοιών (68, 13-93) με μεγαλύτερη διάμεση τιμή ποσοστού χρόνου όπου $SPO_2 \leq 89\%$ (68%, 6,5%-82,7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ.

Συμπεράσματα: Το σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού είναι συχνό ανάμεσα σε ασθενείς με εκσεσημασμένη παχυσαρκία ή υποξυγοναιμία που εξετάζονται στο ιατρείο ύπνου και μπορεί να διαγνωστεί πρώιμα στο ιατρείο μελέτης ύπνου. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΣΠΥ και των παχύσαρκων ασθενών με υπνική άπνοια που εξετάζονται στο ιατρείο ως προς κλινικά, εργαστηριακά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου.

Λέξεις- κλειδιά: υπνική άπνοια, υποαερισμός, παχυσαρκία, υπερκαπνία

A. Summary (English)

Introduction: Obesity Hypoventilation syndrome is characterized by obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), hypercapnia ($pCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) in wakefulness and sleep breathing disorders, having excluded other reasons for alveolar hypoventilation.

Purpose: The purpose of this survey is: 1) to define the incidence of Obesity Hypoventilation Syndrome in obese patients coming to Evangelismos Hospital's sleep study clinic, in order to enrich the Greek epidemiological data, and 2) detect the possibility of early diagnosis of OHS in those patients based on laboratory or/and clinical features.

Methods: Retrospective study of 124 obese adults with BMI $\geq$ 40kg/m² and SPO₂ $\leq$ 95%, who visited for the first time Evaggelismos Hospital's sleep unit, having symptoms of sleep breathing disorders or having been referred by physicians, during the course of 8 months. Records of demographics, atomic history, sleep-related symptoms, and records of somnolence estimated by the Epworth Sleep Scale were collected. Based on the previous gas analysis arterial blood test and the patients' history, 24 patients were diagnosed with Obesity Hypoventilation Syndrome and they were compared with the other 100 patients, in terms of laboratory findings, symptoms, comorbidities, and sleep test results. The Chi-Square and Mann–Whitney tests were used for statistics, p-value<0,05.

Results: Recognition of 24 patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. The estimated incidence of OHS in obese patients with hypoxemia and severe obesity was 19%. OHS patients were mostly male with a median age of 55,5 years and presented with higher mean BMI (45,48 $\pm$ 7,61), and lower median blood oxygen saturation (95, 93-95) in comparison to obese patients with pure obstructive sleep apnea. OHS patients differed from obese patients with obstructive sleep apnea in two nocturnal symptoms, the feeling of suffocation during sleep and gastric regurgitation, presenting the symptoms significantly less frequently, while in terms of comorbidities, no significant difference emerged between the two groups. In the sleep study of patients with OHS, a higher median apnea-hypopnea index was identified (68, 13-93) with a greater median value of percentage of time where SPO₂ $\leq$ 89% (68%, 6.5%-82.7%) compared to patients without OHS.

Conclusions: Obesity Hypoventilation Syndrome is common among patients with marked obesity or hypoxemia seen in a sleep clinic and may be diagnosed in the early stages in a sleep unit. There are differences between OHS patients and obese patients with pure sleep apnea seen in the clinic, in terms of clinical, laboratory characteristics, and sleep test results.

Keywords: sleep apnea, hypoventilation, obesity, hypercapnia

B. Εισαγωγή

Το σύνδρομο Παχυσαρκίας Υποαερισμού εμφανίζει αυξανόμενη επίπτωση σε όλες τις χώρες, ειδικά τα τελευταία χρόνια [1,3]. Μετά την πανδημία του COVID-19 κατοχυρώθηκε η καθιστική ζωή με την πολύωρη εργασία από το σπίτι και επηρεάστηκε η ψυχική σφαίρα των ανθρώπων με τα συναισθήματα του άγχους και της κατάθλιψης να κυριαρχούν. Σε αυτό το πλαίσιο, η παχυσαρκία αυξήθηκε με αποτέλεσμα την εκδήλωση προβλημάτων υγείας, που είναι αλληλένδετα με αυτό τον τρόπο ζωής [2].

Λίγες μελέτες στο εξωτερικό, κυρίως αναδρομικές, έχουν προσπαθήσει να ορίσουν την επίπτωση του συνδρόμου παχυσαρκίας – υποαερισμού στους ασθενείς που εξετάζονται σε ιατρείο ύπνου και πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια [3]. Επιπλέον, μέσω των μελετών αυτών περιγράφηκαν κάποια κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών και γνωστοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της πολυσωματοκαταγραφικής τους μελέτης [3]. Όσον αφορά τη χώρα μας, τα επιδημιολογικά δεδομένα για το ΣΠΥ είναι πενιχρά. Μόνο μια παλαιότερη μελέτη (Γ. Τρακαδά και συν. 2010) εκτίμησε την επίπτωση του συνδρόμου σε ασθενείς που επισκέφτηκαν ιατρείο μελέτης ύπνου στη Θράκη και προσπάθησε να αναδείξει τις ιδιαιτερότητες της νόσου σε σχέση με την αποφρακτική υπνική άπνοια [4].

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται τυπικά στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, όταν ο ασθενής διακομίζεται σε υπερκαπνικό κόμα και η επιβίωσή του είναι αμφίβολη, ενώ απαιτεί πολυήμερη νοσηλεία με εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού [1]. Η αναγνώριση, λοιπόν, του συνδρόμου στους ασθενείς που εξετάζονται στο ιατρείο μελέτης ύπνου σε σταθερή κλινική κατάσταση είναι μείζονος σημασίας για αποφυγή μελλοντικής σοβαρής νοσηλείας. Επιπλέον, δίνει το χρόνο στο θεράποντα υπνολόγο - πνευμονολόγο να ρυθμίσει την αγωγή και τη θεραπεία με επακόλουθη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να εξετάσει την επίπτωση του Συνδρόμου Παχυσαρκίας Υποαερισμού σε παχύσαρκους ασθενείς που επισκέπτονται το Ε.Κε.Δ.Υ του ΓΝΑ Ευαγγελισμός, το μεγαλύτερο ιατρείο ύπνου στην Αττική. Επιπρόσθετος στόχος της εργασίας είναι να εξετάσει αν χαρακτηριστικά των ασθενών που εξετάζονται στο ιατρείο ύπνου (σωματομετρικά, συννοσηρότητες, συμπτωματολογία στον ύπνο και στην

καθημερινότητα), μπορεί να συμβάλουν στην πρόιμη αναγνώριση του συνδρόμου. Οι υποθέσεις της εργασίας είναι ότι η επίπτωση του ΣΠΥ στους Έλληνες ασθενείς θα είναι παρόμοια με αυτή που έχει περιγραφεί σε μελέτες από άλλες χώρες και 2) η παρουσία ΣΠΥ στους ασθενείς αυτούς θα μπορούσε να προβλεφθεί από τις συννοσηρότητές τους, τα συμπτώματα κατά τον ύπνο και την εγρήγορση και τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου αυτών (με φορητό καταγραφικό ή με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη) μέσω της διαφοροποίησής τους από τους παχύσαρκους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Ο Ύπνος

1.1 Φυσιολογία του Ύπνου

Ο ύπνος είναι μια φυσιολογική και επαναλαμβανόμενη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση της αντίληψης και της αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον. Κατά τον ύπνο αναστέλλονται οι αισθητικές λειτουργίες του σώματος και η εκούσια κίνηση των μυών [5].

Στη διάρκεια του ύπνου επιτελούνται σημαντικές λειτουργίες όπως είναι η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, η ορμονική δραστηριότητα, η ενίσχυση νευροπλαστικότητας εγκεφάλου, η εγκατάσταση μακροχρόνιας μνήμης, η ομοιόσταση και η αποφυγή κυτταρικής εξάντλησης. Επομένως, ο ύπνος είναι μια επανορθωτική διαδικασία, κατά την οποία τόσο το σώμα όσο και ο εγκέφαλος αποκαθίστανται και αποκαθαίρουν [5,6].

Ο ύπνος εμφανίζεται σε επαναλαμβανόμενες περιόδους, στις οποίες το σώμα εναλλάσσεται μεταξύ δυο διαφορετικών τύπων ύπνου: ύπνος REM (Rapid Eye Movement) και ύπνος non REM ή ύπνος βραδέων κυμάτων [5].

1.2 Σταδιοποίηση του Ύπνου

Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται αφού η καταγραφή των δεδομένων της μελέτης ύπνου χωριστεί σε διαδοχικά χρονικά διαστήματα 30 δευτερολέπτων. Κάθε τέτοιο διάστημα ορίζεται ως εποχή. Η σταδιοποίηση βασίζεται σε δεδομένα που λαμβάνονται στην πολυπνογραφία από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (Εικόνα 1), το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) και το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ) [5].

Στάδιο W – Εγρήγορση

Με βάση το ΗΕΓ, η εγρήγορση χαρακτηρίζεται από κύματα α σε ποσοστό >50% της εποχής σε άτομα που παράγουν α ρυθμό με κλειστά μάτια (90% του πληθυσμού) ή μικτή δραστηριότητα α και β κυμάτων στο 10% του γενικού πληθυσμού. Σε αυτό το στάδιο είναι παρούσες τόσο η μυϊκή δραστηριότητα όσο και οι οφθαλμικές κινήσεις [5,6].

Στάδιο N1

Περιλαμβάνει σταδιακή εξασθένηση ρυθμού α σε ποσοστό $<50\%$ της εποχής και εμφάνιση κυμάτων χαμηλού δυναμικού μικτής συχνότητας. Μπορεί να περιλαμβάνει βραδείες οφθαλμικές κινήσεις [5,6].

Στάδιο N2

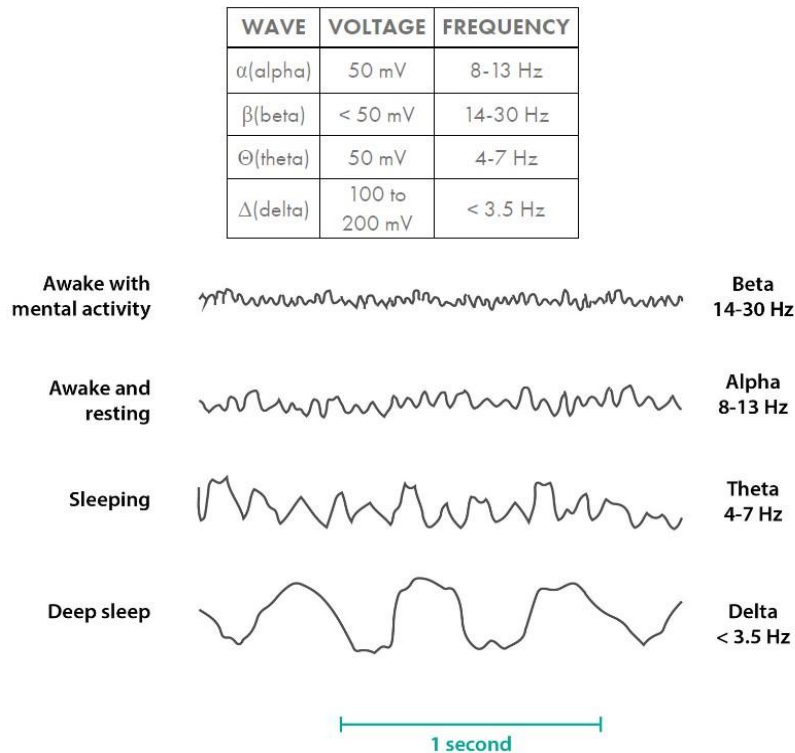
Το στάδιο αυτό ξεκινά με εμφάνιση συμπλεγμάτων K ή υπνικών ατράκτων στο πρώτο μισό της εποχής ή στο τελευταίο μισό της προηγούμενης εποχής. Στο ΗΟΓ συνήθως δεν παρατηρείται δραστηριότητα, ενώ το ΗΜΓ έχει ποικίλη μυϊκή δραστηριότητα [5,6].

Στάδιο N3

Χαρακτηρίζεται από βραδέα κύματα δ στο 20-50% του χρόνου καταγραφής. Η παρουσία κυμάτων δ για ≥ 6 sec ή $\geq 20\%$ μιας εποχής σηματοδοτεί την έναρξη του σταδίου N3. Και εδώ οι οφθαλμικές κινήσεις απουσιάζουν [5,6].

Στάδιο REM

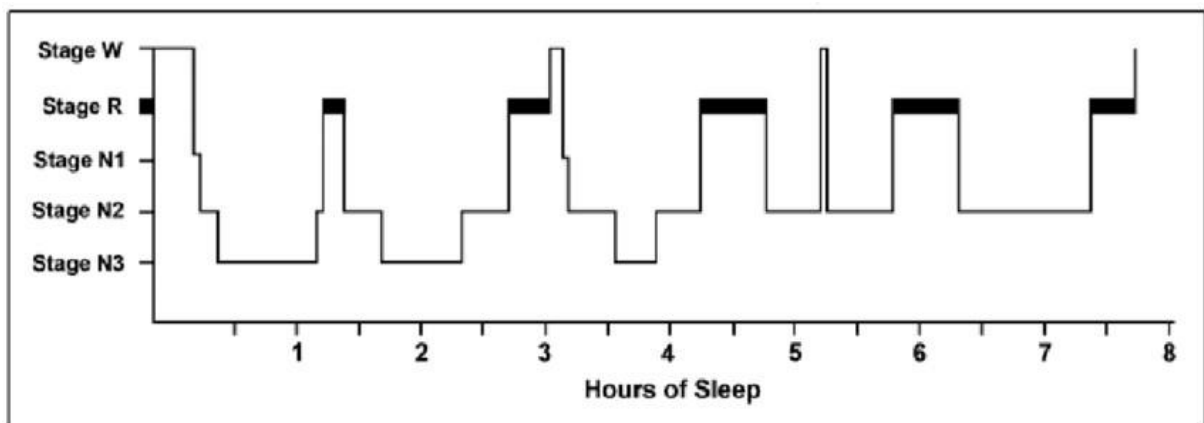
Είναι το στάδιο που σχετίζεται με τα όνειρα και χαρακτηρίζεται από ταχείες οφθαλμικές κινήσεις και χαμηλότερο μυϊκό τόνο συγκριτικά με όλη την υπόλοιπη καταγραφή. Στο ΗΕΓ μπορεί να εμφανιστούν κύματα α χαμηλής συχνότητας, καθώς και πριονωτά κύματα [5,6].



Εικόνα 1: Ενδεικτική ταξινόμηση ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας.

1.3 Αρχιτεκτονική του Ύπνου

Κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού ύπνου σε νεαρό ενήλικα εμφανίζονται 4-6 κύκλοι εναλλαγής NREM/REM ύπνου διάρκειας 90-110 λεπτών ο καθένας (Εικόνα 2). Η αρχιτεκτονική του ύπνου περιλαμβάνει φυσιολογικά στο πρώτο 1/3 του συνόλου του κυρίως ύπνο βραδέων κυμάτων και στο τελευταίο 1/3 κυρίως REM [5].



Εικόνα 2: Απεικόνιση αρχιτεκτονικής του ύπνου μέσω υπονογράμματος.

1.4 Μεταβολές αυτόνομου νευρικού και άλλων συστημάτων κατά τον ύπνο και επιπτώσεις

Οι άνθρωποι περνούν το 1/3 της ζωής τους κοιμώμενοι. Οι περισσότερες βιολογικές λειτουργίες του σώματος αλλάζουν κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σχέση με την εγρήγορση, όπως είναι η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, η θερμοκρασία, η έκκριση ορμονών και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος [8].

Συγκεκριμένα, η θερμοκρασία του σώματος μειώνεται κατά τον ύπνο 1-2° C, η έκκριση ορμονών όπως η προλακτίνη και η αυξητική ορμόνη γίνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM και αναστέλλεται στις αφυπνίσεις, ενώ η φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι συνδεδεμένη με την επαρκή χρονική διάρκεια του ύπνου [8].

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα παίζει κεντρικό ρόλο στον καρδιαγγειακό και αναπνευστικό έλεγχο. Συγκεκριμένα στο φυσιολογικό ύπνο, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή παροχή και οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται στο NREM ύπνο, με υπολογιζόμενη πτώση 10-20% σε σχέση με την εγρήγορση. Στο REM ύπνο, αντιθέτως, παρατηρείται αύξηση του περιφερικού τόνου (αύξηση των αντιστάσεων στα περιφερικά αρτηριόλια) και απότομες αυξήσεις και μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσεως (Πίνακας 1). Αυτές οι αιμοδυναμικές εναλλαγές αποτελούν εκδήλωση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος και της μεταξύ τους ισορροπίας [9,10].

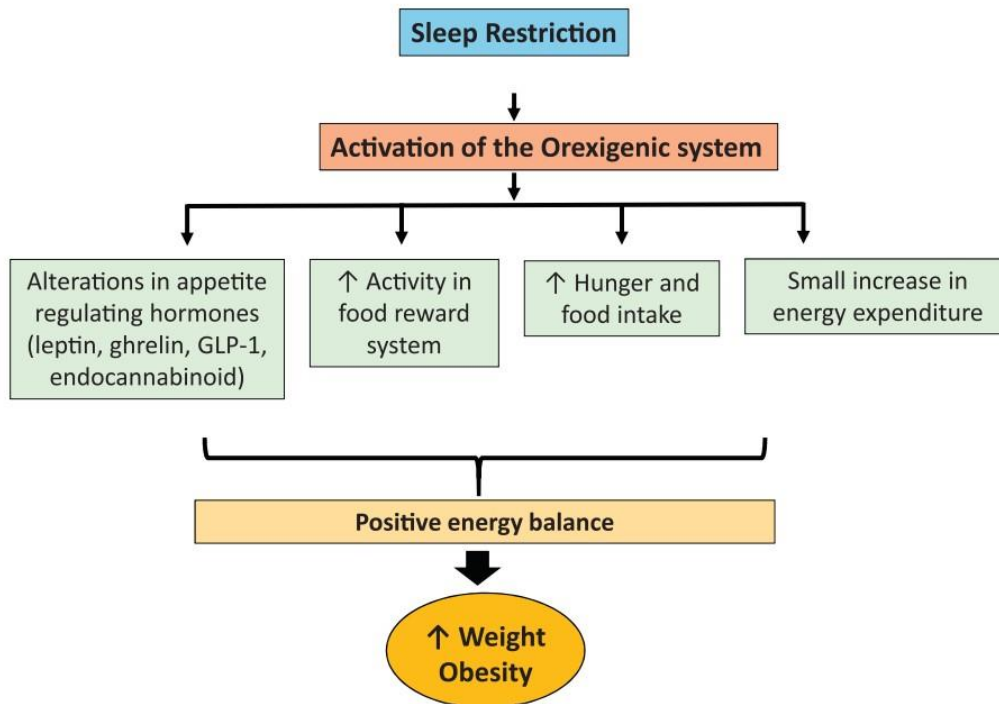
Cardiovascular regulation in normal sleep		
Parameter	Non-REM Sleep	REM Sleep
Heart rate	Reduction Cyclical respiratory-related variations	Abrupt surges Increased variability
Blood pressure	Reduction Cyclical respiratory-related variations	Abrupt surges Increased variability
Cardiac output	Reduction	Increase
Systemic vascular resistance	Reduction (vasodilation)	Increase (vasoconstriction)
Renal and mesenteric vascular conductance	Increase	Variable (more vasodilation)
Cerebral blood flow	Depends on the region	Depends on the region (more vasodilation)
Coronary blood flow	Reduction	Abrupt increases

Πίνακας 1: Φυσιολογικός ύπνος και καρδιαγγειακές μεταβολές [10]

Κατά τη διάρκεια του ύπνου οι περισσότεροι μηχανισμοί που ελέγχουν την αναπνοή στην εγρήγορση, απουσιάζουν ή μειώνονται σημαντικά και κατά κύριο λόγο η ρύθμιση της αναπνοής στον ύπνο υπόκειται στην ευαισθησία των χημειουποδοχέων στα επίπεδα του CO₂. Στην έναρξη του ύπνου στη φάση NREM, η αναπνευστική συχνότητα μειώνεται και στο στάδιο REM υπάρχουν βραχείες περίοδοι διακοπής της αναπνοής με αποσταθεροποίηση αυτής. Επιπλέον, μειώνεται ο αναπνεόμενος όγκος με συνέπεια την πτώση του κυψελιδικού αερισμού κατά 1-2ml/min. Στα στάδια βαθύτερου ύπνου μειώνεται περισσότερο ο αερισμός με πτώση της pO₂ και άνοδο της pCO₂ κατά 2-8 mmHg. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί περιοδική αναπνοή στα στάδια N1, N2 του NREM δίκην Cheyne – Stokes, ενώ μπορεί να εκδηλωθεί υπεραερισμός με ακόλουθη υποκαπνία που θα οδηγήσει σε επεισόδια απνοιών [12]. Αυτές οι μεταβολές της αναπνοής στον ύπνο, όταν επιτείνονται, αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα σοβαρών παθήσεων.

Η δυσλειτουργία αυτόνομου καρδιαγγειακού και αναπνευστικού ελέγχου σχετίζεται με διάφορα άλλα βιολογικά μονοπάτια όπως είναι η εναλλακτική ανοσολογική και φλεγμονώδης απάντηση, η δυσλειτουργία στο σύστημα λεπτίνης- γκρελίνης και η ευαισθησία στην ινσουλίνη [8].

Ο ανεπαρκής ύπνος έχει επίσης συνδεθεί με αλλαγές στα επίπεδα λεπτίνης, ενός πεπτιδίου – ορμόνης που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό και σηματοδοτεί το αίσθημα κορεσμού (Πίνακας 2). Τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης απαντώνται τη νύχτα ακολουθώντας φυσιολογικά τον κιρκάδιο ρυθμό. Ο ανεπαρκής ύπνος, ωστόσο, οδηγεί σε πτώση των επιπέδων της λεπτίνης με ανάγκη θετικού μεταβολικού φορτίου, προάγοντας την πείνα και τελικώς την παχυσαρκία [9,13].



Πίνακας 2: Μεταβολικά μονοπάτια και κίνδυνος παχυσαρκίας [13]

Συνοψίζοντας, ο ύπνος χαμηλής ποιότητας έχει συνδεθεί με καταστάσεις υγείας όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία και ψυχικές ασθένειες. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μικρή διάρκεια ύπνου σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών παθήσεων όπως στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση, αρρυθμίες, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία, λαμβάνοντας υπόψιν τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες κινδύνους και τις συννοσηρότητες [13,15].

Επιπλέον, τα προβλήματα ύπνου αποτελούν τόσο σύμπτωμα όσο και αιτιολογικό παράγοντα ψυχικής νόσου. Η αυπνία είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της μείζονος κατάθλιψης και οι λοιπές διαταραχές ύπνου έχουν συσχετιστεί με επιδείνωση της σοβαρότητας ψυχωτικών επεισοδίων [14].

Κεφάλαιο 2: Διαταραχές του Ύπνου

Η ταξινόμηση των διαταραχών του ύπνου είναι πολύ σημαντική, καθώς προάγει την καλύτερη κατανόηση, αναγνώριση και αντιμετώπιση των διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων. Η διεθνής ταξινόμηση που χρησιμοποιείται είναι η International Classification of Sleep Disorders 3rd Edition (ICSD – 3), που δημιουργήθηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine) και άλλες διεθνείς εταιρείες το 2014. Τον Ιούνιο του 2023 δημοσιεύθηκε αυτό το εγχειρίδιο επικαιροποιημένο με συμπληρωματικές πληροφορίες και προσθήκες στη βιβλιογραφία. Στην αναθεώρηση αυτή έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές στη νοσολογία της αυπνίας, ναρκοληψίας και παραυπνοιών και οι παιδιατρικές νόσοι δεν διαχωρίζονται από αυτές των ενηλίκων, παρά μόνο όσον αφορά τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο [15].

2.1 Ταξινόμηση των Διαταραχών Ύπνου

Το ICSD-3 διακρίνει 7 κύριες κατηγορίες [15]:

1. Αυπνία
2. Διαταραχές Αναπνοής στον Ύπνο
3. Κεντρικά σύνδρομα Υπερυπνίας
4. Διαταραχές του Κιρκάδιου Ρυθμού
5. Παραυπνίες
6. Κινητικές διαταραχές του Ύπνου
7. Άλλες διαταραχές του Ύπνου

2.2 Διαταραχές Αναπνοής στον Ύπνο

Το ενδιαφέρον της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας αφορά τις Διαταραχές της Αναπνοής στον Ύπνο στον ενήλικα και θα επικεντρωθεί σε αυτές.

Οι Διαταραχές Αναπνοής στον Ύπνο περιλαμβάνουν τις εξής υποκατηγορίες [15]:

1. Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (ενήλικες και παιδιά)
2. Κεντρική Υπνική Άπνοια
3. Σύνδρομο Υποαερισμού στον ύπνο
 - a. Σύνδρομο παχυσαρκίας υποαερισμού
 - b. Σύνδρομο συγγενούς κεντρικού κυψελιδικού υποαερισμού
 - c. Καθυστερημένης έναρξης κεντρικού υποαερισμού σχετιζόμενου με δυσλειτουργία υποθαλάμου
 - d. Ιδιοπαθής κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός
 - e. Υποαερισμός στον ύπνο οφειλόμενος στη χρήση ουσιών και φαρμάκων
 - f. Υποαερισμός στον ύπνο οφειλόμενος σε ιατρική διαταραχή
4. Διαταραχή υποξαιμίας στον ύπνο ($SpO_2 < 88\%$ για διάστημα $> 5\text{min}$ στο οποίο μπορεί να συμμετέχουν υποαερισμός, διαταραχές V/Q, χαμηλή PaO_2 , shunt ή συνδυασμός αυτών)
5. Μεμονωμένα συμπτώματα και φυσιολογικές παραλλαγές (ροχαλητό - αναστεναγμοί - βογγητό - καταθρενία)

Οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο είναι συχνές στον ενήλικο πληθυσμό και σχετίζονται με ποικίλες συννοσηρότητες.

Οι πιο συχνές διαταραχές αναπνοής στον ύπνο είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια, η κεντρική υπνική άπνοια και τα σύνδρομα υποαερισμού στον ύπνο [16]. Στο Δυτικό Κόσμο, η αυξανόμενη επίπτωση παχυσαρκίας σχετίζεται με πιο συχνές διαταραχές αναπνοής στον ύπνο. Το φαινόμενο αυτό αφορά τη στένωση του ανώτερου αεραγωγού με τη συγκέντρωση λίπους στον τράχηλο, η οποία συνοδεύεται από ροχαλητό έως πλήρη απόφραξη του αεραγωγού με σύγκλειση τοιχωμάτων και διακοπή ροής του αέρα [14]. Η πολυπνοσωματοκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο ύπνου θεωρείται gold standard για τη διάγνωση των διαταραχών

αναπνοής στον ύπνο, ενώ το φορητό καταγραφικό ύπνου αποτελεί εναλλακτική διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς χωρίς μείζονες συννοσηρότητες [21]. Η διάγνωση υπνικής άπνοιας εδραιώνεται με δείκτη απνοιών- υποπνοιών ανά ώρα ύπνου ≥ 5 συμβάματα σε συμπτωματικό ασθενή [18].

2.3 Αποφρακτική Υπνική Άπνοια

Η αποφρακτική υπνική άπνοια ορίζεται ως η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, συνοδευόμενη από χαμηλό κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, συχνές αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν ροχαλητό, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής, κακή ποιότητα ύπνου, κόπωση, μειωμένη νοητική λειτουργικότητα με συχνά ατυχήματα σε εργασία και οδήγηση λόγω της υπνηλίας. Επίσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν καρδιομεταβολικές διαταραχές όπως ανθεκτική υπέρταση, στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και άλλες πολλές συννοσηρότητες [18].

Επιδημιολογικά στοιχεία

Διάφορες μελέτες έχουν υπολογίσει ότι η επίπτωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στο γενικό πληθυσμό ηλικίας 30-60 ετών είναι 24% στους άντρες και 9% στις γυναίκες, ενώ πρόσφατη μελέτη αναδεικνύει πως 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι έχουν προσβληθεί από τη νόσο παγκοσμίως [18]. Η παχυσαρκία, η ηλικία και το φύλο αναγνωρίζονται ως οι πιο ισχυροί παράγοντες κινδύνου, ενώ επίσης ο τρόπος ζωής μπορεί να αποτελέσει ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (αλκοολισμός και κάπνισμα). Καθώς αυξάνει η ηλικία αυξάνει και η επίπτωση της υπνικής άπνοιας και οι άντρες προσβάλλονται με διπλάσια συχνότητα. Η προστατευτική επίδραση των ορμονών προγεστερόνη και οιστρογόνα καθιστούν τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε ευμενέστερη θέση, αλλά στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο η επίπτωση της υπνικής άπνοιας αυξάνει [18].

Παθοφυσιολογία – Φαινότυποι αποφρακτικής άπνοιας

Μέχρι σήμερα είναι γνωστό πως η απόφραξη του ανωτέρου αεραγωγού έχει να κάνει με την ευενδοτότητα των φαρυγγικών και οπισθογλωσσικών τοιχωμάτων, ενώ ο γενειογλωσσικός μυς θεωρείται ο πιο σημαντικός μυς που είναι υπεύθυνος για τη βατότητα του αεραγωγού [19]. Ο

κύριος αιτιολογικός παράγοντας της αποφρακτικής άπνοιας ήταν η παχυσαρκία. Στην εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής τα ξεχωριστά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά δίνουν χώρο στη στοχευμένη και επιτυχημένη θεραπεία. Με τα χρόνια επιβεβαιώνεται η πολυπλοκότητα της υπνικής άπνοιας με ανακάλυψη ποικίλων φαινοτύπων της νόσου, που είναι ανεξάρτητοι από το δείκτη μάζας σώματος. Έχει προταθεί το μοντέλο παθοφυσιολογίας ‘PALM’, που περιλαμβάνει τη φαρυγγική πίεση σύγκλεισης ($P_{critical} - P$), τη μειωμένη αναπνευστική ουδό αφύπνισης (Arousal threshold - A), το αυξημένο loop gain (L) και την απαντητικότητα των διαστολέων μυών του ανώτερου αεραγωγού (muscle responsiveness – M) [46]. Εξίσου ισχυροί παράγοντες κινδύνου για απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού είναι οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, το γήρας, καθώς συνοδεύεται με μειωμένο τόνο του γενειογλωσσικού μυός και η μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος των γυναικών με την ένδεια οιστρογόνων. Επίσης η άπνοια θέσεως (απόφραξη αεραγωγού στην ύπτια θέση) είναι ένα ακόμα παράδειγμα για συνδυασμό θεραπευτικών προσεγγίσεων [17].

Θεραπεία

Οι στόχοι της θεραπείας αφορούν τη βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών με αντίστοιχη βελτίωση ποιότητας ζωής, αποκατάσταση του ύπνου, μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, ομαλοποίηση του δείκτη απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο και αποκατάσταση της υποξυγοναιμίας [19]. Η εξατομικευμένη θεραπεία και η συζήτηση με τον ασθενή για την καλύτερη κατανόηση της πάθησης του είναι πυλώνες στην αντιμετώπιση. Η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι κομβικής σημασίας για την πρόγνωση.

Μηχάνημα θετικής πίεσης

Η θετική πίεση στον αεραγωγό (PAP) έχει αποδειχτεί η πιο αποτελεσματική θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και από το 1980 μέχρι σήμερα έχει εξελιχθεί τόσο με τα μηχανήματα που την παρέχουν όσο με και τις εφαρμοζόμενες μάσκες [19]. Η εξέλιξη στη θεραπεία PAP περιλαμβάνει διάφορα μοντέλα λειτουργίας μηχανημάτων, όπως συνεχόμενη θετική πίεση (CPAP), η μείωση της θετικής πίεσης στην εκπνοή για καλύτερη ανοχή από τον ασθενή (A-flex, Expiratory Relief Pressure), μηχανήματα αυτόματης ή διφασικής θετικής πίεσης (APAP, Bi-PAP). Το APAP μοντέλο επιτρέπει την τιτλοποίηση κατ’οίκον χωρίς ανάγκη τιτλοποίησης στο εργαστήριο ύπνου [17,18,19].

Υπάρχει μια σχέση ‘‘δοσοεξαρτώμενη’’ μεταξύ ωρών χρήσης μηχανήματος PAP και βελτίωση συμπτωμάτων με συστημένη την ελάχιστη χρήση 4 ωρών, τα περισσότερα βράδια κατά τη διάρκεια του ύπνου [18].

Θεραπεία θέσεως

Η άπνοια θέσεως περιλαμβάνει τα αποφρακτικά γεγονότα που συμβαίνουν κατά υπεροχή σε μια θέση ύπνου, κυρίως την ύπτια θέση (50% των ασθενών). Διάφορες τεχνικές έχουν δοκιμαστεί για να αποτρέψουν την ύπτια θέση ύπνου σε αυτή την υποκατηγορία ατόμων με πιο γνωστές τεχνικές το ‘‘μπαλάκι του τένις δεμένο στην πλάτη’’ και εξελιγμένες συσκευές που όντας εφαρμοσμένες στην πλάτη ή το λαιμό, δονούνται όταν ο ασθενής επιστρέφει σε ύπτια θέση. Αυτές οι τεχνικές δεν είναι τόσο αποτελεσματικές όσο η θεραπεία με PAP, ωστόσο συχνά είναι περισσότερο ανεκτές από τους ασθενείς [18].

Χειρουργικές Θεραπείες

Η χειρουργική προσέγγιση στην αποφρακτική υπνική άπνοια στοχεύει σε μια σειρά από ανατομικές δομές όπως μαλακή υπερώα, γλώσσα, αμυγδαλές, μύτη και θέση κάτω γνάθου. Συγκεκριμένα, η φαρυγγοπλαστική με αμυγδαλεκτομή έχει αποτελέσματα επιτυχίας 60-70% και μείωση έως και 50% του προεγχειρητικού δείκτη απνοιών υποπνοιών στον ύπνο. Μια άλλη χειρουργική τεχνική περιλαμβάνει την επανατοποθέτηση της άνω γνάθου σε πιο πρόσθια θέση (maxillomandibular advancement – MMA) για μεγιστοποίηση του διαθέσιμου χώρου και διεύρυνση του αυλού του αεραγωγού. Παρόλο που είναι πολύ επεμβατική τεχνική έχει ως 85% ποσοστό επιτυχίας. Επομένως, οι διαθέσιμες χειρουργικές τεχνικές έχουν αξία για εφαρμογή σε άτομα που το επιθυμούν και έχουν συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά [17,18,19].

Επιπρόσθετα, η εμφύτευση μηχανής – διεγέρτη του υπογλωσσίου νεύρου έχει αναδειχτεί αρκετά επιτυχής σε μια πολυκεντρική μελέτη κοόρτης, βελτιώνοντας σημαντικά το δείκτη απνοιών- υποπνοιών και το δείκτη αποφρακτικών διαταραχών σε συμπτωματικούς ασθενείς [19]. Ως δύσκολη και ακριβή τεχνική δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Στην Ελλάδα δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη

Η βαριατρική επέμβαση είναι αρκετά διαδεδομένη και πολύ αποτελεσματική τεχνική σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία. Έχει αποδειχτεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια βάρους τόσο περισσότερο μειώνεται ο δείκτης απνοιών υποπνοιών στον ύπνο, ωστόσο μπορεί να παραμείνει ενός βαθμού υπνικής άπνοιας μετεγχειρητικά [20].

Απώλεια Σωματικού Βάρους

Η απώλεια σωματικού βάρους πρέπει να συστήνεται σε όλους τους υπέρβαρους ασθενείς και να υπάρχει και συνεργασία με διατροφολόγους – διαιτολόγους, ενδοκρινολόγους, φυσικοθεραπευτές, γυμναστές όπου είναι διαθέσιμοι. Αποτελεί μέρος της ολιστικής θεραπευτικής προσέγγισης της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Είτε με φυσική απώλεια σωματικού βάρους είτε με βαριατρικό χειρουργείο είναι απαραίτητη η επανάληψη της μελέτης ύπνου για επανεκτίμηση και επαναξιολόγηση της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας [17,20].

Άλλες μέθοδοι

Τα ρινικά εξαρτήματα θετικής εκπνευστικής πίεσης (EPAP) είναι μικρές συσκευές που εφαρμόζονται στις ρινικές θαλάμες, όμοια με μαξιλαράκια, και δημιουργούν αντίσταση στην εκπνοή. Με αυτόν τον τρόπο προκύπτει αυξημένη ενδογενής EPAP που εμποδίζει τη σύγκλειση του ανώτερου αεραγωγού [17]. Είναι αρκετά αποτελεσματικά στη μείωση του δείκτη απνοιών υποπνοιών και στη διόρθωση υποξυγοναιμίας, χωρίς ωστόσο να φτάνουν τα ποσοστά επιτυχίας της CPAP.

Φαρμακευτικές αγωγές όπως SSRIs (μιρταζαπίνη, παροξετίνη), θεοφυλλίνη, αμινοφυλλίνη, ρινικά αποσυμφορητικά (ξυλομεταζολίνη, φλουτικαζόνη), φάρμακα για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αναστολέας καρβαμικής ανυδράσης (ακετοζολαμίδη), υπνωτικά (εξοπικλόνη) έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας. Παρόλο που κάποια είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα χρειάζονται πολλές περισσότερες μελέτες για να εδραιώσουν την κλινική τους χρήση με ασφάλεια [17].

2.4 Κεντρική Υπνική Άπνοια

Η κεντρική υπνική άπνοια είναι λιγότερο συχνή από την αποφρακτική και χαρακτηρίζεται από διακοπή ή μείωση ροής αέρα >90% από τον ανώτερο αεραγωγό κατά τον ύπνο με συνοδό απουσία κίνησης αναπνευστικών μυών [22]. Η παθοφυσιολογία είναι περίπλοκη και μπορεί να περιλαμβάνει καταστάσεις υπεραερισμού ή υποαερισμού. Στις περισσότερες περιπτώσεις

σχετίζεται με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, νευρολογική παθολογία ή και χρήση οπιοειδών φαρμάκων. Σε καρδιακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται συχνά με αναπνοή Cheyne-Stokes. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί η αιτιολογία κεντρικής υπνικής άπνοιας, καθώς η θεραπεία στηρίζεται στην αντιμετώπιση υποκείμενης παθολογίας [22].

Η θεραπεία εκλογής στην κεντρική υπνική άπνοια είναι η CPAP με αποδεδειγμένα οφέλη στην καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης. Σε αποτυχία της CPAP μπορεί να χρησιμοποιηθεί σερβοαναπνευστήρας, ένας “έξυπνος” αναπνευστήρας διαφασικής πίεσης που αναγνωρίζει τις φάσεις υπεραερισμού και υποαερισμού και τροποποιεί αναλόγως τη χορηγούμενη πίεση (Pressure Support), μιμούμενος τον κύκλο αναπνοής του ασθενούς.

Ωστόσο αυτή η επιλογή ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με Κλάσμα Εξώθησης >45%, καθώς σε αντίθετη περίπτωση έχει συνδεθεί με αυξημένη θνησιμότητα [17,22].

Μια άλλη εξειδικευμένη θεραπεία είναι η εμφύτευση συσκευής διέγερσης του φρενικού νεύρου, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης φάρμακα όπως η ακετοζολαμίδη. Η ακετοζολαμίδη, ούσα αναστολέας καρβονικής ανυδράσης, έχει φανεί πως μειώνει το δείκτη απνοιών – υποπνοιών στην κεντρική υπνική άπνοια με το μηχανισμό πρόκλησης μεταβολικής οξέωσης και διέγερσης της λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου [20]. Σε συγκεκριμένο δείγμα ανθρώπων με κεντρική υπνική άπνοια και καρδιακή ανεπάρκεια η νυχτερινή οξυγονοθεραπεία έχει φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματική ως δεύτερης γραμμής θεραπεία [20,22].

Κεφάλαιο 3^ο Υποαερισμός και σύνδρομα υποαερισμού

Ο υποαερισμός συμβαίνει όταν ο κυψελιδικός αερισμός ανεπαρκεί στο βαθμό που χρειάζεται να απομακρύνει το παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα (CO₂), οδηγώντας στην αύξηση της μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα (aPCO₂) στο αρτηριακό αίμα. Σε φυσιολογικά άτομα σε συνθήκες ηρεμίας η πίεση διοξειδίου του άνθρακα (aPCO₂) κυμαίνεται μεταξύ 35mmHg – 45 mmHg [23]. Σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας αναπνευστικών μυών, αλλαγής της μηχανικής του θωρακικού τοιχώματος και κεντρικής καταστολής του αναπνευστικού κέντρου, αυξάνεται η PCO₂ στο αρτηριακό αίμα σταδιακά και καταλήγει σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Ήδη από το 1980 έγινε η ανακάλυψη της θέσης - κλειδί του ύπνου στη διατήρηση φυσιολογικού κυψελιδικού αερισμού. Ο νυχτερινός υποαερισμός παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ημερήσιας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε διάφορες αναπνευστικές διαταραχές και νόσους [23]. Δόθηκε, λοιπόν, η ευκαιρία για πρόωπη αναγνώριση των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια εξετάζοντας τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες νυχτερινού κυψελιδικού υποαερισμού είναι: 1) η ελάττωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού συγκριτικά με την εγρήγορση, 2) η απουσία ερεθίσματος της εγρήγορσης, 3) οι αυξημένες αντιστάσεις των ανώτερων αεραγωγών λόγω υποτονίας των μεσοπλεύριων μυών και 4) η ελάττωση της αναπνευστικής ώσης λόγω μειωμένης απάντησης των χημειοποδοχέων στο υποξικό και υπερκαπνικό ερέθισμα [5]. Η παθολογία του νυχτερινού υποαερισμού, ωστόσο, εκδηλώνεται σε καταστάσεις που επιτείνουν τους προαναφερθέντες παράγοντες όπως είναι τα νευρομυικά νοσήματα που προσβάλλουν και το διάφραγμα, νοσήματα θωρακικού τοιχώματος που προκαλούν περιορισμό, νοσήματα πνεύμονα που επηρεάζουν τη μηχανική αναπνοής και τα σύνδρομα κεντρικού υποαερισμού.

3.1 Αναπνοή στον Ύπνο

Με την έναρξη του ύπνου μειώνεται το “σήμα” από το αναπνευστικό κέντρο προς το θωρακικό τοίχωμα και τους λείους μύες των ανώτερων αεραγωγών, ενώ η αντίσταση στους ανώτερους αεραγωγούς αυξάνει. Ως συνέπεια μια μικρή πτώση στον κατά λεπτό αερισμό

1015% συμβαίνει φυσιολογικά από την εγρήγορση μέχρι το NREM ύπνο οδηγώντας σε αύξηση της pCO_2 ως 7 mmHg και αντίστοιχη πτώση της PO_2 . Παράλληλα η απαντητικότητα του αναπνευστικού κέντρου σε υποξία και υπερκαπνία είναι μειωμένη συγκριτικά με την εγρήγορση [23].

Οι περισσότερες αξιοσημείωτες αλλαγές στην αναπνοή και τον αερισμό γίνονται στο REM ύπνο. Σε αυτό το στάδιο ύπνου, οι χημειουποδοχείς της υποξίας και υπερκαπνίας είναι ακόμα πιο νωθοί. Καταστέλλεται ο τόνος των περιφερικών μυών (και των μεσοπλεύριων), ενώ ο μόνος αναπνευστικός μυς που διατηρεί τη λειτουργικότητά του είναι το διάφραγμα, επομένως είναι υπεύθυνος για τον αερισμό. Κατά τη φασική περίοδο του σταδίου REM, η αναπνοή γίνεται άτακτη με μειωμένο αναπνεόμενο όγκο (Tidal Volume) και αυξημένη αναπνευστική συχνότητα. Στην τονική περίοδο του REM ύπνου η αναπνοή είναι πιο σταθερή [23].

Σύνδρομο Παχυσαρκίας - Υποαερισμού: Θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο

3.2 Σύνδρομο συγγενούς κεντρικού κυψελιδικού υποαερισμού

Το σύνδρομο συγγενούς κυψελιδικού υποαερισμού χαρακτηρίζεται από απουσία απάντησης στο υπερκαπνικό ερέθισμα με αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II και εμφανίζεται ήδη από τη γέννηση [25].

Αναφέρεται επίσης ως ‘‘ή κατάρα της Ondine’’. Ορίστηκε πρώτη φορά σε νεογέννητο το 1970 ως ‘‘κυψελιδικός υποαερισμός οφειλόμενος σε διαταραχή ελέγχου του αερισμού από το κεντρικό νευρικό σύστημα’’, ο οποίος δε μπορεί να εξηγηθεί από πνευμονικό, καρδιαγγειακό ή νευρομυϊκό νόσημα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αφορούν κεντρικό υποαερισμό λόγω μειωμένης ή απύσας ανταπόκρισης του αναπνευστικού κέντρου στην υπερκαπνία και την υποξία και σχετιζόμενες εκδηλώσεις δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως είναι η νόσος Hirschprung και όγκου νευρικού συστήματος. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας αυτού του συνδρόμου είναι το γονίδιο *PHOX2B* με τις μεταλλάξεις που υφίσταται. Πρόσφατα αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις σε επιπλέον δύο γονίδια, τα *MYO1H* και *LBX1*, οι οποίες ανευρέθηκαν σε οικογένειες με συγγενές σύνδρομο κεντρικού

κυψελιδικού υποαερισμού. Φαρμακευτική θεραπεία δεν υπάρχει και η αντιμετώπιση είναι υποστηρικτική με αναπνευστήρα εφ' όρου ζωής [25].

3.3 Καθυστερημένης έναρξης κεντρικός υποαερισμός σχετιζόμενος με δυσλειτουργία υποθαλάμου

Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία, συνήθως σε παιδιά, στα οποία δεν προϋπήρχε παθολογία στην αναπνοή στη νεογνική ηλικία. Έχει συσχετιστεί με όγκους του νευρικού συστήματος όπως γαγγλιονευροβλάστωμα και γαγγλιονευρίνωμα [26]. Είναι εξαιρετικά σπάνιο κλινικό σύνδρομο και περιλαμβάνει υπερφαγία με δραματική αύξηση του σωματικού βάρους, υπερυπνία, διαταραχές στη ρύθμιση της θερμοκρασίας σώματος, διαταραχές συναισθήματος και ενδοκρινοπάθειες [27].

Σύνδρομο ROHHAD (Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation): Θεωρείται αυτοάνοσο και παρανεοπλασματικό σύνδρομο, καθώς έχουν αναγνωρισθεί αυτοαντισώματα έναντι ZSCAN1 πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στον ορό των νοσούντων [27].

3.4 Ιδιοπαθής κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός

Κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός καθυστερημένης έναρξης χωρίς σαφή αιτιολογικό παράγοντα και χωρίς συνοδά συμπτώματα σχετιζόμενα με δυσλειτουργία υποθαλάμου. Κύρια συμπτώματα είναι ανεξήγητη άπνοια, κυάνωση, δυσκολία απογαλακτισμού από αναπνευστήρα μετά από αναισθησία (μετεγχειρητικά), αδυναμία αναπνευστικής ώσης μετά από έκθεση σε υπερκαπνία ή υποξαιμία (παρατεταμένη εκούσια αναστολή αναπνοής σε κολύμβηση) και ανεξήγητη πνευμονική καρδιά. Οι ασθενείς χρήζουν πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης και γενετικού ελέγχου για μεταλλάξεις γονιδίου PHOX2B [28].

3.5 Κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός οφειλόμενος σε ουσίες και φάρμακα

Τα υπνωτικά, αναισθητικά, οπιοειδή, μυοχαλαρωτικά φάρμακα και οι βενζοδιαζεπίνες σε μεγάλη συγκέντρωση δρουν κατασταλτικά στο αναπνευστικό κέντρο και έχουν αρνητική δράση στη λειτουργία του, οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση κεντρικού κυψελιδικού υποαερισμού [40].

3.6 Κυψελιδικός υποαερισμός οφειλόμενος σε ιατρικές διαταραχές

Για τα άτομα με παράλυση ή αδυναμία του διαφράγματος ή προυπάρχουσα διαταραχή του αναπνευστικού κέντρου, οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι δεδομένες και αναλύονται παρακάτω [26].

Νευρομυικά νοσήματα:

Στα νευρομυικά νοσήματα η αδυναμία των αναπνευστικών μυών οδηγεί σε χρόνια υποαερισμό, ασταθή αναπνοή και τελικά θάνατο. Η υπερκαπνία στην εγρήγορση είναι η πρώτη ένδειξη νοσήματος, ενώ άλλοι συνηγορητικοί παράγοντες είναι οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο και οι μειωμένοι αναπνεόμενοι όγκοι. Η αδυναμία τόσο εισπνευστικών όσο και εκπνευστικών μυών επηρεάζει την ικανότητα απόχρεμψης και εκκαθάρισης βρογχικού δέντρου από εκκρίσεις. Ο νυχτερινός υποαερισμός συμβαίνει αρχικά στο στάδιο REM με επακόλουθη υποξία και υπερκαπνία. Αυτές οι διαταραχές στα αέρια αίματος προκαλούν μικροαφυπνίσεις, ώστε να αποκατασταθεί η αναπνευστική διαταραχή και ο αερισμός. Οι συχνές αφυπνίσεις κατακερματίζουν τον ύπνο. Με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται η συγκέντρωση των διττανθρακικών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ως απάντηση στην αυξημένη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα και προκαλείται περαιτέρω καταστολή των χημειουποδοχέων και επιδείνωση υποαερισμού. Τελικώς, ο υποαερισμός είναι παρόν και στην εγρήγορση οδηγώντας τους ασθενείς σε τμήμα επειγόντων [23,24].

Περιοριστικά σύνδρομα:

Η ανωμαλία του θωρακικού τοιχώματος μπορεί να είναι ιδιοπαθής, να συμβεί ως συνέπεια νευρομυικού νοσήματος, νοσήματος συνδετικού ιστού ή να προκύψει από χειρουργείο ή τραυματισμό. Η πιο συχνή διαταραχή είναι η κυφосκωλίωση που συνοδεύεται από μειωμένους όγκους, περιοριστικό πρότυπο (μειωμένο TLC, VC, FRC), αυξημένες αντιστάσεις θωρακικού τοιχώματος και μειωμένη διατασιμότητα (Compliance). Μεταβολές στη μηχανική του

πνεύμονα, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του παρεγχύματος και χρόνιες ατελεκτασίες θέσεως είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για το μειωμένο πνευμονικό όγκο και τον περιορισμό. Κατά την εγρήγορση η ανώμαλη αρχιτεκτονική του θωρακικού τοιχώματος αλλάζει τη διανομή αερισμού αιμάτωσης και κατ' επέκταση αυξάνει το έργο της αναπνοής. Συνήθως το πρότυπο αναπνοής σε αυτή την περίπτωση αφορά μικρό αναπνεόμενο όγκο με αυξημένη συχνότητα αναπνοών. Αυτό το πρότυπο, ωστόσο, αυξάνει το νεκρό χώρο και μειώνει τον κυψελιδικό αερισμό [23,24].

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Οι διαταραχές που συμβαίνουν στη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι ποικίλες. Η βίαιη εκπνευστική ροή είναι μειωμένη και σχετίζεται με το στενωμένο αεραγωγό και την αστάθεια του. Επακόλουθα αυτής της μειωμένης ροής είναι η αύξηση τόσο του υπολειπόμενου όγκου πνεύμονα (RV) όσο και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC). Αυτή η υπερδιάταση αφήνει τους αναπνευστικούς μύες και κυρίως το διάφραγμα σε μειονεκτική θέση μηχανικά και αυξάνει το έργο αναπνοής. Η βλάβη που προκαλεί η ΧΑΠ τόσο στους αεραγωγούς όσο και στο παρέγχυμα οδηγεί σε διαταραχή αερισμού αιμάτωσης και υποξαιμία με ή χωρίς υπερκαπνία, μειώνοντας την παροχή του οξυγονωμένου αίματος στους αναπνευστικούς μύες. Οι ασθενείς με ΧΑΠ κατά τον ύπνο εμφανίζουν τα εξής πρότυπα αναπνοής: χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης αίματος κατά τη διάρκεια του ύπνου σε αυτούς που έχουν ήπια υποξυγοναιμία στην εγρήγορση, υποαερισμός τη νύχτα και υπνική άπνοια αλληλεπικαλυπτόμενη με ΧΑΠ. Άνθρωποι με συνύπαρξη υπνικής άπνοιας με ΧΑΠ τείνουν να είναι παχύσαρκοι, να έχουν πιο σοβαρή υποξαιμία και υπερκαπνία στην εγρήγορση, πιο σοβαρή υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου και πιο υψηλή πίεση στην πνευμονική αρτηρία [23,24].

Κεφάλαιο 4^ο Σύνδρομο Παχυσαρκίας - Υποαερισμού

4.1 Ιστορικά στοιχεία

Το 1956 οι Bickelmann et al. δημοσίευσαν μια κλινική περίπτωση κάνοντας αναφορά σε ένα χαρακτήρα του βιβλίου του Charles Dickens “The Posthumous Papers of the Pickwick Club” [29]. Η αναφορά είναι για ένα παχύσαρκο αγόρι, τον Joe, που είναι μονίμως υπνηλικός με αποτέλεσμα να κοιμάται συχνά κατά τη διάρκεια της καθημερινότητας του [30]. Έκαναν διάσημο τον όρο “Pickwickian syndrome” παρουσιάζοντας τη δική τους κλινική περίπτωση κυψελιδικού υποαερισμού, χρόνιας υποξαιμίας, πολυκυτταραιμίας και πνευμονικής υπέρτασης [29]. Ακολούθησαν αρκετές μελέτες που εξέτασαν την επιδημιολογία, τα κλινικά χαρακτηριστικά και την παθοφυσιολογία του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού. Το 1999, η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου όρισε τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου [31].

4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια νόσος που συνεισφέρει στην εμφάνιση άλλων χρονίων νόσων όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης κλπ. Η αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας σε παιδιά και ενήλικες και η επίδραση της στο αναπνευστικό σύστημα είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα που απασχολεί στο σήμερα και θα συνεχίσει να προβληματίζει στο μέλλον (Πίνακας 3) [2]. Παγκοσμίως, περίπου 1 στους 3 ενήλικες είναι υπέρβαροι (BMI>25) και περίπου 1 στους 10 ενήλικες είναι παχύσαρκοι [33].

Adults (aged 20 years and over)

	Men 2020	Men 2025	Men 2030	Men 2035
Number with obesity (millions)	347	439	553	690
Proportion of all men	14%	16%	19%	23%
	Women 2020	Women 2025	Women 2030	Women 2035
Number with obesity (millions)	466	568	693	842
Proportion of all women	18%	21%	24%	27%

Πίνακας 3: World Obesity Atlas 2023 [2]

Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου παχυσαρκίας – υποαερισμού είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με εκσεσημασμένη παχυσαρκία. Πολλαπλές μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου Παχυσαρκίας Υποαερισμού σε παχύσαρκους ασθενείς που επισκέπτονται ένα ιατρείο ύπνου, κυμαίνεται μεταξύ 8 και 20% [33]. Η επίπτωση του συνδρόμου είναι ίδια τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες.

Η επίπτωση του Συνδρόμου Παχυσαρκίας Υποαερισμού ποικίλει στις υπάρχουσες μελέτες, κυρίως λόγω διαφορών στα κλινικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων ή διαφορών στη διαδικασία διάγνωσης και ορισμού της νόσου. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη αναφορά από το αμερικανικό CDC (Centers of Disease Control) υπολογίστηκε πως 7,6% του αμερικανικού πληθυσμού πάσχει από νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Με την εκτίμηση ότι κάποιοι από αυτούς έχουν ενός βαθμού αποφρακτική άπνοια ($AHI > 5 /h$) και ότι το 10% των ανθρώπων με σοβαρή παχυσαρκία και αποφρακτική υπνική άπνοια έχουν ΣΠΥ, η επίπτωση του ΣΠΥ εκτιμάται στο 0,4% (1 στους 260 ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες). Η επίπτωση του ΣΠΥ μπορεί ωστόσο να υπερεκτιμάται σε χώρες με μικρότερη επίπτωση παχυσαρκίας [33].

4.3 Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση

Το σύνδρομο Παχυσαρκίας - Υποαερισμού συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένη κατάσταση όταν ο ασθενής χρειάζεται να νοσηλευτεί με οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος χρόνιας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Εναλλακτικά, η διάγνωση μπορεί να τεθεί σε ιατρείο ύπνου, όταν ένας παχύσαρκος ασθενής αναζητά ειδική βοήθεια λόγω συμπτωμάτων αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο [34]. Η καθυστέρηση στη διάγνωση είναι συχνή με αποτέλεσμα οι ασθενείς με ΣΠΥ να διαγιγνώσκονται τελικά κατά την διάρκεια νοσηλείας, έχοντας ως τότε κακό βιοτικό επίπεδο. Επειδή, σε ένα ιατρείο ύπνου η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος δεν είναι εξέταση ρουτίνας (εκτός αν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις), η διάγνωση μπορεί να παραγκωνιστεί [34].

Το Σύνδρομο Παχυσαρκίας-Υποαερισμού (ΣΠΥ) χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), υπερκαπνία ($pCO_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) στην εγρήγορση και διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες κυψελιδικού υποαερισμού [32]. Οι ασθενείς με ΣΠΥ εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές κορεσμού αιμοσφαιρίνης τόσο κατά τη διάρκεια της μέρας όσο και κατά τον ύπνο τους όπου $SPO_2 < 90\%$ για μεγαλύτερη διάρκεια. Τείνουν επίσης

να έχουν μεγαλύτερο βαθμό παχυσαρκίας ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$), πιο σοβαρό αποφρακτικό απνοϊκό σύνδρομο ($AHI > 30 \text{ events/h}$) και να είναι πιο υπνηλικοί από τους αντίστοιχους παχύσαρκους ασθενείς που πάσχουν μόνο από αποφρακτική υπνική άπνοια. Επιπλέον, πιο συχνά εμφανίζουν δύσπνοια, περιφερικά οιδήματα, πνευμονική υπέρταση και σημεία πνευμονικής καρδιάς (cor pulmonale) [32,34] (Πίνακας 4 –Table 1).

TABLE 1 Clinical features of patients with obesity hypoventilation syndrome based on an aggregated sample of 757 patients from 15 studies

Clinical features	Mean (range)
Age years	52 [42–61]
Male %	60 [49–90]
Body mass index $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	44 [35–56]
Neck circumference cm	46.5 [45–47]
pH	7.38 [7.34–7.40]
Arterial P_{CO_2} mmHg	53 [47–61]
Arterial P_{O_2} mmHg	56 [46–74]
Serum bicarbonate $\text{mEq}\cdot\text{L}^{-1}$	32 [31–33]
Haemoglobin $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	15
Apnoea–hypopnoea index	66 [20–100]
S_{pO_2} nadir during sleep %	65 [59–76]
Per cent sleep time $S_{\text{pO}_2} < 90\%$	50 [46–56]
FVC % predicted	68 [57–102]
FEV ₁ % predicted	64 [53–92]
FEV ₁ /FVC	0.77 [0.74–0.88]
Medical Research Council Dyspnoea class 3 or 4 %	69
Epworth sleepiness scale score	14 [12–16]

P_{CO₂}: carbon dioxide tension; P_{O₂}: oxygen tension; S_{pO₂}: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s. Reproduced from [1] with permission from the publisher.

Πίνακας 4: Κλινικά χαρακτηριστικά 757 ασθενών με ΣΠΥ, δεδομένα από 15 μελέτες [33]

Οι ασθενείς με ΣΠΥ έχουν μεγαλύτερο καρδιομεταβολικό κίνδυνο και θνησιμότητα σε σύγκριση με τους παχύσαρκους ασθενείς με Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών στον ύπνο (ΣΑΥΥ) [36].

Τα πιο χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία για τη διάγνωση του ΣΠΥ είναι η απλή οξυμετρία και η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος [35]. Με αυτά τα μέσα αυξάνεται η ευαισθησία και η πιθανότητα να τεθεί η διάγνωση της νόσου ήδη από πρώιμο στάδιο.

Η σταδιοποίηση της νόσου έχει ως εξής [35,38]:

-Στάδιο 0 περιλαμβάνει μόνο αποφρακτική άπνοια στον ύπνο,

-Στάδιο 1: κυψελιδικός υποαερισμός στον ύπνο σχετιζόμενος με την παχυσαρκία με φυσιολογική τιμή HCO_3^- στον ορό ($<27\text{mmol/l}$)

-Στάδιο 2: κυψελιδικός υποαερισμός στον ύπνο σχετιζόμενος με την παχυσαρκία με αυξημένη τιμή HCO_3^- στον ορό ($\geq 27\text{mmol/l}$)

-Στάδιο 3: Σύνδρομο Παχυσαρκίας Υποαερισμού

-Στάδιο 4: Σύνδρομο Παχυσαρκίας Υποαερισμού με καρδιομεταβολικές επιπλοκές

Οι πιο πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στην αναγνώριση του ΣΠΥ σε πρώιμο στάδιο (1 και 2) με σκοπό τη βελτίωση ποιότητας ζωής των ασθενών και τη μείωση των δαπανών υγείας. Η μέτρηση PCO_2 κατά τη διάρκεια του ύπνου με τη διαδερμική μέθοδο δε χρησιμοποιείται ευρέως σε ενήλικες στις κλινικές ύπνου. Παρ' όλα αυτά έχει μεγάλη αξία στην ανίχνευση κυψελιδικού υποαερισμού κατά το στάδιο REM του ύπνου στους παχύσαρκους ασθενείς, δηλαδή το στάδιο 1 του ΣΠΥ. Ακόμα δεν είναι σαφές το κλινικό όφελος για αυτό δεν είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη η συγκεκριμένη τεχνική στις τυχαιοποιημένες μελέτες [38].

4.4 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί του Συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού

Υπάρχουν τρεις βασικοί μηχανισμοί που συνεισφέρουν στην παθοφυσιολογία του ΣΠΥ: 1) αλλαγές που επιφέρει η παχυσαρκία στο αναπνευστικό σύστημα, 2) αλλαγές που επιφέρει στο αναπνευστικό κέντρο, 3) διαταραχές αναπνοής στον ύπνο [33]. Η αναγνώριση του κύριου μηχανισμού ή του συνδυασμού αυτών είναι σημαντική για να προβλεφθεί και η ανταπόκριση των ασθενών στα μηχανήματα θετικής πίεσης (Positive Airway Pressure –PAP) [33].

Αλλαγές που επιφέρει η παχυσαρκία στο αναπνευστικό σύστημα

Η υπερβολική συγκέντρωση λιπώδους ιστού στο κοιλιακό και θωρακικό τοίχωμα μειώνει τον όγκο του πνεύμονα και τη λειτουργική ζωτική χωρητικότητα με σημαντική μείωση στον εκπνεόμενο υπολειπόμενο όγκο. Η εναπόθεση του λίπους επιδρά μηχανικά στο αναπνευστικό σύστημα καθώς περιορίζει την κίνηση του διαφράγματος, μειώνει τη διατασιμότητα του πνεύμονα και αυξάνει την αντίσταση των αεραγωγών. Λόγω πρόωμης σύγκλεισης μικρών αεραγωγών παγιδεύεται αέρας οδηγώντας σε ενδογενή θετική τελοεκπνευστική πίεση και ανάπτυξη ατελεκτασιών των κάτω λοβών με διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης. Επομένως, οι

ασθενείς με ΣΠΥ έχουν αυξημένο έργο αναπνοής ως αποτέλεσμα αυξημένης διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου και κινητοποίησης των αναπνευστικών μυών. [33,34].

Αλλαγές που επιφέρει η παχυσαρκία στο αναπνευστικό κέντρο

Δεδομένου του προαναφερόμενου αυξημένου έργου αναπνοής, οι παχύσαρκοι ασθενείς καταβάλουν μεγάλη προσπάθεια για να παραμείνουν νορμοκαπνικοί. Αν αυτό το αυξημένο drive δε μπορέσει να διατηρηθεί τότε προκύπτει υποαερισμός στον ύπνο σε REM στάδιο. Όπως γνωρίζουμε κατά τη διάρκεια του σταδίου REM υπάρχει μυϊκή ατονία με μοναδικό κινούμενο μυ το διάφραγμα. Στους ασθενείς με ΣΠΥ το διάφραγμα είναι σε μειονεκτική θέση, όπως ήδη συζητήθηκε, και οδηγεί σε κυψελιδικό υποαερισμό. Αυτή η καταστολή του αναπνευστικού κέντρου γίνεται αρχικά στο στάδιο REM και στη συνέχεια επηρεάζει δευτερογενώς το αναπνευστικό κέντρο οδηγώντας σε πρωινή υπερκαπνία και σύνδρομο παχυσαρκίας υποαερισμού. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στον κεντρικό υποαερισμό παίζει και ο άξονας της λεπτίνης. Η λεπτίνη λειτουργεί ως ισχυρός ενεργοποιητής του αναπνευστικού κέντρου, επομένως η αντίσταση στη λεπτίνη στους ασθενείς με ΣΠΥ οδηγεί σε αποδιοργάνωση του αναπνευστικού κέντρου [33,35].

Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

Το σύνδρομο απνοιών υποπνοιών στον ύπνο εμφανίζεται στο 90% των ασθενών με ΣΠΥ. Αυτό εξηγείται με τις συνέπειες της παχυσαρκίας και τις αλλαγές που επιφέρει στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος ιδίως στην ύπτια θέση. Η συσσώρευση λίπους γύρω από τον τράχηλο προκαλεί μείωση του αυλού του αεραγωγού και ευοδώνει τη σύγκλειση αυτού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι ασθενείς με ΣΠΥ που πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια εμφανίζουν μεγάλης διάρκειας άπνοιες και υπόπνοιες χωρίς υποαερισμό στο REM ύπνο [33,35].

4.5 Θεραπεία Συνδρόμου Παχυσαρκίας - Υποαερισμού

Η βασική θεραπεία του Συνδρόμου Παχυσαρκίας - Υποαερισμού έχει να κάνει με τη χορήγηση θετικής πίεσης με διάφορα μοτίβα (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP ή Bi-level

Positive Airway Pressure- BiPAP) [33,36]. Η CPAP χορηγεί συνεχόμενη θετική πίεση εξασφαλίζοντας την αποφυγή απόφραξης ανώτερου αεραγωγού, την ολική (άπνοια) ή μερική (υπόπνοια), χωρίς όμως να προσδίδει επιπλέον αναπνευστική υποστήριξη. Επίσης, επιτρέπει την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα κατά τη διάρκεια των παρατεταμένων αποφρακτικών επεισοδίων. Δεν υπάρχει σαφής υπεροχή του ενός μηχανήματος έναντι του άλλου και η υπεροχή του καθενός έχει να κάνει με την επικρατούσα αναπνευστική διαταραχή του ύπνου (αποφρακτική άπνοια ή κεντρικός υποαερισμός). Και τα δύο μοντέλα θετικής πίεσης διορθώνουν την υποξαιμία, τα αποφρακτικά επεισόδια στον ύπνο και την υπερκαπνία [33,36].

Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν αποδείξει τις θετικές επιδράσεις του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού τόσο στην ανταλλαγή αερίων όσο και στην ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό (MEMA) έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης από αυτούς που δε συμμορφώνονται με τη θεραπεία, ενώ επίσης έχει παρατηρηθεί μείωση στην ανάγκη νοσηλείας σε ασθενείς με ΣΠΥ και MEMA κατ'οίκον σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν MEMA [33]. Επιπλέον, είναι γνωστό πως τα άτομα με ΣΠΥ αναπτύσσουν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση. Μια δευτερογενής ανάλυση της μελέτης Pickwick έδειξε πως σε ασθενείς με ΣΠΥ και σοβαρό ΣΑΥΥ, μετά από 2 μήνες συμμόρφωσης με MEMA είχαν μειωμένη τιμή συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία σε υπερηχογραφική μελέτη (ειδικά σε αυτούς που είχαν γνωστή πνευμονική υπέρταση) [33].

Η CPAP είναι η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για την αποφρακτική υπνική άπνοια. Το 90% των ασθενών με ΣΠΥ έχουν συνοδό αποφρακτική υπνική άπνοια και μάλιστα κάποιοι αρκετά σοβαρού βαθμού [35]. Στη μελέτη Pickwick έγινε σύγκριση της χρήσης CPAP για 2 μήνες έναντι της αλλαγής τρόπου ζωής [37]. Η χρήση CPAP βελτίωσε σημαντικά τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο όπως αυτές καταγράφονται μέσω των παραμέτρων στη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενώ βελτιώθηκε η υπερκαπνία στην εγρήγορση μόνο με την καλή συμμόρφωση [38]. Επιπλέον, σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης 20 ασθενών με ΣΠΥ σημειώθηκε σημαντική μείωση στις νοσηλείες και στην ανάγκη χρήσης ιατρικών υπηρεσιών στα δύο χρόνια χρήσης CPAP ή BiPAP σε σχέση με την πενταετία προ της έναρξης της θεραπείας [33].

Πλέον έχουν εξελιχθεί τα μηχανήματα θετικής πίεσης σε τέτοιο βαθμό, ώστε να αναπτύσσουν αλγορίθμους για να προσαρμόσουν τη χορηγούμενη εισπνευστική πίεση για να επιτύχουν τον αναπνεόμενο όγκο με βάση το ιδανικό βάρος σώματος του ασθενούς (Volume Assured

Pressure Support). Αυτά τα έξυπνα μοντέλα χρησιμοποιούνται για να πετύχουν την καλύτερη συμμόρφωση στον αναπνευστήρα και την εύκολη τιτλοποίηση με τις κατάλληλες συνθήκες πιέσεων [33].

Συμπερασματικά, η διαχείριση των ασθενών με ΣΠΥ εξαρτάται άμεσα από τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, το φαινότυπό τους, ώστε να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία θετικής πίεσης (Πίνακας 5 – Figure 3). Οι ασθενείς με ΣΠΥ που έχουν κυρίως κεντρικό υποαερισμό με ήπιο ή μέτριο σύνδρομο απνοιών υποπνοιών στον ύπνο χρήζουν θεραπεία με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (Bi-PAP). Αντιθέτως, στους ασθενείς με ΣΠΥ που παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια, η πρώτη επιλογή θεραπείας είναι η CPAP. Είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών το πρώτο 3μηνο για έλεγχο πιθανής θεραπευτικής αποτυχίας με CPAP, δηλαδή εμμένουσα διαταραχή ανταλλαγής αερίων με εμμένουσα υπερκαπνία, συνεχιζόμενες νοσηλείες με οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια κλπ. Σε αυτή την περίπτωση είναι θεμιτή η αλλαγή της θεραπείας σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό [33].

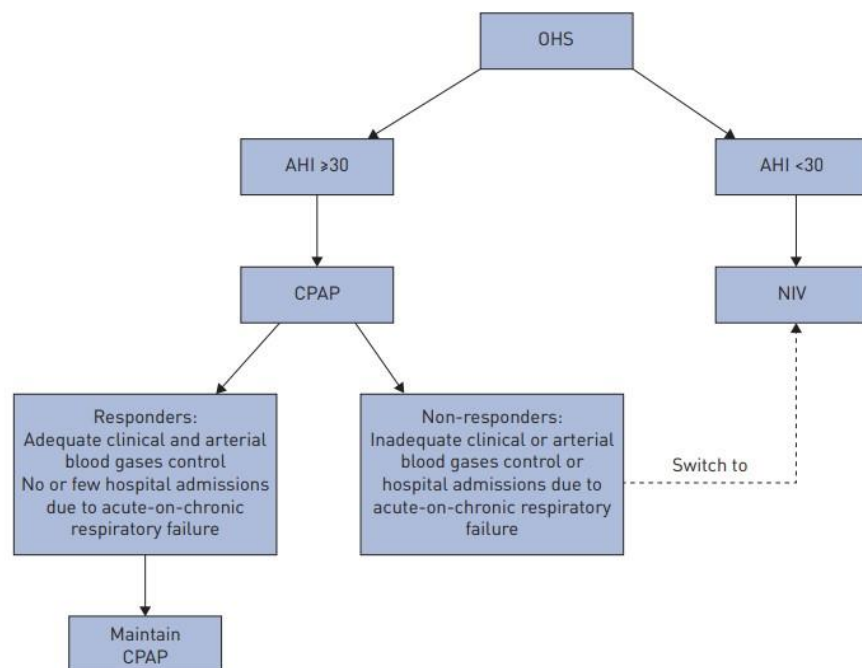


FIGURE 3 Obesity hypoventilation syndrome [OHS] management strategy. Continuous positive airway pressure (CPAP) could be first-line treatment for OHS patients with concomitant severe obstructive sleep apnoea [OSA]. Noninvasive ventilation (NIV) should be considered as first-line therapy for OHS patients with no OSA or milder forms of OSA. If patients initially treated with CPAP have no favourable response to therapy despite objectively documented high levels of adherence to CPAP, they should be changed to NIV therapy. AHI: apnoea-hypopnoea index.

Πίνακας 5: Στρατηγική αντιμετώπισης ΣΠΥ [33].

Άλλου είδους θεραπείες

Το μεγαλύτερο στοίχημα στο σύνδρομο Παχυσαρκίας - Υποαερισμού είναι η προσπάθεια να πεισθεί ο ασθενής να αλλάξει τρόπο ζωής και να υιοθετήσει υγιείς συνήθειες. Η απώλεια σωματικού βάρους είναι πυλώνας της θεραπείας και η συνεργασία με διαιτολόγο – διατροφολόγο και η ένταξη σε πρόγραμμα άσκησης είναι επιτακτική [34]. Συχνά οι ασθενείς καταφεύγουν σε βαριατρικά χειρουργεία, μια λύση αρκετά αποτελεσματική για τη νοσογόνο παχυσαρκία και τις επιπλοκές της. Με την έναρξη θεραπείας με θετική πίεση μειώνεται ο περιεγχειρητικός κίνδυνος [3]. Σε μια μεταανάλυση που περιλαμβάνει 12 μελέτες με 342 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη πριν και μετά το βαριατρικό χειρουργείο και την εκσεσημασμένη απώλεια σωματικού βάρους, σημειώθηκε 71% μείωση του AHI [3]. Το 38% των ασθενών είχαν πλήρη ίαση με $AHI \leq 5$. Αντιθέτως το 62% των ασθενών είχαν υπολειπόμενο AHI περίπου 16 συμβάματα ανά ώρα. Επιπλέον είναι γνωστό ότι 6-8 χρόνια μετά το χειρουργείο κάποιοι ασθενείς ανακτούν το 7% του σωματικού βάρους που έχασαν με συνέπεια εκ νέου αερομετρική επιδείνωση, στα πλαίσια επανεμφάνισης διαταραχών αναπνοής στον ύπνο [3]. Το βαριατρικό χειρουργείο ωστόσο, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο και περιεγχειρητική θνησιμότητα 0,5-1,5% με ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου το αυξημένο σωματικό βάρος προεγχειρητικά, την αρτηριακή υπέρταση, την πνευμονική εμβολή και τη διαφυγή από τις αναστομώσεις. Η PAP θεραπεία, λοιπόν, προτιμάται προς αποφυγή αυτών των κινδύνων, ειδάλλως πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα μετεγχειρητικά για αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας μετά τη διασωλήνωση [3].

Η τραχειοστομία ήταν η πρώτη θεραπεία που περιγράφηκε για το Σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού και σήμερα αποτελεί επιλογή για τους ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν τη θεραπεία PAP και έχουν εμμένουσα υπερκαπνία με σημεία και συμπτώματα πνευμονικής καρδιάς [3]. Είναι απαραίτητη μια πολυπνογραφία με ανοικτή την τραχειοστομία για να διαπιστωθεί αν χρειάζεται νυχτερινός μηχανικός αερισμός επί επιμονής απνοιών.

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη βιβλιογραφία για το ρόλο των ενεργοποιητών του αναπνευστικού κέντρου, όπως είναι η μεθοξυπρογεστερόνη και η ακετοζολαμίδα, τα οποία αυξάνουν τον αερισμό σε ανθρώπους με ΣΠΥ που δε μπορούν να ανεχτούν μηχανήματα θετικών πιέσεων [39]. Η ακετοζολαμίδα όντας αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, μειώνει τη

συγκέντρωση των διττανθρακικών στο αίμα οδηγώντας σε μεταβολική οξέωση. Η μεθοξυπρογεστερόνη διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο μέσω της δράσης της στον υποθάλαμο και συγκεκριμένα μέσω της σύνδεσής της σε οιστρογονοεξαρτώμενο υποδοχέα προγεστερόνης [3]. Με τη χορήγηση, ωστόσο, τέτοιων μέσων και τη διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, ο ανώτερος αεραγωγός εκτίθεται σε απότομα αρνητική ενδοθωρακική πίεση (λόγω του αντιδραστικού υπεραερισμού) οδηγώντας τελικώς στην απόφραξη του, επιδεινώνοντας το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο [3,39,41]. Δεδομένων, λοιπόν, των κινδύνων που ελλοχεύουν με τη χρήση αυτών των φαρμάκων συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ασθενών που τα λαμβάνουν σε ειδικά κέντρα [3,39,41].

Η μεμονωμένη οξυγονοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΣΠΥ, καθώς αποδεδειγμένα επιδεινώνει τον υποαερισμό και κατ' επέκταση την υπερκαπνία [39].

4.6 Αντιμετώπιση οξείας παρόξυνσης Συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού

Οι ασθενείς με ΣΠΥ που δε λαμβάνουν θεραπεία έχουν σημαντικό κίνδυνο θνητότητας και σε οξείες παροξύνσεις χρήζουν πολυήμερης νοσηλείας, συχνά και σε μονάδα εντατικής θεραπείας, όντας σε βαριά κλινική κατάσταση. Όταν εκτιμάται ένας τέτοιος ασθενής στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, πρέπει να διερευνηθεί η υποκείμενη αιτία επιδείνωσης, όπως είναι η πνευμονία ή η καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή η υποκείμενη παθολογία πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα και παράλληλα ο ασθενής να υποστηριχτεί με Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό. Ο MEMA πρέπει να εφαρμοστεί εντός 24ώρου από την άφιξη στο νοσοκομείο και σε αποτυχία αυτού ακολουθεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Σταδιακά, εφόσον ο ασθενής σταθεροποιείται κατά τη νοσηλεία του και βελτιώνεται η υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, γίνεται προσπάθεια απόσυρσης του MEMA. Ανάλογα με την κλινική σταθερότητα του ασθενούς, τη συμμόρφωση με τη θεραπεία και το βαθμό εμμένουσας αναπνευστικής ανεπάρκειας, θα αποφασιστεί αν θα λάβει εξιτήριο με MEMA κατ' οίκον ή θα επανεκτιμηθεί στο ιατρείο μελέτης ύπνου σε δεύτερο χρόνο [33].

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 1: Μεθοδολογία και Σχεδιασμός της Μελέτης

1.1 Εισαγωγή

Όπως προαναφέρθηκε, η διάγνωση του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού γίνεται συνήθως κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών που προσέρχονται στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με σοβαρή οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Η διάγνωση του συνδρόμου σε σταθερή κλινική κατάσταση στο ιατρείο ύπνου, δηλαδή σε πρώιμο στάδιο (στάδιο I,II) θα μπορούσε να προλάβει μια ενδεχομένως επικίνδυνη νοσηλεία των ασθενών αυτών.

Σκοποί της παρούσας μελέτης είναι: 1) ο προσδιορισμός της επίπτωσης του ΣΠΥ στους παχύσαρκους ασθενείς που επισκέπτονται το Εργαστήριο, Κέντρο Διαταραχών Ύπνου (Ε.Κε.Δ.Υ) του ΓΝΑ ‘‘ο Ευαγγελισμός’’ και 2) η ανίχνευση της δυνατότητας πρώιμης αναγνώρισης του ΣΠΥ στους ασθενείς αυτούς με βάση τα εργαστηριακά ή/και κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Υπόθεση: Υποθέτουμε ότι η επίπτωση του ΣΠΥ στους παχύσαρκους Έλληνες ασθενείς που επισκέπτονται το ιατρείο ύπνου θα είναι παρόμοια με αυτή που έχει περιγραφεί σε μελέτες από άλλες χώρες και 2) η παρουσία ΣΠΥ στους ασθενείς αυτούς θα μπορούσε να προβλεφθεί από τις συννοσηρότητές τους, τα συμπτώματα κατά τον ύπνο και την εγρήγορση και τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου αυτών (με φορητό καταγραφικό ή με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη).

1.2 Σχεδιασμός μελέτης και συμμετέχοντες

Πρόκειται για μια πιλοτική αναδρομική μελέτη παρατήρησης παχύσαρκων ασθενών ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) που προσήλθαν στο Εργαστήριο-Κέντρο Διαταραχών Ύπνου του ΓΝΑ ‘‘ο Ευαγγελισμός’’, λόγω συμπτωμάτων που σχετίζονται με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο ή κατόπιν παραπομπής από θεράποντα ιατρό. Η περίοδος μελέτης ήταν από το Μάιο του 2023 μέχρι τον Ιανουάριο μήνα του 2024 (με εξαίρεση το μήνα Αύγουστο λόγω θερινής αναστολής λειτουργίας του ιατρείου). Σημειώνεται ότι σε όλους τους ασθενείς, κατά την πρώτη επίσκεψη, καταγράφονται τα δημογραφικά στοιχεία, το ατομικό τους αναμνηστικό, τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο και η υπνηλία και που εκτιμάται με την Κλίμακα Υπνηλίας Epworth.

Η συνήθης διαδικασία που ακολουθείται στο ιατρείο ύπνου είναι η αιμοληψία αρτηριακού αίματος για ανάλυση αερίων στους ασθενείς που έχουν νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ή υποξυγοναιμία ($SPO_2 \leq 95\%$) ανεξαρτήτως BMI. Η διάγνωση και η σταδιοποίηση του ΣΠΥ έγινε με τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω (κεφάλαιο 4, υποκεφάλαιο 3).

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη είναι α) η παχυσαρκία ($BMI \geq 30\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$) που συνοδεύεται με υποξυγοναιμία ($SPO_2 \leq 95\%$) και β) η νοσογόνος παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι η προηγούμενη διάγνωση ΣΠΥ, η χρόνια θεραπεία με CPAP/BiPAP.

Καταγράφηκαν δεδομένα που αφορούσαν:

A. ηλικία, σωματομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, BMI), έξεις (κάπνισμα αλκοόλ), ατομικό αναμνηστικό, συμπτωματολογία προσέλευσης όπως την αναφέρει ο ασθενής, συμπτωματολογία όπως την ρωτάει ο ιατρός κατά τη λήψη του ιστορικού: σχετική με διαταραχές ύπνου γενικά, με αποφρακτική υπνική άπνοια ειδικά (ημερήσια συμπτώματα, υπνηλία στην εγρήγορση με βάση την Κλίμακα Υπνηλίας Epworth, νυχτερινά συμπτώματα)

B. από τη μελέτη ύπνου: αν έγινε πλήρης πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ή χρησιμοποιήθηκε φορητό καταγραφικό, ο δείκτης απνοιών – υποπνοιών ανά ώρα καταγραφής ύπνου, συνολικός αριθμός απνοιών – υποπνοιών, δείκτης αποκορεσμών $\geq 3\%$, μέσος αρτηριακός κορεσμός αιμοσφαιρίνης στην κατάκλιση, χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης λόγω απνοιών, καρδιακή συχνότητα (ελάχιστη – μέγιστη).

Για το σκοπό της μελέτης οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες: οι ασθενείς με Σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού και οι ασθενείς που δεν έχουν το Σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού.

Για την στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το SPSS Statistics 23.

Στατιστική ανάλυση:

Ο έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με το **Kolmogorov-Smirnov**, έλεγχο καλής προσαρμογής. Οι μεταβλητές που έχουν κανονική κατανομή (BMI, PO_2) παρουσιάζονται σαν μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($\text{mean} \pm \text{SD}$) και οι υπόλοιπες που δεν έχουν κανονική κατανομή σαν διάμεσος τιμή 25th-75th (median 25th-75th).

Για την σύγκριση των μη κανονικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το **Man-Whitney U Test**. Για την σύγκριση των κατηγορικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το **Chi - Square Test**.

Κεφάλαιο 2: Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια των 8 μηνών Μάιος 2023 – Ιανουάριος 2024 (με εξαίρεση το μήνα Αύγουστο λόγω θερινής αναστολής λειτουργίας του ιατρείου) εντάχθηκαν στη μελέτη σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια 124 ασθενείς.

Οι παχύσαρκοι ασθενείς που εμφάνιζαν υπερκαπνία ($PCO_2 \geq 45$ mmHg) ή αυξημένη τιμή διττανθρακικών ($HCO_3 \geq 27$ mmol/l) ήταν 24 και πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού. Από τη μελέτη των ιστορικών τους επιβεβαιώθηκε ότι δε συντρέχει εναλλακτικός λόγος υποαερισμού, όπως είναι η σοβαρού βαθμού χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, οι διαταραχές θωρακικού τοιχώματος, νευρομυικά νοσήματα κοκ.

Επομένως, η επίπτωση του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού στους παχύσαρκους ασθενείς με διαταραχές ύπνου και υποξυγοναιμία ή σοβαρή παχυσαρκία, που επισκέφτηκαν το ιατρείο ύπνου του ΓΝΑ Ευαγγελισμός υπολογίστηκε στο **19%**.

Αιτία προσέλευσης στο ιατρείο

Οι ασθενείς με ΣΠΥ προσήλθαν στο ιατρείο ύπνου λόγω συμπτωμάτων σε ποσοστό 45,8%, ενώ το υπόλοιπο 54,2% παραπέμφθηκε από ιατρό (Πίνακας 1). Οι παραπομπές από ιατρό προέρχονταν κυρίως από πνευμονολόγο σε ποσοστό 46,2%. Ένα ποσοστό 23% παραπέμφθηκε από καρδιολόγο και το 15,4% παραπέμφθηκε από αναισθησιολόγο στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου και συγκεκριμένα με σκοπό να υποβληθούν σε βαριατρικό χειρουργείο. Ένας ασθενής παραπέμφθηκε από τον ψυχίατρο του λόγω αναφοράς έντονα κατακερματισμένου ύπνου και επίτασης καταθλιπτικού συναισθήματος, ενώ άλλος ένας παραπέμφθηκε από ενδοκρινολόγο λόγω έντονης ημερήσιας κόπωσης και ανήσυχου ύπνου (Πίνακας 2). Ομοίως, οι περισσότεροι ασθενείς (51,6%) από τον πληθυσμό χωρίς ΣΠΥ προσήλθαν στο ιατρείο μετά από ιατρική παραπομπή και το υπόλοιπο 48,4% λόγω συμπτωματολογίας (Πίνακας 1). Στους ασθενείς που δεν είχαν ΣΠΥ, οι παραπομπές από ιατρό αφορούσαν κυρίως πνευμονολόγο (17,9%) και αναισθησιολόγο (10,5%) στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου. Ακολούθως, διάφορες ιατρικές ειδικότητες τους προέτρεψαν να

εξεταστούν στο ιατρείο ύπνου όπως ήταν οι ενδοκρινολόγοι, γενικοί ιατροί, ωτορινολαρυγγολόγοι, καρδιολόγοι κ.α (Πίνακας 2).

Πίνακας 1: Αιτία προσέλευσης στο ιατρείο ύπνου.

Αιτία προσέλευσης	OHS	Non-OHS
Παραπομπή από Ιατρό	13 (54,2 %)	49 (51,6 %)
Συμπτώματα	11 (45,8 %)	46 (48,4 %)
Σύνολο	24 (100 %)	95 (100 %)

Πίνακας 2: Παραπομπή από ιατρό στο ιατρείο ύπνου: Ειδικότητα παραπέμποντα ιατρού. Περιγραφικά στοιχεία στους δύο πληθυσμούς.

Ιατρική Ειδικότητα	OHS N (%)	Non - OHS N (%)
Πνευμονολόγος	6 (46,2 %)	17 (34,7 %)
Καρδιολόγος	3 (23 %)	2 (4,1 %)
Αναισθησιολόγος	2 (15,4 %)	10 (20,1 %)
Ενδοκρινολόγος	1 (7,7 %)	7 (14,3 %)
Ψυχίατρος	1 (7,7 %)	1 (2,1%)
Γαστρεντερολόγος	0	1 (2,1 %)
ΩΡΛ	0	3 (6,1 %)
Γενικός Ιατρός	0	3 (6,1 %)
Ιατρός εργασίας	0	1 (2,1 %)
Νευροχειρουργός	0	1 (2,1 %)
Αιματολόγος	0	1 (2,1 %)
Οφθαλμίατρος	0	2 (4,1 %)
Σύνολο	13 (100 %)	49 (100 %)

Από τους 24 ασθενείς με σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού οι 17 ήταν άνδρες (70,8%) και οι 7 γυναίκες (29,2%) με διάμεση τιμή ηλικίας 55,5 (45,5-63,25) έτη. Το 41,7% ήταν ενεργοί ή πρώην (37,5%) καπνιστές και το 20,8% δεν είχε καπνίσει ποτέ. Το ιστορικό καπνίσματος είχε στατιστικά σημαντική σχέση με το σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού ($p=0,032$). Όσον αφορά το σωματικό βάρος, το μέσο BMI ήταν 45,48 ($\pm 7,61$). Οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης 14,7 g/dl (13,75-16,1) και παρουσίαζαν χαμηλότερο διάμεσο κορεσμό αιμοσφαιρίνης στο αίμα 95% (93%-95%) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς

ΣΠΥ ($p=0$). Στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν για έλεγχο της υπνηλίας είχαν διάμεσο σκορ στην κλίμακα Epworth 10 (6-13). Αντίστοιχα, από τους υπόλοιπους 100 ασθενείς, που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού, οι 57 ήταν άνδρες (57%) και οι 43 γυναίκες (43%) με διάμεση τιμή ηλικίας 52 έτη (43,5-59). Το 55,2% ήταν ενεργοί ή πρώην καπνιστές και το 44,8% δεν είχε καπνίσει ποτέ. Όσον αφορά το σωματικό βάρος, το μέσο BMI ήταν 43,85 ($\pm 6,88$). Η διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν 14,3 g/dl (1315,3). Το διάμεσο σκορ υπνηλίας με βάση την Epworth Sleep Scale δε differed από τους ασθενείς με ΣΠΥ και υπολογίστηκε 10 (6-15). Από την ανάλυση των αερίων αίματος διαπιστώθηκε χαμηλότερη μέση μερική πίεση O₂ ($p=0$) στους ασθενείς με ΣΠΥ σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ και υψηλότερη διάμεση τιμή μερικής πίεσης CO₂ ($p=0$) και HCO₃ ($p=0$) αντίστοιχα (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Σύγκριση των ασθενών με ΣΠΥ με αυτούς χωρίς ΣΠΥ ως προς τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, τα εργαστηριακά ευρήματα στην ανάλυση αερίων αίματος και την υπνηλία.

	OHS (N=24)	Non-OHS (N=100)	p-value
BMI (kg/m ²)	45,48 $\pm$ 7,61	43,85 $\pm$ 6,89	0,263
Ηλικία (years)	55,5 (45,5 - 63,25)	52 (43,5 - 59)	0,31
pO₂ (mmHg)	65,35 $\pm$ 12,05	81,1 $\pm$ 14,32	0
pCO₂ (mmHg)	45 (42,25 - 47,65)	37 (35 - 40)	0
pH	7,39 (7,38 - 7,42)	7,40 (7,4 - 7,42)	0,126
HCO₃ (mmHg)	27 (25,92 - 27,6)	24 (23 - 25)	0
Lac (mmol/l)	1,2 (1,02 - 1,47)	1,1 (0,9 - 1,5)	0,489
Hb (g/dl)	14,7 (13,75 - 16,1)	14,3 (13 - 15,3)	0,147
SPO₂ (%)	95 (93 - 95)	96 (95 - 97)	0
Glu (mg/dl)	109 (100 - 126,3)	104 (94,5 - 114)	0,091
ESS24	10 (6 - 13)	10 (6 - 15)	0,736

Συννοσηρότητες

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες συννοσηρότητές των ασθενών με ΣΠΥ ήταν η αρτηριακή υπέρταση (54,2%) και η δυσλιπιδαιμία (45,8%), ενώ επίσης εμφάνιζαν κάποια ψυχιατρική νόσο (29,2%) με επικρατούσα την κατάθλιψη (5 από τα 24 άτομα ανέφεραν κατάθλιψη). Από την άλλη, οι συννοσηρότητες των ασθενών που δεν είχαν διάγνωση ΣΠΥ ήταν παρόμοιες με πιο συχνές την αρτηριακή υπέρταση (53,1%), τη δυσλιπιδαιμία (44,8%) και το σακχαρώδη διαβήτη σε υψηλό ποσοστό (29,2%).

Κατά τη σύγκριση των συννοσηροτήτων με chi square test δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών ($p=\text{Non-Significant}$). Οι συννοσηρότητες των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 4:

Πίνακας 4: Συννοσηρότητες των ασθενών με ΣΠΥ και αυτών χωρίς ΣΠΥ.

Νόσος	OHS N (%)	Non-OHS N(%)	P-value
Αρτηριακή Υπέρταση	13 (54,2%)	51 (53,1%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	11 (45,8%)	43 (44,8%)	NS
Σακχαρώδης Διαβήτης	6 (25%)	28 (29,2%)	NS
Θυροειδοπάθεια	7 (29,2%)	11 (11,58%)	NS
Ψυχιατρική νόσος	7 (29,2%)	22 (22,9%)	NS
ΧΑΠ	5 (20,8%)	11 (11,5%)	NS
Άσθμα	2 (8,3%)	3 (3,1%)	NS
ΓΟΠ	5 (20,8%)	18 (18,8%)	NS
Στεφανιαία νόσος	0	6 (6,3%)	NS
Κολπική Μαρμαρυγή	1 (4,1%)	5 (5,2%)	NS
ΑΕΕ	0	0	NS

Συμπτώματα ασθενών

Τα κυριότερα συμπτώματα για τα οποία οι ασθενείς προήλθαν στο ιατρείο ύπνου (όπως το ανέφεραν οι ίδιοι όταν ερωτήθηκαν) ήταν το ροχαλητό, το αίσθημα μη αποδοτικού ύπνου και οι παρατηρούμενες άπνοιες από τους παρακοιμώμενους. Κατά την ιατρική εξέταση, ωστόσο, και λήψη ιστορικού με τυποποιημένο ερωτηματολόγιο προέκυψαν πολλαπλά συμπτώματα, τόσο ημερήσια όσο και νυχτερινά, που διαφοροποιούνταν από την αρχική περιγραφή των

ασθενών. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται αναλυτικά τα συμπτώματα των ασθενών με σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού και αυτών που δεν έπασχαν από σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού με τη συχνότητά τους όπως προέκυψε από το ερωτηματολόγιο. Το ροχαλητό (100%) ήταν παρόν σε όλους τους ασθενείς με ΣΠΥ ως κύριο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια του ύπνου και ακολούθησε η νυχτουρία (87%) και ο ανήσυχος - μη αποδοτικός ύπνος (78,3%). Η έντονη κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας (70,8%) και η υπνηλία (58,3%) αποτέλεσαν σοβαρά συμπτώματα που επηρέαζαν την καθημερινότητα των ασθενών και μείωναν την ποιότητα ζωής τους, ενώ η πρωινή ξηροστομία (65,2%) ήταν συχνά παρούσα. Αντίστοιχα, στους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ, η κόπωση (76,8%), η υπνηλία (56,8%) και η διαταραχή γνωστικών λειτουργιών με μείωση προσοχής (28,4%), μνήμης (45,3%) και συγκέντρωσης (36,8%) κυριαρχούσαν. Σημαντική διαφορά προέκυψε ως προς τα συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στην κατάκλιση ($p=0,006$) και την αφύπνιση λόγω αισθήματος πνιγμονής ($p=0,042$), τα οποία εμφανίστηκαν λιγότερο συχνά στους ασθενείς με ΣΠΥ σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ.

Πίνακας 5. Συχνότητα και σύγκριση νυχτερινών και ημερησίων συμπτωμάτων των ασθενών με σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού και των παχύσαρκων ασθενών που δεν εμφάνιζαν υποαερισμό.

Συμπτώματα	OHS N(%)	Non-OHS N(%)	P-value
Υπνηλία	14 (58,3%)	54 (56,8%)	0,895
Κεφαλαλγία	6 (26,1%)	36 (37,9%)	0,289
Ξηροστομία	15 (65,2%)	68 (71,6%)	0,549
Κόπωση	17 (70,8%)	73 (76,8%)	0,54
Μείωση συγκέντρωσης	5 (21,7%)	35 (36,8%)	0,17
Μείωση προσοχής	4 (17,4%)	27 (28,4%)	0,281
Διαταραχή μνήμης	9 (39,1%)	43 (45,3%)	0,595
Κατάθλιψη	2 (8,7%)	19 (20%)	0,203
Ευερεθιστότητα	9 (39,1%)	19 (20%)	0,053
Ροχαλητό	24 (100%)	94 (98,9%)	0,614
Νυχτουρία	20 (87%)	67 (70,5%)	0,108
Ανήσυχος ύπνος	18 (78,3%)	67 (70,5%)	0,458
Τινάγματα άκρων	6 (26,1%)	16 (16,8%)	0,307
Νυχτερινοί ιδρώτες	5 (21,7%)	35 (36,8%)	0,17
Αναγωγές από το στομάχι	1 (4,2%)	30 (31,6%)	0,006
Αφύπνιση λόγω πνιγμονής	4 (17,4%)	38 (40%)	0,042
Εφιάλτες	6 (26,1%)	24 (25,3%)	0,935
Παραμιλητό	6 (26,1%)	15 (15,8%)	0,29

Μελέτη ύπνου

Διενεργήθηκε μελέτη ύπνου με φορητό καταγραφικό ή πολυσωματοκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο και στους δύο πληθυσμούς. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε υψηλότερος δείκτης απνοιών – υποπνοιών στους ασθενείς με ΣΠΥ με διάμεση τιμή ΑΗΙ 68 (13-93) και διάμεση τιμή συνολικών απνοιών – υποπνοιών 424,5 (97,25-583,25). Από την άλλη, οι ασθενείς χωρίς ΣΠΥ είχαν διάμεσο δείκτη απνοιών – υποπνοιών 42 (17,8-71,75) και συνολικές άπνοιες – υπόπνοιες 260 (108-389,3). Επιπλέον, ο διάμεσος δείκτης αποκορεσμών αιμοσφαιρίνης <3% στον ύπνο κυμαίνεται στο 59 (9-81,28) με διάμεση τιμή χαμηλότερου κορεσμού αιμοσφαιρίνης 66% (59%-81%) σε αντίθεση με τους παχύσαρκους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ που είχαν διάμεσο δείκτη αποκορεσμών αιμοσφαιρίνης 26 (11,5-51) με διάμεση χαμηλότερη τιμή κορεσμού αιμοσφαιρίνης 75% (65%-81%). Τέλος, σημειώθηκε μεγαλύτερο διάμεσο ποσοστό χρόνου με $SPO_2 \leq 89\%$ στους ασθενείς με ΣΠΥ στο 68% (6,5%-82,7%) σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ που είχαν διάμεσο ποσοστό χρόνου με $SPO_2 \leq 89\%$ στο 21% (4%-59%), $p=0,016$ (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μελέτης ύπνου - σύγκριση στους δύο πληθυσμούς.

	OHS (N=24)	Non-OHS (N=100)	p-value
ΑΗΙ (events/h)	68 (13 - 93)	42 (17,8 – 71,75)	0,289
Συνολικές άπνοιες- υπόπνοιες	424,5 (97,25 – 583,25)	260 (108 – 389,3)	0,29
Δείκτης αποκορεσμών $\leq 3\%$	59 (9 – 81,25)	26 (11,5 – 56)	0,29
Ποσοστό χρόνου με $SPO_2 \leq 89\%$ (%)	68 (6,5 – 82,7)	21 (4 - 59)	0,016
Χαμηλότερη τιμή SPO_2 (%)	66 (59 – 81)	75 (65 – 81)	0,298
Ελάχιστη καρδιακή συχνότητα (bpm)	50 (42 – 54,5)	53 (45,8 – 59)	0,152
Μέγιστη καρδιακή συχνότητα (bpm)	105 (96 – 116)	100 (90 – 110)	0,349

Ε. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού είναι συχνή σε παχύσαρκους ασθενείς με υποξυγοναιμία και με σοβαρή παχυσαρκία, που εξετάστηκαν σε ιατρείο ύπνου και υπολογίστηκε στο 19%. Από την αναδρομική καταγραφή δεδομένων αυτών των ασθενών, τέθηκε αρχικά η διάγνωση της νόσου με βάση την αιμοληψία που είχε προηγηθεί και τις πληροφορίες από το ιστορικό τους. Έπειτα, από τους δύο πληθυσμούς που προέκυψαν, αυτούς που είχαν ΣΠΥ και αυτούς που είχαν μόνο ΣΑΥ χωρίς ΣΠΥ, συγκρίθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα εργαστηριακά ευρήματα, οι συννοσηρότητες και τα ημερήσια και νυκτερινά συμπτώματά τους. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις συννοσηρότητές τους. Οι ασθενείς με ΣΠΥ, ωστόσο, παρουσίαζαν υψηλότερο μέσο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με αυτούς χωρίς ΣΠΥ, χαμηλότερο διάμεσο κορεσμό αιμοσφαιρίνης στο αίμα ($p=0$) και χαμηλότερη διάμεση μερική πίεση O_2 στο αίμα ($p=0$), ενώ εμφάνιζαν υψηλότερη διάμεση τιμή αιμοσφαιρίνης. Όσον αφορά τις συννοσηρότητες των δύο ομάδων, η αρτηριακή υπέρταση ήταν η πιο συχνή πάθηση και στους δύο πληθυσμούς (54,2% και 53,1%), ενώ ακολούθησε το μεταβολικό σύνδρομο με πολύ συχνή τη διαταραχή τόσο στο μεταβολισμό λιπιδίων (45,8% και 44,8%) όσο και του σακχάρου (25% και 18,8%). Οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν τη διπλάσια συχνότητα εμφάνισης θυροειδοπάθειας σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΑΥ (29,2% έναντι 11,58%) και είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ψυχιατρικά προβλήματα (29,2% έναντι 22%). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν σχεδόν τη διπλάσια συχνότητα εμφάνισης ΧΑΠ και άσθματος σε αντιστοιχία με τους ασθενείς με ΣΑΥ (20,8% και 8,3% έναντι 11% και 3,1%). Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν χαμηλότερο κορεσμό αιμοσφαιρίνης αίματος όταν συνυπάρχει υποξυγοναιμία στην εγρήγορση, ενώ σε προχωρημένο στάδιο με μειωμένες εκπνευστικές ροές, στην κατάσταση υπερδιάτασης, υποαερίζουν τη νύχτα και εμφανίζουν υπερκαπνία στην εγρήγορση. Ο νυκτερινός υποαερισμός στους ασθενείς με ΧΑΠ αφορά το 43% των υπερκαπνικών ασθενών, ενώ το 6-10% των ασθενών με ήπια ΧΑΠ παρουσιάζει νυκτερινό υποαερισμό κυρίως στο REM στάδιο και έχουν φυσιολογικές τιμές στα αέρια αρτηριακού αίματος. Επίσης, η ΧΑΠ μπορεί να συνυπάρχει με ΣΑΥ και αυτή η οντότητα περιγράφεται ως σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας έχουν συσχετιστεί με σοβαρή υποξυγοναιμία, υπερκαπνία και υψηλή πίεση στην πνευμονική αρτηρία [47]. Η στεφανιαία νόσος ήταν απύσχα στο εξετασθέν δείγμα με ΣΠΥ, ενώ το 6,3% των

ασθενών με ΣΑΥΥ είχαν περάσει έμφραγμα μυοκαρδίου στο παρελθόν. Η κολπική μαρμαρυγή ήταν πιο συχνή αρρυθμία στους ασθενείς με ΣΑΥΥ (5,2% έναντι 4,1%). Οι ασθενείς με ΣΠΥ ήταν συχνότερα καπνιστές, ενεργοί ή πρώην, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ και αυτό είχε επίδραση στη νόσο τους ($p=0,032$). Από τα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου προέκυψε πως οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν υψηλότερο διάμεσο δείκτη απνοιών υποπνοιών, περισσότερες συνολικές άπνοιες – υπόπνοιες, υψηλότερο διάμεσο δείκτη αποκορεσμών $<3\%$ στη διάρκεια καταγραφής ύπνου και κυρίως μεγαλύτερο διάμεσο ποσοστό χρόνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης στο $O_2 \leq 89\%$ ($p=0,016$). Όσον αφορά την κλίμακα υπνηλίας Erworth οι 2 ομάδες ασθενών είχαν παρόμοιο σκορ. Ενδιαφέρον ήταν ότι και οι δύο ομάδες ασθενών προσήλθαν στο ιατρείο ύπνου κυρίως μετά από παραπομπή ιατρού (54,1% των ασθενών με ΣΠΥ και 51,6% των ασθενών χωρίς ΣΠΥ) και λιγότερο συχνά λόγω των συμπτωμάτων τους (45,9% και 48,4% αντίστοιχα). Διάφορες ιατρικές ειδικότητες κατάφεραν, έπειτα από παρακολούθηση ή εξέταση των ασθενών, να αναγνωρίσουν τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο με πιο συχνές αυτές του πνευμονολόγου (46,2% στους ασθενείς με ΣΠΥ και 17,9% των ασθενών χωρίς ΣΠΥ), καρδιολόγου (23% και 2,1% αντίστοιχα), του αναισθησιολόγου (15,4% και 10,5%) στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου για επικείμενο βαριατρικό χειρουργείο και του ενδοκρινολόγου (7,7% και 7,3%). Από τους ασθενείς με ΣΠΥ ένας παραπέμφθηκε στο εργαστήριο ύπνου από το θεράποντα ψυχίατρο, ενώ οι ασθενείς χωρίς ΣΠΥ παραπέμφθηκαν από πληθώρα ειδικοτήτων για διαφορετικούς λόγους (από νευροχειρουργό λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, από γαστρεντερολόγο λόγω απνοιών κατά την ενδοσκόπηση με μέθη, από ΩΡΛ λόγω ροχαλητού, από αιματολόγο λόγω πολυερυθραιμίας, από οφθαλμίατρο λόγω αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, από ιατρό εργασίας λόγω επαγγέλματος οδηγού και από γενικό ιατρό λόγω συμπτωμάτων κόπωσης). Από την μελέτη αναδείχτηκε ότι οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν διαφορά στα νυχτερινά συμπτώματα με τους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ, καθώς εμφάνιζαν λιγότερο συχνά αφυπνίσεις λόγω πνιγμονής ($p=0,042$) και αναγωγές από το στομάχι την ώρα της κατάκλισης ($p=0,006$). Το ροχαλητό (100%), η νυχτουρία (87%) και ο ανήσυχος ύπνος (78,3%) ήταν από τα πλέον συχνότερα νυχτερινά συμπτώματα στους ασθενείς με ΣΠΥ, όπως επίσης επικρατούσαν και στους ασθενείς χωρίς ΣΠΥ (98%, 70,5% και 70,5% αντίστοιχα). Όσον αφορά τα ημερήσια συμπτώματα, οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν σε μεγάλο βαθμό κόπωση (70,8%), πρωινή ξηροστομία (65,2%), υπνηλία (58,3%), ευερεθιστότητα (39,1%). Επιπλέον, είχαν μειωμένη νοητική λειτουργικότητα με διαταραχή μνήμης (39,1%) και δυσκολία στη συγκέντρωση (21,7%). Οι ασθενείς χωρίς ΣΠΥ εμφάνιζαν, αντίστοιχα, κόπωση (76,8%) και

πρωινή ξηροστομία (71,6%), υπνηλία (56,8%) και είχαν μείωση συγκέντρωσης – 36,8%, προσοχής - 28,4%, μνήμης – 45,3% με καταθλιπτικό συναίσθημα (20%) σε μεγάλη συχνότητα.

Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η επίπτωση του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού σε ασθενείς που εξετάζονται σε ιατρείο ύπνου είναι 8-20% [33], γεγονός που συμπίπτει με τα δικά μας δεδομένα όπου η επίπτωση υπολογίστηκε 19%. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΠΥ ήταν άντρες (70,8 %) κάτι που έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που ανέδειξαν παρόμοια επίπτωση του συνδρόμου μεταξύ των δύο φύλων [33]. Οι Pihlil and co. έδειξαν ότι η κατώτατη τιμή κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε O₂ κατά τον ύπνο σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ, το ποσοστό χρόνου κατά τον ύπνο με SPO₂≤89% και ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών και αποκορεσμών είναι προβλεπτικοί παράγοντες του ΣΠΥ [45].

Επίσης, οι Bingol and co. εξετάζοντας 165 παχύσαρκα άτομα με ΣΑΥ και BMI≥35 kg/m² δείξαν πως η τιμή HCO₃≥ 27 mmol/l και ο η χαμηλότερη τιμή SPO₂≤80% στον ύπνο είναι ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για το ΣΠΥ [44]. Δεδομένης της παθοφυσιολογίας του ΣΑΥ με το αυξημένο loop gain που οδηγεί στην αστάθεια του αναπνευστικού συστήματος και του ελέγχου του με υπέρμετρη ενεργοποίηση συμπαθητικού συστήματος, αντιλαμβανόμαστε ότι η μετάπτωση στο ΣΠΥ οφείλεται σε ένα βαθμό στη νωθρότητα του αναπνευστικού κέντρου και τη μειωμένη απαντητικότητα αυτού στην υποξαιμία και την υπερκαπνία [47]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΠΥ είχαν μεγαλύτερο BMI σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΑΥ, κάτι που συνηγορεί υπέρ της θεωρίας για αντίσταση στη λεπτίνη, στην ορμόνη με τον καθοριστικό ρόλο στο μονοπάτι της εξέλιξης του ΣΠΥ. Φυσικά, η παχυσαρκία από μόνη της σχετίζεται με αυξημένο έργο αναπνοής και το φορτίο που επωμίζονται το διάφραγμα και οι μεσοπλευριοί μυς ειδικά στην ύπτια θέση είναι μεγάλο, ώστε να παραμείνει κάποιος νορμοκαπνικός [47]. Οι ασθενείς με ΣΠΥ με την εκσεσημασμένη παχυσαρκία παρουσιάζουν ελαφρά μειωμένη ανοχή των μυών και αδυναμία αυτών στην ύπτια θέση και σε συνδυασμό με την επηρεασμένη μηχανική των πνευμόνων, όπως μειωμένη ενδοτικότητα και μειωμένη ζωτική λειτουργική χωρητικότητα, οδηγούνται στον παρατεταμένο νυχτερινό υποαερισμό που εκφράζεται με σοβαρότερη υποξυγοναιμία [33,47]. Ο νυχτερινός υποαερισμός και η αναπνευστική οξέωση ακολουθείται από νεφρική αντιρρόπηση με αυξημένη επαναρρόφηση διττανθρακικών. Τα ευρήματα αυτά, δηλαδή η αυξημένη τιμή διττανθρακικών, η χαμηλότερη τιμή κορεσμού αιμοσφαιρίνης στο αίμα και το μεγαλύτερο ποσοστό χρόνου κατά τον ύπνο με SPO₂≤89%, παρατηρήθηκαν και στον πληθυσμό της δικής μου μελέτης, εκτός από το δείκτη αποκορεσμών,

για τον οποίο δεν ανευρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ των δύο πληθυσμών. Νέα στοιχεία που προστίθενται στην υπάρχουσα γνώση αφορούν τη σχέση του καπνίσματος με το σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού, καθώς φάνηκε να επιδρά θετικά στην εμφάνιση του και τη συμπτωματολογία που παρουσιάζουν. Τα δεδομένα της εργασίας ως προς τις συννοσηρότητες έρχονται σε συμφωνία με τα δεδομένα προηγούμενης μελέτης που διεξήχθη στη Βόρεια Ελλάδα, όπου με εξαίρεση τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια δεν ανεδείχθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συννοσηρότητες μεταξύ ασθενών με ΣΠΥ και παχύσαρκων ασθενών με ΣΑΥ [4]. Οι ασθενείς με ΣΠΥ έχουν συνήθως τα κλασικά συμπτώματα της αποφρακτικής άπνοιας, όπως υπνηλία, κόπωση, νυκτουρία και κεφαλαλγία. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΑΥ χωρίς ΣΠΥ παρουσιάζουν πιο συχνά δύσπνοια και σημεία πνευμονικής καρδιάς [32,41]. Στη συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώνονται τα ανωτέρω και προκύπτει, επίσης, η διαφορά στα νυχτερινά συμπτώματα των ασθενών με ΣΠΥ (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και αίσθημα πνιγμονής κατά τη διάρκεια του ύπνου) ως προς τους παχύσαρκους με ΣΑΥ, η οποία δεν είχε συζητηθεί.

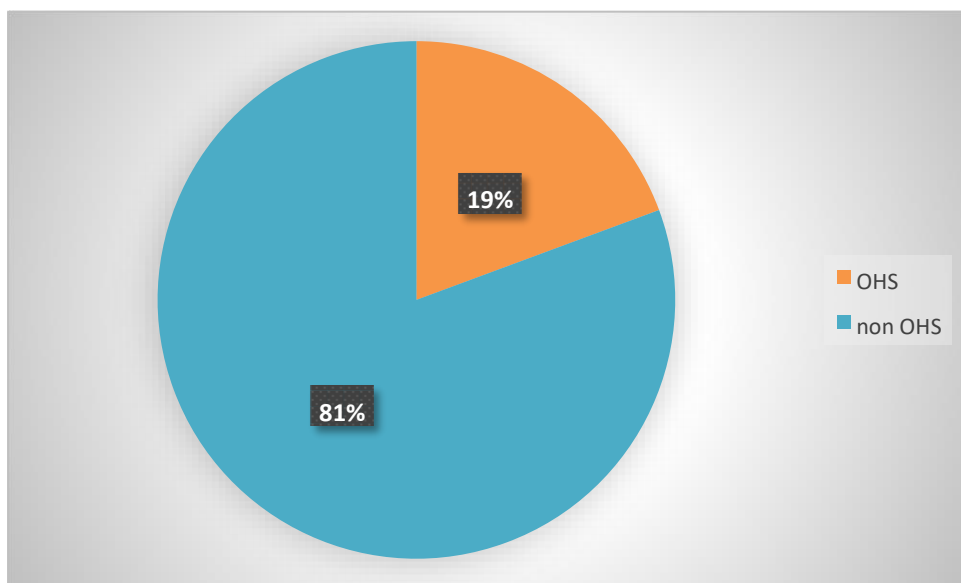
Το ιατρείο μελέτης ύπνου του Ευαγγελισμού είναι το μεγαλύτερο στην Ελλάδα. Η αναδρομική καταγραφή όλων των παχύσαρκων ασθενών που επισκέφτηκαν το ιατρείο μέσα σε αυτό το διάστημα ήταν δυσχερής. Έτσι, η επίπτωση του συνδρόμου σε όλους τους παχύσαρκους ασθενείς που επισκέφτηκαν το ιατρείο ήταν δύσκολο να υπολογιστεί. Επιπλέον, σημειώνεται πως τα αποτελέσματα της έρευνας ως προς την επίπτωση του συνδρόμου είναι προσεγγιστικά, καθώς είναι υπαρκτή η πιθανότητα να διέφυγε η αιμοληψία σε κάποιους ασθενείς. Επειδή το εξετασθέν δείγμα είναι πολύ μικρό, είναι θεμιτό να διεξαχθούν νέες μελέτες, που θα μπορέσουν να ορίσουν με μεγαλύτερη αξιοπιστία τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά – συμπτώματα των ασθενών με σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού. Επιπλέον, υπάρχει πιθανότητα κάποιοι ασθενείς με ΧΑΠ να είχαν σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης με αποφρακτική υπνική άπνοια και όχι σύνδρομο παχυσαρκίας – υποαερισμού, οπότε η επίπτωση του ΣΠΥ μπορεί να υπερεκτιμάται.

Συμπερασματικά, το σύνδρομο Παχυσαρκίας – Υποαερισμού είναι συχνά εμφανιζόμενο στα ιατρεία ύπνου και δύναται να διαγνωσθεί σε αρχικό στάδιο. Οι ασθενείς με ΣΠΥ διαφέρουν από τους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΥ στον κορεσμό αιμοσφαιρίνης στο αίμα ήδη κατά την απλή οξυμετρία. Η αιμοληψία αρτηριακού αίματος έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε παχύσαρκους ασθενείς με υποξυγοναιμία ($SpO_2 \leq 95\%$) και με

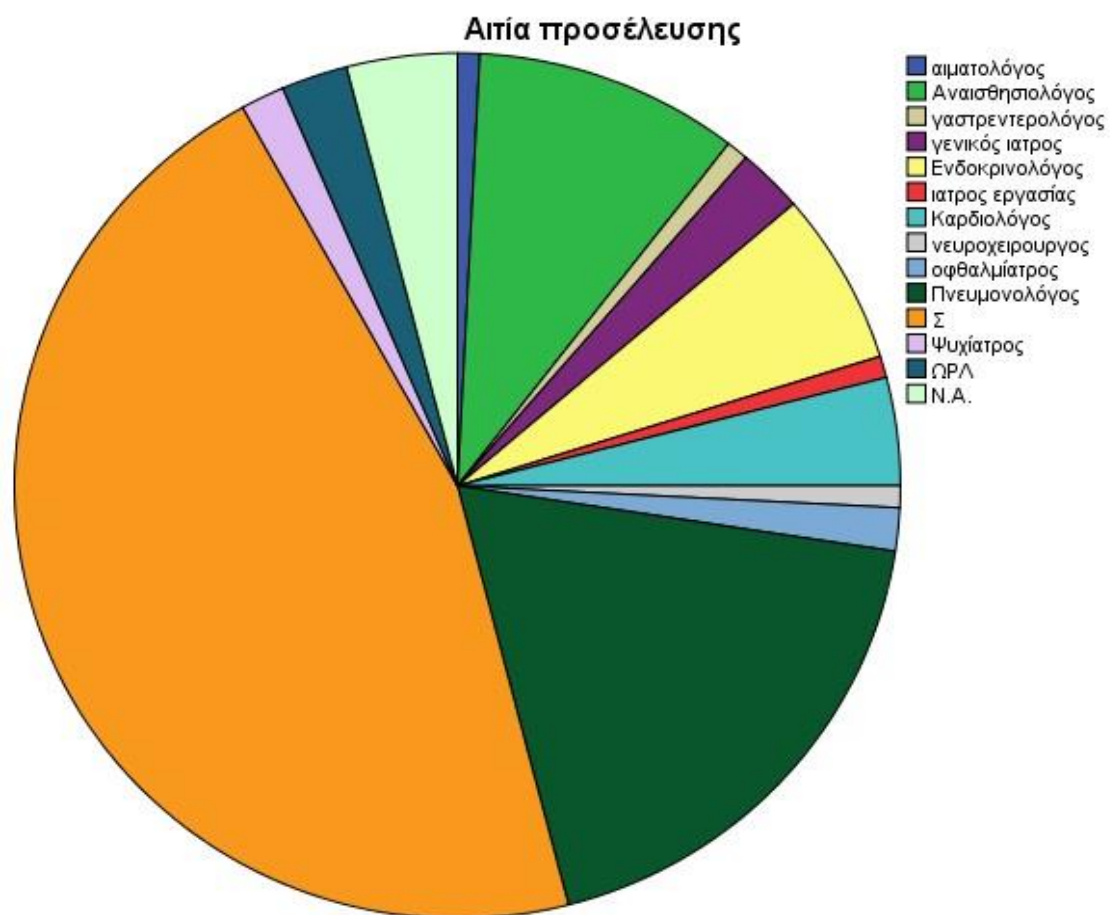
σοβαρή παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Κατά τη λήψη ιατρικού ιστορικού προκύπτει διαφορά στο ιστορικό καπνίσματος των ασθενών με ΣΠΥ σε σχέση και τους παχύσαρκους χωρίς ΣΠΥ, ενώ επίσης διαφέρουν ως προς τα συμπτώματα αναγωγών από το στομάχι κατά των ύπνο και τις αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής. Τέλος, υπάρχει διαφορά και στα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου, καθώς οι ασθενείς με ΣΠΥ παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό χρόνου καταγραφής με $SPO_2 \leq 89\%$. Είναι σημαντικό, με όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω, να υπάρχει επαγρύπνηση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων και να συμβάλουν στην πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου Παχυσαρκίας – Υποαερισμού, παραπέμποντας τους ασθενείς για μελέτη ύπνου.

ΣΤ. Παράρτημα – Γραφήματα

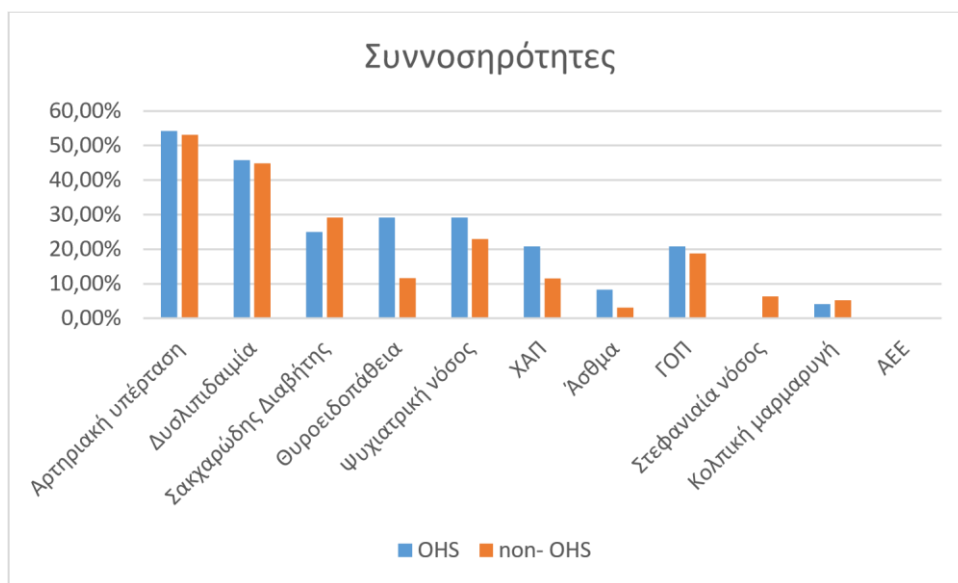
Γράφημα 1: Παχύσαρκοι ασθενείς με υποξυγοναιμία ($\text{SPO}_2 \leq 95\%$) ή σοβαρή παχυσαρκία ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), που επισκέφτηκαν το ιατρείο ύπνου στο διάστημα 8 μηνών.



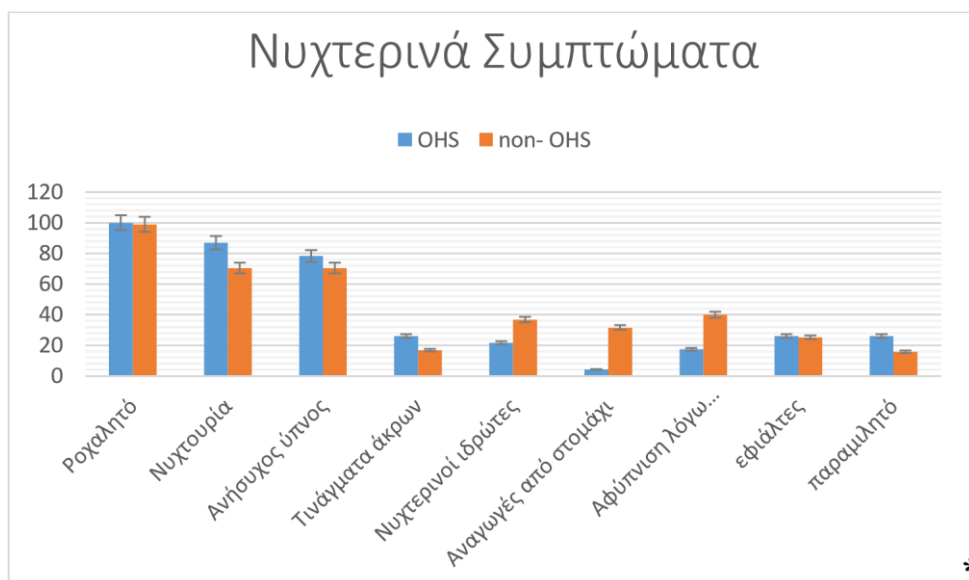
Γράφημα 2. Αιτίες προσέλευσης του συνόλου των παχύσαρκων ασθενών με υποξυγοναιμία ή σοβαρή παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) στο ιατρείο ύπνου.



Γράφημα 3. Συννοσηρότητες παχύσαρκων ασθενών που επισκέφτηκαν το ιατρείο ύπνου (OHS και non-OHS)



Γράφημα 4. Συχνότητα νυχτερινών συμπτωμάτων στους δύο πληθυσμούς



Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Egea-Santaolalla, C., & Javaheri, S. (2016). Obesity Hypoventilation Syndrome *Current Sleep Medicine Reports*, 2(1), 12–19. <https://doi.org/10.1007/s40675-016-0035-2>
2. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
3. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010; 55: 1347–1362.
4. Trakada, G. P., Steiropoulos, P., Nena, E., Constandinidis, T. C., & Bouros, D. (2010). *Prevalence and clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing*
5. Πολυζωγόπουλος, Δ., & Πολυχρονόπουλος, Β. (2022). *Κλινική Πνευμονολογία* (3rd ed.). Broken Hill Publishers LTD.
6. Lambert I, Peter-Derex L. Spotlight on Sleep Stage Classification Based on EEG. *Nat Sci Sleep*. 2023 Jun 29;15:479-490. doi: 10.2147/NSS.S401270. PMID: 37405208; PMCID: PMC10317531.
7. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/sleep/why-sleep-important>
8. Zoccoli G, Amici R. Sleep and autonomic nervous system. *undefined* 2020; **15**: 128–33
9. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Mar;74(Pt B):321-329. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.004. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27397854.
10. Silvani A, Dampney RAL. Central control of cardiovascular function during sleep. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 2013; **305**: 1683–92.
11. Korostovtseva L, Bochkarev M, Sviryaev Y. Sleep and Cardiovascular Risk. *Sleep Med Clin*. 2021 Sep;16(3):485-497. doi: 10.1016/j.jsmc.2021.05.001. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34325825.
12. Sowho M, Amatoury J, Kirkness JP, Patil SP. Sleep and Respiratory Physiology in Adults. *Clin Chest Med* 2014; **35**: 469–81.
13. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010. Epub 2018 Mar 3. PMID: 2951017

14. Meurling IJ, Shea DO, Garvey JF. Obesity and sleep: a growing concern. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Nov;25(6):602-608. doi: 10.1097/MCP.0000000000000627. PMID: 31589189.
15. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) (Online) - American Academy of Sleep Medicine. <https://learn.aasm.org/Listing/a1341000002XmRvAAK> (accessed Nov 13, 2022)
16. Lin J, Suurna M. Sleep Apnea and Sleep-Disordered Breathing. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Aug;51(4):827-833. doi: 10.1016/j.otc.2018.03.009. Epub 2018 May 17. PMID: 29779616.
17. Mohammadieh, A., Sutherland, K. and Cistulli, P.A. (2017), Sleep disordered breathing: management update. *Intern Med J*, 47: 1241-1247. <https://doi.org/10.1111/imj.13606>
18. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, Yue H, Yin Q. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 May 25;8(1):218. doi: 10.1038/s41392-023-01496-3. PMID: 37230968; PMCID: PMC10211313.
19. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514. PMID: 32286648.
20. Lee, J. J., & Sundar, K. M. (2021). *Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. *Lung*, 199(2), 87–101. doi:10.1007/s00408-021-00426-w
21. Penzel T, Fietze I, Glos M. Alternative algorithms and devices in sleep apnoea diagnosis: what we know and what we expect. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Nov;26(6):650-656. doi: 10.1097/MCP.0000000000000726. PMID: 32941350; PMCID: PMC7575020.
22. Rana AM, Sankari A. Central Sleep Apnea. [Updated 2023 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578199/>
23. Piper AJ, Yee BJ. Hypoventilation syndromes. *Compr Physiol*. 2014 Oct;4(4):1639-76. doi: 10.1002/cphy.c140008. PMID: 25428856.
24. Randerath W, Verbraecken J, Andreas Set al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. **Eur Respir J**; 2017;491.
25. Trang, H., Samuels, M., Ceccherini, I. *et al*. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 15, 252 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01460-2>

26. Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Jan;29(1):62-8. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(200001)29:1<62::aid-ppul10>3.0.co;2-m. PMID: 10613788.
27. Pontual, L., Trochet, D., Caillat-Zucman, S. *et al*. Delineation of Late Onset Hypoventilation Associated with Hypothalamic Dysfunction Syndrome. *Pediatr Res* **64**, 689–694 (2008).
28. Amos L. Later Onset Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Med Clin North Am*. 2024 Jan;108(1):215-226. doi: 10.1016/j.mcna.2023.05.021. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37951652.
29. BICKELMANN AG, BURWELL CS, ROBIN ED, WHALEY RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956;21(5):811-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90094-8)
» [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90094-8)
30. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Darien, IL: the Academy; 1999
31. Ahmad Younes Elsayed, Mohsen Mohammad El-Shafey, Taha Taha Abdelgawad, Rasha Abdelhady Ali, Predictors of early diagnosis of obesity hypoventilation syndrome among patients with sleep disordered breathing, *Egyptian Journal of Chest Diseases and*
32. Antoine MH, Sankari A, Bollu PC. Obesity-Hypoventilation Syndrome. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482300/>
33. Masa JF, Pépin J-L, Borel J-C, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180097 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0097-2018>].
34. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):292-8. doi: 10.1164/rccm.201008-1280CI. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21037018.
35. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, Tulaimat A, Afshar M, Balachandran JS, Dweik RA, Grunstein RR, Hart N, Kaw R, Lorenzi-Filho G, Pamidi S, Patel BK, Patil SP, Pépin JL, Soghier I, Tamae Kakazu M, Teodorescu M. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug

- 1;200(3):e6-e24. doi: 10.1164/rccm.201905-1071ST. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1326. PMID: 31368798; PMCID: PMC6680300.
36. Young, R., & Benjamin, A. (2023). The assessment and management of obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in obesity. *Clinical Medicine*, 23(4), 372 LP – 379. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0151>
 37. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, Lopez-Martínez S, Marin JM, Marti S, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Aizpuru F, Egea C; Spanish Sleep Network. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 1;192(1):86-95. doi: 10.1164/rccm.201410-1900OC. PMID: 25915102.
 38. Manuel, A. R. G., Hart, N., & Stradling, J. R. (2015). Is a Raised Bicarbonate, Without Hypercapnia, Part of the Physiologic Spectrum of Obesity-Related Hypoventilation? *CHEST*, 147(2), 362–368. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1279>
 39. Iftikhar, I. H., & Roland, J. (2018). *Obesity Hypoventilation Syndrome. Clinics in Chest Medicine*, 39(2), 427–436. doi:10.1016/j.ccm.2018.01.006
 40. Doufas, Anthony G. MD, PhD*; Weingarten, Toby N. MD†. Pharmacologically Induced Ventilatory Depression in the Postoperative Patient: A Sleep-Wake State-Dependent Perspective. *Anesthesia & Analgesia* 132(5):p 1274-1286, May 2021. | DOI: 10.1213/ANE.00000000000005370
 41. Athayde RAB, Oliveira Filho JRB, Lorenzi Filho G, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol*. 2018 Nov-Dec;44(6):510-518. doi: 10.1590/S1806-37562017000000332. PMID: 30726328; PMCID: PMC6459748.
 42. Basoglu, O. K., & Tasbakan, M. S. (2013). *Comparison of clinical characteristics in patients with obesity hypoventilation syndrome and obese obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. The Clinical Respiratory Journal*, 8(2), 167– 174. doi:10.1111/crj.12054
 43. Liu C., Chen M., Yu H. The relationship between obstructive sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 93168-93178. Retrieved from <https://www.oncotarget.com/article/21450/text/>
 44. Bingol Z, Pihtili A, Cagatay P, Okumus G, Kıyan E. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Care*. 2015; 60: 666–72.

45. Pıhtılı A, Bingöl Z, Kıyan E. The Predictors of Obesity Hypoventilation Syndrome in Obstructive Sleep Apnea. *Balkan Med J.* 2017 Jan;34(1):41-46. doi: 10.4274/balkanmedj.2015.1797. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28251022; PMCID: PMC5322510.
46. Lv, R., Liu, X., Zhang, Y., Dong, N., Wang, X., He, Y., Yue, H., & Yin, Q. (2023). Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 218. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01496-3>
47. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med.* 2015 Mar 15;11(3):259-70. doi: 10.5664/jcsm.4540. PMID: 25700872; PMCID: PMC4346647.