



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

*«Επίδραση της εφαρμογής Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στις
μεταβολικές διαταραχές ασθενών με Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια τύπου II»*

ΑΝΔΡΕΑΣ Κ. ΔΗΜΟΥΛΗΣ

Στρατιωτικός Ιατρός

Πνευμονολόγος - Φυματιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Ανδρέας Κ. Δημουλής

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

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- 1^{ος} Εξεταστής** **Δανιήλ Ζωή**
(Επιβλέπουσα) *Αν. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2^{ος} Εξεταστής** **Γουργουλιάνης Ι. Κων/νος**
*Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 3^{ος} Εξεταστής** **Ζακυνθινός Επαμεινώνδας**
*Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 4^{ος} Εξεταστής** **Μολυβδάς Πασχάλης - Αδάμ**
*Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 5^{ος} Εξεταστής** **Μακρής Δημοσθένης**
*Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 6^{ος} Εξεταστής** **Μπαργιώτα Αλεξάνδρα**
*Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 7^{ος} Εξεταστής** **Κερενίδη Θεοδώρα**
*Λέκτορα Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	15
ABSTRACT.....	17
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	19
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	21
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	22
1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (Χ.Α.Π)	25
2. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Χ.Α.Π	30
2.1. Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός	30
2.2. Μηχανισμός δράσης του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού.....	31
2.3. Ενδείξεις εφαρμογής του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στη Χ.Α.Π.....	32
2.4. Μακροχρόνια εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στη Χ.Α.Π.....	34
3. Η Χ.Α.Π ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II.....	37
3.1. Η υποξία και οι επιδράσεις της στο μεταβολισμό	37
3.1.1. Μιτοχόνδρια	38
3.1.2. Υποξία και λιπίδια	38
3.2. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	39
3.2.1. Παθοφυσιολογία των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης στη Χ.Α.Π.....	42
3.2.2. Μειωμένη πνευμονική λειτουργία και ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II.....	45
3.2.3. Σακχαρώδης Διαβήτης και Χ.Α.Π: μια αμφίδρομη σχέση.....	46
3.2.4. Σακχαρώδης Διαβήτης και μύες.....	47
3.2.5. Χ.Α.Π και ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II.....	48
3.2.6. Η φλεγμονή ως κοινός παρονομαστής Χ.Α.Π - Σακχαρώδη Διαβήτη.....	48
4. ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ Χ.Α.Π.....	50
4.1. Λεπτίνη.....	50
4.1.1. Λεπτίνη: Από το γονίδιο στην πρωτεΐνη.....	51
4.1.2. Δράση της λεπτίνης: Ο ρόλος των υποδοχέων της.....	51
4.1.3. Φυσιολογία της λεπτίνης: Βιολογικοί ρυθμοί.....	53

4.1.4. Λεπτίνη και πρόσληψη τροφής.....	53
4.1.5. Λεπτίνη και παχυσαρκία.....	55
4.1.6. Αλληλεπίδραση με ορμόνες και φάρμακα	58
4.2. Αδιπονεκτίνη.....	59
4.3. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη στη Χ.Α.Π.....	61
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	65
5. ΥΛΙΚΟ.....	66
5.1. Ασθενείς.....	66
5.2. Πρωτόκολλο μελέτης.....	68
5.3. Μετρήσεις.....	68
6. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	70
6.1. Μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης.....	70
6.2. Στόχοι της μελέτης και ερευνητικά ερωτήματα.....	71
6.3. Στατιστική ανάλυση.....	71
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	73
7.1. Μεταβολές των αερίων αίματος σε σχέση με τον χρόνο.....	73
7.2. Μεταβολές των σπυρομετρικών παραμέτρων σε σχέση με τον χρόνο.....	77
7.3.Μεταβολή του BMI σε σχέση με τον χρόνο.....	81
7.4. Μεταβολή της MRC σε σχέση με τον χρόνο.....	81
7.5. Μεταβολή της κλίμακας Erworth σε σχέση με τον χρόνο.....	82
7.6. Μεταβολές των βιοχημικών παραμέτρων σε σχέση με τον χρόνο.....	85
7.7. Συσχετίσεις βιολογικών και βιοχημικών παραμέτρων.....	91
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	98
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	116
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	117

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική σε συνεργασία με το Τμήμα Μικροβιολογίας και το Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Στην έναρξη αλλά και στην ολοκλήρωση της ερευνητικής αυτής προσπάθειας τον πρωταρχικό καθοδηγητικό ρόλο διαδραμάτισε ο Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, ο οποίος με ενθάρρυνε να ασχοληθώ με την έρευνα και με εμπιστεύτηκε. Χωρίς την καταλυτική του παρουσία αλλά και την πίστη του στο πρόσωπό μου, ακόμη και σε στιγμές που όλα έδειχναν ακατόρθωτα, η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήταν ανέφικτη. Για το λόγο αυτό τον ευχαριστώ θερμά για την ανάθεση αυτού του έργου και ελπίζω να υπήρξα αντάξιος συνεργάτης των προσδοκιών του.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ζωή Δανιήλ και τον Καθηγητή Επαμεινώνδα Ζακυνθινό, οι οποίοι ως μέλη της τριμελούς επιτροπής της διατριβής μου παρακολουθούσαν την πρόοδο της έρευνάς μου και υπήρξαν πάντα διαθέσιμοι για να με συμβουλευσουν σε όποιο πρόβλημα ανέκυπτε κατά την παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης.

Με ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω να αναφερθώ στην Επιμελήτρια Α' της Πνευμονολογικής κλινικής του ΠΠΓΝΛ κα Παστάκα Χάιδω η οποία στάθηκε καθοδηγήτρια και αρωγός μου τόσο στον σχεδιασμό της μελέτης όσο και στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων της έρευνας, καθώς και στην Λέκτορα Πνευμονολογίας και μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής της παρούσας

διδακτορικής διατριβής κα Κερενίδη Θεοδώρα για τις πολύτιμες συμβουλές της στην συγγραφή της διατριβής.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους συνεργάτες από τα Τμήματα Πυρηνικής Ιατρικής και Μικροβιολογίας του ΠΠΓΝΛ για την ουσιαστική συνεισφορά τους στην πραγματοποίηση των απαραίτητων μετρήσεων. Ιδιαίτερα, ευχαριστώ τον Διευθυντή του Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής, Επίκουρο Καθηγητή Παναγιώτη Γεωργούλια που ανέλαβε τη μέτρηση των επιπέδων των ορμονών στα δείγματα του ορού. Επίσης ιδιαίτερη μνεία οφείλω στην νοσηλεύτρια της Πνευμονολογικής κλινικής του ΠΠΓΝΛ κα Πινακά Μαρία, η οποία με άκρατο επαγγελματισμό βοήθησε στην λήψη φλεβικού και αρτηριακού αίματος σε μεγάλο αριθμό από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Τέλος, πάνω από όλους οφείλω να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου η οποία συνεχίζει, όπως πάντα άλλωστε, να αποτελεί την πηγή της έμπνευσής μου σε όλους τους τομείς της ζωής μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία:

Επίθετο: Δημουλής
Όνομα: Ανδρέας
Πατρώνυμο: Κωνσταντίνος
Ημ/νία Γεννήσεως: 20 Νοεμβρίου 1975
Υπηκοότητα: Ελληνική
Κατοικία: Αθανασίου Διάκου 26, Τερψιθέα Λάρισας, 41500
Τηλ.: +302410253239, +306937026489
E-mail: diman1975@hotmail.com

Εργασία:

- 404 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Λάρισας (Επιμελητής Παθολογικής Κλινικής – Υπεύθυνος Πνευμονολογικού τμήματος)
- Επιστημονικός Συνεργάτης Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας
- Συνεργάτης «Ιαώ Θεσσαλίας» - Υπεύθυνος Βρογχοσκοπικού τμήματος
- Συμβεβλημένος με τον ΕΟΠΥΥ ιατρός – Λειτουργία Ιδιωτικού Ιατρείου στη Λάρισα (Αλ. Παπαναστασίου 67-69)

Προσόντα:

Ξένες γλώσσες

- *Αγγλική* (Άριστη γνώση - κάτοχος Cambridge First Certificate in English, Certificate of Proficiency in English).

Γνώση ηλεκτρονικών υπολογιστών

- *Λειτουργικά συστήματα*: Windows 98, 2000, XP, Vista.
- *Λογισμικό*: Πακέτα Γραφείου (MS Office - Word, Excel, Access, Power Point, Open Office - Writer, Calc, Impress, Draw)
- *Σχεδιασμός / διαχείριση ιστοσελίδων* (MS Front Page).
- *Εφαρμογές Internet & E-mail* (Internet Explorer, Mozilla Firefox, Outlook, Outlook Express).

Ιατρική Εκπαίδευση Εσωτερικού:

- Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων (Σ.Σ.Α.Σ), Ιατρικό τμήμα – Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (AUTH) 1995 - 2001 **(Βαθμός πτυχίου : 7,1)**
- Ειδικότητα: Πνευμονολογία – Φυματιολογία
(εκπαίδευση: 2005 – 2006: 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών
2006 – 2010: Περιφερειακό Παν/κό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας)

Ιατρική Εκπαίδευση Εξωτερικού:

- 23/10/2002 – 16/12/2002:
Παρατηρητής (observer) στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Στρατιωτικού Νοσοκομείου Madigan (Fort Lewis, Washington State, U.S.A)

Σεμινάρια:

- 26^ο Σχολείο Καταδυτικής και Υπερβαρικής Ιατρικής, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (26/05/2003 – 13/06/2003)
- Protection Against Chemical Weapons, Instructors Course (Αθήνα 18-22/08/2003)
- Basic Principals of N.B.C Defence Training, (Αθήνα 02/02/2004 – 28/05/2004)
- B.L.S (Basic Life Support) provider, American Heart Association
- B.L.S Instructor, American Heart Association
- P.H.T.L.S (Prehospital Trauma Life Support) provider
- P.H.T.L.S Instructor
- A.C.L.S (Advanced Cardiac Life Support), American Heart Association
- A.T.L.S (Advanced Trauma Life Support) provider
- BLS – AED provider, European Resuscitation Council
- BLS – AED instructor, European Resuscitation Council
- ALS (Advanced Life Support) provider, European Resuscitation Council
- Advances in Respiratory Medicine (27th April – 1st May 2009), Imperial College Faculty of Medicine National Heart and Lung Institute, Imperial College, London
- Κάτοχος του HERMES diploma in Adult Respiratory Medicine (2010)

Άλλες δραστηριότητες:

- Instructor in the International Special Training Center: Combat Medic Course (08 - 31/10/2003, Pfullendorf, GE)

Δημοσιεύσεις σε διεθνή ιατρικά περιοδικά:

1. K. Kostikas. A.I Papaioannou, **A. Dimoulis**, S. Loukides, K.I Gourgoulianis “An everyday case of COPD exacerbation ?” Breathe 2008 June; Vol 4
2. IFN- γ could predict the development of residual pleural thickening in tuberculous pleurisy? Gerogianni Irini, Papala Maria, Tsopa Paschalina, Zigoulis Paris, **Dimoulis Andreas**, Kiropoulos Theodoros, K.I.Gourgoulianis. Monaldi Arch Chest Dis 2008; 69: 1
3. A 73-year-old woman with tracheobronchomalacia. Makris D, **Dimoulis A**, Marquette CH, Zakynthinos E. Intensive Care Med. 2010 Aug;36(8):1441-2
4. Vassiliki Tsolaki, Chaido Pastaka, Konstantinos Kostikas, Eleni Karetsi, **Andreas Dimoulis**, Andriani Zikiri, Aggela Koutsokera and Konstantinos I. Gourgoulianis “Non-invasive ventilation in Chronic Respiratory Failure : Effects on Quality of life”. Respiration, 2011;81(5):402-10
5. **Andreas Dimoulis**, Chaido Pastaka, Vassiliki Tsolaki, Tsilioni Irini, Pournaras Spyridon, Liakos Nikolaos, Georgoulas Panagiotis and Konstantinos I. Gourgoulianis “Non Invasive Ventilation (NIV) and Homeostatic Model Assessment (HOMA) index in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a pilot study”. (accepted for publication in COPD journal in 25 September 2014 / ID: 974738, DOI: 10.3109/15412555.2014.974738 - under print)

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια:

1. Συνέδριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας 2006 (Ομιλητής: Πύκνωση στην ακτινογραφία θώρακος μετά από χειρουργείο στο ισχίο)
2. Συνέδριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας 2007 (Ομιλητής: Αιμόπτυση και διάχυτα παρεγχυματικά διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος)
3. **A. Δημουλής**, Χ. Παστάκα, Β. Τσολάκη, Θ. Κυρόπουλος, Α. Ζηκύρη, Α. Τριαντάρης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. «Συσχέτιση της λεπτίνης με τον υποαερισμό στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια». 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη, 26-29 Νοεμβρίου 2009.
4. Β. Τσολάκη, Χ. Παστάκα, Κ. Κωστίκας, Ε. Καρέτση, **A. Δημουλής**, Α. Ζηκύρη, Α. Κουτσοκέρα, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. «Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός κατ'οίκον: παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής». 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη, 26-29 Νοεμβρίου 2009.
5. Α. Ζηκύρη, Χ. Παστάκα, Β. Τσολάκη, **A. Δημουλής**, Μ. Πινακά, Γ. Σεϊτανίδης, Κ. Γουργουλιάνης. «Βελτίωση του BODE Index σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΧΑΑ ΙΙ υπό μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (ΜηΕΜΑ) κατ' οίκον». 21^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 18 - 21 Οκτωβρίου 2012.

6. Βαβουγιός Γεώργιος, Νάτσιος Γεώργιος, **Δημουλής Ανδρέας**, Τσολάκη Βασιλική, Ζυκήρη Ανδριανή, Σειτανίδης Γεώργιος, Ζαρογιάννης Σωτήριος Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Παστάκα Χάιδω. «Εντοπισμός φαινοτύπων Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου μέσω Ιεραρχικής ανάλυσης συστάδων». 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 5- 7 Δεκεμβρίου 2013.

7. **Δημουλής Ανδρέας**, Παστάκα Χάιδω, Τσολάκη Βασιλική, Τσιλιώνη Ειρήνη, Πουρνάρας Σπυρίδων, Λιάκος Νικόλαος, Γεωργούλιας Παναγιώτης, Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος. «Επίδραση της μακροχρόνιας εφαρμογής Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στον δείκτη Homeostasis Model Assessment (HOMA) σε ασθενείς με σταθερή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Χρόνια Υπερκαπνική Αναπνευστική Ανεπάρκεια». 23^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 5- 8 Νοεμβρίου 2014 (Η εργασία έλαβε έπαινο από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία).

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια:

1. E. Mpoultadakis, M. Varsamas, **A. Dimoulis**, C. Daenas, A. Triantaris, D. Nikoulis, D. Makris, K. Gourgoulianis “ Serum Amyloid A in Parapneumonic Effusions”. Poster: ATS 2008 – Toronto International Conference

2. Andriani Zikiri, Chaido Pastaka, Vasso Tsolaki, **Andrew Dimoulis**, Konstantinos Gourgoulianis, Maria Pinaka, George Seitanides. “NIV (Non Invasive Ventilation) improves BODE index in stable COPD with CHRF (Chronic Hypercapnic Respiratory Failure)”. 22nd ERS Annual Congress, Vienna, Austria, 1-5 September 2012.

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΙΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ II»**

ΑΝΔΡΕΑΣ ΔΗΜΟΥΛΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Ζωή Δανιήλ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - **(Επιβλέπουσα)**,
- 2. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
- 3. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εφαρμογή του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (Μ.Ε.Μ.Α) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη βελτίωση των τιμών των αερίων αίματος και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π και συνυπάρχουσα χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι επιπτώσεις του Μ.Ε.Μ.Α στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών αυτών, δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθούν οι πιθανές επιπτώσεις της μακροχρόνιας (διάρκειας ενός έτους) εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α κατ' οίκον, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στον ορό, στους προαναφερθέντες ασθενείς.

Υλικό και Μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη περιελήφθησαν είκοσι πέντε (25) ασθενείς με Χ.Α.Π και χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, σε σταθερή κατάσταση. Προϋπόθεση συμμετοχής στη μελέτη ήταν η απουσία συνοσηρότητας.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αξιολογήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο Μ.Ε.Μ.Α του Νοσοκομείου στον πρώτο, τρίτο, έκτο, ένατο και δωδέκατο μήνα μετά την αρχική αξιολόγηση. Σε κάθε εξέταση γινόταν καταμέτρηση των τιμών των αερίων αίματος σε ηρεμία (pH , pO_2 , pCO_2 , HCO_3^-), σπιρομετρικός έλεγχος (FVC , FEV_1 , $FEV_1/FVC\%$), προσδιορισμός του δείκτη μάζας-σώματος (Body Mass Index - BMI), της κλίμακας υποκειμενικής εκτίμησης δύσπνοιας MRC (Medical Research Council) και του ερωτηματολογίου εκτίμησης ημερήσιας υπνηλίας Erworth (Erworth Sleepiness Scale - ESS). Επίσης διενεργούνταν αιμοληψία και προσδιορισμός στον ορό του αίματος των τιμών γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, λεπτίνης και αδιπονεκτίνης. Εν συνεχεία προσδιοριζόταν η αντίσταση στην ινσουλίνη με τον

υπολογισμό του δείκτη Homeostasis Model Assessment (HOMA) index. Πραγματοποιήθηκε περιγραφική και επαγωγική στατιστική ανάλυση.

Αποτελέσματα: Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην τιμή του FEV₁ από τον πρώτο μήνα της παρακολούθησης (34.1±11.6% vs 37 ± 12.3%, p=0.05). Επίσης βελτιώθηκαν οι τιμές τόσο της μερικής πίεσης του CO₂ όσο και της μερικής πίεσης του O₂ στο αρτηριακό αίμα. Αμφότερες οι βελτιώσεις στα αέρια αίματος διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η δύσπνοια (MRC) και η ημερήσια υπνηλία (Epworth Sleepiness Scale) υφέθηκαν από τον πρώτο μήνα. Δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική αλλαγή του BMI κατά τη διάρκεια του ενός έτους της μελέτης.

Διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη μετά τον 9^ο μήνα χρήσης της συσκευής μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (3,4 ± 2,3 vs 2,2 ± 1,4 , p < 0,0001) η οποία παρέμεινε σημαντική μέχρι και τον δωδέκατο μήνα.

Όσον αφορά στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, υπήρξε σημαντική βελτίωση από τον πρώτο μήνα της χρήσης M.E.M.A (11,4 ± 4,9 ng/ml vs 13,3 ± 5,5 ng/ml , p = 0,003). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι ο αρχικός δείκτης HOMA συσχετίστηκε με την raCO₂ (β = 0,07 ± 0,02 , p = 0,001), ενώ τα αρχικά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με την FVC (β = 0,05 ± 0,02 , p = 0,035) και την τιμή των HCO₃ (β = 0,18 ± 0,06 , p = 0,002).

Συμπέρασμα: Η εφαρμογή M.E.M.A σε ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π και συνυπάρχουσα υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, παράλληλα με τη βελτίωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.

ABSTRACT

The effects of Non Invasive Ventilation (NIV) on Insulin Resistance (IR) in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients have not been fully explored. The aim of this study was to assess the effects of NIV on IR and adiponectin levels during one year application of NIV in stable COPD patients with Chronic Hypercapnic Respiratory Failure.

Twenty – five (25) stable COPD patients with Chronic Hypercapnic Respiratory Failure and with no self-reported comorbidities completed the study. NIV was administered in the spontaneous/timed mode via a full face mask using a bi-level positive airway pressure system. Spirometry, blood pressure, arterial blood gases, dyspnea, daytime sleepiness, serum fasting glucose and insulin levels were assessed. IR was assessed with the calculation of the Homeostatic Model Assessment (HOMA) index. Adiponectin was measured with radioimmunoassay. Study participants were re-evaluated on the first, third, sixth, ninth and twelfth month after the initial evaluation.

There was a significant improvement in FEV₁ values from the first month (34.1±11.6% vs 37 ± 12.3%, p=0.05). There was a significant decrease in IR by the ninth month of NIV use (3.4±2.3 vs 2.2±1.4, p<0.0001), while adiponectin levels significantly improved from the first month of NIV use (11,4 ± 4,9 ng/ml vs 13,3 ± 5,5 ng/ml , p = 0,003). Stepwise regression analysis revealed that baseline HOMA index was associated with p_aCO₂ ($\beta=0,07\pm0,02$, p=0.001), while baseline adiponectin levels were associated with FVC ($\beta=0,05\pm0,02$, p=0.035) and the concentration of serum bicarbonate (HCO₃⁻) ($-\beta=0,18\pm0,06$, p=0.002).

Insulin sensitivity and glucose metabolism as well as adiponectin levels improved along with the improvements in respiratory failure.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΕΣ:

COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease

EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure

FEV₁ : Forced Expiratory Volume in 1 second

FVC: Forced Vital Capacity

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure

HOMA index: Homeostasis Model Assessment index

MRC dyspnea scale: Medical Research Council dyspnea scale

NIV: Non Invasive Mechanical Ventilation

OHS : Obesity Hypoventilation Syndrome

p_aO₂: μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα

p_aCO₂: μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ:

Μ.Ε.Μ.Α : Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

Ο.Α.Α : Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Σ.Α.Α.Υ: Σύνδρομο Αποφρκτικών Απνοιών Ύπνου

Σ.Δ II: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Χ.Α.Α: Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Χ.Α.Π : Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

***Αφιερωμένη
στη Ναυσικά και τον Κωνσταντίνο***

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π), χαρακτηρίζεται από μερικώς αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών η οποία είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Οι επιδράσεις της τόσο σε οικονομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο είναι σημαντικές και δυστυχώς φαίνεται να αυξάνονται με την πάροδο των ετών. Η Χ.Α.Π είναι το αποτέλεσμα αθροιστικής έκθεσης των ασθενών σε βλαπτικούς παράγοντες επί δεκαετίες. Συχνά η επίπτωσή της σχετίζεται άμεσα με την καπνιστική συνήθεια αν και σε αρκετές χώρες η περιβαλλοντική μόλυνση και η επαγγελματική έκθεση σε βλαπτικούς παράγοντες, αποτελούν κύριους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση της νόσου (1). Έχει προβλεφθεί ότι το έτος 2030 η Χ.Α.Π θα αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως (2).

Σημαντικό ρόλο στην φυσική εξέλιξη της Χ.Α.Π παίζουν οι παροξύνσεις της νόσου (οξεία επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών) καθώς:

- α. Επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών,
- β. Επηρεάζουν την πνευμονική λειτουργία η οποία επανέρχεται στην αρχική της κατάσταση μετά την παρέλευση αρκετών εβδομάδων,
- γ. Επιταχύνουν τον ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας,
- δ. Σχετίζονται με σημαντική θνητότητα, ιδιαίτερα στους ασθενείς οι οποίοι εισάγονται σε νοσοκομείο,
- ε. Αυξάνουν τα κοινωνικο-οικονομικά κόστη.

Αν και η διάγνωση της νόσου τίθεται με την σπιρομέτρηση, εδώ και χρόνια η θεώρηση της Χ.Α.Π ως μιας νόσου περιορισμένης στους αεραγωγούς έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση και έχει προταθεί ο ευρύτερος ορισμός της ως ένα συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (3). Υπέρ αυτής της προσεγγίσεως συνηγορεί η υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (4), αναιμίας (5), μυοσκελετικών νοσημάτων (6), (7). και των κακοήθων νοσημάτων (8), (9) στους ασθενείς με Χ.Α.Π.

Όμως η συστηματική φλεγμονή φαίνεται ότι σχετίζεται άμεσα με τη δυσανεξία στη γλυκόζη και την αντίσταση στην ινσουλίνη (10). Υπάρχει ικανός αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών που αναφέρουν όχι μόνο ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Π εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου II (Σ.Δ II), αλλά και ότι αυτός είναι δυνατόν να επηρεάζει και την πρόγνωση της νόσου (11).

Η Χ.Α.Π μπορεί να θεωρηθεί ως ένας νέος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση Σ.Δ II μέσω πολλαπλών παθοφυσιολογικών μεταβολών όπως η συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό stress, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αύξηση του σωματικού βάρους και οι μεταβολές στον μεταβολισμό των αδιποκινών. Αντιστρόφως, ο Σ.Δ II μπορεί να δράσει ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας ο οποίος επηρεάζει αρνητικά την πνευμονική δομή και λειτουργία καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών λοιμώξεων και παροξύνσεων της Χ.Α.Π (12).

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η Χ.Α.Π και ο Σ.Δ II, δυο συχνές παθολογικές καταστάσεις οι οποίες συχνά υποδιαγιγνώσκονται, προκαλούν υπέρμετρα μεγάλη επιβάρυνση στα υγειονομικά συστήματα των διαφόρων χωρών, ιδιαιτέρως αν αναλογιστούμε τις σημαντικές επιπτώσεις τους στην νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζονται με τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος (12).

Τα τελευταία χρόνια, στην αντιμετώπιση των σοβαρών παροξύνσεων της Χ.Α.Π, κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος η εφαρμογή του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (Μ.Ε.Μ.Α), επιπρόσθετα φυσικά της φαρμακευτικής αγωγής. Τα στοιχεία για την ευεργετική επίδραση της εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α στους ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση Χ.Α.Π, τόσο στους ίδιους όσο και στο συνολικό κόστος νοσηλείας τους, είναι πολύ ισχυρά και επί συγκεκριμένων ενδείξεων δεν αμφισβητούνται επί του παρόντος από την συντριπτική πλειοψηφία των μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία (13). Όμως παρά την ύπαρξη εκτενούς βιβλιογραφίας για την χρησιμότητα του Μ.Ε.Μ.Α στις παροξύνσεις της Χ.Α.Π, η αντίστοιχη βιβλιογραφία για την χρησιμότητά του στη σταθερή Χ.Α.Π είναι μηδαμινή.

Η παρούσα έρευνα έχει ως στόχο να διερευνήσει την ύπαρξη πιθανών πλεονεκτημάτων από την εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α σε ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π, προσθέτοντας καινούργια στοιχεία στην ελλιπή διεθνή βιβλιογραφία.

1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (Χ.Α.Π)

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της Χ.Α.Π είναι η χρόνια φλεγμονή. Αυξημένες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυττάρων, όπως μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα (κυρίως CD8+) και ουδετερόφιλα ανευρίσκονται στους αεραγωγούς, το πνευμονικό παρέγχυμα και τα πνευμονικά αγγεία. Όταν τα κύτταρα αυτά ενεργοποιηθούν απελευθερώνουν ουσίες, τους μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως λευκοτριένια B₄ (LTB₄) (14), ιντερλευκίνη-8 (IL-8) (15, 16) και τον παράγοντα νέκρωσης των επιθηλίων α (TNF-α) (16, 17), ικανές να προκαλέσουν βλάβες ή να προάγουν τη φλεγμονή από ουδετερόφιλα. Εκτός από τη φλεγμονή δυο άλλοι μηχανισμοί φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθογένεια της Χ.Α.Π. Πρόκειται για μια διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ πρωτεασών και αντιπρωτεασών και το οξειδωτικό stress. Η φλεγμονή προκαλείται από συνεχή έκθεση σε εισπνεόμενους τοξικούς παράγοντες και αέρια. Σήμερα είναι παραδεκτό ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου οδηγεί στην έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας με άμεση επίπτωση στους πνευμονικούς ιστούς. (18, 19).

Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στη Χ.Α.Π, αφορούν στα κεντρικά και περιφερικά τμήματα των αεραγωγών, το πνευμονικό παρέγχυμα και τα πνευμονικά αγγεία. Στα κεντρικά τμήματα (τραχεία, μεγάλους βρόγχους και βρογχιόλια διαμέτρου > 2-4mm), ανευρίσκεται διήθηση του επιθηλίου από φλεγμονώδη κύτταρα (18, 20), και υπερτροφία των βλεννογόνων αδένων, με αύξηση τόσο του μεγέθους όσο και του αριθμού των κυττάρων τους, με αποτέλεσμα υπερέκκριση βλέννας. Στα περιφερικά τμήματα των αεραγωγών (μικρούς βρόγχους και βρογχιόλια διαμέτρου < 2mm) η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε

επαναλαμβανόμενα επεισόδια τραυματισμού και αναδόμησης των τοιχωμάτων τους (20). Οι διαδικασίες αυτές οδηγούν σε αναδιαμόρφωση των τοιχωμάτων (remodeling) που χαρακτηρίζεται από αυξημένη εναπόθεση ινών κολλαγόνου και συνδετικού ιστού με τελικό αποτέλεσμα τη στένωση και την απόφραξη (21).

Η βλάβη του παρεγχύματος στους ασθενείς με Χ.Α.Π εξαιτίας της διάτασης και καταστροφής των αναπνευστικών βοτρυδίων εμφανίζεται με την τυπική εικόνα του κεντρολοβιδιακού εμφυσημάτος (21). Στα αρχικά στάδια της νόσου οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στα άνω πνευμονικά πεδία, αλλά σε προχωρημένα στάδια της νόσου καταλαμβάνουν ολόκληρο το πνευμονικό παρέγχυμα με συνοδό καταστροφή του αγγειακού δικτύου (capillary bed). Ο κύριος μηχανισμός που εικάζεται ότι οδηγεί στην εμφυσηματική καταστροφή είναι η διαταραχή στην ισορροπία των ενδογενών πρωτεασών και αντιπρωτεασών που μπορεί να προκαλείται είτε από την επίδραση γενετικών παραγόντων είτε από τη δράση των φλεγμονωδών κυττάρων και των μεσολαβητών της φλεγμονής. Επικουρικά μπορεί να συμβάλλει και το οξειδωτικό stress (22). Αλλαγές παρατηρούνται και στα πνευμονικά αγγεία και μάλιστα από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Αρχικά παρατηρείται πάχυνση των τοιχωμάτων τους (23) και στη συνέχεια αύξηση των λείων μυϊκών ινών και διήθηση των αγγειακών τοιχωμάτων με φλεγμονώδη κύτταρα (24). Προοδευτικά καθώς η πάθηση εξελίσσεται, αυξάνεται η εναπόθεση πρωτεογλυκανών, ινών κολλαγόνου και λείων μυϊκών ινών με περαιτέρω πάχυνση των αγγείων.

Οι ανατομικές μεταβολές που συντελούνται στους πνεύμονες οδηγούν στις χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές μεταβολές της Χ.Α.Π που περιλαμβάνουν την υπερέκκριση βλέννας, τη δυσλειτουργία της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης, την απόφραξη, την πνευμονική υπερδιάταση, τις διαταραχές στην ανταλλαγή των

αερίων, την πνευμονική υπέρταση και την πνευμονική καρδιά. Οι διαταραχές εμφανίζονται με αυτή τη σειρά στη φυσική πορεία της πάθησης. Στην υπερέκκριση βλέννας και στη δυσλειτουργία της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης οφείλεται η παρουσία χρόνιου βήχα και αυξημένης απόχρεμψης. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται αρκετά έτη πριν εκδηλωθεί οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα ή επιπλοκή της νόσου. Ο περιορισμός στην εκπνευστική ροή που εκτιμάται με τη σπιρομέτρηση αποτελεί την χαρακτηριστική παθοφυσιολογική μεταβολή που εμφανίζεται στους ασθενείς με Χ.Α.Π και θέτει τη διάγνωση.

Όμως στη Χ.Α.Π πάσχουν και οι μύες και ιδιαίτερα ο κυριότερος αναπνευστικός μυς, το διάφραγμα. Εκτός από την μυοπάθεια που παρατηρείται στη Χ.Α.Π και η αιτιολογία της οποίας είναι πολυπαραγοντική, οι μεταβολές στη μηχανική του διαφράγματος και των πνευμόνων λόγω της νόσου έχουν άμεση επίπτωση στη συστολική δύναμη του διαφράγματος. Η υπερδιάταση προκαλεί αποπλάτυση του διαφράγματος και αύξηση της ακτίνας καμπυλότητάς του. Ακόμα πιο σημαντικό, η συστολική του δύναμη επηρεάζεται από τις μεταβολές στο μήκος των μυϊκών ινών (25, 26). Η δια-διαφραγματική πίεση είναι μεγαλύτερη σε κάποιους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς, για δεδομένο πνευμονικό όγκο, γεγονός που δείχνει την προσαρμογή των αναπνευστικών μυών στην υπερδιάταση. Μελέτες σε πειραματόζωα αποκαλύπτουν ελάττωση της ικανότητας του διαφράγματος να παράγει δύναμη κατά τη διάρκεια της μέγιστης τελοεκπνευστικής πίεσης, με το μυ να ασκεί «εκπνευστική» δράση στο θωρακικό κλωβό, παρά «εισπνευστική». Η υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με την εισπνευστική αδυναμία είναι συχνή αιτία θανάτου στους ασθενείς με Χ.Α.Π και η

μέγιστη εισπνευστική πίεση είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς (27).

Το διάφραγμα τείνει να ανθίσταται στην κόπωση, αφού έχει βρεθεί ότι η οξειδωτική ικανότητα των μιτοχονδρίων των μυϊκών του ινών υπερτερεί των απαιτήσεων σε ATP. Ωστόσο δεν οδηγούν σε αποτελεσματική εισπνευστική δύναμη. Υπάρχει απώλεια των βαρέων αλύσεων της μυοσίνης και αυξημένη πρωτεόλυση. Η χρόνια υποξαιμία, σταθερό εύρημα στην προχωρημένη Χ.Α.Π, έχει καταστρεπτικές επιπτώσεις στην εισπνευστική μυϊκή λειτουργία, μέσω της μείωσης των ινών τύπου Ι. Προκαλεί ελάττωση της πρωτεινοσύνθεσης και της έκφρασης της μυοσίνης, καθώς και αυξορρύθμιση των οξειδασών στο μιτοχονδριακό κυτόχρωμα (27).

Μια ακόμα αιτία μυϊκής αδυναμίας στη Χ.Α.Π είναι η μυοπάθεια από τα στεροειδή. Ασθενείς που έχουν λάβει υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (60 mg πρεδνιζόνης καθημερινά) εμφανίζουν ελάττωση στη δύναμη των αναπνευστικών μυών, που ανακάμπτει μετά τη διακοπή της αγωγής. Ακόμα και η χορήγηση στεροειδών για βραχέα χρονικά διαστήματα, όπως συμβαίνει στις εξάρσεις της Χ.Α.Π έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση μυοπάθειας, ζήτημα πάντως αρκετά αμφιλεγόμενο. Η φλεγμονή και ο κλινοστατισμός συμβάλλει επίσης στην ελαττωση της μυϊκής δύναμης, επιδράσεις που δύσκολα διαχωρίζονται από αυτές των στεροειδών (28).



Εικόνα 1. Η μυϊκή δυσλειτουργία στη Χ.Α.Π (Πηγή: Blasubramanian & Varkey 2006 (29) – τροποποιημένο)

Στα προχωρημένα στάδια της πάθησης εμφανίζεται υποξυγοναιμία και πιθανώς υπερκαπνία. Πράγματι η απόφραξη των περιφερικότερων τμημάτων των αεραγωγών, η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και οι ανωμαλίες στα αγγεία έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας των πνευμόνων για επαρκή ανταλλαγή των αερίων με αποτέλεσμα την εμφάνιση αρχικά υποξυγοναιμίας και αργότερα υπερκαπνίας. Η πνευμονική υπέρταση που αναπτύσσεται στα τελικά στάδια της Χ.Α.Π (στάδια III-IV) είναι η σημαντικότερη καρδιαγγειακή επιπλοκή και σχετίζεται με την ανάπτυξη πνευμονικής καρδιάς και με την πτωχή πρόγνωση της νόσου. Ωστόσο για την επίπτωση και τη φυσική ιστορία της λίγα πράγματα είναι γνωστά (30).

2. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Χ.Α.Π

2.1 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

Με τον όρο μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (Μ.Ε.Μ.Α) περιγράφεται ένας τρόπος μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής που εφαρμόζεται χωρίς ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής τα τελευταία χρόνια, καθώς χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας από διάφορες αιτίες και έχουν υπάρξει ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση του χρόνου νοσηλείας και των επιπλοκών σε σχέση με την επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η μέθοδος αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη στους ηλικιωμένους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, τους οποίους και βοηθά να αποφύγουν άμεσους και απώτερους κινδύνους από τη διασωλήνωση και την επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Στους ασθενείς με Χ.Α.Π και οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια μειώνει την πιθανότητα διασωλήνωσης και τη θνησιμότητα. Παράλληλα βελτιώνονται μακροπρόθεσμα οι προϋποθέσεις για επιβίωση (31).

Ο Μ.Ε.Μ.Α αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που πηγάζει από περιοριστικά νοσήματα του θώρακα, νευρομυϊκά/νευρολογικά νοσήματα και αποφρακτικές παθήσεις των πνευμόνων. Η χρήση του Μ.Ε.Μ.Α ελαττώνει το ποσοστό των ασθενών που θα υποβληθούν σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση και επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Επίσης, ελαττώνει το χρόνο παραμονής των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, τη συνολική παραμονή τους στο νοσοκομείο, τη θνητότητα και τις συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο (31, 32).

2.2 Μηχανισμός δράσης του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού

Οι ασθενείς που ωφελούνται από τη χρήση του M.E.M.A είναι αυτοί που παρουσιάζουν σταδιακά επιδεινούμενο υποαερισμό. Οι ασθενείς μπορεί να αναπνέουν αυτόματα, αλλά εμφανίζουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ως συνέπεια παρουσιάζουν συμπτώματα όπως κόπωση, υπνηλία και πρωινή κεφαλαλγία. Με τη χρήση του M.E.M.A κατά τη διάρκεια του ύπνου σταθεροποιείται η ανταλλαγή αερίων κατά τη διάρκεια της ημέρας, βελτιώνεται η ποιότητα του ύπνου και περιορίζονται τα συμπτώματα.

Αναφορικά με τον μηχανισμό δράσης του M.E.M.A, αυτός σχετίζεται με την ελάττωση της κόπωσης των αναπνευστικών μυών και την παράλληλη βελτίωση της λειτουργίας τους. Τα ευεργετικά αποτελέσματα του μακροχρόνιου μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με Χ.Α.Π και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια αποδίδονται στη βελτίωση της οξυγόνωσης σε περιόδους που αυτή είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Πράγματι, ο M.E.M.A με θετική πίεση προτιμάται τις ώρες του ύπνου ώστε να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη διάρκεια αερισμού. Αυτό προλαμβάνει τον νυχτερινό υποαερισμό και τα επεισόδια αποκορεσμού που λαμβάνουν χώρα κυρίως κατά τη διάρκεια του REM ύπνου όταν ο ασθενής αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα. Το κύριο όφελος από τον M.E.M.A είναι η διόρθωση του νυχτερινού υποαερισμού. Η μείωση της $p_a\text{CO}_2$ αποτελεί δείκτη βελτίωσης του κυψελιδικού αερισμού σε όλους τους τύπους μηχανικού αερισμού. Βελτιώνεται η ανταλλαγή αερίων αίματος και η απάντηση του αναπνευστικού κέντρου, ενώ περιορίζονται οι διακοπές του ύπνου. Αυτή η βελτίωση συνήθως παραμένει και μετά το τέλος της περιόδου του αερισμού λόγω της προσωρινής βελτίωσης που παρατηρείται στην ευαισθησία του

αναπνευστικού κέντρου στην p_aCO_2 , η οποία είναι συχνά επηρεασμένη σε ασθενείς με Χ.Α.Π.

2.3 Ενδείξεις εφαρμογής του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στη

Χ.Α.Π

Ο Μ.Ε.Μ.Α μπορεί να εφαρμοστεί σε πλειάδα αναπνευστικών παθήσεων, με χαρακτηριστικότερες περιπτώσεις την παρόξυνση της Χ.Α.Π, τα νευρομυϊκά νοσήματα, το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, τις βρογχεκτασίες, την πνευμονία, το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και τις κακώσεις του θώρακα. Η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του Μ.Ε.Μ.Α σε ασθενείς με Χ.Α.Π επιβεβαιώνεται σε πολλές μελέτες, αν και διατυπώνονται αρκετές επιφυλάξεις για τη μακροχρόνια χρήση του (31).

Ο Μ.Ε.Μ.Α στην Ο.Α.Α κατέχει περίοπτη θέση και η αναγκαιότητά του υποστηρίζεται από τη σχετική βιβλιογραφία. Τα οφέλη του Μ.Ε.Μ.Α στην Ο.Α.Α έχουν μελετηθεί εκτενώς στην υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια που συνοδεύει την παρόξυνση της Χ.Α.Π σε καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες. Σε ασθενείς με παρόξυνση Χ.Α.Π, ο Μ.Ε.Μ.Α οδηγεί σε ταχεία βελτίωση των αερίων αίματος και περιορίζει την ανάγκη για εφαρμογή επεμβατικού αερισμού. Διαπιστώνεται επίσης ελάττωση της θνησιμότητας και του χρόνου ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, καθώς και μείωση των επιπλοκών, όπως της νοσοκομειακής πνευμονίας. Οι μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών έχουν επιβεβαιώσει τα οφέλη του Μ.Ε.Μ.Α στην παρόξυνση της Χ.Α.Π, ενώ έχει βρεθεί ότι η πρώιμη εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την όψιμη εφαρμογή του. Ακόμα και σε ασθενείς που έχουν ένδειξη διασωλήνωσης,

η εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α βοηθά στην αποφυγή της σε περίπου 50% των περιπτώσεων (33).

Σε μελέτη από 13 κέντρα που περιελάμβανε 236 ασθενείς με παρόξυνση Χ.Α.Π που νοσηλεύτηκαν σε πνευμονολογική κλινική, βρέθηκε ότι η ομάδα αποτυχίας στον Μ.Ε.Μ.Α, η ομάδα δηλαδή που διασωληνώθηκε, μειώθηκε σε ποσοστό από 27% σε 15% ($p < 0,05$). Επιπλέον, η θνητότητα έως την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο μειώθηκε από 20% σε 10% (34).

Στη μελέτη των Funk et al (35), στην οποία συμπεριελήφθησαν 26 ασθενείς με Χ.Α.Π που παρέμειναν υπερκαπνικοί μετά από επεισόδιο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, βρέθηκε ότι μόνο 2 ασθενείς από τους 13 που συνέχισαν τον Μ.Ε.Μ.Α επί 12μηνο εμφάνισαν κλινική επιδείνωση σε αντίθεση με τους 10 από τους υπόλοιπους 13 ασθενείς που διέκοψαν το Μ.Ε.Μ.Α μετά παρέλευση 6 μηνών.

Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για την ανάγκη μακροχρόνιας εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α στη Χ.Α.Π, πιθανόν μια υποομάδα ασθενών Χ.Α.Π με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια να μπορεί να ωφεληθεί από τη μακροχρόνια χρήση Μ.Ε.Μ.Α. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σημαντικού βαθμού νυχτερινό υποαερισμό και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο. Οι ενδείξεις εφαρμογής μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω :

α) Συμπτωματικοί ασθενείς (κόπωση, δύσπνοια, πρωινή κεφαλαλγία) και

β) τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια :

- $p_a\text{CO}_2 \geq 55\text{mmHg}$
- $p_a\text{CO}_2$ μεταξύ 50 - 54 mmHg και νυχτερινό υποαερισμό (κορεσμό αιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο $\leq 88\%$ για πέντε συνεχόμενα λεπτά παρά τη συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου στα 2lit/min

- $p_a\text{CO}_2$ μεταξύ 50 - 54mmHg και παράλληλα νοσηλείες που σχετίζονται με επανειλημμένα επεισόδια (≥ 2 /έτος) υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Με βάση όλα αυτά τα δεδομένα μπορεί να προταθεί μια νέα ορθολογιστική προσέγγιση των ασθενών με Χ.Α.Π και Ο.Α.Α, η οποία περιλαμβάνει σε πρώτη φάση την εφαρμογή συντηρητικής αγωγής ακολουθούμενη από την εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α όταν η κλινική κατάσταση δεν βελτιώνεται και επιφυλάσσει τον Ε.Μ.Α για τους ασθενείς που απαιτούν άμεση διασωλήνωση και για εκείνους στους οποίους ο Μ.Ε.Μ.Α αντενδείκνυται ή αποτυγχάνει να βελτιώσει την κλινική εικόνα και τα αέρια αίματος.

Πάντως, αρκετά ερωτήματα δεν έχουν ακόμα απαντηθεί:

(α) Ο ακριβής χρόνος έναρξης Μ.Ε.Μ.Α δεν είναι σαφής. (β) Ο τύπος αερισμού, (γ) Ο τύπος της μάσκας. Συγκεκριμένα, ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ρινοστοματική μάσκα είναι πιο κατάλληλη για την αντιμετώπιση της Ο.Α.Α, γιατί οι ασθενείς με έντονη αναπνευστική δυσχέρεια αναπνέουν συνήθως από το στόμα.

2.4 Μακροχρόνια εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στη

Χ.Α.Π

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α στη Χ.Α.Π. Οι δυσκολίες στην εφαρμογή του σε μακροχρόνια τουλάχιστον βάση, ο συχνά μικρός αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν στις σχετικές έρευνες και τα αντιφατικά συμπεράσματα των διαφόρων ερευνών δημιουργούν προβληματισμό για την αποτελεσματικότητα του Μ.Ε.Μ.Α. Σε σοβαρή Χ.Α.Π με ήπια όμως υπερκαπνία, τα αποτελέσματα είναι πενιχρά. Δεν διαπιστώνεται κάποια θετική επίδραση του Μ.Ε.Μ.Α στην ανταλλαγή αερίων, την

πνευμονική λειτουργία, την ισχύ των αναπνευστικών μυών, την ικανότητα για άσκηση, την ποιότητα του ύπνου και το βαθμό δύσπνοιας, αν και υπάρχει μετρήσιμη βελτίωση σε ορισμένες παραμέτρους της νευροψυχολογικής λειτουργίας (προσοχή, μνήμη). Σε σοβαρότερη υπερκαπνία, αναφέρεται βελτίωση της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου, μείωση του χρόνου νοσοκομειακής νοσηλείας κατά το πρώτο έτος από την έναρξη του Μ.Ε.Μ.Α, καθώς και σημαντική βελτίωση της υπερκαπνίας, εύρημα που ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η αναπνευστική ανεπάρκεια στη Χ.Α.Π οφείλεται κυρίως σε διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης και όχι αποκλειστικά σε κυψελιδικό υποαερισμό. Τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας εφαρμογής του Μ.Ε.Μ.Α (για 3-5 χρόνια) στην επιβίωση είναι συγκρίσιμα με εκείνα της οξυγονοθεραπείας, τουλάχιστον σε ήπια υπερκαπνία. Ωστόσο, όπως έδειξε η μελέτη των Meecham et al (36), οι οποίοι μελέτησαν 14 ασθενείς με Χ.Α.Π και βαριά Χ.Α.Α (μέση p_aO_2 45 mmHg, μέση p_aCO_2 56 mmHg) 3 μήνες μετά από οξυγονοθεραπεία και 3 μήνες μετά από συνδυασμό οξυγονοθεραπείας και νυκτερινού Μ.Ε.Μ.Α, ο Μ.Ε.Μ.Α επέφερε σημαντική βελτίωση στα νυκτερινά και ημερήσια αέρια αίματος στη διάρκεια και στην ποιότητα του ύπνου, καθώς και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι Tsolaki et al (37) καταλήγουν ότι η εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α κατ'οίκον σε ασθενείς με υπερκαπνία και σταθερή Χ.Α.Π για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 ετών οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της υποξυγοναιμίας και της ποιότητας ζωής.

Η αύξηση της p_aCO_2 κατά τον ύπνο ελαττώνει την ευαισθησία των κεντρικών χημειοϋποδοχέων στο CO_2 , με αποτέλεσμα την επιδείνωση της υπερκαπνίας και κατά την ημέρα. Έχει δειχθεί ότι η νυκτερινή εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α προκαλεί βελτίωση της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου στο CO_2 .

Η έρευνα δείχνει ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Π και σοβαρή υπερκαπνία, που δεν ανέχονται τη συνεχή οξυγονοθεραπεία, είναι εκείνοι που κυρίως πρόκειται να ωφεληθούν από την εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α κατά τις νυκτερινές ώρες. Επισημαίνεται παράλληλα, ότι η εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α κατά τη διάρκεια άσκησης έχει δειχθεί ότι ελαττώνει τη δύσπνοια και βελτιώνει την αντοχή των ασθενών στην άσκηση. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα ενός προγράμματος φυσικής άσκησης διάρκειας 8 εβδομάδων σε 45 νορμοκαπνικούς ασθενείς με Χ.Α.Π, από τους οποίους οι 23 υποβλήθηκαν παράλληλα και σε Μ.Ε.Μ.Α κατά τη νύκτα, βρέθηκε ότι η προσθήκη Μ.Ε.Μ.Α βελτίωσε σημαντικά την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα ζωής μετά το τέλος του προγράμματος. Επισημαίνεται ωστόσο ότι τα μικρά δείγματα ασθενών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Ενώ λοιπόν στην παρόξυνση της Χ.Α.Π η εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α υποστηρίζεται σθεναρά, στη χρόνια σταθερή Χ.Α.Π, υπάρχουν σημαντικές επιφυλάξεις. Τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα, πάντως, δε θεωρούνται επαρκή για τον καθορισμό σαφών ενδείξεων της χρήσης Μ.Ε.Μ.Α στη Χ.Α.Π.

3. Η Χ.Α.Π ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ

3.1 Η υποξία και οι επιδράσεις της στο μεταβολισμό

Όπως περιγράφηκε αναλυτικά ανωτέρω, η φυσική εξέλιξη της Χ.Α.Π έχει ως τελική κατάληξη την αναπνευστική ανεπάρκεια και συνεπώς την υποξία με ή χωρίς συνοδό υπερκαπνία. Η υποξία και λιγότερο η υπερκαπνία αποτελούν ερέθισμα για την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Πράγματι η εμμένουσα υποξία στη Χ.Α.Π οδηγεί σε μια μακράς διάρκειας συμπαθητική δραστηριότητα στους μύες και σε μόνιμη αγγειοσύσπαση των μυϊκών αγγείων, όπως μαρτυρούν νευροφυσιολογικές μελέτες, που δείχνουν αύξηση της πυροδότησης των νευρώνων στη Χ.Α.Π συγκριτικά με τους υγιείς αλλά και καταστάσεις, όπως το σύνδρομο άπνοιας ύπνου και οι βρογχεκτασίες. Η αγγειοσύσπαση παραμένει για αρκετό διάστημα και μετά την άρση της υποξίας (στη διαλείπουσα υποξία της Χ.Α.Π) και τελικά προκαλεί περαιτέρω αύξηση της αντίστασης στη ροή των αεραγωγών, η οποία και δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη με την επάνοδο της συγκέντρωσης του οξυγόνου στα φυσιολογικά επίπεδα. Η παρατεταμένη απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του Σ.Δ στη Χ.Α.Π. Είναι πιθανό ότι η υποξία ασκεί τις καταστρεπτικές της επιδράσεις πάνω στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη διαμέσου των επιδράσεών της στην ευαισθησία στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών.

3.1.1 Μιτοχόνδρια

Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε επίπεδο σκελετικών μυών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ο μειωμένος αριθμός μιτοχονδρίων στο σκελετικό μυ των διαβητικών, αλλά και η έκπτωση της λειτουργικότητάς τους συμβάλλουν στην εκδήλωση του Σ.Δ. Η Χ.Α.Π και η συνοδός της υποξία επηρεάζουν δυσμενώς τα μιτοχόνδρια και η επίδραση αυτή, σε συνδυασμό με τις ανατομικές μεταβολές που επέρχονται στη σύνθεση του μυ (αλλαγή στη σύνθεση των μυϊκών ινών και μείωση της οξειδωτικής χωρητικότητας) συμβάλλουν στην απορρύθμιση του μεταβολισμού και στην πρόκληση του Σ.Δ. Οι ασθενείς με Χ.Α.Π παρουσιάζουν ελλείμματα στην β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, στη μεταφορά ηλεκτρονίων και στον κύκλο του κιτρικού οξέος, διαδικασίες που όλες τους λαμβάνουν χώρα στα μιτοχόνδρια (38), (39).

3.1.2 Υποξία και λιπίδια

Η διαλείπουσα υποξία προκαλεί υπερλιπιδαιμία, αυξάνοντας την ολική χοληστερόλη, την HDL-C και τα τριγλυκερίδια και σε μεταγενέστερο χρόνο της LDL. Επιδρά στα ένζυμα και στους μεταγραφικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη βιοσύνθεση των λιπιδίων αυξορυθμίζοντας τα και δημιουργώντας περίσσεια μονοακόρεστων λιπαρών οξέων. Τα τελευταία αυξάνουν τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, τα οποία και ενσωματώνονται στις VLDL. Παράλληλα αυξάνεται η λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και καταστέλλεται η κάθαρση των λιποπρωτεϊνών. Η αυξημένη σύνθεση των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύεται από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, που ευνοεί τη λιπόλυση. Τα

ελεύθερα λιπαρά οξέα περιορίζουν την πρόσληψη γλυκόζης στους ιστούς, λόγω διακοπής του σήματος της ινσουλίνης στους σκελετικούς μύες. Παράλληλα, οι κατεχολαμίνες κινητοποιούν τα αποθέματα γλυκογόνου και αναστέλλουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους μύς, αυξάνουν τη γλυκονεογένεση και αναστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης. Ο οργανισμός συμπεριφέρεται όπως σε κατάσταση συνεχούς και επιδεινούμενου στρες, με ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα και απελευθέρωση κορτικοειδών, επιτείνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, και τη λιπόλυση. Αναστέλλεται η μετακίνηση του μεταφορέα 4 της γλυκόζης (Glut4) στην επιφάνεια των μυικών κυττάρων, ενώ παρεμποδίζεται η έκκριση της ινσουλίνης. Ο διαβήτης είναι η τελική συνισταμένη των παραπάνω δράσεων και της τελικής ρήξης της αντιστάθμισης των δράσεων αυτών από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, τα οποία και εξαντλούν την εκκριτική τους ικανότητα (38), (40).

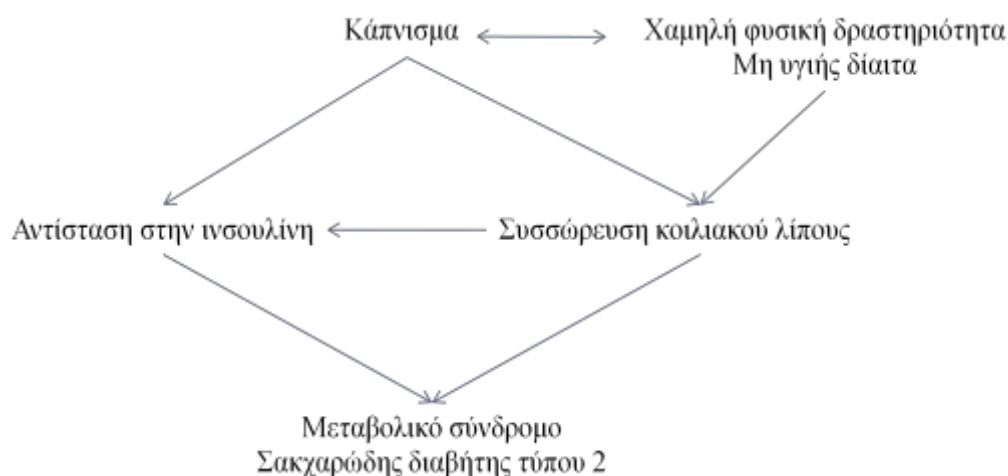
3.2 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Σακχαρώδης Διαβήτης

Οι διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι ιδιαίτερα συχνές στους ασθενείς με Χ.Α.Π συγκριτικά με τα άτομα που δεν πάσχουν από τη νόσο. Κύρια αιτία εμφάνισης της Χ.Α.Π είναι η καπνιστική συνήθεια. Το κάπνισμα όμως, μπορεί άμεσα να αυξήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (41). Σε υγιείς άνδρες, η χρόνια κατανάλωση καπνού συσχετίστηκε με υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (42). Επιπλέον, η μακροχρόνια χρήση τσίγλας νικοτίνης σχετίστηκε με υπερινσουλιναϊμία και αντίσταση στην ινσουλίνη (43). Σε μη παχύσαρκους άνδρες η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώθηκε 8

εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος, παρά την αύξηση του σωματικού βάρους (44). Επιπλέον οι καπνιστές είχαν χαρακτηριστικά συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου των χαμηλών επιπέδων της HDL χοληστερόλης, των υψηλών επιπέδων των τριγλυκεριδίων ορού, των υψηλών επιπέδων VLDL, των υψηλών επιπέδων γλυκόζης νηστείας και της μικροαλβουμινουρίας (41), (45).

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που δεν ανέδειξαν συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και στις διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης. Σε μία μεγάλη μελέτη, το κάπνισμα δεν συσχετίστηκε με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αποτιμήθηκε μέσω μιας τροποποιημένης δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης (46). Επίσης σε μία προοπτική μελέτη εφήβων με διάστημα παρακολούθησης 4-6 έτη διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της κατανάλωσης του καπνού συσχετιζόταν με μείωση της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, της τιμής του σωματικού βάρους και της WHR και με αύξηση της αναλογίας των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης προς τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και με αυτόν τον τρόπο με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου (47).

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις ανάμεσα στο κάπνισμα, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Chiolero et al. 2008) (45).



Εικόνα 2 Πιθανός μηχανισμός ανάμεσα στο κάπνισμα, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Η Χ.Α.Π και ο Σ.Δ II σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία, γεγονός που μπορεί να εξηγεί εν μέρει την συσχέτιση αυτή. Είναι γνωστό ότι τα παιδιά των ασθενών αυτών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν τόσο Χ.Α.Π όσο και Σ.Δ II. Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί εν μέρει να εξηγήσει την συσχέτιση μεταξύ Χ.Α.Π και Σ.Δ II, λόγω της γέννησης νεογνών με χαμηλό σωματικό βάρος, γεγονός που αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και των δύο νόσων (48). Επιπροσθέτως, η καπνιστική συνήθεια μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση αυτών των νοσημάτων μέσω των επιδράσεών της στη συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό stress (49), (50). Πάντως, ο παθογενετικός μηχανισμός της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης πιθανότατα είναι εξαιρετικά πολύπλοκος με πολλά ακόμη στοιχεία να μένουν να ανακαλυφθούν ή να διευκρινιστούν.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι καθώς και οι άλλοι τύποι Σ.Δ είναι πολύ πιο σπάνιοι συγκριτικά με τον Σ.Δ ΙΙ (51) εν μέρει λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της παχυσαρκίας και της συσχέτισής της με τον Σ.Δ ΙΙ (52). Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση του Σ.Δ Ι είναι λιγότερο καλά κατανοητοί και δεν αποτελούν αντικείμενο της παρούσης μελέτης. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του Σ.Δ ΙΙ είναι η παχυσαρκία, η έλλειψη άσκησης, οικογενειακό ιστορικό / γενετική προδιάθεση, η μεγάλη ηλικία, ο διαβήτης κυήσεως, το μεταβολικό σύνδρομο και η καπνιστική συνήθεια. Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι συγκεκριμένα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου και του Σ.Δ ΙΙ είναι πολύ πιο συχνά σε ασθενείς με Χ.Α.Π σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου (53, 54) και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση (11). Έχει αποδειχθεί από τους Cazzola et al. ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Π έχουν μεγαλύτερη επίπτωση Σ.Δ ΙΙ (55). Οι Sode et al. έδειξαν ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Π εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα Σ.Δ ΙΙ αλλά και έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό καρκίνο, κατάθλιψη και κατάγματα ισχίου (56). Σε αντιδιαστολή με αυτά τα ευρήματα, Κορεάτες ερευνητές δεν διαπίστωσαν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ Χ.Α.Π και Σ.Δ, γεγονός το οποίο πιθανόν να οφείλεται στο υψηλό ποσοστό ασθενών με πολύ χαμηλό BMI στον πληθυσμό που μελετήθηκε (57).

3.2.1 Παθοφυσιολογία των διαταραχών του μεταβολισμού της

γλυκόζης στη Χ.Α.Π

Η παχυσαρκία αποτελεί παγκοσμίως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, κυρίως λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής. Η παχυσαρκία αποτελεί αποδεδειγμένα έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση Σ.Δ ΙΙ (58). Επίσης είναι γνωστό ότι

επηρεάζει την πνευμονική λειτουργία και τους πνευμονικούς όγκους. Σχετίζεται με την ελάττωση του Υπολειπόμενου Εκπνεόμενου Όγκου (ERV) και της Υπολειπόμενης Λειτουργικής Χωρητικότητας (FRC), λόγω του εξωπνευμονικού περιοριστικού συνδρόμου που προκαλεί (59). Επιπλέον η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει τόσο την συστηματική όσο και την πνευμονική φλεγμονή, καθώς ο λιπώδης ιστός μπορεί να παράγει διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμπεριλαμβανομένων της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του TNF-α. Είναι εξάλλου γνωστό ότι η κεντρική παχυσαρκία σχετίζεται με ελάττωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στον ορό, μιας αδιποκίνης γνωστής για τις αντιφλεγμονώδεις της ιδιότητες, και να συμβάλει έτσι στην πνευμονική και αγγειακή βλάβη (60).

Οι Steuten et al. (61) μελέτησαν 317 ασθενείς με Χ.Α.Π προκειμένου να εκτιμήσουν την κατανομή της παχυσαρκίας στους ασθενείς αυτούς. Διαπιστώθηκε ότι η παχυσαρκία είχε μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς με ήπια - μέτρια βαρύτητας νόσο (16-24%) σε σύγκριση με ασθενείς με μεγάλης βαρύτητας νόσο (6%). Οι Eisner et al. (62) από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, μελέτησαν την επίδραση της σύστασης του σώματος στην λειτουργικότητα ασθενών με Χ.Α.Π ανεξαρτήτως σταδίου βαρύτητας. Η παχυσαρκία ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) διαγνώσθηκε στο 54% των συμμετεχόντων στη μελέτη, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ. Οι Guerra et al. (63) μελέτησαν αν ο BMI συσχετίζεται με τον εμφυσηματικό ή βρογχιτιδικό φαινότυπο της Χ.Α.Π. Από τους ασθενείς με Χ.Α.Π και χρόνια βρογχίτιδα, $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ είχε το 25% ενώ στην ομάδα ελέγχου μόνο το 16%. Επιπλέον ένας $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ σχετίστηκε με συχνότερη διάγνωση χρόνιας βρογχίτιδας (OR 1,80: 95% CI 1,32-2,46), ενώ η παρουσία εμφυσηματος συσχετίστηκε με χαμηλότερο σωματικό βάρος. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν δεδομένα

που υποδεικνύουν ότι ένας χαμηλός BMI αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη Χ.Α.Π (64), ενώ άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν μικρότερη ετήσια ελάττωση του FEV₁ (65).

Είναι γνωστό ότι ένας χαμηλός BMI σε ασθενείς με Χ.Α.Π θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα (66). Πάντως αξίζει να επισημανθεί ότι η ελάττωση του BMI που παρατηρείται στην σοβαρή Χ.Α.Π πιθανώς να οφείλεται σε απώλεια μυϊκής μάζας και όχι λίπους (67). Η απώλεια μυϊκής μάζας στην προχωρημένη Χ.Α.Π μπορεί να συνεισφέρει περαιτέρω στην επιδείνωση της κλινικής πορείας της νόσου, η οποία παθοφυσιολογικά προσομοιάζει με την καχεξία που παρατηρείται στις κακοήθεις νόσους.

Οι Landbo et al. (68) μελέτησαν προοπτικά την επίδραση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών στην θνησιμότητα στη Χ.Α.Π ανεξαρτήτως αιτίου και διαπίστωσαν ότι ένας χαμηλότερος BMI σχετιζόταν με μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σχέση με έναν φυσιολογικό ή υψηλό BMI (RR 1,64: 95% CI 1,20-2,23). Η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη σε ασθενείς με Χ.Α.Π. Η ίδια ομάδα ερευνητών, εξέτασε αν η μεταβολή του BMI σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα, σε μια κοορτή ασθενών με Χ.Α.Π και σε μια ομάδα ελέγχου (69). Προέκυψε ότι μια ελάττωση του BMI κατά > 3 μονάδες, σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα, τόσο στα άτομα της ομάδας ελέγχου (RR 1,63: 95% CI 1,38-1,92) όσο και στους ασθενείς με Χ.Α.Π (RR 1,71: 95% CI 1,32-2,23). Η απώλεια σωματικού βάρους σχετίστηκε με αυξημένη σχετιζόμενη με τη Χ.Α.Π θνητότητα (RR 2,14: 95% CI 1,18-3,89), ενώ η αύξηση του σωματικού βάρους σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα μόνο στα άτομα της ομάδας ελέγχου. Οι Jee et al. (70) μελετώντας έναν πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών, διαπίστωσαν ότι χαμηλότερος BMI σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα από αναπνευστικά αίτια, ενώ

επιπλέον παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ υψηλού BMI και αυξημένης θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα ή κακοήθειες.

Τα προαναφερθέντα στοιχεία δίνουν έμφαση στο αμφιλεγόμενο ζήτημα του «παράδοξου της παχυσαρκίας», το οποίο παρατηρείται σε πολλές χρόνιες νόσους όπως η Χ.Α.Π και η Καρδιακή Ανεπάρκεια (Κ.Α), όπου ένας υψηλότερος BMI σχετίζεται με ελάττωση της ολικής θνησιμότητας. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις διάφορες μελέτες με ασθενείς με Χ.Α.Π πιθανόν να οφείλονται στο ότι στις διάφορες μελέτες συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με διαφορετικούς φαινότυπους της νόσου (εμφυσηματικοί - χρόνιοι βρογχιτιδικοί ασθενείς). Πράγματι, οι ασθενείς στους οποίους κυριαρχεί το εμφύσημα εμφανίζουν περισσότερο απώλεια μυϊκής μάζας, παρά απώλεια σωματικού λίπους, γεγονός που μπορεί να εξηγεί και τις διαφορές στη θνητότητα μεταξύ ασθενών με φυσιολογικό και χαμηλό BMI. Όντως, η απώλεια μυϊκής μάζας μπορεί να εξηγήσει και την μεγαλύτερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με χαμηλό BMI σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικό BMI (65).

3.2.2 Μειωμένη πνευμονική λειτουργία και ο κίνδυνος εμφάνισης

Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Η ελάττωση της πνευμονικής λειτουργίας έχει συνδεθεί επιδημιολογικά με την εμφάνιση Σ.Δ. Σε μεγάλη μελέτη που περιελάμβανε 11.479 ενήλικες που παρακολούθηθηκαν επί 9 έτη βρέθηκε ότι η χαμηλότερη FVC συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την έναρξη του Σ.Δ II, τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες, άσχετα από το φύλο, τη φυλή, την ηλικία ή το βάρος. Έχει επίσης δειχθεί ότι η ελάττωση των FEV₁ και FVC συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού

συνδρόμου στο μέλλον (71). Ωστόσο, το γεγονός ότι πολλοί από τους συμμετέχοντες στις μελέτες ήταν παχύσαρκοι εγείρει την πιθανότητα η παχυσαρκία (που συνοδεύεται από ελάττωση της απόδοσης των αναπνευστικών μυών) να αποτελεί τελικά το συνδετικό κρίκο των δύο καταστάσεων. Επίσης, η ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία μπορεί να αντανακλά την ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας σε ασθενείς με Σ.Δ. Ωστόσο δεν αποκλείεται και οι δυο καταστάσεις (ελάττωση της πνευμονικής λειτουργίας και Σ.Δ) να μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που φαίνεται να σχετίζονται μάλλον με φλεγμονώδεις διεργασίες. Ειδικά στην περίπτωση της Χ.Α.Π, δεδομένα από μεγάλες σειρές ασθενών δείχνουν ότι η πιθανότητα εκδήλωσης Σ.Δ II είναι σχεδόν διπλάσια σε ασθενείς με Χ.Α.Π (28). Χαρακτηριστικά, στη μελέτη του Feary et al (53) που περιελάμβανε αναδρομικό έλεγχο των ιατρικών αρχείων 1.204.100 ασθενών άνω των 35 ετών βρέθηκε ότι η διάγνωση της Χ.Α.Π σε επίπεδο γενικού ιατρού συνοδευόταν από διπλάσια πιθανότητα εκδήλωσης Σ.Δ στο μέλλον [OR =2.04 (95%CI 1.97-2.12)]. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η Χ.Α.Π θα πρέπει πλέον να θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση του Σ.Δ.

3.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης και Χ.Α.Π: μια αμφίδρομη σχέση

Ο ίδιος ο Σ.Δ επηρεάζει την έκβαση της Χ.Α.Π, ενώ η Χ.Α.Π θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Σ.Δ II. Ο Σ.Δ συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που επηρεάζει δυσμενώς την ανατομία και λειτουργία των πνευμόνων. Επίσης, ο Σ.Δ σχετίζεται με περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, η οποία επιβαρύνει περαιτέρω την ήδη μειονεκτική κατάσταση των ασθενών με Χ.Α.Π. Η μικροαγγειοπάθεια του Σ.Δ επηρεάζει και τα κυψελιδικά τριχοειδή, ενώ

υπάρχει και αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις. Σύμφωνα με τους Gan et al (72), ο κίνδυνος ανάπτυξης Σ.Δ σχετίζεται με την άνοδο των επιπέδων του ινωδογόνου και άλλων δεικτών φλεγμονής, κατάσταση που λειτουργεί και ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας παροξύνσεων στη Χ.Α.Π. Επίσης, ο Σ.Δ μπορεί να προκαλέσει βλάβη των κυψελιδικών τριχοειδών και να επηρεάσει τη διαχυτική ικανότητα. Παράλληλα, ο Σ.Δ αυξάνει τη συνοσηρότητα σε πολλά επίπεδα. Αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εκδήλωση λοιμώξεων, όπως βρογχίτιδα και πνευμονία. Η υπεργλυκαιμία του Σ.Δ οδηγεί σε εμφάνιση της γλυκόζης στο αναπνευστικό δέντρο, πράγμα που ευνοεί την εκδήλωση των αναπνευστικών λοιμώξεων, ενώ η φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί να αυξήσει τοπικά τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο. Έχει δειχθεί ότι η παρουσία γλυκόζης εντός του αναπνευστικού δέντρου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο λοιμώξεων από σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, γεγονός που συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (73). Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος έχει δειχθεί ότι συνοδεύεται από αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας στη Χ.Α.Π (28).

3.2.4 Σακχαρώδης Διαβήτης και μύες

Ο Σ.Δ δεν αφήνει ανέπαφη τη μυϊκή λειτουργία, καθώς οι πρωτεΐνες των μυών εύκολα γλυκοζυλιώνονται, με αποτέλεσμα απώλεια της λειτουργικότητάς τους, ενώ η νευροπάθεια του Σ.Δ επηρεάζει και την ταχύτητα αγωγής του φρενικού νεύρου, με δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπνευστική λειτουργία (28).

3.2.5 Χ.Α.Π και ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία είναι μάλλον περίπλοκη και σχετίζεται με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, τη μυϊκή δυσλειτουργία και ανωμαλίες στο μεταβολισμό των αδιποκινών. Παρά τα αδιαμφισβήτητα οφέλη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή στη Χ.Α.Π, η μακροχρόνια χορήγησή τους συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Σ.Δ, λόγω των γνωστών επιδράσεων τους στο μεταβολισμό που ευνοούν την υπεργλυκαιμία. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, λόγω ακριβώς της οδού χορήγησης και της μικρότερης χορηγούμενης ποσότητας έχουν λιγότερες πιθανότητες να συμβάλλουν στην πρόκληση του Σ.Δ, αν και έχει βρεθεί ότι υψηλότερες δόσεις εισπνεομένων κορτικοειδών συνοδεύονται από υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης.

3.6 Η φλεγμονή ως κοινός παρονομαστής Χ.Α.Π - Σακχαρώδη Διαβήτη

Η συστηματική φλεγμονή είναι κοινός παρονομαστής στη Χ.Α.Π και στον Σ.Δ. Και στις δυο καταστάσεις υπάρχει αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1 (HIF-1), ενώ διαπιστώνονται και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό του αίματος, όπως CRP, IL-1, IL-6, TNF-α. Η οδός της CRP και ο πυρηνικός παράγοντας NF-κβ είναι σημαντικοί μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που διαθέτει την ιδιότητα αν προσκολλάται στα βακτήρια διευκολύνοντας την καθήλωση του συμπληρώματος σε αυτά και τη λύση τους. Μέσω της ενεργοποίησης των μακροφάγων ενισχύει την περαιτέρω παραγωγή κυτοκινών. Οι TNF-α, IL-1 και IL-6 διεγείρουν την παραγωγή της CRP, επάγοντας τη σύνθεσή της στο ήπαρ. Ο παράγοντας NF-κβ είναι ο κύριος

ρυθμιστής των TNF-α της IL-8 και άλλων κυτοκινών που παράγονται από μονοκύτταρα και λευκοκύτταρα και διεγείρονται από την υποξία σε in vitro μελέτες (29).

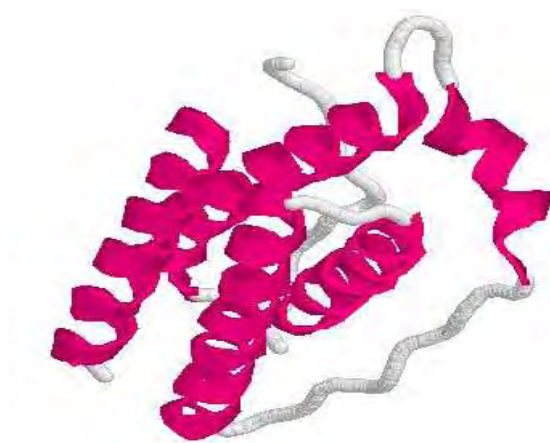
Η οδός του TNF-α σχετίζεται με την επιδείνωση της λειτουργίας των επικουρικών αναπνευστικών μυών. Ο TNF-α επάγει την απώλεια της μυϊκής μάζας στους ασθενείς με Χ.Α.Π με συνακόλουθη έκπτωση της λειτουργίας των σκελετικών μυών. Η απώλεια μυϊκής μάζας ρυθμίζεται επίσης απευθείας από τον παράγοντα NF-κβ, ο οποίος και εμποδίζει την έκφραση του γονιδίου MyoD. Το γονίδιο αυτό ρυθμίζει τη σύνθεση και ανακατασκευή των μυοϊνιδίων. Επίσης η αλληλεπίδραση του TNF-α με τον υποδοχέα του μπορεί να ενεργοποιήσει την απόπτωση των μυϊκών και άλλων κυττάρων. Η ελάττωση της IGF-1 και της τεστοστερόνης συμβάλλουν επίσης στη μυϊκή εξασθένηση (74).

Ο TNF-α διεγείρει επίσης την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS), γεγονός που επιτείνει το φαινόμενο απώλειας μυϊκής μάζας. Επίσης η υπεργλυκαιμία προάγει το σχηματισμό ενεργών μορφών οξυγόνου. Οι TNF-α και ROS έχουν κοινή προέλευση τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, η δυσλειτουργία των οποίων -που παρατηρείται στη Χ.Α.Π-διεγείρει την παραγωγή τους, ειδικά στον πνεύμονα. Παράλληλα, τα ενεργοποιημένα και δυσλειτουργούντα λευκοκύτταρα απενεργοποιούν τις αντιπρωτεάσες οδηγώντας σε υπερέκκριση βλέννης και βλάβη του επιθηλίου.

4. ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ Χ.Α.Π

Όπως είδαμε, το σωματικό λίπος καθώς και η συστηματική φλεγμονή σχετίζονται άμεσα την εμφάνιση Σ.Δ ΙΙ στους ασθενείς με Χ.Α.Π. Όμως, εκτός από τα προαναφερθέντα, γνωρίζουμε σήμερα ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο το οποίο παράγει διάφορες ουσίες οι οποίες ρυθμίζουν βιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου και του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη είναι οι περισσότερο μελετημένες αδιποκίνες μέχρι σήμερα. Η λεπτίνη μπορεί να μειώσει την έκφραση της ινσουλίνης, αλλά και να ελαττώσει την πρόσληψη γλυκόζης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η αδιπονεκτίνη αντιθέτως, μπορεί να επάγει την έκκριση ινσουλίνης όταν αυτό απαιτηθεί (75, 76). Αντίθετα, η υποξία φαίνεται ότι μειώνει την παραγωγή αδιπονεκτίνης και συμβάλει έτσι σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (28).

4.1 Λεπτίνη



Εικόνα 3. Το μόριο της λεπτίνης

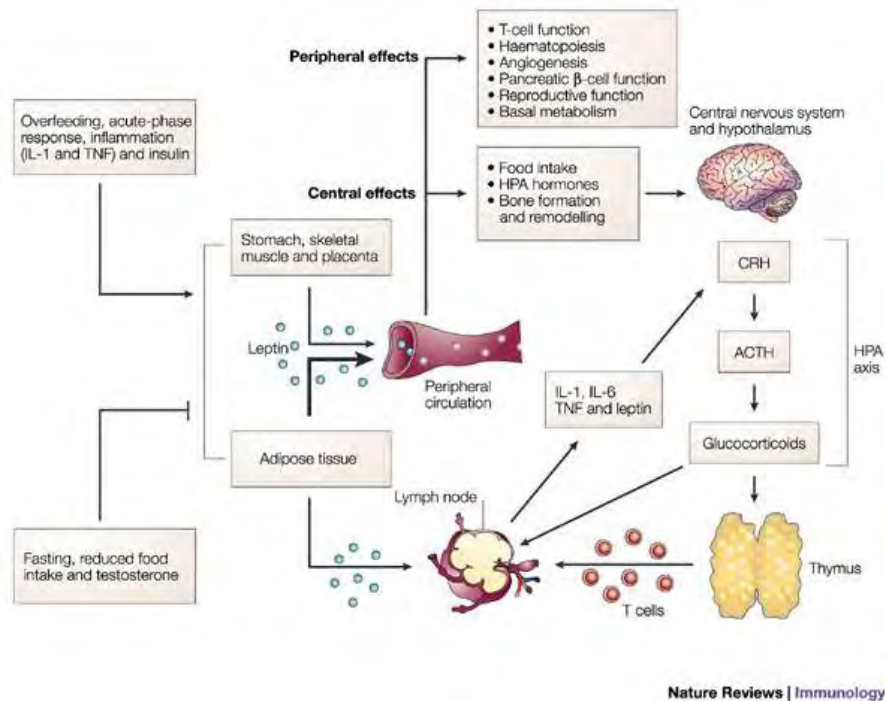
4.1.1 Λεπτίνη: Από το γονίδιο στην πρωτεΐνη

Η λεπτίνη είναι μια υδρόφιλη πρωτεΐνη. Συγκαταλέγεται στην οικογένεια των ελικοειδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 2, η ιντερλευκίνη 4 και ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (GM-CSF). Το γονίδιο *ob* (της λεπτίνης) εκφράζεται κυρίως, στο λεπτό λιπώδη ιστό, ο οποίος συγκεντρώνει τα χαρακτηριστικά ενός ενδοκρινούς αδένου – και δικαίως θεωρείται πλέον ως τέτοιος. Η έκφραση αυτή δεν εξαρτάται από τη θέση του λιπώδους ιστού (π.χ. υποδόρια, σπλαχνικά, περιτοναϊκά, περιλεμφικά). Ωστόσο, το μέγεθος του λιπώδους αποθέματος και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά της κάθε περιοχής συσχετίζονται με την κυκλοφορούσα λεπτίνη. Αμέσως μετά τη σύνθεσή της η λεπτίνη αποτελείται από 167 αμινοξέα από τα οποία μια αρχική ακολουθία 21 αμινοξέων (signal sequence) αποκόπτεται κατά τη διάβαση της πρωτεΐνης μέσω του τραχέος ενδοπλασματικού δικτύου. Στους παχύσαρκους ποντικούς *ob/ob* έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη 2 διαφορετικών μεταλλάξεων του γονιδίου της λεπτίνης, από τις οποίες η μία αποτρέπει τη μεταγραφή του γονιδίου της λεπτίνης, ενώ η άλλη οδηγεί στην παραγωγή μιας ανενεργούς πρωτεΐνης. Αυτές οι μεταλλάξεις, όταν βρίσκονται σε ομόζυγη κατάσταση οδηγούν στην ελλιπή παραγωγή λεπτίνης και στην έκφραση του φαινότυπου *ob/ob*. Αντίθετα στους ποντικούς *db/db* έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα λεπτίνης. Παρόλα αυτά, οι συγκεκριμένοι ποντικοί εξακολουθούν να είναι παχύσαρκοι λόγω αντίστασης στη δράση της λεπτίνης (77).

4.1.2 Δράση της λεπτίνης: Ο ρόλος των υποδοχέων της

Η λεπτίνη είναι μια πρωτεΐνη που παίζει κύριο ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση και συντίθεται στο λιπώδη ιστό. Εμφανίζει πλειοτροπική δράση.

Επιγραμματικά οι κυριότερες δράσεις της λεπτίνης παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4. Η πλειοτροπική φύση της λεπτίνης

Πιστεύεται ότι ρυθμίζει τη μάζα του λιπώδους ιστού μέσω προσαγωγών ορμονικών ερεθισμάτων στον υποθάλαμο. Η λεπτίνη, ως ορμόνη, δρα μέσω ειδικών υποδοχέων (Ob-R). Έχουν αναφερθεί περισσότεροι του ενός τύποι του υποδοχέα της λεπτίνης (ο μακρύτερος τύπος Ob-Rb και ένας αριθμός βραχύτερων τύπων). Οι ισότυποι έχουν διαφορετική εντόπιση και λειτουργία. Ο μακρύς υποδοχέας πιστεύεται ότι λειτουργεί ως σήμα μεταγωγής για μια ομάδα υποδοχέων κυτοκινών, που περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-6, τον ακτινωτό ουδετερόφιλο παράγοντα και τον ανασταλτικό παράγοντα της λευχαιμίας (LIF). Η λειτουργία των βραχύτερων τύπων υποδοχέων της λεπτίνης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Πιθανόν να συμβάλλουν στην απομάκρυνση της λεπτίνης από την κυκλοφορία, με το βραχύτερο

από όλους τους υποδοχείς να δρα μάλλον ως φορέας της λεπτίνης στο πλάσμα. Υποδοχείς της λεπτίνης βρίσκονται σε πολλούς ιστούς, μαρτυρώντας έναν ευρύτερο ρόλο της λεπτίνης, πέρα από αυτόν ενός απλού παράγοντα κορεσμού (78), (79).

4.1.3 Φυσιολογία της λεπτίνης: Βιολογικοί ρυθμοί

Η λεπτίνη εκκρίνεται από τον ανθρώπινο λιπώδη ιστό κατά ώσεις, με έναν ρυθμό 32 περίπου ώσεων το 24ωρο και ακολουθεί έναν ημερήσιο κύκλο στον άνθρωπο του οποίου τα υψηλότερα επίπεδα παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της νύκτας. Πράγματι, τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού εμφανίζουν αιχμή τις πρώτες πρωινές ώρες και βρίσκονται στο ναδίρ τους κατά το απόγευμα. Η νυκτερινή αύξηση της λεπτίνης πιθανόν να έρχεται ως καθυστερημένη απάντηση στο τελευταίο γεύμα της ημέρας και να εξυπηρετεί τη μείωση της όρεξης κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το μοντέλο εκκριτικού ρυθμού της λεπτίνης είναι παρόμοιο με αυτό της προλακτίνης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της μελατονίνης και της TSH, συμμετέχοντας στη ρύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιακού-θυροειδικού άξονα. Επισημαίνεται ότι ο ρυθμός της έκκρισης της λεπτίνης ακολουθεί αντίστροφη πορεία από αυτόν της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτιζόλης και πιθανολογείται ότι η λεπτίνη στο ΚΝΣ μπορεί να καταστέλλει τον φλοιοεπινεφριδιο-υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα. Η λεπτίνη αποβάλλεται κύρια από τους νεφρούς και ελάχιστες ποσότητές της ανιχνεύονται στα ούρα (80), (81, 82).

4.1.4 Λεπτίνη και πρόσληψη τροφής

Η λεπτίνη όταν χορηγείται εξωγενώς προκαλεί απώλεια βάρους σε πειραματόζωα, φαινόμενο που οφείλεται σε μείωση της πρόσληψης τροφής,

αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και αύξηση της παραγωγής θερμότητας. Βασικό όργανο-στόχος της λεπτίνης θεωρείται ο υποθάλαμος. Ο ακριβής τρόπος δράσης της δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η λεπτίνη φαίνεται να μειώνει την παραγωγή νευροπεπτιδίου Υ (NPY) από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Στα ζώα, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το πεπτίδιο αυξάνει την πρόσληψη τροφής και μετά από χρόνια χορήγηση προκαλεί παχυσαρκία (83).

Στους ανθρώπους, η συγκέντρωση της λεπτίνης του ορού αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση του μεγέθους του αποταμιευτικού λιπώδους ιστού, και σχετίζεται θετικά τόσο με το ποσοστό λίπους όσο και με το δείκτη μάζας σώματος (BMI). Έχει παρατηρηθεί ότι μια σημαντική αύξηση της πρόσληψης τροφής οδηγεί σε αξιόλογη αύξηση της λεπτίνης του ορού, ακόμα και αν το σωματικό βάρος διατηρείται σταθερό ενώ, αντίθετα, η λήψη μιας σχετικά μικρής ποσότητας τροφής, όπως συμβαίνει με τα γεύματα, δεν αυξάνει άμεσα τη λεπτίνη του ορού. Μετά από παρατεταμένη νηστεία ωρών, τα επίπεδα της λεπτίνης του ορού μειώνονται, αν και με κάποια καθυστέρηση (μόνο τις 4 τελευταίες ώρες μιας περιόδου νηστείας 20 ωρών). Η λεπτίνη φαίνεται πως λειτουργεί ως σύνδεσμος-μηνύτορας μεταξύ εγκεφάλου και λιπώδους ιστού ρυθμίζοντας το αίσθημα πείνας-κορεσμού και το μεταβολισμό γενικότερα. Πιστεύεται ότι η μείωση της λεπτίνης σε περιόδους στέρησης τροφής εξυπηρετεί νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς που εξυπηρετούν την επιβίωση. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη φαίνεται ότι ρυθμίζει όλες τις νευροενδοκρινικές απαντήσεις, που παρατηρούνται σε περιόδους στέρησης τροφής, δηλαδή τη μείωση της δραστηριότητας του υποθάλαμο-θυροειδικού άξονα και την αύξηση της δραστηριότητας του φλοιοεπινεφριδιακού άξονα. Ως αποτέλεσμα μειώνεται η κατανάλωση ενέργειας λόγω της ελαττωμένης έκκρισης

θυρεοειδικών ορμονών και αυξάνεται η κινητοποίηση ενεργειακών αποθεμάτων λόγω της αύξησης της έκκρισης γλυκοκορτικοειδών, ενώ περιορίζεται η αναπαραγωγική ικανότητα (84), (85).

4.1.5 Λεπτίνη και παχυσαρκία

Βασικός ρόλος της λεπτίνης είναι να πληροφορεί τον υποθάλαμο για το μέγεθος των ενεργειακών παρακαταθηκών του λιπώδους ιστού, παρέχοντας αναγκαία στοιχεία για την ακριβή μακροχρόνια ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης που απαντώνται σε καταστάσεις παχυσαρκίας, δεν κατορθώνουν να ρυθμίσουν αποτελεσματικά το σωματικό βάρος, και μελέτες σε δυτικούς πληθυσμούς έδειξαν ότι η λεπτίνη του ορού αυξάνει ανάλογα και σταθερά με την αύξηση του βαθμού σωματικού λίπους τόσο σε ενήλικους όσο και σε παιδιά. Φαίνεται ότι η παχυσαρκία στον άνθρωπο συνδέεται με αντίσταση στη δράση της λεπτίνης, μια κατάσταση ανάλογη με την υπερινσουλιναμία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η αντίσταση στη λεπτίνη αποτελεί κομβικό σημείο για την εκδήλωση της παχυσαρκίας και διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να την ερμηνεύουν. Πιθανολογείται ότι η μικρού βαθμού αύξησης της κορτιζόλης του ορού, που συχνά συνοδεύει την παχυσαρκία, συμβάλλει στην εκδήλωση αντίστασης στη δράση της λεπτίνης. Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί μεταξύ άλλων η ελλιπής δράση της λεπτίνης στο επίπεδο του υποδοχέα ή των ενδοκυττάρων μηχανισμών που διαμεσολαβούν τη μετάδοση του σήματος, καθώς και η παρουσία κρίσιμων ελλειμμάτων σε εγκεφαλικά κυκλώματα που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ισορροπία (86), (87), (88).

Η λεπτίνη δρα τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά και ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης . Η σοβαρή παχυσαρκία που σχετίζεται με ανεπάρκεια της λεπτίνης ή του υποδοχέα της (ob / ob και db / db ποντίκια, αντίστοιχα) οφείλεται σε βλάβη της σηματοδότησης της λεπτίνης στο ΚΝΣ και συμβάλλει στη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης, προτού επέλθουν μεταβολές στο σωματικό βάρος ή στη λήψη τροφής. Για παράδειγμα, σε ποντίκια με ανεπάρκεια λεπτίνης η υποκατάσταση της λεπτίνης μειώνει ταχύως τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης προτού επέλθει μείωση στο βάρος του σώματος ή αλλαγή στην πρόσληψη τροφής. Ακόμα και η χορήγηση λεπτίνης σε συγκεντρώσεις πολύ χαμηλές για να προκαλέσουν αλλαγές στο σωματικό βάρος βελτιώνει την ομοιόσταση της γλυκόζης. Αυτές οι άμεσες δράσεις της λεπτίνης στην ομοιόσταση της γλυκόζης μπορεί να προκαλούνται από κεντρικά και περιφερικά σήματα. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου και ειδικότερα οι νευρώνες προπιομελανοκορτίνης, έχουν αναγνωριστεί ως θέσεις στις οποίες η λεπτίνη μπορεί να ρυθμίσει άμεσα την ομοιόσταση της γλυκόζης, ανεξάρτητα από μεταβολές στο σωματικό βάρος ή την πρόσληψη τροφής. Περιφερικά, η λεπτίνη ρυθμίζει τη δράση της ινσουλίνης μέσω σήματος σε ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες και το ήπαρ, αποτρέποντας τη συσσώρευση λιπιδίων που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Το παγκρεατικό β- κύτταρο είναι ένας άλλος βασικός περιφερικός στόχος της λεπτίνης κατά τη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της λεπτίνης σε παγκρεατικά β-κύτταρα αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης μέσω της ενεργοποίησης των ευαίσθητων στο ATP διαύλων ασβεστίου και την προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της προϊνσουλίνης. Η

έλλειψη των εν λόγω περιφερικών δράσεων της λεπτίνης συμβάλλει έτσι στο διαβητικό φαινότυπο των ποντικών με μειωμένη δραστηριότητα λεπτίνης (89), (90).

Η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου II είναι παθήσεις στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους. Η ινσουλινοαντοχή των πειραματόζων ob/ob βελτιώνεται θεαματικά με τη χορήγηση λεπτίνης και η λεπτίνη φαίνεται να ενέχεται στην παθογένεση των συνδρόμων ινσουλινοαντοχής στον άνθρωπο (διαβήτης τύπου II, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών κλπ.). Πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η λεπτίνη μπορεί να μειώσει την παραγωγή όπως και τη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ, στους μύες και στα λιποκύτταρα. (91, 92)

Στους παράγοντες που αυξάνουν την παραγωγή λεπτίνης ανήκουν η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), τα γλυκοκορτικοειδή σε φαρμακολογικές δόσεις και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF α). Αναφέρεται αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στον επινεφρίδιο-υποθάλαμο-υποφυσιακό άξονα και στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης αν και η επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών στην έκκριση της λεπτίνης είναι μάλλον διεγερτική. Έχει επίσης βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης και στην ινσουλίνη, όπως επίσης και ανάμεσα στη λεπτίνη και το διαλυτό υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF α), τόσο σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι το σύστημα του TNF α ίσως παίζει κάποιο ρόλο στην έκκριση της λεπτίνης στους ανθρώπους.

Αντίθετα το κυκλικό AMP (cAMP) μειώνει την έκφραση και τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση της λεπτίνης μειώνεται μετά από μια αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP, γεγονός που πιθανόν να εξηγεί και τη μείωση στην έκκριση λεπτίνης μετά από χορήγηση

ισοπροτερενόλης. Το κάπνισμα επίσης φαίνεται ότι μειώνει την παραγωγή λεπτίνης, ίσως λόγω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που συνοδεύει το κάπνισμα.

Η λεπτίνη σχετίζεται με τη δραστηριότητα του φλοιοεπινεφριδικού άξονα στον άνθρωπο σε φυσιολογικές καταστάσεις. Το γεγονός αυτό, το οποίο, σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη αύξηση της λεπτίνης του ορού μετά από χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γκυκοκορτικοειδών, ίσως υποδηλώνει την ύπαρξη ενός μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μεταξύ του φλοιοεπινεφριδικού άξονα και της λεπτίνης (93), (94), (95).

4.1.6 Αλληλεπίδραση με ορμόνες και φάρμακα

Πολλές ορμόνες και φάρμακα φαίνεται ότι ρυθμίζουν την έκκριση της λεπτίνης. Για παράδειγμα, το αντιδιαβητικό φάρμακο τρογλιταζόνη μειώνει την έκφραση της λεπτίνης στα πειραματόζωα, αν και στον άνθρωπο η τρογλιταζόνη δεν φαίνεται να επηρεάζει την παραγωγή λεπτίνης *in vivo*. Η ινσουλίνη είναι που διεγείρει την έκκριση λεπτίνης στους ανθρώπους τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Χρειάζεται παρατεταμένη υπερινσουλιναμία προκειμένου να διεγερθεί η έκκριση λεπτίνης από απομονωμένα κοιλιακά λιποκύτταρα και να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης στην κυκλοφορία. Η λεπτίνη του ορού σχετίζεται θετικά με την ινσουλίνη του ορού, ανεξάρτητα από το ποσοστό σωματικού λίπους, σε φυσιολογικά άτομα που δεν παρουσιάζουν ινσουλινοαντοχή (96), (97).

4.2 Αδιπονεκτίνη

Η πρωτεΐνη αδιπονεκτίνη είναι το προϊόν του γονιδίου ADIPOQ, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 στην περιοχή 3q27. Πρόκειται για μία πολυπεπτιδική ορμόνη 244 αμινοξέων που ανήκει στην μοριακή υπερ-οικογένεια C1q-TNFα. Η αδιπονεκτίνη είναι η περισσότερο εκκρινόμενη αντιποκίνη. Διαθέτει κεντρικές και περιφερικές δράσεις, εμπλέκεται στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους και επιπλέον έχει φανεί ότι επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης.

Η αδιπονεκτίνη ορού εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με τα δυσμενή χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτούς ανήκουν η ινσουλίνη ορού, την ολική χοληστερόλη, η LDL, η απολιποπρωτεΐνη Β-100, τα τριγλυκερίδια, η γλυκόζη πλάσματος, η HbA1c και η χαμηλή HDL. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού σχετίζονται αρνητικά με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την περιφέρεια μέσης, το λόγο περιφερειών μέσης/μηρών, το ενδοκοιλιακό λίπος και το ποσοστό σωματικού λίπους. Η αδιπονεκτίνη βελτιώνει την ινσουλινο-ευαισθησία και έχει αντι-αθηρωγόνο και αντι-φλεγμονώδη δράση.

Τα επίπεδα πλάσματος της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένα σε πάσχοντες από στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Επιπλέον, η πάχυνση του έσω χιτώνα κατεστραμμένων αρτηριών είναι μεγαλύτερη σε ποντίκια με ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης και παρεμποδίζεται από εξωγενή αδιπονεκτίνη. Η αδιπονεκτίνη δρα ανασταλτικά στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της μυελομονοκυτταρικής σειράς και στην παραγωγή του επονομαζόμενου παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α στα μακροφάγα κύτταρα (84).

Είναι γνωστό ότι διάφοροι συστηματικοί φλεγμονώδεις δείκτες έχουν εκτιμηθεί για τη συμμετοχή και τη δράση τους στις παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (Χ.Α.Π). Στη Χ.Α.Π υπάρχει συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία προκαλεί εξωπνευμονικές εκδηλώσεις και επιβαρύνει τη συνολική πρόγνωση της νόσου (29). Μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι η πνευμονική νόσος είναι και αυτή μια εκδήλωση της πολυσυστηματικής νόσου. Οι συνοδές εκδηλώσεις αφορούν στο Σακχαρώδη Διαβήτη, στην Αρτηριακή Υπέρταση, στη Στεφανιαία Νόσο και την Καρδιακή Ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες παθολογικές καταστάσεις και νοσήματα, όπως υποθρεψία, οστεοπόρωση, αναιμία, ενδοκρινικές διαταραχές, άγχος και κατάθλιψη, που επηρεάζουν την πρόγνωση και τη διάρκεια της νοσηλείας. Ειδικά για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, η αιτιολογία του φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται τόσο με τη θεραπευτική αγωγή (λήψη κορτικοστεροειδών), όσο και με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συνοδό υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκαιμία που παρατηρούνται στη Χ.Α.Π. Φαίνεται πως ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που χαρακτηρίζει τόσο τη Χ.Α.Π, όσο και τον Σ.Δ, μαρτυρά και την κοινή καταβολή των δύο αυτών καταστάσεων που δεν είναι άλλη από το οξειδωτικό stress (98). Η αλληλουχία υποξία - αντίσταση στην ινσουλίνη - συστηματική φλεγμονή - οξειδωτικό stress - ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τα συνακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάντα φαίνεται πως συνιστά το κοινό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των δύο νόσων και εξηγεί την αμφίδρομη σχέση τους, παρόλο που πολλά σημεία χρήζουν περαιτέρω μελέτης.



Εικόνα 5. Η σχέση μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού stress

(πηγή: Balasubramanian & Varkey 2006) (29)

4.3 Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη στη Χ.Α.Π

Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη έχουν συσχετισθεί με την παθοφυσιολογία της σταθερής Χ.Α.Π. Στη μελέτη του Κρομμύδα (99) που ως στόχο είχε να αξιολογήσει τη λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη στο πλάσμα, στις παροξύνσεις της Χ.Α.Π και τις πιθανές συσχετίσεις με τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες, η λεπτίνη, η αντιπονεκτίνη και ο λόγος αυτών (Λ/Α), όσο και οι βιοδείκτες της συστηματικής φλεγμονής στον ορό και συγκεκριμένα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) μετρήθηκαν σε 3 χρονικές περιόδους – στην εισαγωγή στο νοσοκομείο, στην αποδρομή αυτής και σε σταθερή φάση 8 εβδομάδες μετά την αποδρομή - σε ένα επιλεγμένο δείγμα ασθενών με Χ.Α.Π που νοσηλεύτηκαν με λοιμώδη παρόξυνση Χ.Α.Π. Όλοι οι συστηματικοί φλεγμονώδεις βιοδείκτες, η λεπτίνη καθώς και ο λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη ήταν αυξημένοι κατά την εισαγωγή σε σύγκριση με την αποδρομή και τη σταθερή φάση (μέσος όρος λόγου Λ/Α: 2,6 στην εισαγωγή με 1,57 και 1,22 αντίστοιχα στην αποδρομή και στη

σταθερή φάση με στατιστικά σημαντική διαφορά), ενώ σε αντίθεση η αδιπονεκτίνη ήταν αυξημένη στην αποδρομή σε σχέση με την εισαγωγή. Ο λογάριθμος της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και του λόγου αυτών παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τις μεταβολές της συστηματικής φλεγμονής. Η IL-6 και ο TNF- α παρουσιάζουν τις πιο σημαντικές συσχετίσεις με τη λεπτίνη, την αντιπονεκτίνη και το λόγο αυτών. Ο ερευνητής καταλήγει ότι ο λιπώδης ιστός, μέσω της αυξημένης έκφρασης της λεπτίνης και των χαμηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης, εμπλέκεται στις παροξύνσεις Χ.Α.Π.

Τα επίπεδα λεπτίνης και ρεζιστίνης έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερες τιμές BMI στη Χ.Α.Π. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η ρεζιστίνη αποτελεί έναν νέο δείκτη της νόσου, καθώς αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη στη Χ.Α.Π. Πιθανόν συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στους υποδοχείς της λεπτίνης να λειτουργούν ως προδιαθετικοί παράγοντες για την ανάπτυξη Χ.Α.Π μεταξύ των καπνιστών, γεγονός που εν μέρει θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί όλοι οι καπνιστές δεν αναπτύσσουν Χ.Α.Π. Έχει επίσης βρεθεί ότι η λεπτίνη επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη και ότι η υπεργλυκαιμία επιμηκύνει την παραμονή στο νοσοκομείο επηρεάζοντας αντιστρόφως ανάλογα την πνευμονική λειτουργία. Οι Kythreotis et al (100) βρήκαν ότι τα επίπεδα λεπτίνης κινήθηκαν ανοδικά στη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου και παρέμειναν αυξημένα έως και 2 εβδομάδες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ενώ η έρευνα δείχνει ότι η λεπτίνη επιδεινώνει τη συστηματική και πνευμονική φλεγμονή και ότι από κοινού με την αδιπονεκτίνη συμβάλλουν στην απορρύθμιση του σακχάρου του αίματος, τα δεδομένα που αφορούν στην αδιπονεκτίνη αυτή καθ' εαυτή είναι λιγότερο σαφή. Σε μοντέλα πειραματοζώων έχει βρεθεί ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί

να προστατεύσει από την εμφάνιση εμφυσήματος καθώς και ότι υψηλά επίπεδα της ερμηνεύουν το πώς λιποβαρείς ασθενείς με Χ.Α.Π μπορεί αν εμφανίζουν μειωμένη θνητότητα από καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Επιπλέον, η λεπτίνη έχει σημαντική επίδραση στην Τ-κυτταρική ανοσία, στην αγγειογένεση, στην αναπαραγωγή και στον έλεγχο της αναπνοής. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της λεπτίνης στις παροξύνσεις της νόσου, παράλληλα με παροδικές μεταβολές στο ενεργειακό ισοζύγιο. Γενικά δεν υπάρχουν επαρκή δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τη Χ.Α.Π και τις αδιποκίνες. Οι περισσότερες αναφορές εμφανίζουν σφάλματα στην εκτίμηση των επιδράσεων των αδιποκινών στην αναπνευστική λειτουργία και στην εξέλιξη της Χ.Α.Π. Οι Broekhuizen et al. μελέτησαν σε 14 ασθενείς με ήπια Χ.Α.Π, την σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της λεπτίνης στα πτύελα και σε άλλους δείκτες φλεγμονής και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη συμμετέχει στην τοπική φλεγμονώδη αντίδραση της Χ.Α.Π (101). Στον πίνακα 1 αναφέρονται επιγραμματικά οι κυριότερες γνωστές δράσεις της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης και οι οποίες σχετίζονται με τη Χ.Α.Π.

Πίνακας 1. Οι κυριότερες γνωστές δράσεις της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης σε σχέση με τη Χ.Α.Π

	ΔΡΑΣΗ	ΕΠΙΠΕΔΑ
<u>Λεπτίνη</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ρύθμιση της όρεξης 2. Πιθανή προφλεγμονώδης δράση 3. Συσχέτιση με αναπνευστικό ερέθισμα (; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αυξημένα επίπεδα σε Χ.Α.Π 2. Μπορεί να συνεισφέρουν στην σχετιζόμενη με τη Χ.Α.Π απώλεια βάρους και έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας
<u>Αδιπονεκτίνη</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αντιφλεγμονώδης 2. Αύξηση σύνθεσης ινσουλίνης και αύξηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αυξάνονται σε Χ.Α.Π και χαμηλό BMI

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.ΥΛΙΚΟ

5.1 Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν εικοσιπέντε (25) άρρενες ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Μάρτιο του 2009 έως και τον Αύγουστο του 2012. Η διάγνωση της Χ.Α.Π έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια ATS/ERS. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια (κριτήριο εισόδου στη μελέτη: $p_aCO_2 > 50\text{mmHg}$), βρίσκονταν σε σταθερή κατάσταση και δεν παρουσίαζαν κανενός είδους διαγνωσμένη συνοσηρότητα (Σ.Δ, καρδιαγγειακά νοσήματα, ιστορικό καρκίνου, πνευμονική νόσο άλλη από την Χ.Α.Π, ή οποιαδήποτε άλλη χρόνια νόσο).

Προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα συνύπαρξης Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου (Σ.Α.Α.Υ) ή συνδρόμου παχυσαρκίας – υποαερισμού (Obesity Hypoventilation Syndrome - OHS), όλοι οι ασθενείς είχαν πραγματοποιήσει πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών (Alice 4 Diagnostic Device OBS/G7829, Respiromics) και όλοι είχαν δείκτη απνοιών / υποπνοιών (AHI) < 10 επεισόδια/ώρα, χωρίς αναφερόμενη συμπτωματολογία συμβατή με Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου. Οι ασθενείς με BMI < 19 και BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για 3 ημέρες κατά τη διάρκεια της αρχικής εφαρμογής του M.E.M.A, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η μέγιστη δυνατή

συμμόρφωση. Εφαρμόστηκε υποστήριξη σταθερής πίεσης με εφεδρική αναπνευστική συχνότητα με χρήση ρινοστοματικής μάσκας και σύστημα διφασικής (bi-level) πίεσης των αεραγωγών (VPAP III ST, ResMed, Sydney, Australia).

Ο τρόπος αυτός αερισμού επελέγη για τη δυνατότητα καθορισμού εισπνευστικών και εκπνευστικών χρόνων και έχει αποδειχτεί αποτελεσματικός σε ασθενείς με Χ.Α.Π. Οι πιέσεις εισπνοής και εκπνοής (IPAP και EPAP αντίστοιχα) προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς, συγχρόνως προς τον αναπνευστήρα, με σκοπό την εξεσημασμένη ελάττωση του έργου των αναπνευστικών μυών. Για τις δύο πρώτες ώρες από την έναρξη του αερισμού, ο ασθενής παρακολουθούνταν από πνευμονολόγο και μια πλήρως εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας και της χρήσης των επικουρικών αναπνευστικών μυών, να ελεγχθεί η εξοικείωση του ασθενούς και να εντοπιστούν τυχόν διαρροές αέρα. Συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου στη μάσκα της συσκευής M.E.M.A, πραγματοποιήθηκε αναλόγως αναγκών, προκειμένου να διατηρηθεί σε ανεκτά επίπεδα ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης (ανάμεσα σε 88% και 92%). Τα αέρια αίματος προσδιορίζονταν κάθε μια ώρα, μετά την έναρξη του αερισμού. Μια ελάττωση κατά 5% στις τιμές του p_aCO_2 θεωρήθηκε ως ένδειξη επαρκούς αναπνευστικής υποστήριξης. Στη συνέχεια, οι ασθενείς και οι συνοδοί τους εκπαιδεύτηκαν εντός νοσοκομείου πάνω στη χρήση του M.E.M.A, μέχρι να αποκτήσουν πλήρη αυτοπεποίθηση σχετικά με τη χρήση του αναπνευστήρα. Τεχνικά έμπειρο προσωπικό εγκατέστησε τον αναπνευστήρα στην οικία του ασθενούς και παρείχε πλήρη τεχνική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

5.2 Πρωτόκολλο της μελέτης

Οι ασθενείς της μελέτης έκαναν χρήση της συσκευής για επτά (7) τουλάχιστον ώρες το 24ωρο και υποχρεωτικά τις ώρες της κατάκλισης (έλεγχος μέσω των καρτών μνήμης των μηχανημάτων). Η παρακολούθηση των ασθενών μετά την εισαγωγή τους στη μελέτη γινόταν τον πρώτο (1^ο), τον τρίτο (3^ο), τον έκτο (6^ο), τον ένατο (9^ο) και τον δωδέκατο (12^ο) μήνα χρησιμοποίησης της συσκευής στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής.

Σε κάθε αξιολόγηση πραγματοποιούνταν φυσική εξέταση και μετρήσεις των αερίων αίματος, της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των τιμών των ορμονών, παράλληλα με προσδιορισμό του επιπέδου δύσπνοιας και υπνηλίας. Επιπρόσθετα, αξιολογούνταν η συμμόρφωση του ασθενούς και γινόταν επαναπροσδιορισμός των ρυθμίσεων και των ωρών χρήσης του αναπνευστήρα, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς, με σκοπό πάντα τη βέλτιστη ανταλλαγή αερίων και τη βέλτιστη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς.

Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής εμφάνιζε παρόξυνση της Χ.Α.Π κατά την χρονική περίοδο ενός προγραμματισμένου ραντεβού, του χορηγούνταν η προβλεπόμενη βάσει οδηγιών της GOLD αγωγή και οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν 1 μήνα μετά (όταν κι εφ' όσον ο ασθενής βρισκόταν σε σταθερή κατάσταση). Πέντε (5) από τους 25 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, εμφάνισαν από μια (1) παρόξυνση κατά την διάρκεια της ετήσιας παρακολούθησης.

5.3 Μετρήσεις

Η σπιρομέτρηση πραγματοποιήθηκε με ξηρό σπιρόμετρο (KoKo Legend, Ferraris, UK), σύμφωνα με τις οδηγίες ATS. Τα αέρια αίματος προσδιορίζονταν στην

ηρεμία, με τον ασθενή σε καθιστή θέση σε αέρα δωματίου. Η δύσπνοια αξιολογήθηκε με την κλίμακα Medical Research Council (MRC), ενώ η υποκειμενική αίσθηση υπνηλίας με την κλίμακα Erworth, η οποία είναι ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς οκτώ προτάσεων. Η κλίμακα έχει σταθμιστεί στον Ελληνικό πληθυσμό.

Δείγματα νηστείας φλεβικού αίματος συλλέγονταν πρωινές ώρες από κάθε ασθενή και φυγοκεντρώνταν άμεσα στα 1500g για 15 λεπτά στους 4°C. Ο ορός αποθηκεύονταν στους -80°C. Η γλυκόζη νηστείας μετρούνταν με τον διαθέσιμο στο εμπόριο αναλυτή Olympus 2700 AU, Olympus Life and material Science Europa GmbH, Hamburg, Deutschland). Τα επίπεδα ινσουλίνης προσδιορίζονταν επίσης με διαθέσιμο στο εμπόριο αναλυτή (Roche E-170 Modular, Indianapolis, USA), ενώ η αντίσταση στην ινсуλίνη προσδιορίστηκε με το δείκτη HOMA (τιτλοποιημένο παράγωγο ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας υπολογιζόμενο από την ακόλουθη εξίσωση [ινσουλίνη ορού νηστείας (mU/L) x γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)/405)

Τα επίπεδα λεπτίνης ορού προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA), με διαθέσιμο στο εμπόριο kit (KIPMR44, Biosource Europe SA, Belgium). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν δύο φορές και αν η διαφορά ήταν μεγαλύτερη του 5% η μέτρηση επαναλαμβανόταν. Ένας αυτόματος μετρητής ακτίνων γ χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις της ακτινοβολίας (Cobra II/5010, company: Packard, USA). Αντίστοιχο kit χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις της αδιπνεκτίνης (LINCO Research, USA). Η ευαισθησία της λεπτίνης ήταν 0.1 ng/ml με εύρος μετρητή 0-64 ng/ml, ενώ για την αδιπνεκτίνη η ευαισθησία ήταν 1.0 ng/ml με εύρος 1-200 ng/ml.

6.ΜΕΘΟΔΟΣ

6.1. Μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης που χρησιμοποιούνται στις μελέτες. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες αναφέρονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 2) (102).

Πίνακας 2. Μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης

Μέθοδος	Περιγραφή	Αξιοπιστία και ερμηνεία
Ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας	Μέτρηση επιπέδων ινσουλίνης ορού και γλυκόζης πλάσματος νηστείας	Διαταραχή γλυκόζης νηστείας σε επίπεδα γλυκόζης νηστείας 110-125mg/dl Διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη σε επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dl
Αιμοσφαιρίνη A1c	Μέτρηση σε ένα δείγμα αίματος. Αντανακλάται η μέση τιμή γλυκόζης αίματος των τελευταίων 2-3 μηνών	Δείκτης ελέγχου της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς (φυσιολογική τιμή <6%)
Δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA)	Τιλοποιημένο παράγωγο ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας υπολογιζόμενο από την ακόλουθη εξίσωση (ινσουλίνη ορού νηστείας x γλυκόζη πλάσματος νηστείας / 22.5)	Αξιόπιστη και σταθμισμένη εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Υψηλά επίπεδα HOMA υποδηλώνουν υψηλό βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη.
Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη	Χορήγηση 75gr γλυκόζης και μέτρηση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και γλυκόζης στα 30,60,90 και 120 λεπτά για την αξιολόγηση της ανοχής στη γλυκόζη	Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Σύστημα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης	Μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό με τη χρήση υποδόριου αισθητήρα προσαρμοσμένου σε συσκευή συνεχούς παρακολούθησης. Καταγράφει τιμές ανά 5 λεπτά παρέχοντας 288 τιμές γλυκόζης/ημέρα	Χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική για την αποτίμηση της 24ωρης διακύμανσης των επιπέδων γλυκόζης
Τεχνική νορμογλυκαιμικής-υπερινσουλιαιμικής καθήλωσης	Ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης γλυκόζης υπό σταθερές συνθήκες νορμογλυκαιμίας	Ο «χρυσός κανόνας» για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.
Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη	Μέτρηση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης-γλυκόζης νηστείας και μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης σε τακτά διαστήματα για 4 ώρες	Σταθμισμένη εξέταση που επιτρέπει την ταυτόχρονη αποτίμηση της ανοχής στη γλυκόζη, της λειτουργίας των β-κυττάρων και της αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω ενός μαθηματικού μοντέλου

HOMA: Homeostatic Model Assessment

Για την παρούσα μελέτη επιλέχθηκε ο HOMA index ως μια αξιόπιστη και εύχρηστη μέθοδος αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης.

6.2 Στόχοι της μελέτης και ερευνητικά ερωτήματα

Βελτιώνοντας τον αερισμό σε σταθερούς χρόνιους υπερκαπνικούς ασθενείς, με την εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (Bi-PAP), θα διαπιστωθεί αν υπάρχει :

- Ελάττωση των επιπέδων λεπτίνης.
- Αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης.
- Ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

6.3 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση των παραγόντων μεταξύ των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε το paired t-test. Η κανονικότητα της διασποράς των μεταβλητών εκτιμήθηκε με τη χρήση του Shapiro-Wilk test. Η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθούν διαφορές στις μετρήσεις χρονικά. Η ανάλυση “random effects” γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων παλινδρόμηση, χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση παραγόντων που σχετίζονται με τις τιμές των HOMA και p_aCO_2 από την οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η δοκιμασία Pearson για τις συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p

τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά προγράμματα SPSS 17.0 και STATA 8.0, καθώς και το πρόγραμμα γραφικών Sigma Plot 12.3.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

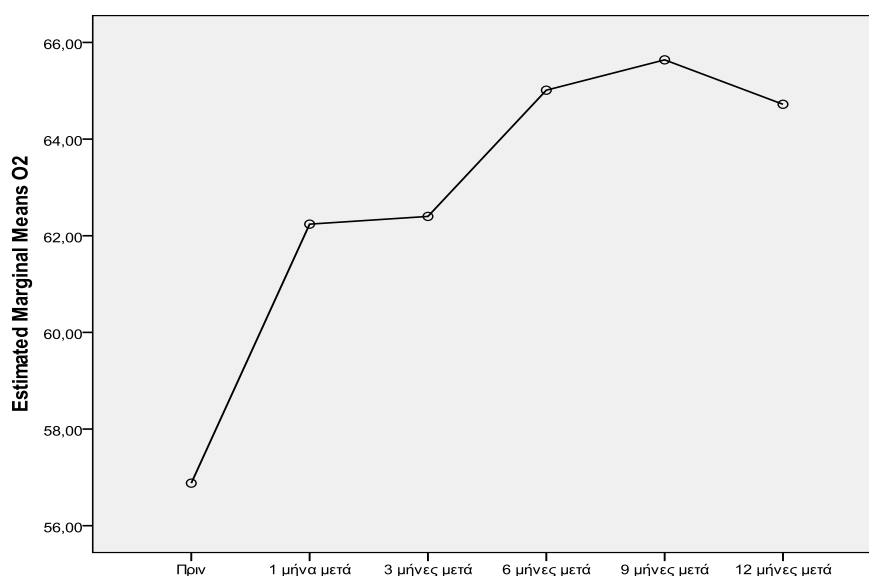
Το δείγμα αποτελείται από 25 άρρενες με μέση ηλικία τα 67,6 έτη ($\pm 6,8$ έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν πρώην καπνιστές (είχαν διακόψει το κάπνισμα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους) και με μέση καπνιστική συνήθεια τα 50,6 pack-years (± 19 pgs). Η μέση τιμή του δείκτη απνοιών – υποπνοιών (AHI) στην πολυκαταγραφική μελέτη στην οποία υπεβλήθησαν προ της έναρξης της μελέτης (προς αποκλεισμό συνυπάρχοντος Σ.Α.Α.Υ ή/και OHS) ήταν 5,1 ($\pm 3,9$).

7.1 Μεταβολές των αερίων αίματος σε σχέση με τον χρόνο

Υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της p_aO_2 συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, οι τιμές της p_aO_2 σε όλες τις μετρήσεις μετά τη έναρξη της χρήσης της συσκευής M.E.M.A ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τις αρχικές μετρήσεις (Γράφημα 1).

Γράφημα 1

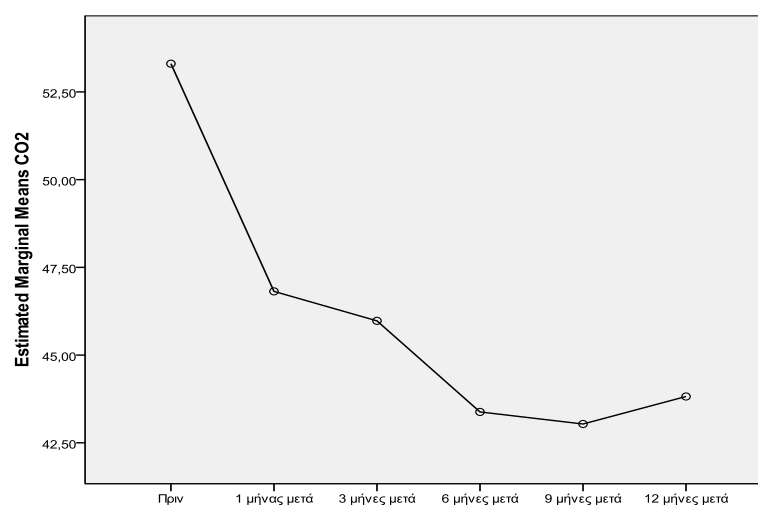
Μεταβολή της p_aO_2 των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της p_aCO_2 συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι τιμές της p_aCO_2 σε όλες τις μετρήσεις μετά την έναρξη χρήσης της συσκευής M.E.M.A ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με πριν (Γράφημα 2).

Γράφημα 2

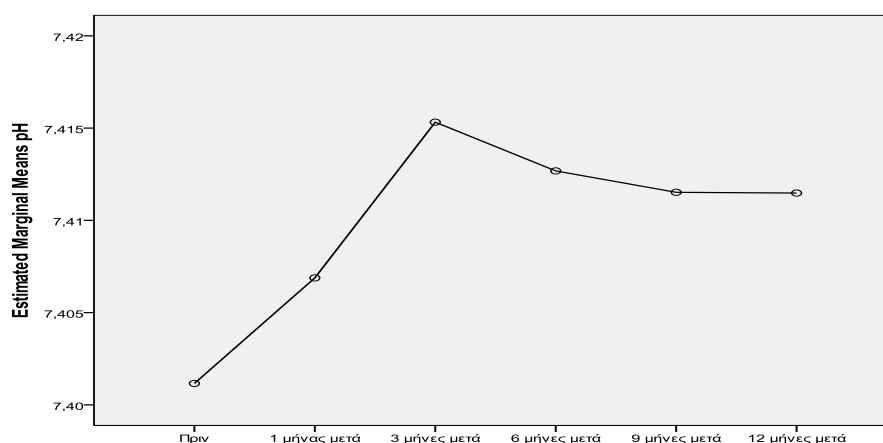
Μεταβολή της p_aCO_2 των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Όπως ήταν αναμενόμενο, το pH του αίματος των συμμετεχόντων δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης (Γράφημα 3).

Γράφημα 3

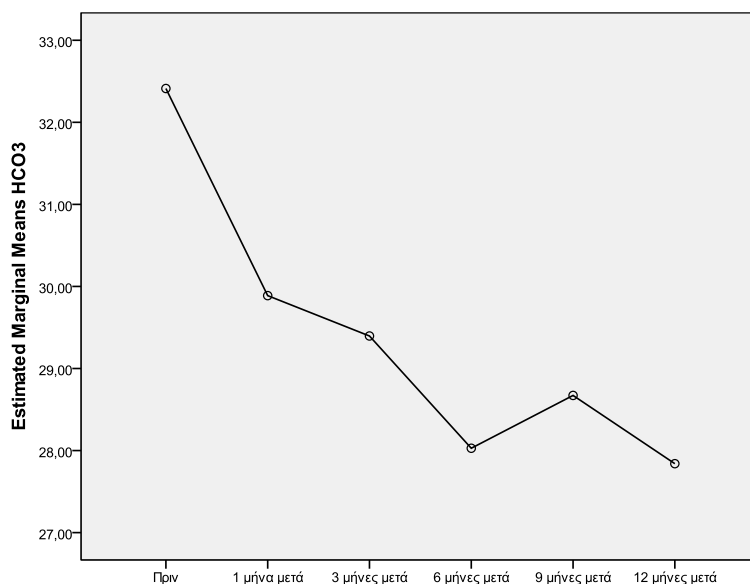
Μεταβολή του pH των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της τιμής των HCO_3^- συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι τιμές των HCO_3^- σε όλες τις μετρήσεις μετά την έναρξη της χρήσης της συσκευής M.E.M.A ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τις αρχικές μετρήσεις (Γράφημα 4).

Γράφημα 4

Μεταβολή της τιμής των HCO_3^- των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Στον Πίνακα 3 παρατίθενται συγκεντρωτικά όλες οι μετρηθείσες μεταβολές των τιμών των $p_a\text{O}_2$ (σε mmHg), $p_a\text{CO}_2$ (σε mmHg), pH και HCO_3^- (σε mmol/l) κατά τον χρόνο παρακολούθησης.

Πίνακας 3

Οξεοβασική ισορροπία των συμμετεχόντων κατά το χρόνο παρακολούθησης

	p_aO_2 (mmHg)	p_aCO_2 (mmHg)	pH	HCO_3 (mmol/l)
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD
Πριν από την παρέμβαση	56,9±3,3	54,0±6,2	7,40±0,03	32,4±4,3
1 μήνας	62,2±9,4	46,8±6,5	7,41±0,02	29,9±3,8
3 μήνες	62,4±7,7	46±5,9	7,42±0,02	29,4±3,7
6 μήνες	65±7,7	43,4±5,2	7,41±0,03	28±2,2
9 μήνες	65,6±6,4	43±5,4	7,41±0,02	28,7±2,6
12 μήνες	64,7±6,4	43,8±4	7,41±0,03	27,8±3,1
P** πριν vs 1ο μήνα	0,013	<0,001	0,357	0,002
P** πριν vs 3ο μήνα	0,004	<0,001	0,027	0,003
P** πριν vs 6ο μήνα	<0,001	<0,001	0,076	<0,001
P** πριν vs 9ο μήνα	<0,001	<0,001	0,107	<0,001
P** πριν vs 12ο μήνα	<0,001	<0,001	0,079	<0,001
P** 1ο μήνα vs 3ο μήνα	0,918	0,224	0,066	0,372
P** 3ο μήνα vs 6ο μήνα	0,081	0,006	0,714	0,082
P** 6ο μήνα vs 9ο μήνα	0,626	0,544	0,850	0,104
P** 9ο μήνα vs 12ο μήνα	0,248	0,243	0,994	0,148
P[‡]	<0,001	<0,001	0,111	<0,001

**Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

‡ Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Συνολική μεταβολή στο χρόνο.

[Οι στατιστικά σημαντικές μεταβολές σημειώνονται με τονισμένους (bold) χαρακτήρες]

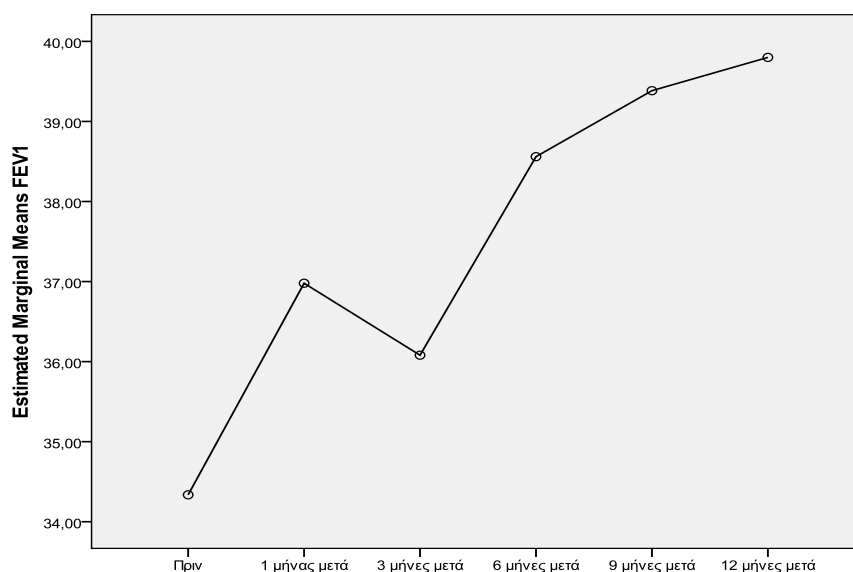
7.2 Μεταβολές των σπυρομετρικών παραμέτρων σε σχέση με τον χρόνο

Οι σπυρομετρικές παράμετροι FEV₁, FVC και ο λόγος FEV₁/FVC βελτιώνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Συγκεκριμένα ο μέσος όρος των τιμών του FEV₁ των ασθενών σε όλες τις μετρήσεις (πλην αυτών του 3^{ου} μήνα παρακολούθησης) μετά την έναρξη χρήσης της συσκευής Μ.Ε.Μ.Α ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με πριν (Γράφημα 5).

Γράφημα 5

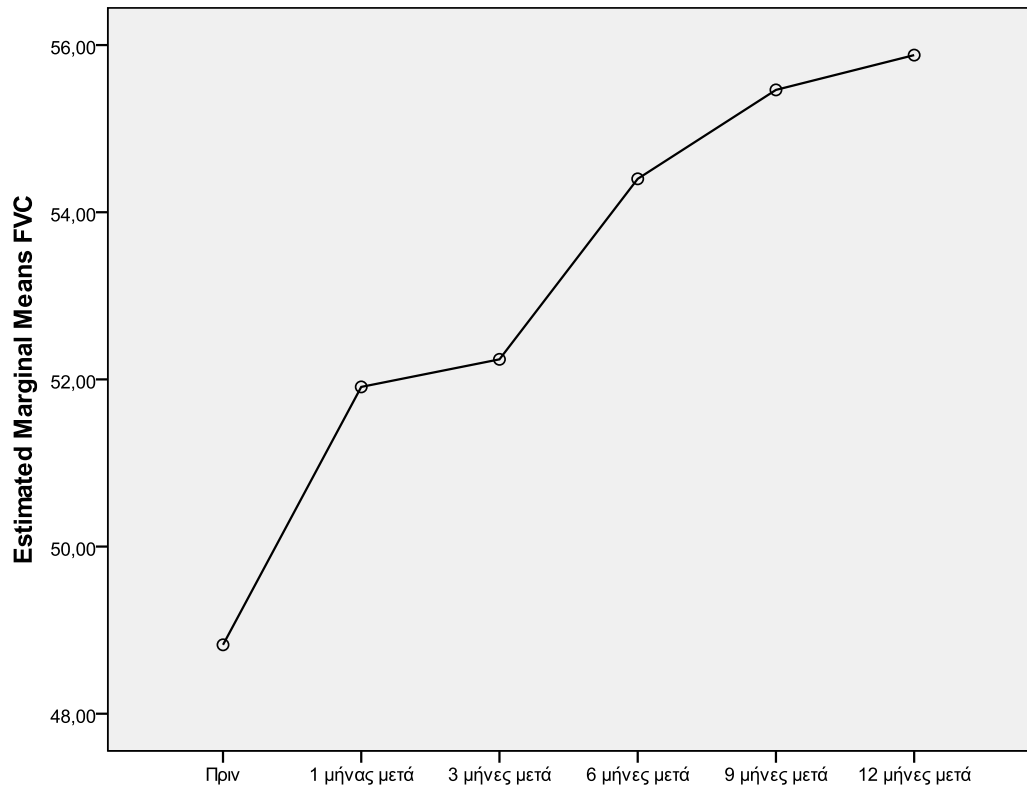
Μεταβολή του FEV₁ των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Επίσης διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της μέσης τιμής του FVC συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης (η αύξηση του FVC έγινε στατιστικά σημαντική μετά τον 6^ο μήνα από την έναρξη χρήσης της συσκευής Μ.Ε.Μ.Α) (Γράφημα 6).

Γράφημα 6

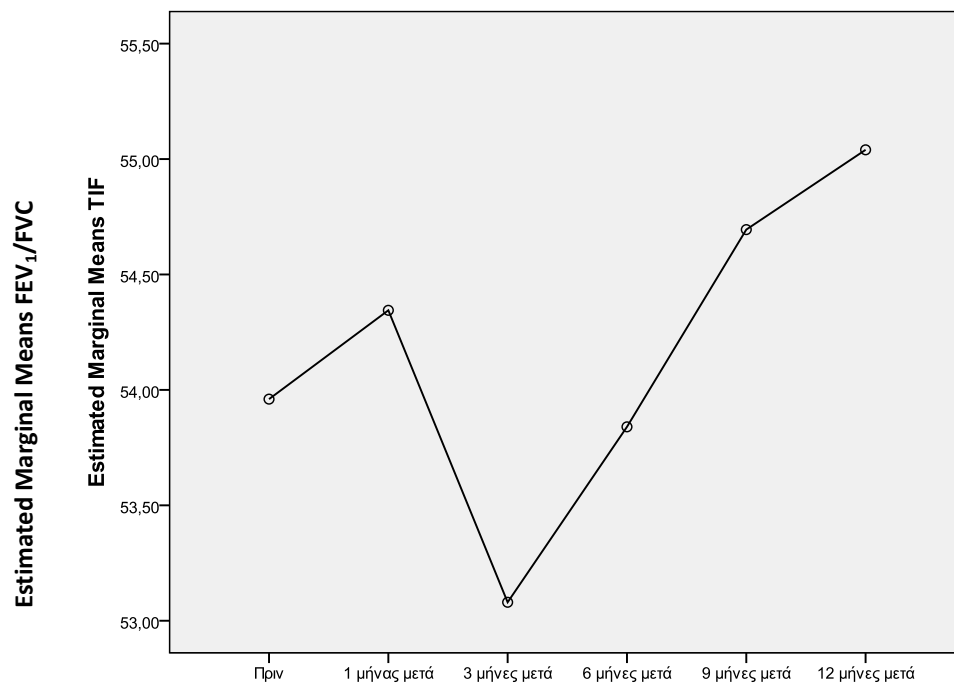
Μεταβολή του FVC των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Ο λόγος FEV_1/FVC των συμμετεχόντων, όπως ήταν αναμενόμενο, δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης αλλά ούτε και στις ενδιάμεσες μετρήσεις (Γράφημα 7).

Γράφημα 7

Μεταβολή του λόγου FEV_1/FVC των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Στον Πίνακα 4, παρατίθενται συγκεντρωτικά όλες οι μετρηθείσες μεταβολές των τιμών FEV_1 , FVC και FEV_1/FVC κατά τον χρόνο παρακολούθησης. Στον εν λόγω Πίνακα οι τιμές FEV_1 , FVC και FEV_1/FVC είναι εκφρασμένες ως ποσοστό επί τοις εκατό (%) επί των προβλεπομένων τιμών των ασθενών.

Πίνακας 4

Σπυρομετρικές παράμετροι των συμμετεχόντων κατά το χρόνο παρακολούθησης

	FEV ₁ (%)	FVC (%)	FEV ₁ /FVC (%)
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD
Πριν από την παρέμβαση	34,3±11,6	48,8±12	54±9,6
1 μήνας	37±12,3	51,9±11,4	54,3±10,9
3 μήνες	36,1±13,3	52,2±10,9	53,1±11,6
6 μήνες	38,6±13,1	54,4±11,7	53,8±10,9
9 μήνες	39,4±15,2	55,5±14	54,7±12,6
12 μήνες	39,8±16,5	55,9±15,4	55±12,3
P** πριν vs 1ο μήνα	0,050	0,140	0,792
P** πριν vs 3ο μήνα	0,179	0,064	0,624
P** πριν vs 6ο μήνα	0,002	0,010	0,939
P** πριν vs 9ο μήνα	0,008	0,014	0,709
P** πριν vs 12ο μήνα	0,012	0,010	0,615
P** 1ο μήνα vs 3ο μήνα	0,437	0,788	0,208
P** 3ο μήνα vs 6ο μήνα	0,001	0,016	0,324
P** 6ο μήνα vs 9ο μήνα	0,408	0,426	0,426
P** 9ο μήνα vs 12ο μήνα	0,639	0,643	0,733
P[‡]	0,014	0,014	0,608

**Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

[‡] Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Συνολική μεταβολή στο χρόνο.

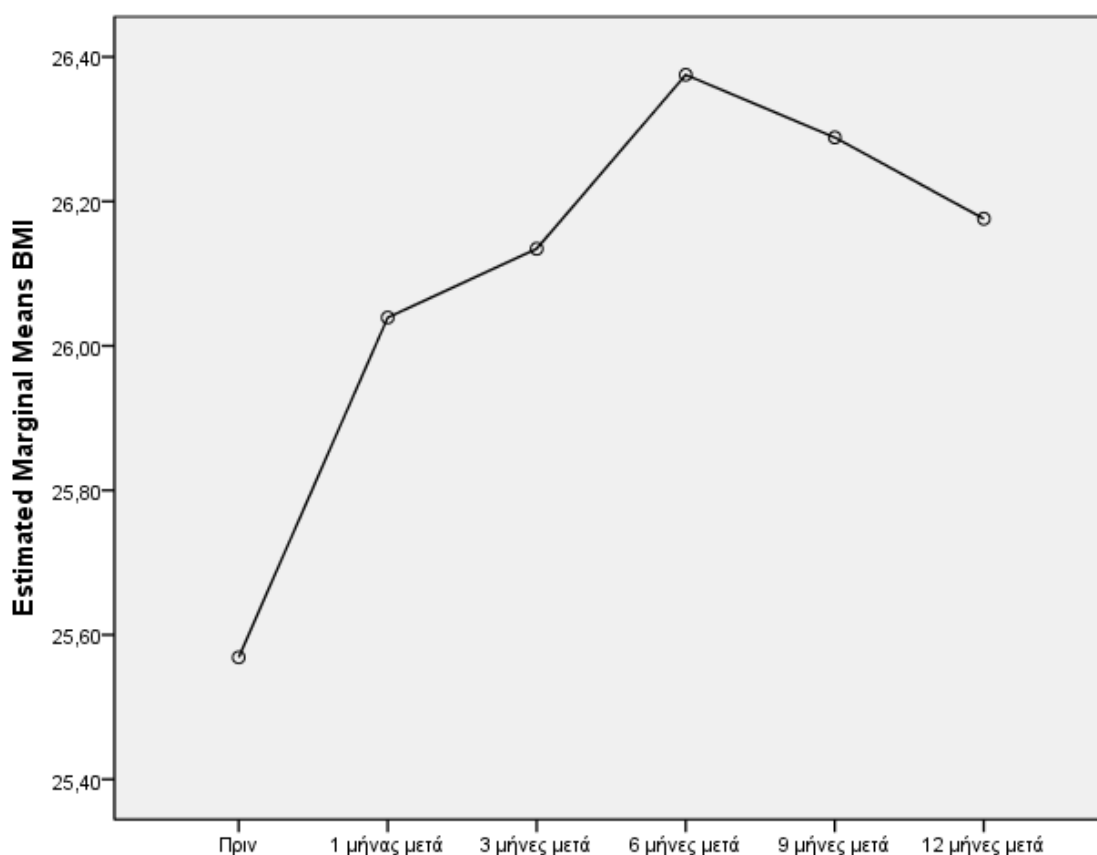
[Οι στατιστικά σημαντικές μεταβολές σημειώνονται με τονισμένους (bold) χαρακτήρες]

7.3 Μεταβολή του BMI σε σχέση με τον χρόνο

Ο δείκτης BMI των συμμετεχόντων δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης (Γράφημα 8).

Γράφημα 8

Μεταβολή του BMI των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης

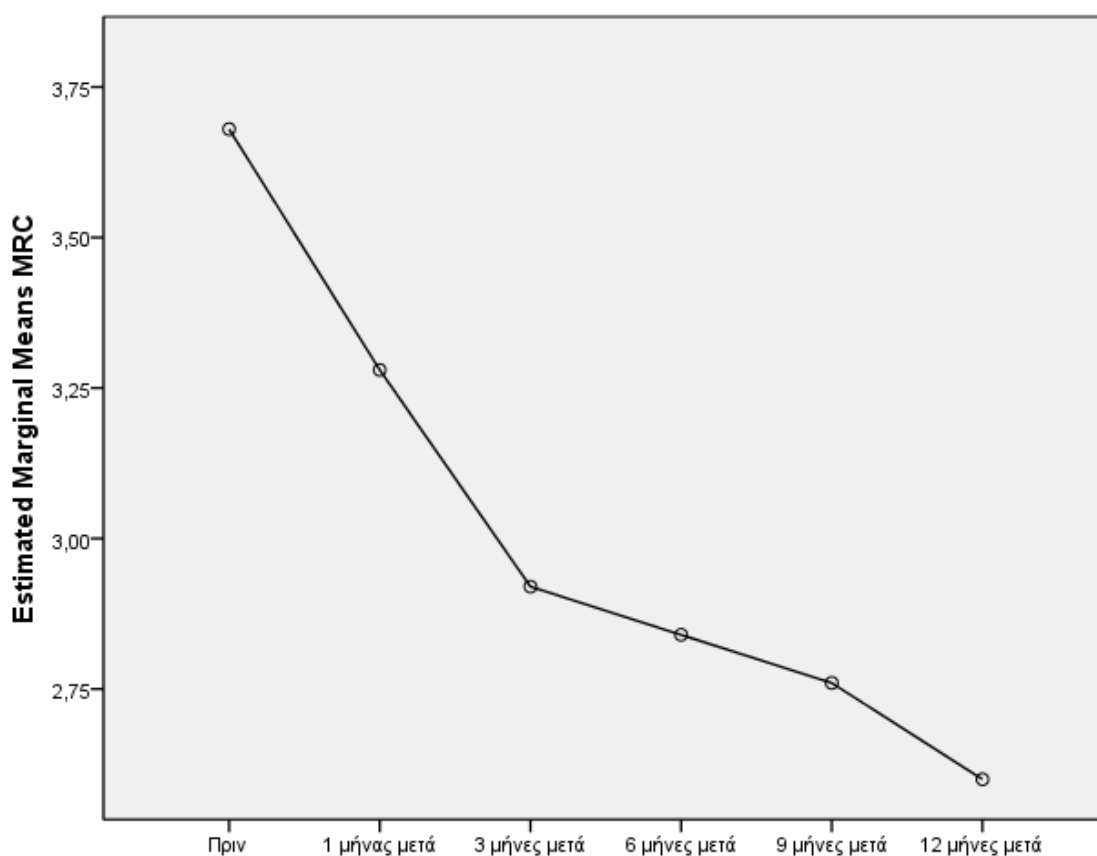


7.4 Μεταβολή της MRC σε σχέση με τον χρόνο

Υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της βαθμολογίας της κλίμακας MRC συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι τιμές της MRC σε όλες τις μετρήσεις μετά τη χρήση της συσκευής M.E.M.A ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με πριν (Γράφημα 9).

Γράφημα 9

Μεταβολή της MRC των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης

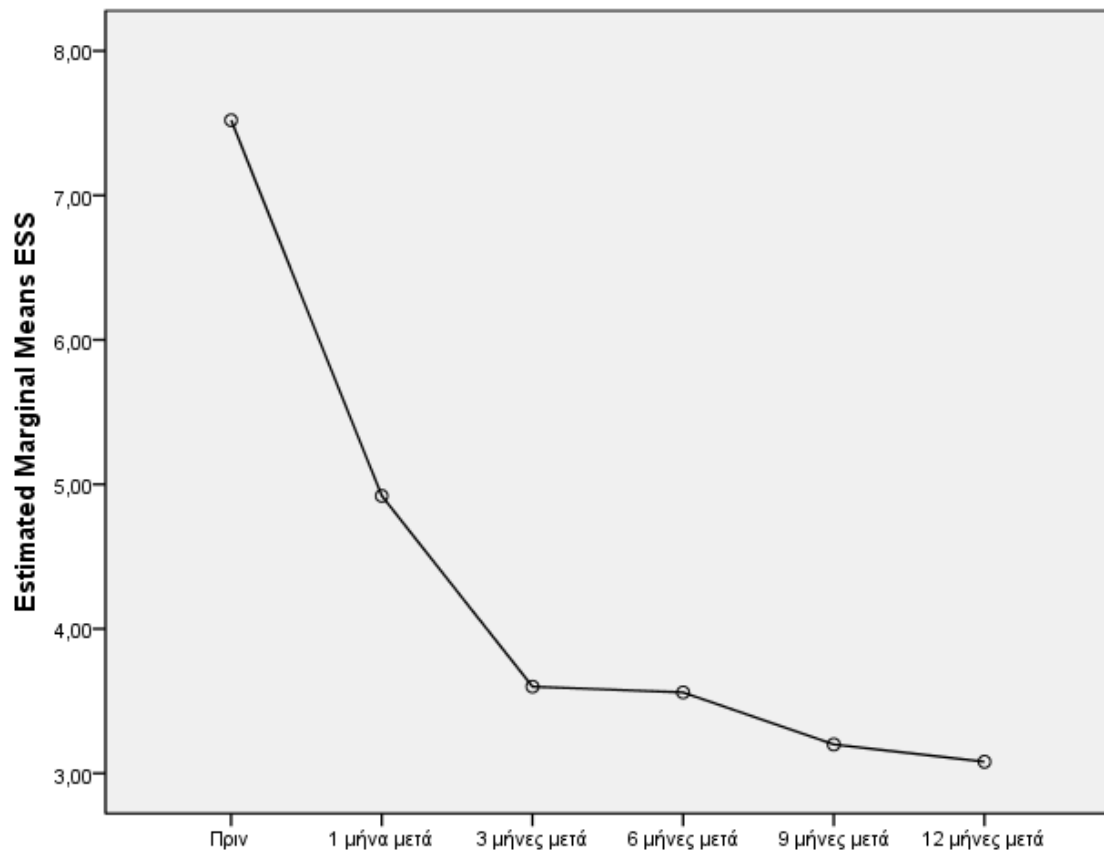


7.5 Μεταβολή της κλίμακας Erworth σε σχέση με τον χρόνο

Υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της βαθμολογίας στην κλίμακα Erworth συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι τιμές της κλίμακας Erworth σε όλες τις μετρήσεις μετά την έναρξη χρήσης της συσκευής M.E.M.A ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με πριν (Γράφημα 10).

Γράφημα 10

Μεταβολή της κλίμακας Erworth των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Στον Πίνακα 5, παρατίθενται συγκεντρωτικά όλες οι μετρηθείσες μεταβολές των τιμών BMI, MRC και της κλίμακας Erworth κατά τον χρόνο παρακολούθησης.

Πίνακας 5

Μεταβολές του BMI, της κλίμακας Erworth και της κλίμακας MRC κατά το χρόνο παρακολούθησης

	MRC	Κλίμακα Erworth	BMI (kg/m ²)
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD
Πριν από την παρέμβαση	3.7±1	7,5±4	25,6±5,8
1 μήνας	3.3±0.9	4,9±1,7	26±5,2
3 μήνες	2.9±1	3,6±1,3	26,1±5
6 μήνες	2.8±0.9	3,6±1,8	26,4±4,7
9 μήνες	2.8±0.9	3,2±1,3	26,3±4,6
12 μήνες	2.6±1	3,1±1,1	26,2±4,2
P** πριν vs 1ο μήνα	0,009	<0,001	0,058
P** πριν vs 3ο μήνα	<0,001	<0,001	0,081
P** πριν vs 6ο μήνα	<0,001	<0,001	0,030
P** πριν vs 9ο μήνα	<0,001	<0,001	0,062
P** πριν vs 12ο μήνα	<0,001	<0,001	0,255
P** 1ο μήνα vs 3ο μήνα	0,004	0,001	0,582
P** 3ο μήνα vs 6ο μήνα	0,538	0,903	0,263
P** 6ο μήνα vs 9ο μήνα	0,491	0,119	0,536
P** 9ο μήνα vs 12ο μήνα	0,356	0,503	0,734
P[‡]	<0,001	<0,001	0,019

**Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

[‡] Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Συνολική μεταβολή στο χρόνο.

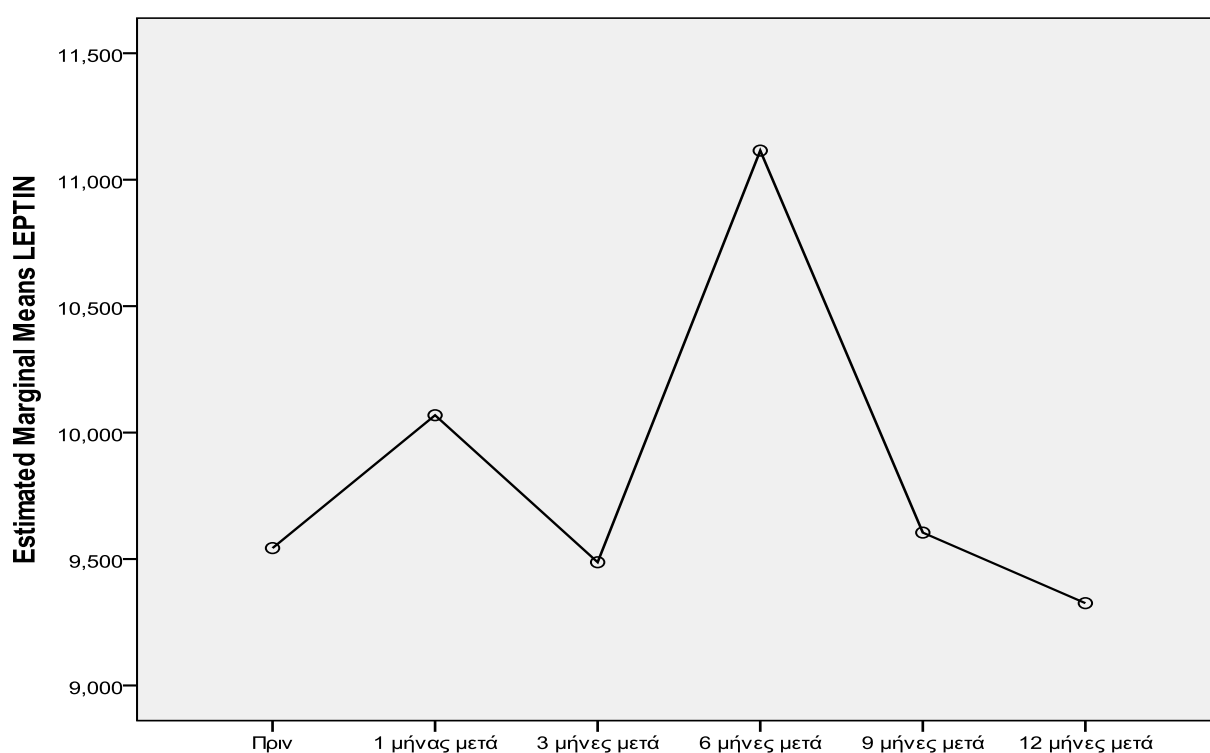
[Οι στατιστικά σημαντικές μεταβολές σημειώνονται με τονισμένους (bold) χαρακτήρες]

7.6 Μεταβολές των βιοχημικών παραμέτρων σε σχέση με τον χρόνο

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των τιμών της λεπτίνης των συμμετεχόντων συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης (Γράφημα 11).

Γράφημα 11

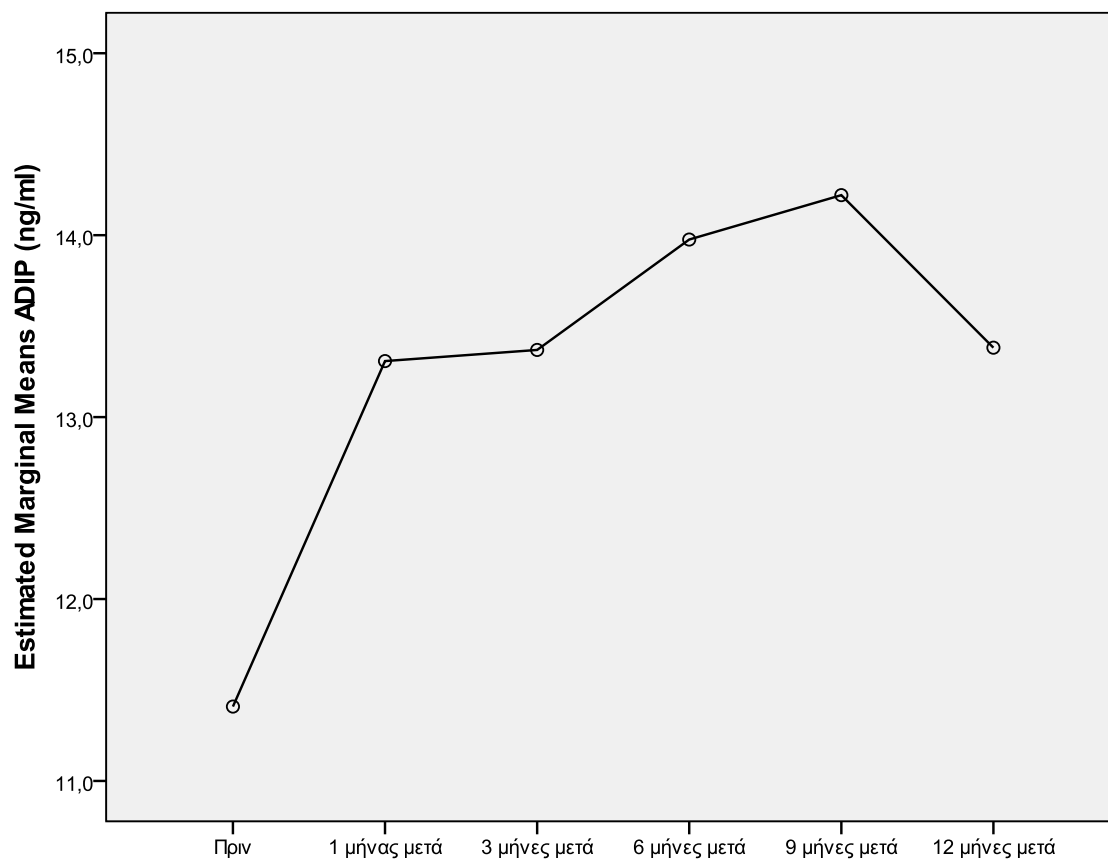
Μεταβολή της λεπτίνης των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Αντιθέτως, οι τιμές της αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά μετά την έναρξη χρήσης της συσκευής M.E.M.A από τους ασθενείς και μάλιστα οι τιμές της αδιπονεκτίνης σε όλες τις μετρήσεις μετά τη χρήση της συσκευής M.E.M.A ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με την αρχική μέτρηση (Γράφημα 12).

Γράφημα 12

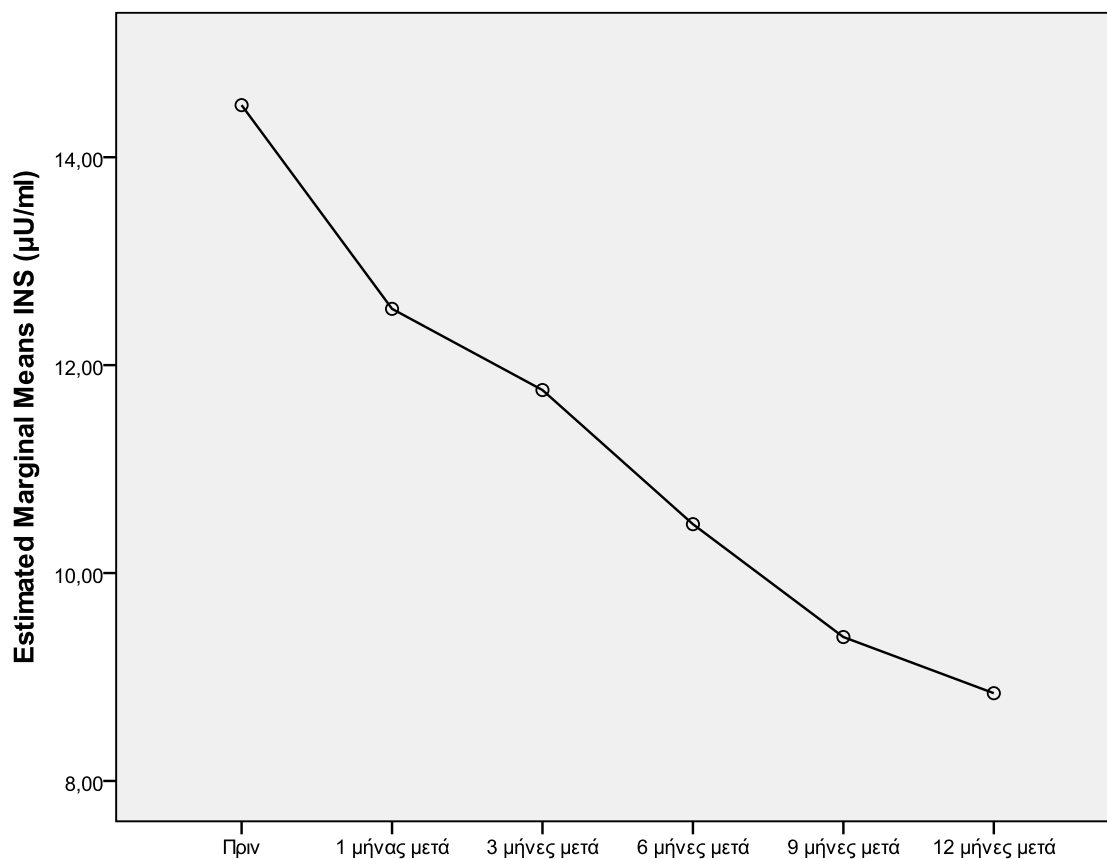
Μεταβολή των επιπέδων της αδιπονεκτίνης των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Όσον αφορά στα επίπεδα της ινσουλίνης (INS), διαπιστώθηκε ότι υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της από τον 9^ο μήνα χρήσης της συσκευής M.E.M.A και μετά (Γράφημα 13).

Γράφημα 13

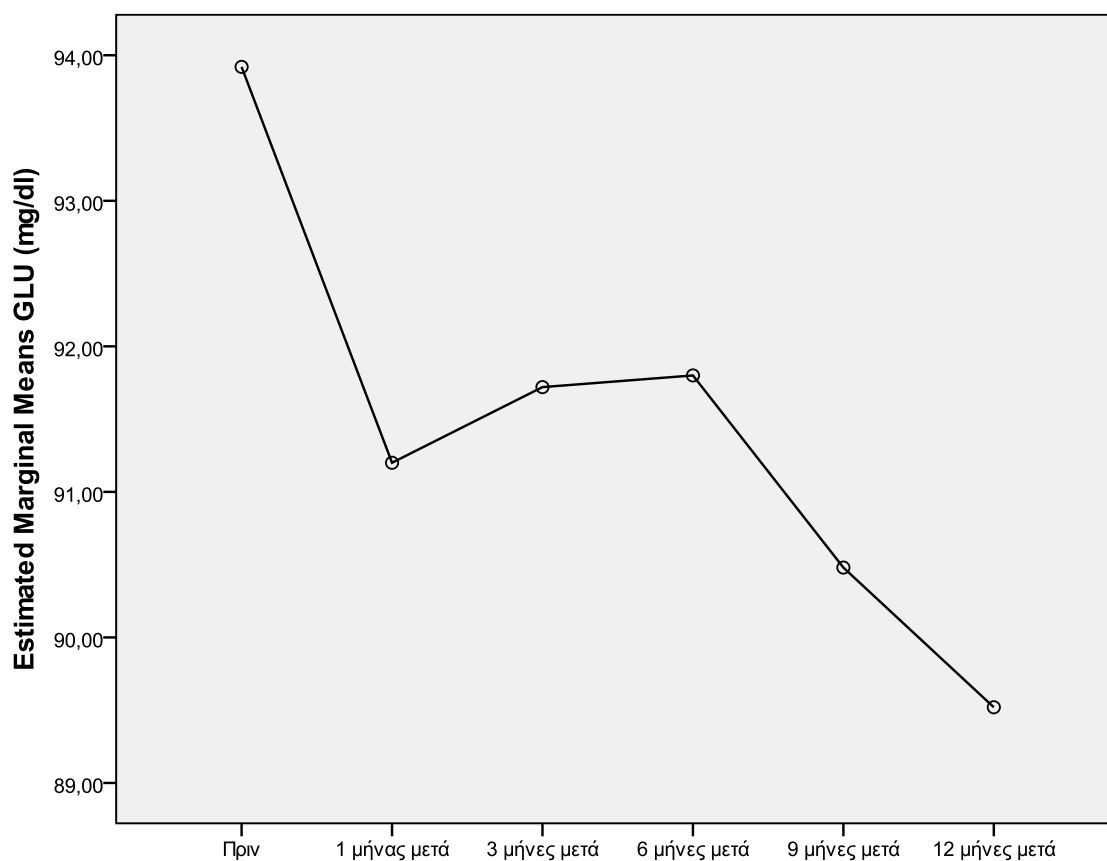
Μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της γλυκόζης συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι τιμές της γλυκόζης στους 12 μήνες μετά την έναρξη χρήσης της συσκευής M.E.M.A, ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τις τιμές πριν από την έναρξη της χρήσης της συσκευής. (Γράφημα 14).

Γράφημα 14

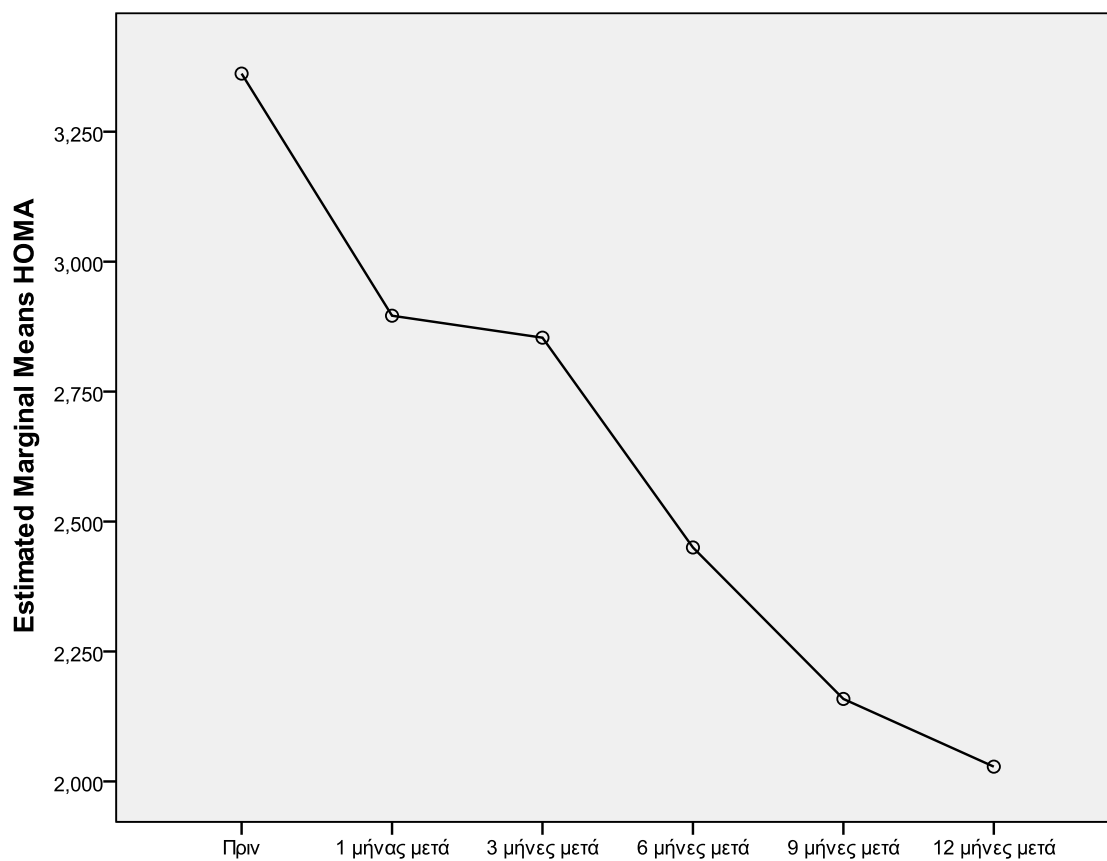
Μεταβολή της γλυκόζης νηστείας αίματος των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή του δείκτη HOMA συνολικά στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι τιμές του δείκτη HOMA στις μετρήσεις κατά τον 9^ο και 12^ο μήνα, μετά την έναρξη χρήσης της συσκευής M.E.M.A, ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με πριν (Γράφημα 15).

Γράφημα 15

Μεταβολή του δείκτη HOMA των συμμετεχόντων κατά το διάστημα παρακολούθησης



Όλες οι προαναφερθείσες μεταβολές των βιοχημικών δεικτών, παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6

Μεταβολές της γλυκόζης νηστείας, των υπό εξέταση ορμονών και του δείκτη HOMA κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

	Λεπτίνη (ng/ml)	Ινσουλίνη (μU/ml)	Γλυκόζη (mg/dl)	Αδιπονεκτίνη (ng/ml)	HOMA
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD
Πριν την παρέμβαση	9,5±7,9	14,5±10,5	93,9±11,6	11,4±4,9	3,4±2,3
1 μήνας	10,1±9,3	12,5±5,7	91,2±14,9	13,3±5,5	2,9±1,5
3 μήνες	9,5±7,9	11,8±8,7	91,7±13,5	13,4±6,2	2,9±2,3
6 μήνες	11,1±9,8	10,5±7,2	91,8±13,4	14±6,3	2,5±1,9
9 μήνες	9,6±7,8	9,4±5,7	90,5±13	14,2±6,4	2,2±1,4
12 μήνες	9,3±7	8,8±5,1	89,5±12,6	13,4±6,3	2±1,3
P** πριν vs 1ο μήνα	0,526	0,225	0,192	0,003	0,200
P** πριν vs 3ο μήνα	0,945	0,205	0,280	0,005	0,321
P** πριν vs 6ο μήνα	0,088	0,063	0,265	<0,001	0,073
P** πριν vs 9ο μήνα	0,937	0,010	0,087	<0,001	0,007
P** πριν vs 12ο μήνα	0,816	0,011	0,023	0,012	0,004
P** 1ο μήνα vs 3ο μήνα	0,330	0,596	0,725	0,886	0,907
P** 3ο μήνα vs 6ο μήνα	0,098	0,175	0,919	0,136	0,085
P** 6ο μήνα vs 9ο μήνα	0,049	0,050	0,121	0,468	0,072
P** 9ο μήνα vs 12ο μήνα	0,662	0,504	0,397	0,021	0,479
P[‡]	0,898	0,003	0,043	0,007	0,001

**Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

[‡] Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Συνολική μεταβολή στο χρόνο.

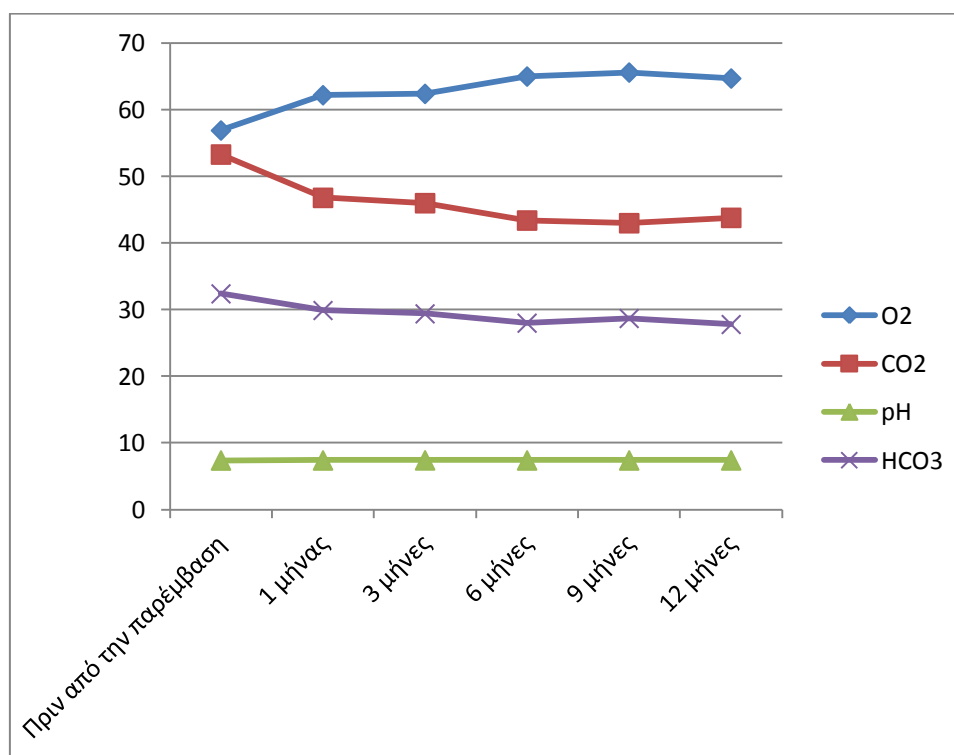
[Οι στατιστικά σημαντικές μεταβολές σημειώνονται με τονισμένους (bold) χαρακτήρες]

7.7 Συσχετίσεις βιολογικών και βιοχημικών παραμέτρων

Συνοψίζοντας τα προαναφερθέντα, σχετικά με τις τιμές των αερίων αίματος, κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, διαπιστώθηκε βελτίωση της υποξυγοναιμίας και της υπερκαπνίας από τον πρώτο μήνα εφαρμογής του Μ.Ε.Μ.Α, με ταυτόχρονη ελάττωση των επιπέδων HCO_3^- , χωρίς καμία μεταβολή στο pH του αίματος (Γράφημα 16).

Γράφημα 16

Πορεία των δεικτών της οξεοβασικής ισορροπίας στο χρόνο παρακολούθησης

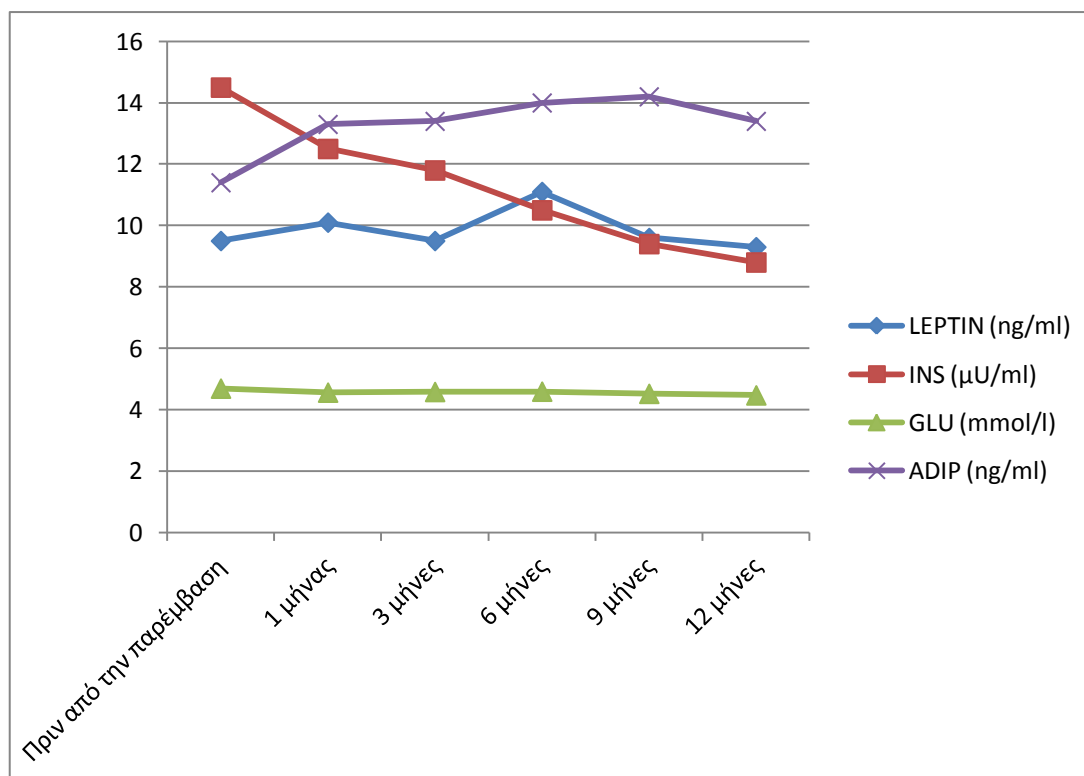


Σχετικά με τα επίπεδα των λιπιδίων, της ινσουλίνης και της γλυκόζης, αξίζει να σημειώσουμε ότι τα επίπεδα της λιπιδαιμίας αυξάνονται από τον πρώτο μήνα της εφαρμογής του Μ.Ε.Μ.Α, ενώ αντίθετα οι τιμές της ινσουλίνης μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά τον 9^ο μήνα παρακολούθησης και της

γλυκόζης τον 12^ο μήνα παρακολούθησης, η δε αντίσταση στην ινσουλίνη (όπως αυτή εκφράζεται από τον δείκτη HOMA) μεταβάλλεται στατιστικά σημαντικά από τον 9^ο μήνα και μετά. Η χρονική αυτή καθυστέρηση στην μεταβολή στην αντίσταση στην ινσουλίνη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και μια πιθανή αιτιολόγηση αναλύεται λεπτομερώς στο τμήμα της συζήτησης (Γράφημα 17).

Γράφημα 17

Αδικοκίνες, ινσουλίνη και γλυκόζη αίματος στο χρόνο παρακολούθησης



Διενεργήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση (random effects linear regression analysis) με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές της λεπτίνης και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwise). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αρχικά εισήχθησαν στο μοντέλο είναι το p_aO_2 , p_aCO_2 , pH, HCO_3 , FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , BMI και η ηλικία. Δεν βρέθηκε κάποιος από τους ανωτέρω παράγοντες να συσχετίζεται με τις τιμές της λεπτίνης στο χρόνο παρακολούθησης.

Διενεργήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση (random effects linear regression analysis) με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του HOMA και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwise). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αρχικά εισήχθησαν στο μοντέλο είναι το p_aO_2 , p_aCO_2 , pH, HCO_3 , FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , BMI και η ηλικία. Οι αρχικές τιμές της p_aCO_2 βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν τις τιμές του HOMA στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνονται οι τιμές της p_aCO_2 τόσο αυξάνονται και οι τιμές του HOMA (Πίνακας 7).

Πίνακας 7

Οι τιμές p_aCO_2 ως προγνωστικός δείκτης του HOMA

	$\beta \pm SE$	P
p_aCO_2	0,07 \pm 0,02	0,001

Διενεργήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση (random effects linear regression analysis) με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές της αδιπνεκτίνης και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwise). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αρχικά εισήχθησαν στο μοντέλο είναι οι p_aO_2 , p_aCO_2 , pH, HCO_3^- , FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, BMI και η ηλικία (Πίνακας 8). Οι τιμές των FVC και HCO_3^- βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν τις τιμές της αδιπνεκτίνης στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνονται οι τιμές του FVC τόσο αυξάνονται και οι τιμές της αδιπνεκτίνης.
- Όσο αυξάνονται οι τιμές των HCO_3^- τόσο μειώνονται και οι τιμές της αδιπνεκτίνης .

Πίνακας 8

Οι τιμές FVC και HCO_3^- ως προγνωστικός δείκτης της αδιπνεκτίνης

	$\beta \pm SE$	P
FVC	0,05 \pm 0,02	0,035
HCO_3^-	-0,18 \pm 0,06	0,002

Διενεργήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση (random effects linear regression analysis) με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του BMI και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwise). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αρχικά εισήχθησαν στο μοντέλο είναι το p_aO_2 , p_aCO_2 , pH, HCO_3^- , FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, HOMA, MRC, κλίμακα Erworth και η ηλικία (Πίνακας 9). Οι τιμές της αδιπονεκτίνης και η ηλικία βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν τις τιμές του BMI στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μικρότερες μεταβολές έχει το BMI.
- Όσο αυξάνονται οι τιμές της αδιπονεκτίνης τόσο αυξάνονται και οι τιμές του BMI.

Πίνακας 9

Οι τιμές αδιπονεκτίνης ως προγνωστικός δείκτης του BMI

	$\beta \pm SE$	P
Ηλικία	-0,32±0,14	0,02
αδιπονεκτίνη (ng/ml)	0,12±0,05	0,007

Διενεργήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση (random effects linear regression analysis) με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές του MRC και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwise). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αρχικά εισήχθησαν στο μοντέλο είναι οι p_aO_2 , p_aCO_2 , pH, HCO_3^- , FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, BMI, λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, HOMA και η ηλικία (Πίνακας 10). Οι τιμές των p_aCO_2 και HOMA βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν τις τιμές της MRC στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνονται οι τιμές της p_aCO_2 τόσο αυξάνονται και οι τιμές της MRC.
- Όσο αυξάνονται οι τιμές του HOMA τόσο αυξάνονται και οι τιμές της MRC.

Πίνακας 10

Οι τιμές p_aCO_2 και HOMA ως προγνωστικός δείκτης της MRC

	$\beta \pm SE$	P
p_aCO_2	0,05±0,01	<0,001
HOMA	0,08±0,04	0,035

Διενεργήθηκε πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση (random effects linear regression analysis) με εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές της κλίμακας Erworth και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwise). Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αρχικά εισήχθησαν στο μοντέλο είναι οι p_aO_2 , p_aCO_2 , pH, HCO_3^- , FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, BMI, λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, HOMA και η ηλικία (Πίνακας 11). Οι τιμές των p_aCO_2 , αδιπονεκτίνης και η ηλικία των συμμετεχόντων βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν τις τιμές της κλίμακας Erworth στο χρόνο παρακολούθησης. Συγκεκριμένα:

- Αυξημένες τιμές p_aCO_2 συνδυάζονται με αυξημένες τιμές της κλίμακας Erworth.
- Όσο αυξάνονται οι τιμές της αδιπονεκτίνης, τόσο μειώνονται οι τιμές της κλίμακας Erworth.
- Η αυξημένη ηλικία συνδυάζεται με μειωμένες τιμές της κλίμακας Erworth.

Πίνακας 11

Προγνωστικοί παράγοντες της υπνηλίας

	$\beta \pm SE$	P
p_aCO_2	0,16±0,03	<0,001
Ηλικία	-0,11±0,04	0,007
Αδιπονεκτίνη	-0,09±0,04	0,035

8.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν την πιλοτική μελέτη αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις της μακροχρόνιας εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α σε ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού του αίματος. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκαν οι επιδράσεις του Μ.Ε.Μ.Α στο μεταβολισμό της γλυκόζης και βρέθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνεται κατά την περίοδο παρακολούθησης. Η βελτίωση στο μεταβολισμό της γλυκόζης συνοδεύτηκε από βελτίωση στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας, ενώ δεν υπήρξε μεταβολή στον ΒΜΙ. Παράλληλα, διαπιστώθηκε η ευεργετική επίπτωση του Μ.Ε.Μ.Α στη μείωση της δύσπνοιας και της ημερήσιας υπνηλίας των ασθενών.

Αναφορικά με το μεταβολικό σκέλος της μελέτης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να ενοχοποιούνται για τον προβληματικό μεταβολισμό της γλυκόζης. Πράγματι, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Π μειονεκτούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως αυτός εκφράζεται με το δείκτη HOMA-IR (103), ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης (5). Τα επίπεδα πλάσματος της αδιπονεκτίνης είναι χαμηλότερα στην παχυσαρκία και στο σύνδρομο παχυσαρκίας – υποαερισμού (14, 104).

Το μεταβολικό προφίλ των ασθενών στη μελέτη μας, όπως εκφράζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, βελτιώθηκε μετά την εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α και οι βελτιώσεις αυτές διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητος δείκτης των αλλαγών στο μεταβολισμό της γλυκόζης, δεδομένου ότι

βελτιώνονται από τον πρώτο μήνα εφαρμογής του Μ.Ε.Μ.Α, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη χρειάστηκε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα προκειμένου να φανεί η οποιαδήποτε βελτίωση.

Η παρατήρηση αυτή μπορεί πιθανώς να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η αδιπονεκτίνη δεν σχετίζεται αποκλειστικά με τον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σχετίζονται με τη συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με Χ.Α.Π. Οι Krommidas et al.(99) διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην έναρξη μιας παρόξυνσης της Χ.Α.Π τα οποία μειώθηκαν μετά την επιτυχή αντιμετώπισή της. Οι ίδιοι συγγραφείς παρείχαν στοιχεία που υποδήλωναν μια συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και των βιοδεικτών της συστηματικής φλεγμονής (συμπεριλαμβανομένων των CRP, IL-6, TNFα). Η υποχώρηση της συστηματικής φλεγμονής, συνεπεία της γενικότερης βελτίωσης της κλινικής εικόνας των ασθενών της μελέτης, μπορεί (τουλάχιστον εν μέρει) να εξηγεί την άμεση επίδραση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Για την υποστήριξη αυτής της υπόθεσης φυσικά, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών.

Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης τόσο στη συστηματική κυκλοφορία όσο και στους αεραγωγούς, είναι υψηλότερα σε ασθενείς με Χ.Α.Π συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες σε ανθρώπους. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στη συστηματική κυκλοφορία εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την πνευμονική λειτουργία σε υγιείς ενήλικες, αλλά αρνητική συσχέτιση σε ασθενείς με Χ.Α.Π. (105).

Είναι επομένως πιθανό ότι οι προ-φλεγμονώδεις και οι αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες της αδιπονεκτίνης επικρατούν κάτω από διαφορετικές φυσιολογικές

συνθήκες. Η βιβλιογραφία σχετικά με τις συσχετίσεις των αδιποκινών και της αναπνευστικής λειτουργίας έχει σημαντικά κενά συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης καλά σχεδιασμένων μακροχρονίων ερευνών. Είναι ασαφές αν οι μεταβολές στα επίπεδα των αδιποκινών προϋπάρχουν ή είναι αποτέλεσμα της πνευμονικής νόσου (105). Μελλοντικές έρευνες θα καθορίσουν αν η ρύθμιση των επιπέδων των αδιποκινών, ανεξαρτήτως BMI, μπορεί να μας παρέχει νέες προοπτικές στην πρόληψη ή/και την αντιμετώπιση της συστηματικής φλεγμονής στα αναπνευστικά νοσήματα και η μελέτη μας παρέχει κάποια δεδομένα προς αυτήν την κατεύθυνση.

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις (άσθμα, συστηματική φλεγμονή, διαβήτης) στις οποίες παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό, (106-109) σχετίζονται με μειωμένη πνευμονική λειτουργία (110, 111). Είναι επομένως πιθανόν τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης να σχετίζονται με μειωμένη πνευμονική λειτουργία στους ανθρώπους. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από μια πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια με φυσιολογικό σωματικό βάρος τα οποία εμφάνιζαν γενετική ανεπάρκεια σύνθεσης αδιπονεκτίνης (112). Στα ποντίκια αυτά διαπιστώθηκε τοπική (στους αεραγωγούς) έλλειψη αδιπονεκτίνης, αυξημένη συστηματική και τοπική φλεγμονή, καθώς και «κυψελιδική αποδιοργάνωση (alveolar simplification) και/ή διεύρυνση λόγω ανώμαλης ανάπτυξης των κυψελίδων μετά τη γέννησή τους».

Οι Thyagarajan B. et al. απέδειξαν ότι ανεξαρτήτως της παχυσαρκίας, χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία(113). Οι συσχετίσεις αυτές δεν παραμένουν στατιστικά σημαντικές μετά την διόρθωση για αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα της CRP. Η εξάλειψη της

συσχέτισης μετά τη διόρθωση για αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συστηματική φλεγμονή υποδηλώνει ότι αυτές οι μεταβλητές μπορεί να εμπλέκονται σε ένα παθογενετικό το οποίο συνδέει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης με την αναπνευστική λειτουργία.

Η αρχική μας υπόθεση είχε τον αντίθετο προσανατολισμό, θεωρώντας ότι η βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης και της αναπνευστικής λειτουργίας μέσω της εφαρμογής του M.E.M.A σε χρόνιους υπερκαπνικούς ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π, πιθανώς να έχει επίδραση στα επίπεδα αδιπονεκτίνης, τα οποία θα μειώσουν την συστηματική φλεγμονή και θα βελτιώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών. Επιπλέον, έχει άμεση επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο, ελαττώνοντας την φλεγμονώδη απάντηση στη μηχανική βλάβη, προάγοντας την προστασία του ενδοθηλίου (114). Μια πιθανή εξήγηση των ευρημάτων μας μπορεί να είναι ότι η μηχανική βλάβη που προκαλείται στην τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη από την εφαρμογή του M.E.M.A πιθανόν να έχει αιτιακή σχέση με την αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και υπό αυτή την έννοια, η αδιπονεκτίνη να παίζει έναν προστατευτικό ρόλο. Αντιθέτως, η αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της μελέτης μας, μπορεί να μην σχετίζεται άμεσα με την εφαρμογή του M.E.M.A. Σε αυτήν την περίπτωση, υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης μπορεί να σχετίζονται με βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία μέσω των αντι-φλεγμονοδών δράσεών της. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγεί και την καθυστερημένη βελτίωση των σπυρομετρικών παραμέτρων σε σχέση με την αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης.

Η μελέτη αυτή πρωτοπορεί υπό την έννοια ότι δεν έχει υπάρξει στο παρελθόν παρόμοια προσέγγιση αυτού του ζητήματος σε ασθενείς με Χ.Α.Π. Μια πρόσφατη μετά - ανάλυση έδειξε ότι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (Constant Positive Airway Pressure - CPAP) βελτίωσε σημαντικά την αντίσταση στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του δείκτη μάζας σώματος. Σε σύγκριση με τη γλυκόζη αίματος νηστείας κατά την έναρξη, δεν υπήρξε καμία αλλαγή του γλυκαιμικού ελέγχου μετά από 6 μήνες χρήσης CPAP (115). Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου δεν εμφάνισαν καμία σημαντική αλλαγή στην αντίσταση στην ινσουλίνη μετά από τρεις μήνες θεραπείας με CPAP (15). Ωστόσο, τέσσερις μήνες της θεραπείας με CPAP από 10 ασθενείς με διαβήτη και OSA οδήγησαν σε μείωση της ινσουλίνης νηστείας, παρά τη διατήρηση του BMI. Πιθανώς, η τροποποίηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξαρτάται από το χρόνο έναρξης και διάρκεια της θεραπείας.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της αδιπονεκτίνης παράλληλα με την αύξηση του BMI, ενώ η λεπτίνη έτεινε να φθίνει με την αύξηση του BMI. Υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συναντώνται σε άτομα με μεγαλύτερο BMI, ήδη από τη νεογνική ηλικία. Ενώ όμως κατά την εμβρυική και νεογνική ζωή λεπτίνη και αδιπονεκτίνη συμμεταβάλλονται προς την ίδια κατεύθυνση, στην ενήλικη ζωή, η λεπτίνη αυξάνει εκθετικά σε σχέση με τη μάζα του λιπώδους ιστού. Οι Conisidine et al (116) βρήκαν ότι η μέση συγκέντρωση λεπτίνης ήταν 7.5ng/ml σε άτομα φυσιολογικού βάρους και 31.3 ng/ml σε παχύσαρκους ασθενείς. Το περιεχόμενο των λιποκυτάρων σε *obmRNA* ήταν διπλάσιο στους παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι τα

παχύσαρκα άτομα δεν είναι ευαίσθητα στη δράση της ενδογενούς λεπτίνης, υποδηλώνοντας πιθανόν την ύπαρξη αντίστασης στη λεπτίνη. Οι Heymsfield et al (117) διεξήγαγαν μια έρευνα στην οποία διαφορετικές ποσότητες λεπτίνης χορηγήθηκαν σε μια ομάδα παχύσαρκων ενηλίκων. Εκείνοι που έλαβαν την υψηλότερη δόση εμφάνισαν μια σημαντική και προοδευτική ελάττωση του βάρους τους (7 Kg) χωρίς μεταβολή στο γλυκαιμικό τους προφίλ ή στη δράση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων. Είναι ενδιαφέρον ότι η μέση συγκέντρωση λεπτίνης σε αυτήν την ομάδα έφθανε σε επίπεδα 667ng/ml, που σημαίνει 30-40 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση σε σχέση με το επίπεδο της στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις αρχικές τιμές αναφοράς. Αυτό σημαίνει ότι απαιτούνται πολύ υψηλά επίπεδα λεπτίνης, προκειμένου να καμφθεί η αντίσταση στη λεπτίνη.

Φαίνεται ότι η αδιπονεκτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως προκύπτει από πειράματα σε ποντίκια, από τα οποία έχει αφαιρεθεί το γονίδιο της αδιπονεκτίνης. Οι ετεροζυγώτες δείχνουν να εμφανίζουν ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ οι ομοζυγώτες εμφανίζουν μέτρια αντίσταση, με δυσανεξία στη γλυκόζη και απόκτηση βάρους. Η σίτιση των πειραματόζων με τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και σάκχαρο επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό δηλώνει ότι η ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (118). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη σε λιποατροφικά ποντίκια μπορεί να αντιστραφεί με έναν συνδυασμό φυσιολογικών δόσεων αδιπονεκτίνης και λεπτίνης, αλλά μερικώς μόνο με κάθε μια ουσία ξεχωριστά (119).

Σε κλινικές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί μια αρνητική συσχέτιση σωματικού λίπους και αδιπονεκτίνης. Οι Arita et al (120) έδειξαν ότι η μέση τιμή της

αδιπονεκτίνης πλάσματος στους παχύσαρκους ασθενείς είναι χαμηλότερη σε σχέση με τους αδύνατους. Έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης πλάσματος ελαττώνεται με την αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού σε παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω. Σε μια μελέτη με παχύσαρκες γυναίκες και γυναίκες φυσιολογικού βάρους βρέθηκε ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος συσχετίζονταν αρνητικά με το BMI, τη μάζα του λιπώδους ιστού, τη συγκέντρωση λεπτίνης ορού και την αντίσταση στην ινσουλίνη (121). Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης είναι υψηλότερες στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (122).

Στη μελέτη των Hotta et al (123), που περιελάμβανε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μη διαβητικούς ασθενείς, βρέθηκε ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος συσχετίζονταν αρνητικά με τη γλυκόζη νηστείας πλάσματος, την ινσουλίνη ορού, τα τριγλυκερίδια ορού και τον BMI, καθώς και θετικά με την HDL-χοληστερόλη. Συνεπώς, υπήρχε ανάστροφη σχέση με το μεταβολικό σύνδρομο. Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν ότι μια απώλεια βάρους κατά 10% οδηγεί σε σημαντική αύξηση στα επίπεδα αδιπονεκτίνης (40-60%), τόσο σε διαβητικούς, όσο και μη διαβητικούς ασθενείς. Σε μελέτη των Monzillo et al. (124), βρέθηκε ότι μια ελάττωση κατά 7% του βάρους σώματος, μετά από συνδυασμό μείωσης προσλαμβανόμενων θερμίδων και αύξησης φυσικής δραστηριότητας για 6 μήνες, οδήγησε σε σημαντική αύξηση της αδιπονεκτίνης στους παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Όπως έχει φανεί σε μελέτη στους ινδιάνους της φυλής Pima, στους οποίους ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 και της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι υψηλός, η υποαδιπονεκτιναιμία συσχετίζεται περισσότερο ισχυρά με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναίμια απ' ότι με το βαθμό

παχυσαρκίας ή τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε και σε μια ακόμη μελέτη, στην οποία βρέθηκε ότι όσοι είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην ινσουλίνη έχουν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης, ακόμα και έχουν το ίδιο BMI, την ίδια ηλικία και το ίδιο φύλο (125). Μια άλλη συγχρονική μελέτη έδειξε ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης μετά από νηστεία συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα φωσφορυλίωσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης στους σκελετικούς μύες, γεγονός που συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία είναι οι κύριοι καθοριστές της υποαντιπονεκτιναιμίας στην παχυσαρκία και στο διαβήτη τύπου 2.

Η θετική συσχέτιση λεπτίνης και BMI έχει διαπιστωθεί και στη Χ.Α.Π, όπως και η συσχέτιση του δείκτη HOMA με τον TNF-α, ο οποίος επίσης συσχετίζεται θετικά με την λεπτίνη. Πρόκειται για πρώιμες ενδοκρινικές μεταβολές που σηματοδοτούν αυξημένη συνοσηρότητα στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Παρόλο που λεπτίνη και BMI συσχετίζονται σε ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π, η συσχέτιση είναι λιγότερο ισχυρή σε σχέση με τους υγιείς, ενώ κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων εξαλείφεται. Αντίθετα ισχυροποιείται η συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και TNF-α. Απρόσφορη έκκριση λεπτίνης και TNF-α κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή των διατροφικών παραμέτρων και του βάρους σώματος κατά τη διάρκεια των παροξυσμών με αντίστοιχες ενδοκρινικές επιπτώσεις και επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Οι ασθενείς με Χ.Α.Π και μεταβολικό σύνδρομο τείνουν να έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης, χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκριτικά με ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (29, 126).

Οι βελτιώσεις στις προαναφερθείσες παραμέτρους παρατηρήθηκαν παρόλο που δεν υπήρχε σημαντική αλλαγή στην BMI των ασθενών μας. Κατά συνέπεια, άλλες παράμετροι πρέπει να ευθύνονται για τις παρατηρούμενες αλλαγές σε αυτές τις μεταβλητές. Πράγματι, στην ανάλυση παλινδρόμησης βρέθηκε ότι ο δείκτης HOMA επηρεάστηκε από την αλλαγή στην p_aCO_2 , με μια θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών. Όσον αφορά τα επίπεδα αδιπνεκτικής, διαπιστώθηκε ότι οι αλλαγές σε FVC και HCO_3^- ήταν οι μείζονες προγνωστικοί παράγοντες. Έχει προταθεί ότι η υποξία μπορεί να ασκήσει τις επιζήμιες επιπτώσεις της στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω των δράσεων στην ευαισθησία στην ινσουλίνη σε επίπεδο λιπώδους ιστού. Μια σημαντική μείωση της παροχής οξυγόνου μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή του λιπώδους ιστού και δυνητικά να επιδεινώνεται μέσω μιας δυσαρμονίας μεταξύ του μεγέθους των λιποκυττάρων και της (νέο) αγγείωσης, γεγονός που οδηγεί σε τοπικές περιοχές υποξίας (17). Οι Oltmanns et al (127), βρήκαν ότι η υποξία προκάλεσε δυσανεξία στη γλυκόζη, ενώ η μεσολαβούμενη από την υποξία αύξηση του HIF - 1α μπορεί να προκαλέσει ίνωση στο λιπώδη ιστό και αντίσταση στην ινσουλίνη (128). Ωστόσο, σε ασθενείς με Χ.Α.Π, ήπια έως μέτρια νόσος δεν προκαλεί αυτή καθαυτή ενίσχυση της φλεγμονής του λιπώδους ιστού (103).

Στον πληθυσμό της μελέτης υπήρξε σημαντική βελτίωση στις τιμές της p_aO_2 από το πρώτο μήνα της εφαρμογής M.E.M.A, αλλά η ανάλυση παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας των αλλαγών στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών ήταν η βελτίωση που παρατηρήθηκε στην p_aCO_2 . Η βελτίωση σε επίπεδα διττανθρακικών αντικατοπτρίζει τη βελτίωση της αναπνευστικής οξέωσης, έτσι ώστε να μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι ο

καθοριστικός παράγοντας για την αλλαγή στα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι η αλλαγή στα διττανθρακικά, απόρροια με τη σειρά της των βελτιώσεων της p_aCO_2 . Η υπερκαπνία δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα ως δυνητικός προγνωστικός παράγοντας του μεταβολικού συνδρόμου. Μια προηγούμενη μελέτη σε νεογέννητα χοιρίδια δεν έδειξε καμία σημαντική επίδραση της έκθεσης σε διαλείπουσα υπερκαπνική υποξία πάνω στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (20). Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι επιπτώσεις της υπερκαπνίας στο μεταβολικό σύνδρομο.

Η βιαίως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα ήταν η δεύτερη σημαντική προγνωστική παράμετρος για τα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Η βελτίωση στη λειτουργία των πνευμόνων λόγω της εφαρμογής του M.E.M.A οδήγησε και στη ρύθμιση του μεταβολικού προφίλ. Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το ζήτημα αυτό στο παρελθόν. Χαμηλή ζωτική χωρητικότητα ή περιοριστικού τύπου διαταραχή, συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ οι τιμές FEV1 και FVC έχουν συσχετιστεί αντιστρόφως ανάλογα με την αντίσταση ινσουλίνη (22, 23). Στη Χ.Α.Π, τα αποτελέσματα είναι μάλλον αντιφατικά. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με Χ.Α.Π έχουν αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 (24, 30). Όσον αφορά την αδιπονεκτίνη, δύο μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ σπυρομετρικών ευρημάτων και αδιπονεκτίνης ορού, αλλά σε μία μελέτη υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων αδιπονεκτίνης και του υπολειπόμενου όγκου (129, 130). Σε 9.581 υγιείς, μη καπνιστές άνδρες έχει βρεθεί ότι ο HOMA αυξάνεται αντιστρόφως ανάλογα με την τιμή FEV1 και FVC, ήταν μάλιστα ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των χαμηλότερων τιμών FEV1 και FVC που παρατηρήθηκαν στη μελέτη, μαζί με την κοιλιακή παχυσαρκία και την

υψηλής ευαισθησίας CRP (131). Σε μελέτη που συνέκρινε την προγνωστική αξία του λόγου IC/TLC με εκείνη του δείκτη BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise performance) βρέθηκε ότι οι ασθενείς που απεβίωσαν ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν μικρότερο BMI, χαμηλότερη FEV₁ και μικρότερο λόγο IC/TLC, όπως και υψηλότερο δείκτη BODE και μεγαλύτερη συννοσηρότητα. Βρέθηκε επίσης ότι ο λόγος IC/TLC ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της αναπνευστικής, αλλά και της από κάθε αιτίας θνησιμότητας σε ασθενείς με Χ.Α.Π (132).

Η έρευνα έχει δείξει ότι ο μηχανικός αερισμός μπορεί να βελτιώσει τον αερισμό των κυψελίδων, παράλληλα με τη μείωση της εισπνευστικής προσπάθειας σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα διατήρησης της ελάττωσης που επιτυγχάνεται στην p_aCO₂ αποτέλεσε και το σκεπτικό για τη χρήση του M.E.M.A σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Θεωρείται ότι η υπερκαπνία σε ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π, και συνεπώς και ο υποαερισμός, έχουν την αιτία τους στην χρόνια κόπωση των αναπνευστικών μυών, οπότε η αποφόρτιση των μυών αυτών θα μπορούσε να βελτιώσει την αναπνευστική λειτουργία. Αν και κάποιες ανατομικές αλλαγές έχουν πράγματι βρεθεί σε ασθενείς με Χ.Α.Π, σε σύγκριση με τους υγιείς, ωστόσο νεκροτομικές μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει εκτεταμένη αναδιαμόρφωση των μυϊκών του διαφράγματος σε ασθενείς με Χ.Α.Π (31).

Οι δυνητικοί μηχανισμοί της ευεργετικής δράσης του M.E.M.A σε υπερκαπνικούς ασθενείς με Χ.Α.Π περιλαμβάνουν τόσο κεντρικές, όσο και περιφερικές δράσεις. Έχει βρεθεί ότι αυξάνεται η κεντρική ανταπόκριση στο CO₂, μια αύξηση που συνοδεύεται από βελτίωση στις τιμές των αερίων αίματος κατά τη

διάρκεια της ημέρας. Έχει επίσης προταθεί ότι η εφαρμογή του M.E.M.A μεταβάλλει τη μηχανική των πνευμόνων και βελτιώνει τη σχέση αερισμού - αιμάτωσης. Παράλληλα η μείωση της πνευμονικής υπέρτασης και η διάνοιξη κλειστών κυψελίδων συμβάλλουν στη βελτίωση της κλινικής εικόνας. Παρόλα αυτά, οι τρόποι δράσης του M.E.M.A δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί ακόμα, παρά τα 20 και πλέον χρόνια έρευνας στον τομέα αυτό. Πιθανότατα υπάρχουν πολλές αλληλοσυμπληρούμενες διαφορετικές επιδράσεις που συνδυαστικά οδηγούν στη βελτίωση της Χ.Α.Π στους ασθενείς υπό M.E.M.A (133).

Στις διάφορες μελέτες σχετικά με τους τρόπους δράσης του M.E.M.A, ως εκβάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί η βελτίωση της δύσπνοιας, η ποιότητα ζωής, η ανοχή στην άσκηση, η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη νόσο (συχνότητα παροξύνσεων, νοσηλείες, εισαγωγές σε ΜΕΘ και διασωληνώσεις), αλλά και μια σειρά παραμέτρων της φυσιολογίας, όπως είναι η ανταλλαγή αερίων, τα σπιρομετρικά ευρήματα και η αναπνευστική μηχανική. Μέχρι σήμερα δεν έχει όμως αποσαφηνιστεί η επίδραση του M.E.M.A στην επιβίωση. Τυχαιοποιημένες και μη μελέτες έχουν δείξει μια σειρά ευεργετικών επιδράσεων του M.E.M.A σε υπερκαπνικούς ασθενείς με σταθερή Χ.Α.Π. Τα συχνότερα ευεργετικά αποτελέσματα αφορούν στη βελτίωση του ύπνου και της ποιότητας ζωής και στη μείωση της υπερκαπνίας και της υποξαιμίας. Ωστόσο ωφέλεια προκύπτει και για την πνευμονική αποκατάσταση, τις νευροψυχολογικές παραμέτρους, τις νοσηλείες και τα κόστη, ακόμα και για την επιβίωση. Η βελτίωση στην επιβίωση δε συνοδεύεται πάντα και από βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως φάνηκε στη μελέτη των McEnoy et al (134), οι οποίοι ναι μεν βρήκαν μια οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών και στην υπερκαπνία κατά τη διάρκεια του

ύπνου, αλλά δεν έδειξαν διαφορά στα σπυρομετρικά ευρήματα, ενώ η γενική και ψυχική υγεία των ασθενών επιδεινώθηκε. Η συγκεκριμένη μελέτη περιελάμβανε 72 άτομα διήρκεσε περισσότερο από δύο χρόνια, με τους δείκτες πνευμονικής λειτουργίας να προσδιορίζονται στους 6 και 12 μήνες. Στη μελέτη αυτή, η εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α σε υπερκαπνικούς ασθενείς με Χ.Α.Π επί 2,2 έτη έδειξε μη στατιστικά σημαντική μεταβολή του FEV₁ συγκριτικά με μόνο LTOT. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι μετά από εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α σε υπερκαπνικούς ασθενείς με Χ.Α.Π επί 6 εβδομάδες, μόνο οι ασθενείς που έλαβαν υψηλές πιέσεις εμφάνισαν βελτίωση στην τιμή του FEV₁ (135). Επίσης, εφαρμογή Μ.Ε.Μ.Α σε υπερκαπνικούς ασθενείς με Χ.Α.Π επί 6 μήνες οδήγησε σε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του FEV₁ (136).

Ωστόσο, τα ευρήματα των υπολοίπων σχετικών μελετών ομοιοούν ως προς το σκέλος της ποιότητας ζωής το οποίο παρουσιάζεται σαφώς βελτιωμένο. Αντίθετα λιγότερες είναι οι μελέτες που δείχνουν βελτίωση των αερίων αίματος, ενώ μόνον η μελέτη των (137), η οποία περιελάμβανε και πνευμονική αποκατάσταση για το σύνολο των ασθενών έδειξε σαφή βελτίωση της FEV₁. Η μελέτη των De Backer et al (136) απέδειξε βελτίωση της σχέσης αερισμού αιμάτωσης με απεικονιστικές τεχνικές και βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων αίματος, αλλά όχι και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας. Η διαφορετική ωριαία διάρκεια του Μ.Ε.Μ.Α και διαφορετικοί τρόποι αερισμού, η εφαρμογή παράλληλα οξυγονοθεραπείας ή πνευμονικής αποκατάστασης καθιστούν δύσκολη τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετών και πιθανόν ευθύνονται για τη σημαντική πολλές φορές διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων. Επίσης, δεν υπάρχει ομοιογένεια ως προς τους πληθυσμούς των μελετών, λόγω διαφορετικών κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, ενώ ο

αριθμός των ασθενών στην πλειονότητα των μελετών είναι μικρός και συνήθως είναι κάτω των 25 ατόμων. Τα συμπεράσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης (138) επτά τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών δείχνουν ότι ακόμα δεν μπορεί να υπάρξει οριστική απάντηση σχετικά με τις επιδράσεις του M.E.M.A επειδή η ποιότητα των ενδείξεων είναι μάλλον μέτρια, απόρροια του μικρού μεγέθους των δειγμάτων. Γι' αυτό και υπάρχει ανάγκη να εντάσσονται περισσότεροι ασθενείς στις μελέτες και να υπάρχει αφθονία δεδομένων.

Ένα από τα περισσότερο δυσεπίλυτα ζητήματα αφορά στη βέλτιστη στρατηγική αερισμού. Προτού κανείς καταλήξει ότι ο M.E.M.A δεν προσφέρει ουσιαστική βελτίωση, πρέπει πρώτα να αποφασιστεί αν και κατά πόσο ο αερισμός που εφαρμόστηκε ήταν ο ενδεδειγμένος. Η εύρεση ενός κατάλληλου φυσιολογικού στόχου που να οδηγεί την επιλογή του τρόπου αερισμού μοιάζει δύσκολη υπόθεση. Μέχρι σήμερα χρησιμοποιείται η μείωση της p_aCO_2 . Ωστόσο, μελέτες που χρησιμοποιούν χαμηλές εισπνευστικές πιέσεις (10-12cmH₂O) δεν έχουν αναφέρει κάποια ευεργετική επίδραση του M.E.M.A στην ανταλλαγή των αερίων ή στην πνευμονική λειτουργία. Αντίθετα, η χρησιμοποίηση υψηλότερων εισπνευστικών πιέσεων (16-22 cmH₂O) σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε θετικές επιδράσεις του M.E.M.A στα αέρια αίματος, υποδηλώνοντας ότι υψηλότερες πιέσεις αερισμού μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικές. Δεδομένα από μια αναδρομική μελέτη που ανέφερε πιέσεις μεταξύ 17- 40 cmH₂O έδειξαν βελτίωση στην υπερκαπνία και τον FEV₁ μετά από 2 μήνες και ποσοστό επιβίωσης στη διατήρηση της τάξης του 86%. Ωστόσο, δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου και οι ασθενείς είχαν λάβει επίσης και αερισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας(36, 133, 139)

Η συμμόρφωση με τον Μ.Ε.Μ.Α είναι επίσης ένα ζήτημα που επηρεάζει την έκβαση. Η πλειονότητα των μελετών ενθαρρύνει τους ασθενείς να χρησιμοποιούν τον Μ.Ε.Μ.Α για τουλάχιστον 5 ώρες κάθε νύχτα και μόνο μελέτες που σύστηναν αυτό το επίπεδο θεραπείας για τουλάχιστον 3 εβδομάδες περιλαμβάνονται στις μετα-αναλύσεις. Παρόλα αυτά, γενικά φαίνεται πως η επίδραση στην πνευμονική λειτουργία, όπως και στην ανταλλαγή αερίων και τον ύπνο δεν είναι σημαντική, αν έχει αναφερθεί βελτίωση στη διανυόμενη απόσταση σε κάποιους ασθενείς. Είναι αξιοσημείωτο το ότι μελέτες, οι οποίες προέβλεπαν στο πρωτόκολλό τους ικανό χρόνο για εξοικείωση των ασθενών με τη θεραπεία του Μ.Ε.Μ.Α έτειναν να έχουν και καλύτερα αποτελέσματα (133).

Παρά την έλλειψη ομοφωνίας και δεδομένων από μεγάλες ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες, οι ενδείξεις για τις ευεργετικές επιπτώσεις της μακροχρόνιας εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α σε ορισμένες παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής πληθαίνουν και η σύσταση για έναρξη θεραπείας με Μ.Ε.Μ.Α αρχίζει να ενσωματώνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως φαίνεται από την οδηγία της Βρετανικού Ινστιτούτου για την υγεία και τη φροντίδα: «Ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίοι έχουν χρειαστεί υποβοηθούμενο αερισμό (επεμβατικό ή μη) κατά τη διάρκεια παροξύνσεων ή που είναι υπερκαπνικοί ή οξεωτικοί, ενώ βρίσκονται ήδη υπό αγωγή με οξυγόνο, θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο με το ερώτημα της μακροχρόνιας εφαρμογής Μ.Ε.Μ.Α» (NICE 2010). Αυτή η σύσταση αναφέρεται σε μια πολύ ειδική ομάδα ασθενών με πολύ σοβαρή νόσο, οι οποίοι και διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και είναι πολύ πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία με Μ.Ε.Μ.Α, ο οποίος αποτελεί και την τελευταία

λύση. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο M.E.M.A μπορεί να μειώσει την κλινική αστάθεια, ελαττώνοντας την πιθανότητα επανειλημμένων υποτροπών και νοσηλειών. Οι αντίστοιχες γερμανικές οδηγίες συστήνουν τη μακροχρόνια εφαρμογή M.E.M.A όταν η p_aCO_2 είναι μεγαλύτερη των 50mmHg κατά τη διάρκεια της ημέρας ή μεγαλύτερη των 55mmHg κατά τη διάρκεια της νύχτας (135).

Η μελέτη Eurovent (140) έδειξε ότι η απόφαση για το πότε ξεκινά ο M.E.M.A σε ασθενείς με Χ.Α.Π εξαρτάται πολύ από τις κατά τόπους οδηγίες, αλλά και από την εμπειρία και πρακτική του κάθε ιατρού. Επιπρόσθετα, οι βέλτιστες ρυθμίσεις του αναπνευστήρα για M.E.M.A σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική Χ.Α.Π είναι ένα ζήτημα που ακόμα δεν έχει επιλυθεί. Έχει φανεί ότι η εμπειρική τιτλοποίηση του M.E.M.A (αναλόγως της κλινικής εμπειρίας και της κρίσης του ιατρού) μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση αντί για βελτίωση. Αντίθετα η τιτλοποίηση με βάση τις καταγραφές της αναπνευστικής μηχανικής (πχ ελάττωση της εισπνευστικής προσπάθειας κατά 50%) αποδίδει καλύτερα. Υψηλές εισπνευστικές πιέσεις και ρυθμοί αναπνοής (>30cmHg και 20 αναπνοές /λεπτό) έχουν πρόσφατα χρησιμοποιηθεί για τον αερισμό ασθενών με υπερκαπνία και Χ.Α.Π. Αυτή η προσέγγιση, η οποία λέγεται υψηλής έντασης M.E.M.A έχει δειχθεί ότι βελτιώνει τα αέρια αίματος σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την παραδοσιακή προσέγγιση με τη χρήση χαμηλότερων πιέσεων, όπως άλλωστε και το έργο της αναπνοής. Παρόλα αυτά, εκσεσημασμένη μείωση στον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή μπορεί να περιορίσει την εφαρμογή αυτού του τύπου M.E.M.A σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Το κατά πόσο η επικέντρωση στο στόχο της μείωσης του CO_2 συμβάλει και στην αύξηση της επιβίωσης είναι το αντικείμενο μιας προοπτικής μελέτης που διεξάγεται στη Γερμανία. Φαίνεται πάντως ασθενείς με

Χ.Α.Π που έχουν ουσιαστική υπερκαπνία κατά τη διάρκεια της ημέρας, μαζί με σημαντικό νυκτερινό υποαερισμό είναι εκείνοι που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από τον Μ.Ε.Μ.Α σε μακροχρόνια βάση (140, 141).

Δεν πρέπει να λησμονούμε ότι η Χ.Α.Π είναι μια νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από παροξύνσεις, οι οποίες τροποποιούν / καθορίζουν την φυσική πορεία της νόσου σε τέτοιο βαθμό που σήμερα να μιλάμε για πιθανούς φαινοτύπους ασθενών, όπως αυτό αποτυπώνεται και στην νέα ταξινόμηση της νόσου κατά GOLD (GOLD/COPD Guidelines 2014). Οι παροξύνσεις επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές σχεδόν όλων των παραμέτρων που μετρήθηκαν στην παρούσα μελέτη και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να καθορίζουν το χρονικό πλαίσιο μέσα στο οποίο οι τιμές αυτών επανέρχονται στα «φυσιολογικά» για κάθε ασθενή επίπεδα. Επομένως δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί και κατά πόσο επηρέασαν τα αποτελέσματα που εξετάθησαν ανωτέρω. Στη μελέτη μας, όπως αποδείχθηκε τελικά, δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν συχνές παροξύνσεις. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην προσεκτική επιλογή τους και την έλλειψη συνοσηρότητας ή απλά να αντανακλά το γεγονός ότι οι ασθενείς είχαν τακτική ιατρική παρακολούθηση και ως εκ τούτου πιο σωστό έλεγχο της εφαρμοζόμενης αγωγής. Βέβαια, δεν μπορεί εξίσου να αποκλειστεί και η πιθανότητα η εφαρμογή του Μ.Ε.Μ.Α να συνέβαλε στην μειωμένη επίπτωση παροξύνσεων. Δυστυχώς, δεν υπήρχαν αξιόπιστα στοιχεία για την συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων στους ασθενείς της μελέτης πριν συμπεριληφθούν σε αυτήν (αν και πάνω από τους μισούς κατά την αρχική λήψη του ιστορικού ανέφεραν συμπτώματα συμβατά με παρόξυνση, τουλάχιστον μια φορά κατά το προηγούμενο έτος).

Η παρούσα μελέτη δεν περιελάμβανε ομάδα ελέγχου και οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν μόνον για ένα έτος, ενώ ο αριθμός τους είναι μάλλον περιορισμένος. Συνεπώς δεν μπορεί να εκτιμηθεί συγκριτικά η υπεροχή του Μ.Ε.Μ.Α στη Χ.Α.Π σε μακροχρόνιο (πέραν του έτους) ορίζοντα και σε ικανό δείγμα ασθενών, έτσι ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να γενικευτούν ανεπιφύλακτα.

Επίσης, δεν μετρήθηκαν τα επίπεδα τριακυλγλυκερόλης (TAG), χοληστερίνης HDL/LDL (High Density Lipoprotein και Low Density Lipoprotein αντίστοιχα) ή προφλεγμονωδών δεικτών, που θα μας προσέφεραν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα του μεταβολικού προφίλ των ασθενών μας.

Ωστόσο, η προσεκτική επιλογή των ασθενών με τον αποκλεισμό της συννοσηρότητας και η πρωτότυπη προσέγγιση του ζητήματος μεταβολικό προφίλ - αδιποκίνες - Χ.Α.Π συμβάλλουν στην περαιτέρω αποσαφήνιση των μηχανισμών επίδρασης του Μ.Ε.Μ.Α στο μεταβολισμό και στην ερμηνεία των θετικών του επιδράσεων σε πολλές παραμέτρους της νόσου.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι επιδράσεις του M.E.M.A στο μεταβολικό προφίλ ασθενών με Χ.Α.Π και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Βρέθηκε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη και ο μεταβολισμός της γλυκόζης, καθώς τα επίπεδα αδιπονεκτίνης βελτιώνονται παράλληλα με τη βελτίωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Πιο συγκεκριμένα, τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να συνοψιστούν στα εξής :

Η εφαρμογή NIV στους ασθενείς της μελέτης:

- Βελτίωσε τις τιμές των αερίων αίματος
- Βελτίωσε τις σπιρομετρικές παραμέτρους
- Μείωσε το αίσθημα δύσπνοιας και την ημερήσια υπνηλία των ασθενών
- Προκάλεσε αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης
- Αύξησε την ευαισθησία στην ινσουλίνη

Η εφαρμογή NIV σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς και με τις απαραίτητες ρυθμίσεις μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συνοσηρότητα και κατ' επέκταση σε αυξημένη επιβίωση. Απαιτείται η διενέργεια προοπτικής μελέτης με ομάδα ελέγχου, προκειμένου να υπάρξει αποσαφήνιση των ευρημάτων και δυνατότητα γενίκευσής τους.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1):1-6.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
3. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-9.
4. Feary JR RL, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. Nov. 2010;65(11):956-62.
5. Similowski T AA, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(2):390-6.
6. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J*. 2005;26(4):703-19.
7. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*. 2011;139(3):648-57.
8. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380-6.
9. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA, Committee TCE. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411-5.
10. Wieser V MA, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(2):119-25.
11. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9.

12. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012.
13. Titlestad IL LA, Vestbo J. Long-term survival for COPD patients receiving noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013:215-9.
14. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):893-8.
15. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest*. 1997 Aug;112(2):505-10.
16. Keatings V, Collins P, Scott D, Barnes P. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):530-4.
17. Mueller R, Chanez P, Campbell A, Bousquet J, Heusser C, Bullock G. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med*. 1996 Feb;90(2):79-85.
18. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6504):1235-9.
19. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(5):833-8.
20. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferraresso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(2):301-6.
21. Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax*. 1957;12(3):219-35.
22. Repine J, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):341-57.

- 23.** Wright J, Lawson L, Paré P, Hooper R, Peretz D, Nelems J, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Oct;128(4):702-7.
- 24.** Peinado V, Barberá J, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 May;159(5 Pt 1):1605-11.
- 25.** Similowski T, Yan S, Gauthier A, Macklem P, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med.* 1991 Sep 26;325(13):917-23.
- 26.** Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1997 Dec 18;337(25):1799-806.
- 27.** Donaldson AV, Maddocks M, Martolini D, Polkey MI, Man WD. Muscle function in COPD: a complex interplay. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7(7:523-35):523-35.
- 28.** Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovascular diabetology.* 2012;11(132):132.
- 29.** Balasubramanian V, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 Mar;12(2):106-12.
- 30.** MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Oct;150(4):1158-68.
- 31.** Αντωνιάδης Α. Χρόνιος κατ' οίκον Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός στη ΧΑΠ. *Pneumon* 2009;(Suppl 2)(22).
- 32.** DR H. The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Respir Care* 2012 Oct;57(10):1619-25.
- 33.** Conti G, Costa R, Craba A, Tafani C, Iemma D, Pellegrini A, et al. NIV treatment for acute exacerbation in COPD patients. *Minerva Anesthesiol.* 2005 Jun;71(6):249-53.

- 34.** Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000 Jun 3 355(9219):1931-5.
- 35.** Funk GC BM, Burghuber OC, Kink E, Kirchheiner K, Kohansal R, Schmidt I, Hartl S. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med*. 2011 Mar;105(3):427-34.
- 36.** Meecham Jones D, Paul E, Jones P, Wedzicha J. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):538-44.
- 37.** Tsolaki V PC, Kostikas K, Karetsi E, Dimoulis A, Zikiri A, Koutsokera A, Gourgoulis KI. Noninvasive ventilation in chronic respiratory failure: effects on quality of life. *Respiration*. 2011; 81(5):402-10(81(5):402-10): 81(5):402-10.
- 38.** Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(5):843-51.
- 39.** Meyer A ZJ, Charles AL, Charloux A, de Blay F, Diemunsch P, Sibilia J, Piquard F, Geny B. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: central actor and therapeutic target. *Exp Physiol*. 2013 Jun;98(6):1063-78.
- 40.** Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith P, O'Donnell C, Polotsky V. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Feb;102(2):557-63.
- 41.** Eliasson B, Attvall S, Taskinen M, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb*. 1994 Dec;14(12):1946-50.
- 42.** Rönnekaa T, Rönnekaa E, Puukka P, Pyörälä K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996 Nov 19(11):1229-32.

43. Eliasson B, Taskinen M, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):878-81.
44. Eliasson B, Attvall S, Taskinen M, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*. 1997 May;27(5):450-6.
45. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):801-9.
46. Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol* 1999 Jul;9(5):290-6.
47. Bernaards C, Twisk J, Snel J, van Mechelen W, Kemper H. In a prospective study in young people, associations between changes in smoking behavior and risk factors for cardiovascular disease were complex. *J Clin Epidemiol* 2005;58(11):1165-7.
48. Bakker H JV. Cardiovascular and metabolic influences of fetal smoke exposure. *Eur J Epidemiol* 2011 Oct;26(10):763-70.
49. Rimm E, Manson J, Stampfer M, Colditz GA, Willett W, Rosner B, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health*. 1993 Feb;83(2):211-4.
50. Yanbaeva D, Dentener M, Creutzberg E, Wesseling G, Wouters E. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007 May;131(5):1557-66.
51. van Belle TL CK, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):79-118.
52. Matthews DR MP. Banting Memorial Lecture 2010[^]. Type 2 diabetes as an 'infectious' disease: is this the Black Death of the 21st century? *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):2-9.
53. Feary JR RL, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010 Nov;65(11):956-62.

54. Kobylanskiĭ VI BG, Suntsov IuI. Association between chronic obstructive pulmonary diseases and diabetes mellitus, type I and II. *Ter Arkh.* 2010;82(3):13-8.
55. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010;80(2):112-9.
56. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2365-75.
57. Joo H PJ, Lee SD, Oh YM. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. *J Korean Med Sci.* 2012 Aug;27(8):901-6.
58. Alberti KG ER, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
59. Gifford A, Leiter J, Manning H. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2010 Sep;138(3):704-15.
60. Y M. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des.* 2010 Jun;16(17):1896-901.
61. Steuten L, Creutzberg E, Vrijhoef H, Wouters E. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006 Apr;15(2):84-91.
62. Eisner M, Blanc P, Sidney S, Yelin E, Lathon P, Katz P, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res.* 2007 Jan

63. Guerra S, Sherrill D, Bobadilla A, Martinez F, Barbee R. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1256-63.
64. Harik-Khan R, Fleg J, Wise R. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002 Feb;121(2):370-6.
65. Watson L, Vonk J, Löfdahl C, Pride N, Pauwels R, Laitinen L, et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):746-53.
66. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
67. Wouters E. Muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: to bother and to measure! *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):4-5.
68. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal T. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Dec;160(6):1856-61.
69. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen K, Tofteng C, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002 Sep;20(3):539-44.
70. Jee S, Sull J, Park J, Lee S, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006 Aug 24;355(8):779-87.
71. Yeh H, Punjabi N, Wang N, Pankow J, Duncan B, Brancati F. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1472-9.
72. Gan W, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004 Jul 59(7):574-80.

- 73.** Philips B, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax* 2005 Sep 60(9):761-4.
- 74.** Man WD KP, Moxham J, Polkey MI. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Aug 17;117(7):251-64
- 75.** Marino JS XY, Hill JW Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:275-25.
- 76.** Lee YH MF, Mantzoros CS, Kang ES Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism*. 2011;60:1664–72.
- 77.** Castracane D, Henson M. The Obese (ob/ob) Mouse and the Discovery of Leptin. . *Endocrine Updates - Leptin*. 2007;25.
- 78.** Golden P, Maccagnan T, Pardridge W. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *J Clin Invest*. 1997 Jan 1;99(1):14-8.
- 79.** Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A, Ciepiela O, Kucharska A, Wasik M. Leptin receptors. *Eur J Med Res*. 2010 Nov 4;15 (Suppl 2):50-4.
- 80.** Licinio J, Mantzoros C, Negrão A, Cizza G, Wong M, Bongiorno P, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997 May;3(5):575-9.
- 81.** Martí A, Berraondo B, Martínez J. Leptin: physiological actions. *J Physiol Biochem*. 1999 Mar;55(1):43-9.
- 82.** Mantzoros C, Ozata M, Negrão A, Suchard M, Ziotopoulou M, Caglayan S, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3284-91.
- 83.** Katsiki N, Mikhailidis DP, Gotzamani-Psarrakou A, Yovos JG, Karamitsos D. Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2011;15(4):401-20.

84. Soodini GR. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004;2(2):114-23.
85. Popovic V, Duntas L. Leptin TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise. *Horm Metab Res.* 2005 Sep;37(9):533-7.
86. Woods A, Stock M. Leptin activation in hypothalamus. *Nature.* 1996 Jun 27;381(6585):745.
87. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
88. Tsou RC BK. Central regulation of metabolism by protein tyrosine phosphatases. *Front Neurosci.* 2013 Jan 7.
89. Kamohara S, Burcelin R, Halaas J, Friedman J, Charron M. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature.* 1997 Sep 25;389(6649):374-7.
90. Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):985S-90S.
91. Kieffer T, Heller R, Leech C, Holz G, Habener J. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes ;* 1997 Jun;46(6):1087-93.
92. Koleva DI OM, Atanassova PK. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance. *Folia Med (Plovdiv); Review.* 2013 Jan-Mar;55(1):25-32.
93. Janik J, Curti B, Considine R, Rager H, Powers G, Alvord W, et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep; 82(9):3084-6.
94. Ahrén B, Larsson H. Leptin--a regulator of islet function?: its plasma levels correlate with glucagon and insulin secretion in healthy women. *Metabolism.* 1997 Dec;46(12):1477-81.
95. Ahrén B, Larsson H, Wilhelmsson C, Näsman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine.* 1997 Aug;7(1):1-8.
96. Wabitsch M, Jensen P, Blum W, Christoffersen C, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes.* 1996 Oct;45(10):1435-8.

- 97.** Flier J, Elmquist J. Energetic pursuit of leptin function. *Nat Biotechnol.* 1997 Jan;15(1):20-1.
- 98.** Alvarez-Sala R. [Chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus]. *Rev Clin Esp.* 2010;210(10):535.
- 99.** Krommidas G KK, Papatheodorou G, Koutsokera A, Gourgoulisanis KI, Roussos C, Koulouris NG, Loukides S. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med.* 2010 Jan;104(1):40-6.
- 100.** Kythreotis P KA, Avgeropoulou S, Hadjioannou A, Anastasakou E, Rasidakis A, Bakakos P. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2009 Apr 5.
- 101.** Broekhuizen R, Vernooij J, Schols A, Dentener M, Wouters E. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med* 2005 Jan;99(1):70-4.
- 102.** Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):207-17.
- 103.** Samet J, Marbury M, Spengler J. Health effects and sources of indoor air pollution. Part II. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Jan;137(1):221-42.
- 104.** Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999 Aug;54(8):737-41.
- 105.** Ali Assad N SA. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie.* 2012 Oct;94(10):2180-9.
- 106.** Steffes MW GM, Lee DH, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr. Adiponectin, visceral fat, oxidative stress, and early macrovascular disease: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Feb;14(2):319-26.
- 107.** Steffes MW GM, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, Jacobs DR Jr. Serum adiponectin in young adults--interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol.* 2004 Aug;14(7):492-8.

- 108.** Cnop M HP, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):459-69.
- 109.** Sood A CX, Qualls C, Beckett WS, Gross MD, Steffes MW, Smith LJ, Jacobs DR J. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax*. 2008 Oct;63(10):877-82.
- 110.** Thyagarajan B JDJ, Apostol GG, Smith LJ, Jensen RL, Crapo RO, Barr RG, Lewis CE, Williams OD. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir Res*. 2008 Apr 4;9(31).
- 111.** Walter RE BA, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 15;167(6):911-6.
- 112.** Summer R LF, Ouchi N, Takemura Y, Aprahamian T, Dwyer D, Fitzsimmons K, Suki B, Parameswaran H, Fine A. et al. . Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(6):L1035-42.
- 113.** Thyagarajan B JDJ, Smith LJ, Kalhan R, Gross MD, Sood A. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res*. 2010 Dec 9;11(176).
- 114.** Fisman EZ TA. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jun 23;13(1):103.
- 115.** Yang D LZ, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2013;17(1):33-8.
- 116.** Considine RV, Caro JF. Leptin in humans: current progress and future directions. *Clin Chem*. 1996;42(6 Pt 1):843-4.

- 117.** Heymsfield S, Greenberg A, Fujioka K, Dixon R, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999 Oct 27;282(16):1568-75.
- 118.** Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002 Jul 19;277(29):25863-6.
- 119.** Yamauchi T, Oike Y, Kamon J, Waki H, Komeda K, Tsuchida A, et al. Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in Crebbp heterozygous mice. *Nat Genet* 2002 Feb;30(2):221-6.
- 120.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr 2;257(1):79-83.
- 121.** Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002 Aug;147(2):173-80.
- 122.** Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002 Sep;51(9):2734-41.
- 123.** Hotta K FT, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1595-9.
- 124.** Monzillo L, Hamdy O, Horton E, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003 Sep;11(9):1048-54.

- 125.** Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley R, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1930-5.
- 126.** Swaroop JJ RD, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2012;135:127-30.
- 127.** Oltmanns K, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Rook S, Schweiger U, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jun 1;169(11):1231-7.
- 128.** Muller JB WJ, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6504):1235-9.
- 129.** Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol.* 1979 Sep;8(3):201-12.
- 130.** Tao X1 HC, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ.* 1992 Dec 15;127(1-2):57-67.
- 131.** Lim SY RE, Sung KC. Metabolic syndrome, insulin resistance and systemic inflammation as risk factors for reduced lung function in Korean nonsmoking males *J Korean Med Sci* 2010;25(10):1480-6.
- 132.** Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):591-7.
- 133.** Nava S. Behind a mask: tricks, pitfalls, and prejudices for noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2013;58(8):1367-76.
- 134.** McEvoy RD PR, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, Barnes DJ, Grunstein RR; Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009 Jul;64(7):561-6.

- 135.** Dreher M SJ, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):303-8.
- 136.** De Backer L, Vos W, Dieriks B, Daems D, Verhulst S, Vinchurkar S, et al. The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:615-24.
- 137.** Duiverman ML WJ, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2011 Aug 23;12:112.
- 138.** Struik FM LY, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD002878 2013.
- 139.** Windisch W, Kostić S, Dreher M, Virchow JJ, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest*. 2005 Aug;128(2):657-62.
- 140.** Lloyd-Owen S, Donaldson G, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005 Jun;25(6):1025-31.
- 141.** Köhnlein T, Criée C, Köhler D, Welte T, G L-G. Multicenter study on "non-invasive ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and emphysema(COPD)". *Pneumologie* 2004 Aug;58(8):566-9.