



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

ΠΑΝΕΠ.ΕΤΟΣ 2012-2013

**ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΟΞΑΙΜΙΑΣ
ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΝΕΑΡΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ
ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ Β.ΒΑΡΛΑΜΗ
ΙΑΤΡΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΛΑΡΙΣΑ 2013

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΝΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΝΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΥΡΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΜΠΙΖΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΚΕΝΤΕΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

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)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ Λ.ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Στο σύζυγο μου, Χρήστο

Στον γιο μας, Μιλτιάδη

Στους γονείς μου, Βάιο και Σοφία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	11
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ	22
1. Ιστορικά στοιχεία	22
2. Ορισμοί	23
3. Επιδημιολογικά στοιχεία	27
B. ΑΝΩΤΕΡΟΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΣ -ΑΝΑΠΝΟΗ	29
1. Ανατομία ανώτερου αεραγωγού	29
2. Φυσιολογία της αναπνοής κατά την εγρήγορση και τον ύπνο	32
Γ. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ	35
1. Παθοφυσιολογία και κλινική εικόνα του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στο ύπνο	35
2. Συμπτωματολογία και κλινικές εκδηλώσεις	38
α. Νυχτερινά συμπτώματα	39
β. Ημερήσια συμπτώματα	40
3. Επιπλοκές συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών / υποπνοιών στον ύπνο	42
α. Αρνητικές συνέπειες στη σωματική αύξηση	42

β. Καρδιαγγειακές επιπλοκές	43
γ. Νευροαναπτυξιακές επιπλοκές	45
δ. Μεταβολικές επιπλοκές	46
ε. Νυχτερινή ενούρηση	47
4. Διάγνωση της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο	49
α. Ιστορικό και φυσική εξέταση	49
β. Εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας	52
γ. Απεικονιστικές μέθοδοι	53
δ. Άλλα διαγνωστικά μέσα	54
i. Ηχογράφιση και βιντεοσκόπηση	54
ii. Σφυγμική οξυμετρία	
iii. Πολυκαταγραφική μελέτη σύντομου μεσημβρινού ύπνου	
iv. Καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι	56
v. Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε εργαστήριο ύπνου	56
Ανάλυση πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου	57
Ευρήματα από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου	57
Δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου	60
Φυσιολογικές τιμές δεικτών πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου	61
5.Θεραπεία αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	65
α. Αδενотоμή –Αμυγδαλεκτομή	65
β. Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις	66
γ. Μη χειρουργική / συντηρητική αντιμετώπιση	67
δ. Χορήγηση οξυγόνου	68
Δ. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	69

1.Βασικές έννοιες	69
2. Μέθοδοι εκτίμησης του οξειδωτικού στρες	74
3. Οξειδωτικό στρες και Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο	75
4. Δείκτες οξειδωτικού στρες και Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο	77
α. Ουρικό οξύ	77
β. Λευκωματίνη	79
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A.ΣΚΟΠΟΣ	84
B.ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	85
1. Ασθενείς	85
2. Πρωτόκολλο μελέτης	85
3. Εργαστηριακές μέθοδοι	92
i. προσδιορισμός απέκκρισης ουρικού οξέος	92
ii. προσδιορισμός απέκκρισης λευκωματίνης	92
4. Στατιστική ανάλυση δεδομένων	93
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	96
1. Απέκκριση ουρικού οξέος	96
2. Μικρολευκωματινουρία	98
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	102
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	108
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	109
SUMMARY	112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	114

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων από το πρωτοπαθές ροχαλητό και το σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού μέχρι το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ). Η αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο αφορά σ' ένα σημαντικό ποσοστό παιδιών και εφήβων που ανέρχεται στην περιοχή της Θεσσαλίας σε 9% περίπου. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπόπνοια) ή/ και διαλείπουσα πλήρη απόφραξη του αεραγωγού (αποφρακτική άπνοια). Η αποφρακτική υπόπνοια ή /και άπνοια έχει σαν αποτέλεσμα τον υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία ενώ επηρεάζει τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στην παιδική ηλικία έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Πιθανολογείται ότι ανατομικοί παράγοντες όπως υπερτροφικές αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις επιδρούν στον αεραγωγό, τα τοιχώματα του οποίου έχουν την τάση να συμπιέτουν με αποτέλεσμα την μερική ή/ και διαλείπουσα πλήρη απόφραξη. Τα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο εμφανίζουν ημερήσια και νυχτερινά συμπτώματα (καθ' έξιν ροχαλητό, εργώδης αναπνοή και απνοϊκά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου). Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο, ωστόσο, συνοδεύεται από σημαντικές επιπλοκές όπως ανεπαρκή σωματική αύξηση, νευροαναπτυξιακές επιπλοκές, μεταβολικές διαταραχές καθώς και καρδιαγγειακές επιπλοκές διαταραχές της αρτηριακής πίεσης, μεταβολές στη δομή και λειτουργία της καρδιάς. Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η κύρια υπόθεση η οποία διατυπώθηκε για να ερμηνεύσει την προηγούμενη συσχέτιση είναι εκείνη του οξειδωτικού στρες. Η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία απότοκος της διαλείπουσας απόφραξης του αεραγωγού επάγει το σχηματισμό ελεύθερων ριζών

οξυγόνου, ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες ευαίσθητους σε διεργασίες αναγωγής οξειδωσης καταλήγοντας στην απελευθέρωση διαμεσολαβητών φλεγμονής και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα του ενδοθηλίου και στα λευκοκύτταρα. Οι προηγούμενοι μηχανισμοί οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, δηλαδή διεργασιών που προηγούνται της ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης. Σε νεότερες μελέτες παιδιών και εφήβων με και χωρίς αποφρακτική άπνοια διαπιστώθηκε συσχέτιση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό και της βαρύτητας της υποξαιμίας. Το εύρημα αυτό αποτελεί ένδειξη υπερβολικής κατανάλωσης ATP και καταβολισμού της αδενοσίνης. Η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία εκτός από την αρνητική επίδραση της στο μεταβολισμό των πουρινών, προκαλεί και αυξημένη απελευθέρωση ανιόντος υπεροξειδίου, ενός σημαντικού οξειδωτικού παράγοντα, από τα λευκοκύτταρα ενήλικων ασθενών. Επιπλέον, σε ενήλικες ασθενείς με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει διαπιστωθεί αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα η οποία πιθανώς οφείλεται σε βλάβη του νεφρικού ηθμού εξαιτίας της νυχτερινής υποξαιμίας.

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου για την διάγνωση και προσδιορισμό της βαρύτητας του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο σε παιδιά και εφήβους καθώς και η απέκκριση ουρικού οξέος και λευκωματίνης στα ούρα των ατόμων αυτών με σκοπό να αποδειχτεί η αρνητική επίδραση της διαλείπουσας νυχτερινής υποξαιμίας σε επίπεδο ιστών.

Όπως είναι κατανοητό η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο αποτελεί σημαντική νοσολογική οντότητα στην νεαρή ηλικία. Η αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα καθιστά απαραίτητη την σαφή κατανόηση των υπεύθυνων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και την ανεύρεση δεικτών έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης επιπλοκών από την παιδική ηλικία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη σ' όλους τους καταξιωμένους δασκάλους και συναδέλφους χωρίς την ουσιαστική συμβολή των οποίων θα ήταν αδύνατη η πραγματοποίηση αυτής της διατριβής.

Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, ο οποίος ενθάρρυνε την επιθυμία μου να ασχοληθώ με την επιστημονική έρευνα και πίστεψε στην ικανότητα μου να διεκπεραιώσω το παρόν εγχείρημα. Αρχικά ως επιβλέποντας της

μεταπτυχιακής μου εργασίας και στη συνέχεια ως επιβλέπωντας της διδακτορικής μου διατριβής με βοήθησε στα πρώτα μου βήματα στο χώρο της επιστημονικής έρευνας με τη διακριτική του επιτήρηση. Έδωσε σε όλα τα προβλήματα που προέκυψαν σε όλα τα στάδια διεκπεραίωσης αυτού του πονήματος και μου συμπαραστάθηκε ηθικά και πρακτικά.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κυρία Ζωή Δανιήλ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη συμπαράστασή της καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας, κύριο Επαμεινώνδα Ζακυνθινό για τη βοήθεια του με τη διάθεση του χώρου συντήρησης των ληφθέντων δειγμάτων.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Παιδίατρο Παιδοπνευμονολόγο κύριο Εμμανουήλ Αλεξόπουλο για τις πολύτιμες γνώσεις και χρήσιμες συμβουλές του στην πραγματοποίηση και αξιολόγηση της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Μέσα από την καρδιά μου θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Αθανάσιο Καδίτη επίκουρο Καθηγητή Παιδοπνευμονολογίας του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος εμπνεύστηκε το θέμα και την υπόθεση της παρούσας διατριβής, μου έδειξε εμπιστοσύνη για την πραγματοποίηση της ενώ παράλληλα, συνέβαλλε καθοριστικά σε όλα τα στάδια εκπόνησης της καθώς και στο σχεδιασμό και τη συγγραφή όλων των επιστημονικών εργασιών που ανακοινώθηκαν ή δημοσιεύτηκαν και προέρχονται από το υλικό αυτής.

Σίγουρα η παρούσα μελέτη δεν θα υπήρχε χωρίς τη συμβολή των μικρών ασθενών που δέχθηκαν να υποβληθούν σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη και εργαστηριακές εξετάσεις για την πραγματοποίηση των μετρήσεων του πρωτοκόλλου, τους οποίους και ευχαριστώ θερμά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου που στηρίζουν τις επιλογές μου και με βοήθησαν υλικά και ηθικά καθώς και το σύζυγο μου για την αμέριστη συμπαράσταση και την υπομονή του.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : Βασιλική Βαρλάμη

Τόπος γέννησης : Λάρισα

Ημερομηνία γέννησης: 17-11-1976

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Προπτυχιακή : 15/10/1996-23/04/2003 :Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Μεταπτυχιακή : 10/2008-06/2011 Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα « Άσκηση και Υγεία» Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Υπηρεσία υπαίθρου : 10/10/2003-15/02/2005 Π.Ι. Μηλεών του Κ.Υ. Αργαλαστής Νομού Μαγνησίας

Ειδίκευση στην Παιδιατρική :1/10/2006-10/09/2008 Αχιλλοπούλλειο Γ. Ν. Βόλου
1/02/2012 Α Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1.Low-grade albuminuria in children with obstructive sleep apnea.

Varlami V, Malakasioti G, Alexopoulos EI, Theologi V, Theophanous E, Liakos N, Daskalopoulou E, Gourgoulisanis K, Kaditis AG.J Sleep Res. 2013 Jun;22(3):289-94

2.Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA.Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, Tanou K, Varlami V, Ziogas D, Liakos P, Gourgoulisanis K, Kaditis AG.Sleep Breath. 2012 Sep;16(3):703-8

3.Effects of adenotonsillectomy on R-R interval and brain natriuretic peptide levels in children with sleep apnea: a preliminary report.Kaditis AG, Chaidas K, Alexopoulos EI, Varlami V, Malakasioti G, Gourgoulisanis K.Sleep Med. 2011 Aug;12(7):646-51.

4.Correlation of urinary excretion of sodium with severity of sleep-disordered breathing in children: a preliminary study. Kaditis AG, Alexopoulos EI,

Evangelopoulos K, Kostadima E, Varlami V, Boultadakis E, Liakos N, Zakyntinos E, Zintzaras E, Gourgoulisanis K. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Oct;45(10):999-1004

5. Uric acid excretion in North American and Southeast European children with obstructive sleep apnea. Kaditis A, Gozal D, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Alexopoulos E, Varlami V, Papathanasiou AA, Capdevila OS, Bhattacharjee R, Kim J, Gourgoulisanis K, Zintzaras E. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):489-93.

6. Epidemiological data concerning smoking habits of medical students and technical university students of Aristotle University of Thessaloniki. Dimitra Aivazi, Antigoni Mavroudi, Vasiliki Varlami, Georgios Karagiannis, Kostas Koskinas, Viktor Aivazis *European Respiratory Journal* vol.24 suppl.48

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Επιδημιολογία και Κλινικές Εκδηλώσεις νοσηλευθέντων παιδιών με λοίμωξη από Parvo B19, Coxsackie και Αδενοϊούς. Κ. Κατσιαρδάνης, Κ. Κρητικός, Χ. Παπαστεργίου, Α. Παπάζογλου, Β. Βαρλάμη, Ε. Μαριδάκη, Ε. Λεζέ, Ε. Ξηροφώτου, Α. Αναστασίου. Παιδιατρική κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου. 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
2. Έγκαιρη αναγνώριση ,πρώιμη διάγνωση, υποστηρικτική παρέμβαση σε παιδιά με μαθησιακές δυσκολίες. Μια επιδημιολογική πληθυσμιακή προσέγγιση Κ. Π. Τζιοβανέττο, Γ. Μήτσιου-Δάκτυλα, Α. Αναστασίου, Ε. Κοτρώτσιου, Η.Κουρκούτας, Β. Βαρλάμη_Παιδιατρική κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
3. Στατιστική μελέτη των περιστατικών που νοσηλεύτηκαν σε τμήμα πρόωρων δευτεροβάθμιου νοσοκομείου. Ε. Λεζέ, Δ. Λουκάκη, Ε. Μαριδάκη, Ε. Χρηστάκου, Β. Βαρλάμη, Ε. Πετσιάβα. Παιδιατρική κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου. 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
4. Συλλοίμωξη Parvo B19 και Coxsackie ιών σε κορίτσι 8 ετών ή διασταυρούμενη ανοσία λόγω κοινών επιτόπων –αντιγόνων μεταξύ των ιών αυτών. Α. Αναστασίου, Ε. Λεζέ, Α. Παπάζογλου, Χ. Παπαστεργίου, Ε.Μαριδάκη, Β.Βαρλάμη, Β. Φυλακτοπούλου, Ε. Χρηστάκου, Κ. Κρητικός, Ε. Πετσιάβα. Παιδιατρική κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο

5. Πομφολυγώδης επιδερμόλυση επιδερμικού τύπου σε νεογνό, με βαρείες βλάβες από τη γέννηση» Α. Παπάζογλου, Β. Βαρλάμη, Χ. Παπαστεργίου, Κ. Γεωργίου, Ε. Λεζέ, Ε. Μαριδάκη, Α. Αναστασίου, Δ. Λουκάκη, Ε. Πετσιαάβα. Παιδιατρική κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
6. Αντιστρεπτή οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε βρέφος με εμπύρετη γαστρεντερίτιδα και υπερδοσολογία μεφαιναμικού οξέος(PONSTAN).Α. Αναστασίου, Α. Παπάζογλου, Κ. Κρητικός, Β. Βαρλάμη, Ε. Μαριδάκη, Ε. Λεζέ, Χ. Παπαστεργίου, Κ. Γεωργίου, Β. Φυλακτοπούλου, Ε. Πετσιαάβα Παιδιατρική Κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
7. Μηνιγγίτιδα από πνευμονιόκοκκο σε νήπιο 3 χρονών εμβολιασμένο με Prevenar περιγραφή περιστατικού. Δ. Λουκάκη, Α. Παπάζογλου, Χ. Παπαστεργίου, Β. Φυλακτοπούλου, Β. Βαρλάμη, Κ. Κρητικός, Ε. Κυρίτση, Θ. Μεριδίης, Ε. Πετσιαάβα. Παιδιατρική κλινική «Αχιλλοπούλειου» Γ. Ν. Βόλου 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
8. Επιδημιολογική μελέτη παιδικών ατυχημάτων στα τακτικά και έκτακτα ιατρεία του Κέντρου Υγείας Αργαλαστής Γ. Μαλακασιώτη, Π. Ιωαννίδη, Β. Βαρλάμη, Η. Κεράνη. Κέντρο Υγείας Αργαλαστής Μαγνησίας 32^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
9. Γνώση-Συμπεριφορά και προκατάληψη απέναντι στο HIV. Αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού απαντά σε ερωτήσεις. Κ. Κατσιαρδάνης, Ε. Βλαχάκη-Ταβέλη, Κ. Π. Κατσιαρδάνη, Ι. Τάσσιου, Β. Βαρλάμη, Σ. Λίλλου, Δ. Αναστασίου, Γ. Μαλακασιώτη, Α. Αναστασίου. Εταιρία Φροντίδας Υγείας και Εκπαίδευσης, Ιατρική Σχολή. Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων Αχιλλοπούλλειου Γ. Ν. Βόλου. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS
10. Γνώσεις για την επιδημιολογία –μετάδοση και προφύλαξη από τον HIV. Σχολιασμός απαντήσεων αντιπροσωπευτικού δείγματος. Α. Αναστασίου, Κ. Κατσιαρδάνης, Κ. Π. Κατσιαρδάνη, Σ. Λίλλου, Ι. Τάσσιου, Γ. Μήτσιου, Β. Βαρλάμη, Ε. Βλαχάκη-Ταβέλη. Εταιρία Φροντίδας Υγείας και Εκπαίδευσης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων Αχιλλοπούλλειου Γ. Ν. Βόλου
11. Συμβολή στη μελέτη του Οξέος Επισκληρίδιου Αιματώματος. Β. Βαρλάμη, Μ. Ποικιλίδου, Κ. Τσίτας, Σ. Μαραθιάνας. Νευροχειρουργική Κλινική ΓΠΝΘ ΑΧΕΠΑ 7^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Infections from Pseudomonas Aeruginosa: Three case reports. V. Varlami, E. Kyritsi, C. Papastergiou, E. Xirofotou, A. Ntagouloudi, E. Petsiava, Clinic of Paediatrics of Achillopouleio General Hospita. 19th Congress of the European Society for Paediatric Dermatology
2. Newborn with epidermolysis bullosa simplex , presenting at birth with severe skin lesions C. Papastergiou, A. Papazoglou, K. Kritikos, V. Varlami, V. Fylaktopoulou, E. Kyritsi, E. Petsiava. Clinic of Paediatrics of Achillopouleio General Hospital. 9th Congress of the European Society for Paediatric Dermatology:
3. A population-based cohort study on the incidence of accidents in three areas of central Greece. Anastasiou A., Katsiardanis K., Katsiardani P., Varlami V., Tassiou I., Lilou S. et al. 9^a Conferencia mundial sobre prevencion de lesiones y promocion de la seguridad
4. Monitoring vaccination coverage in a population sample of greek and immigrant children (5-12 years old) in Thessaly, central Greece A. Anastasiou, K. Katsiardanis, V. Varlami, I. Tassiou, P. Ioannidi, G. Malakasioti, E. Kalampouka, K. P. Giovanetto, G. Mitsiou-Daktyla, A. Kalavrou. 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID)

ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

- 10/2007-05/2008 Αντιβιοτικά. Ινστιτούτο Βιοιατρικής Ερεύνας και Τεχνολογίας Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
19-21/10/2007 Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής στα Παιδιά (APLS)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Συμμετοχή σε περισσότερα από 90 διεθνή κι ελληνικά συνέδρια

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά . Certificate of Proficiency in English, University of Michigan
Γαλλικά . Diplome d'Etudes Francais 2ieme Degrée, Universite de Paris-Sorbonne
Ιταλικά : Diploma Superiore, PALS
Γερμανικά-επίπεδο Grundstufe

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Αποφρακτική άπνοια στον ύπνο

1. Ιστορικά στοιχεία

Η πρώτη αναφορά σε διαταραχές του ύπνου ήταν το 1837 όχι στην ιατρική βιβλιογραφία αλλά σε μια νουβέλα του Καρόλου Ντίκενς «Τα μεταθανάτια έγγραφα του Pickwick club» όπου ο πρωταγωνιστής Τζο περιγραφόταν σαν ένα παχύσαρκο αγόρι με υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας έντονο ροχαλητό και πιθανόν ανεπάρκεια δεξιάς καρδιάς. Το 1880 ο McKenzie εισήγαγε τον όρο αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο για να περιγράψει τη διαταραχή της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου με επακόλουθο εμφάνιση ροχαλητού¹. Το 1889 ο W. Hill αναφέρθηκε στη σχέση μεταξύ ροχαλητού και απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, ενώ πρότεινε ως θεραπεία την αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή². Το 1892 περιγράφηκε για πρώτη φορά η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο σε παιδιά στο εγχειρίδιο Εσωτερικής Παθολογίας του W. Osler. Μερικά χρόνια αργότερα το 1956 οι Burwell και συνεργάτες χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά τον όρο Pickwickian για να περιγράψουν το καρδιο-αναπνευστικό σύνδρομο της παχυσαρκίας³. Το ίδιο έτος οι Spector και Bautista υποστήριξαν ότι οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και η υπερτροφία τους αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διαταραχών αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία⁴.

Το 1960 συσχετίστηκε η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης στα παιδιά με τη διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στη διάρκεια του ύπνου⁵. Ο όρος <<αποφρακτική άπνοια στον ύπνο>> καθιερώθηκε το 1965 από τον Γάλλο Gaustaut ύστερα από μελέτες του ίδιου στις οποίες διερευνήθηκαν η παθοφυσιολογία και η θεραπεία του συνδρόμου⁶. Το 1972 οι Sadoul και Lugaresi οργάνωσαν ένα συμπόσιο στο Ρίμινι της Ιταλίας με θέμα τις υπερυπνίες, την περιοδική αναπνοή αλλά και την πολυκαταγραφική εικόνα του συνδρόμου του Pickwick. Στο συνέδριο αυτό καθιερώθηκε ο όρος <<Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο>> (ΣΑΑΥ). Το 1976 αναφορές στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο σε παιδιά εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα απ' ό,τι πιστευόταν μέχρι τότε, ενώ ο Guilleminault παρουσίασε την πρώτη μελέτη 8 παιδιών με ΣΑΑΥ⁷. Το 1984

δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΑΥ κατά την παιδική ηλικία στην οποία συμμετείχαν και φυσιολογικά παιδιά σαν ομάδα ελέγχου. Μέχρι και σήμερα παρά τις πολυάριθμες μελέτες και έρευνες σχετικά με τον ύπνο και το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας υπάρχουν ακόμη πολλά αναπάντητα ερωτήματα όσον αφορά στη διάγνωση και αντιμετώπιση του.

2. Ορισμοί

Τα τελευταία χρόνια αντί για τον όρο αποφρακτική άπνοια στον ύπνο χρησιμοποιείται ο όρος αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (ΑΔΑΥ) ο οποίος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της αναπνοής οι οποίες εμφανίζονται ή επιτείνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου χαρακτηρίζονται από ροχαλητό, αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και περιλαμβάνουν το πρωτοπαθές ροχαλητό, το σύνδρομο αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, τον αποφρακτικό υποαερισμό και το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών στον ύπνο.

Πρωτοπαθές ροχαλητό (primary snoring): με το όρο αυτό περιγράφεται η παρουσία ροχαλητού κατά τη διάρκεια του ύπνου χωρίς όμως τη συνοδό εμφάνιση άπνοιας ή υπόπνοιας, υποαερισμού, υποξαιμίας, υπερκαπνίας, αφυπνίσεων, διαταραχής της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου ή άλλων ημερήσιων συμπτωμάτων που δεν μπορούν να αποδοθούν σε υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών^{8 9}. Η συχνότητα εμφάνισης για τον ορισμό του πρωτοπαθούς ροχαλητού που χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία ποικίλλει από τουλάχιστο μια έως και 7 νύχτες εβδομαδιαίως (καθ' έξιν ροχαλητό)⁹.

Σύνδρομο αντίστασης ανώτερου αεραγωγού (upper airway resistance syndrome, UARS): πρόκειται για ένα σύνδρομο που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1982 σε παιδιά, χαρακτηρίζεται από προοδευτικά αρνητικότερες ενδοθωρακικές πιέσεις κατά τη φάση της εισπνοής οι οποίες τελικά οδηγούν σε αφυπνίσεις [αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αναπνευστικό έργο ή Respiratory Effort-Related Arousals (RERAs)] και διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου χωρίς όμως άπνοια, υπόπνοια ή υποξαιμία-υπερκαπνία^{10 11}. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ροχαλητό και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και εργώδη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Δεν παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες, υποξαιμία και υπερκαπνία. Η

διάγνωση γίνεται με μέτρηση της ενδοθωρακικής πίεσης από καθετήρα που τοποθετείται στον οισοφάγο. Το σύνδρομο παρόλο που δεν συνοδεύεται από μεταβολές στη ροή αέρα ή στην οξυγόνωση παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον γιατί οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως διαταραχές συμπεριφοράς, ενώ ανταποκρίνεται στην ίδια θεραπεία με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ¹².

Αποφρακτικός κυψελιδικός υποαερισμός (obstructive alveolar hypoventilation): ο όρος αυτός περιγράφει την εμφάνιση ροχαλητού, εξαιτίας αυξημένου έργου της αναπνοής ως επακόλουθο αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, υπερκαπνίας με ή χωρίς αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης χωρίς όμως συνοδό άπνοια, υπόπνοια ή αναπνευστικής αιτιολογίας αφύπνιση κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Ο κυψελιδικός αερισμός εκτιμάται με προσδιορισμό του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα στο τελευταίο 1/5 της εκπνοής το οποίο με τη σειρά του αντιστοιχεί στην τιμή του διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες. Η μέτρηση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα γίνεται με αισθητήρες που τοποθετούνται στο στόμα και στη μύτη ¹³.

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ) στα παιδιά ορίζεται ως διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, η οποία χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπνιοα) ή διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια)¹⁴. Η διακοπή της φυσιολογικής ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων, υποξαιμία, αφυπνίσεις και αιμοδυναμικές αλλαγές. Η βαρύτητα του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο εκτιμάται με το δείκτη απνοιών/υποπνοιών (AHI-Apnea Hypopnea Index) που έχει καθιερωθεί ως ο αριθμός των επεισοδίων απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Έτσι ήπια θεωρείται η εμφάνιση 5-15 επεισοδίων την ώρα, μέτριας βαρύτητας 15-30 επεισόδια /ώρα και σοβαρή >30 επεισόδια /ώρα ¹⁵. Για να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει ο δείκτης απνοιών/ υποπνοιών να είναι μεγαλύτερος των 10 επεισοδίων /ώρα ύπνου και να συνοδεύεται από ανάλογη συμπτωματολογία όπως ροχαλητό, πρωινή κεφαλαλγία, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, νυχτερινή ενούρηση, μαθησιακές δυσκολίες ή υπέρταση ¹³.

Για την καλύτερη κατανόηση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο είναι απαραίτητη η γνώση των παρακάτω εννοιών:

Ροχαλητό ή ρεγχασμός (snoring): Ετυμολογικά ο όρος προέρχεται από το ρήμα ρέγχω που θα σημαίνει ροχαλίζω. Είναι ήχος εισπνευστικός και παράγεται από δονήσεις της σταφυλής, της μαλθακής υπερώας, της γλώσσας και άλλων μαλακών μορίων τα οποία βρίσκονται στην είσοδο του στοματοφάρυγγα^{8 16 17}.

Υποαερισμός (hypoventilation): Χαρακτηρίζεται από μείωση του κυψελιδικού αερισμού κάτω από το ελάχιστο επίπεδο το οποίο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση σε φυσιολογικά επίπεδα των μερικών πιέσεων του διοξειδίου του άνθρακα καθώς και του οξυγόνου στο αίμα. Ο υποαερισμός κεντρικού τύπου οφείλεται σε ανεπαρκές ερέθισμα από το αναπνευστικό κέντρο προς τα νεύρα των αναπνευστικών μυών π.χ. σε νευρομυϊκές διαταραχές ή σε περιοριστική πνευμονοπάθεια αποφρακτικού τύπου. Ο αποφρακτικός υποαερισμός οφείλεται σε μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, ο οποίος προκαλεί ανεπαρκή πνευμονικό αερισμό παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα ερεθίσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος προς τους αναπνευστικούς μύες.

Υπόπνοια (hyrpornea): Χαρακτηρίζεται από μείωση του εύρους της κυματομορφής της ροής αέρα κατά τουλάχιστον 50% σε σχέση με το εύρος που έχει καταγραφεί στη μεγαλύτερη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου για τουλάχιστον δύο αναπνευστικούς κύκλους.

Οι κλινικά σημαντικές υπόπνοιες είναι εκείνες που συνοδεύονται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3% ή από αφύπνιση¹⁸.

Άπνοια (apnoea): Ως άπνοια ορίζεται η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα για διάρκεια μεγαλύτερη από δύο αναπνευστικούς κύκλους.

Ο επίσημος ορισμός της αποφρακτικής άπνοιας που έχει επικρατήσει για τους ενήλικες είναι η παρουσία επεισοδίων άπνοιας >5/ώρα και διάρκειας >10sec.¹⁹

Η άπνοια κεντρικού τύπου (central apnoea): χαρακτηρίζεται από απουσία αναπνευστικής προσπάθειας η οποία οφείλεται σε απουσία νευρικών ώσεων από το αναπνευστικό κέντρο προς τους αναπνευστικούς μύες κατά τον ύπνο. Αντίθετα, η άπνοια αποφρακτικού τύπου χαρακτηρίζεται από την παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας χωρίς ροή αέρα.

Στη *μικτού τύπου άπνοια (mixed apnoea)*: συνυπάρχει κεντρικού και αποφρακτικού τύπου άπνοια χωρίς να παρεμβάλλεται ανάμεσά τους φυσιολογική αναπνοή. Η αποφρακτική άπνοια (obstructive apnoea) έχει κλινική σημασία ανεξάρτητα από την παρουσία αποκορεσμού ή αφυπνίσεων. Η κεντρική άπνοια ωστόσο έχει κλινική

σημασία μόνο όταν συνοδεύεται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 3% από αφύπνιση ή όταν διαρκεί περισσότερο από 20sec¹⁸.

Υποξαιμία /αποκορεσμός (hypoxemia/desaturation): είναι η μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο.

Αφύπνιση (arousal): είναι η παροδική διακοπή του ύπνου, διάρκειας μικρότερης από 10sec και μεγαλύτερης των 3 sec.

Περιοδική αναπνοή: αποτελεί τύπος επαναλαμβανόμενης αναπνοής, όπου περίοδοι φυσιολογικού ή αυξημένου αερισμού εναλλάσσονται με περιόδους μειωμένου αερισμού ή/ και απουσίας αερισμού.

Αναπνοή Cheyne-Stokes: ονομάζεται η αναπνοή η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια κεντρικών απνοιών-υποπνοιών που εναλλάσσονται με υπέρπνοιες, με χαρακτηριστική διαδοχική αυξομείωση του αναπνεόμενου όγκου.

Στο πίνακα που ακολουθεί φαίνονται τα προτεινόμενα κριτήρια των παραπάνω διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο όπως περιγράφηκαν από την ομάδα των Dayyat και συνεργατών.

Πίνακας 1. Προτεινόμενη ταξινόμηση και βαρύτητα των κριτηρίων των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο¹

	ΟΑΗΙ (/ώρα TST)	Ναδίρ SaO ₂ (%)	PET _{CO2} >50mmHg (% TST)	RAI (/ ώρα TST)	
Φυσιολογικό	=1	>94	<10	<1	
Πρωτοπαθές ροχαλητό	=1	>94	<10	<2	
Σύνδρομο αντίστασης ανώτερου αεραγωγού	=2	>92	10-15	=2	
Αποφρακτικός κυψελιδικός υποαερισμός	=2	>92	>20	=2	
Αποφρακτική άπνοια ύπνου	Ήπια	2-5	88-92	10-15	2-5
	Μέτρια	5-10	80-88	15-20	5-8
	Σοβαρή	>10	<80	>20	>8

ΟΑΗΙ : δείκτης απνοιών/υποπνοιών, PET CO₂ : τελεοεκπνευστικό CO₂, RAI :δείκτης αφυπνίσεων, SpO₂: κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης με παλμική οξυμετρία, TST: συνολικός χρόνος ύπνου

3. Επιδημιολογία της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο εμφανίζονται από τη νεογνική ηλικία μέχρι την εφηβεία. Ωστόσο, είναι πιο συχνές σε παιδιά προσχολικής ηλικίας λόγω ανατομικής δυσαναλογίας των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών σε σχέση με το εύρος του αεραγωγού ενώ σε μικρότερες ή μεγαλύτερες ηλικίες πιθανώς συνυπάρχουν κι άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες ^{20,21}.

Ο επιπολασμός του καθ' ἑξιν ροχαλητού (>3 νύχτες / εβδομάδα) εκτιμάται σε 3%-35% σε παιδιά μικρότερα των 13 ετών και 8%-12% σε παιδιά από 2 έως 8ετών. Η μεγάλη διαφορά στη συχνότητα του καθ' ἑξιν ροχαλητού ποικίλει εξαιτίας διαφορετικών ορισμών που αποδίδονται σ' αυτό καθώς και στη διαφορετική εκτίμηση του συμπτώματος από τους γονείς. Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη μεγάλη αυτή διαφορά είναι τα διαφορετικά ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται από τους ειδικούς για την αποτύπωση της συχνότητας του ροχαλητού. Η συχνότητα του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας είναι 2%-3,5²²⁻²⁷. Σε μια μελέτη 3680 παιδιών στην περιοχή της Θεσσαλίας, ηλικίας 1-18 ετών η συχνότητα του καθ' ἑξιν ροχαλητού ήταν 4,2% ενώ του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο 4,3% ²⁸.

Παιδιά με καθ' ἑξιν πρωτοπαθές ροχαλητό πολύ συχνά αναπτύσσουν τελικά ΣΑΑΥ, ενώ σχεδόν όλα τα παιδιά που πάσχουν από ΣΑΑΥ ροχαλίζουν ^{29,30}. Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας εμφανίζουν πιο συχνά ροχαλητό σε σχέση με παιδιά σχολικής ηλικίας ^{31,32}. Σε μια μελέτη παιδιών ηλικίας 5-13ετών που έγινε το 2004 στην Κωνσταντινούπολη ο επιπολασμός του καθ' ἑξιν ροχαλητού ήταν 7% ³². Ωστόσο η εμφάνιση ροχαλητού σε εφήβους και ενήλικες είναι συχνότερη συγκριτικά με παιδιά προσχολικής ηλικίας ^{17,20,21,31,33,34}. Αρκετές όμως μελέτες δεν αναδεικνύουν συσχέτιση ηλικίας και συχνότητας της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο ^{9,26,35,36}.

Η συχνότητα του ΣΑΑΥ μπορεί να είναι διπλάσια έως και τετραπλάσια σε πληθυσμούς στους οποίους συνυπάρχουν επιβαρυντικοί παράγοντες όπως η προωρότητα, η μαύρη φυλή, το παθητικό κάπνισμα, το ιστορικό ατοπίας, το οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού, ενώ φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα σε ισπανόφωνα παιδιά, καθώς και σε παιδιά χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού

επιπέδου^{9 28 37-39}. Διαφορές φαίνεται να υπάρχουν μεταξύ αγοριών και κοριτσιών και οι διαφορές αυτές αυξάνονται με την ηλικία γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι οι μεταβολές κυρίως ορμονικές που λαμβάνουν χώρα στην εφηβεία ευθύνονται για τη διαφορά συχνότητας στα δυο φύλα^{28 40-42}.

Η αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο έχει συσχετισθεί και με την παχυσαρκία τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Έτσι τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο και μάλιστα αυτός είναι ανάλογος με την αύξηση του σωματικού βάρους⁴³.

Τέλος, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο με την παρουσία βρογχικού άσθματος και υποτροπιάζοντος συριγμού ιδιαίτερα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας⁴⁴.

B.ΑΝΩΤΕΡΟΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΣ

1. Ανατομία του ανώτερου αεραγωγού και ανάπτυξη του κατά την παιδική ηλικία

Ο ανώτερος αεραγωγός αποτελεί ένα ευένδοτο χώρο του οποίου το σχήμα καθορίζεται από τις γύρω ανατομικές δομές και ιστούς. Ο ανώτερος αεραγωγός αποτελείται από τη μύτη, το λάρυγγα, το φάρυγγα και την εξωθωρακική μοίρα της τραχείας. Συμμετέχει σε τρεις κύριες λειτουργίες: την αναπνοή, την κατάποση και την ομιλία. Ο ανώτερος αεραγωγός εκτείνεται από τις εισόδους της ρινικής και στοματικής κοιλότητας έως το διχασμό της τραχείας προς τους δυο κύριους βρόγχους. Η είσοδος των ρινικών κοιλοτήτων είναι οι ρώθωνες. Τα σημαντικότερα ανατομικά στοιχεία μέσα στις ρινικές κοιλότητες είναι οι ρινικές κόγχες. Το ευρύτερο τμήμα των ρινικών κοιλοτήτων είναι μεταξύ της κάτω ρινικής κόγχης του εδάφους της ρινικής κοιλότητας και του ρινικού διαφράγματος. Οι ρινικές κοιλότητες καταλήγουν προς τα πίσω στο ρινοφάρυγγα. Η είσοδος της στοματικής κοιλότητας οριοθετείται από τα χείλη του στόματος. Τα κυριότερα ανατομικά στοιχεία της στοματικής κοιλότητας είναι η σκληρή και μαλακή υπερώα (πάνω) και η γλώσσα (κάτω). Στο οπίσθιο άκρο της στοματικής κοιλότητας η μαλακή υπερώα σχηματίζει τη σταφυλή, μεταπίπτει δε στη φαρυγγική κοιλότητα (στοματοφάρυγγα) περίπου στο ύψος των παρίσθμιων καμάρων. Ο λάρυγγας αποτελεί την είσοδο προς τις αεροφόρες οδούς. Βρίσκεται μπροστά από τον υποφάρυγγα στο ύψος του 4^{ου} -6^{ου} αυχενικού σπονδύλου. Αποτελείται από κάτω προς τα πάνω από τον κρικοειδή χόνδρο, τους αρυταινοειδείς χόνδρους, το θυρεοειδή χόνδρο και την επιγλωττίδα.

Ο φάρυγγας είναι ένας εύκαμπτος ινομυώδης σωλήνας που συμβάλλει στις παραπάνω λειτουργίες χάρη στην ισορροπία μεταξύ των σφιγκτήρων μυών και των ανελκτήρων μυών του φάρυγγα. Για την κατάποση ο φάρυγγας συμπεριφέρεται σαν ένας εύκαμπτος σωλήνας, οι μύες του οποίου, οι φαρυγγικοί σφιγκτήρες και η γλώσσα, ωθούν την τροφή από τη στοματική κοιλότητα προς τον οισοφάγο. Για την εξυπηρέτηση της ομιλίας ο φάρυγγας λειτουργεί σαν ένας μυϊκός σωλήνας που μπορεί να μεταβάλλει το μήκος του και το σχήμα του για να αλλάξει τους ήχους που

παράγονται από το λάρυγγα και διέρχονται από τον φάρυγγα. Για την αναπνοή ο φάρυγγας πρέπει να μείνει όσο περισσότερο σταθερός γίνεται προκειμένου να επιτρέψει τη διόδο αέρα χωρίς σύμπτωσή του. Ο φάρυγγας αποτελεί τμήμα του πεπτικού και του αναπνευστικού συστήματος, αρχίζει από τη βάση του κρανίου και καταλήγει στον οισοφάγο. Χαρακτηρίζεται από τη διασταύρωση της πεπτικής και της αεροφόρας οδού. Τοπογραφικά ο φάρυγγας σχετίζεται από πάνω προς τα κάτω με τη μύτη, το στόμα και το λάρυγγα.

Ο φάρυγγας διαιρείται σε τρεις ανατομικές περιοχές: 1) τη ρινική μοίρα του φάρυγγα ή ρινοφάρυγγα ή επιφάρυγγα, 2) την στοματική μοίρα του φάρυγγα ή στοματοφάρυγγα ή μεσοφάρυγγα και 3) την λαρυγγική μοίρα του φάρυγγα ή λαρυγγοφάρυγγα ή υποφάρυγγα. Η ρινική μοίρα ή ρινοφάρυγγας βρίσκεται στο ανώτερο επίπεδο της μαλακής υπερώας και συνεχεται στην πρόσθια μοίρα του μέσου των χοανών με τις ρινικές κοιλότητες. Το άνω τοίχωμα αντιστοιχεί στη βάση του κρανίου και εμφανίζει τη φαρυγγική αμυγδαλή. Στα δυο πλάγια τοιχώματα εμφανίζει το φαρυγγικό στόμιο της ευσταχιανής σάλπιγγας.

Η στοματική μοίρα ή στοματοφάρυγγας βρίσκεται στο επίπεδο ανάμεσα στη μαλθακή υπερώα και το λάρυγγα. Σε μια μέση οβελιαία διατομή ο στοματοφάρυγγας υποδιαιρείται σε οπισθοϋπερώια (με όρια την σκληρή υπερώα και τον ουραίο / οπίσθιο χείλος της μαλθακής υπερώας) και οπισθογλώσσια περιοχή (που αφορίζεται από το οπίσθιο χείλος της μαλθακής υπερώας και το άκρο της επιγλωττίδας). Στα νεογνά και στα βρέφη ο στοματοφάρυγγας περιλαμβάνει κυρίως την οπισθοϋπερώια περιοχή, δεδομένου ότι η μαλθακή υπερώα και η επιγλωττίδα είναι πολύ κοντά μεταξύ τους δημιουργώντας έτσι έναν ασφαλή αεραγωγό που επιτρέπει ξεχωριστή κατάποση και αναπνοή ⁴⁵. Το πρόσθιο στοματοφαρυγγικό τοίχωμα σχηματίζεται πρωταρχικά από τη γλώσσα και τη μαλθακή υπερώα, ενώ το οπίσθιο τοίχωμα του στοματοφάρυγγα σχηματίζεται από τον άνω, το μέσο και τον κάτω σφιγκτήρα μυ ⁴⁶ ⁴⁷. Τα πλάγια τοιχώματα του φάρυγγα αποτελούνται από μαλακούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων και μυών (υογλωσσικός, βλενογλωσσικός, βελονοϋοειδής, βελονοφαρυγγικός, υπερωιογλωσσικός, υπερωιοφαρυγγικός και τις πλάγιες πλευρές των άνω, μέσου και κάτω σφιγκτήρων μυών), από λεμφικό ιστό -κυρίως η υπερώια αμυγδαλή η οποία είναι πιο έντονη στα παιδιά- καθώς και από λιπώδη ιστό ^{45 48-50}.

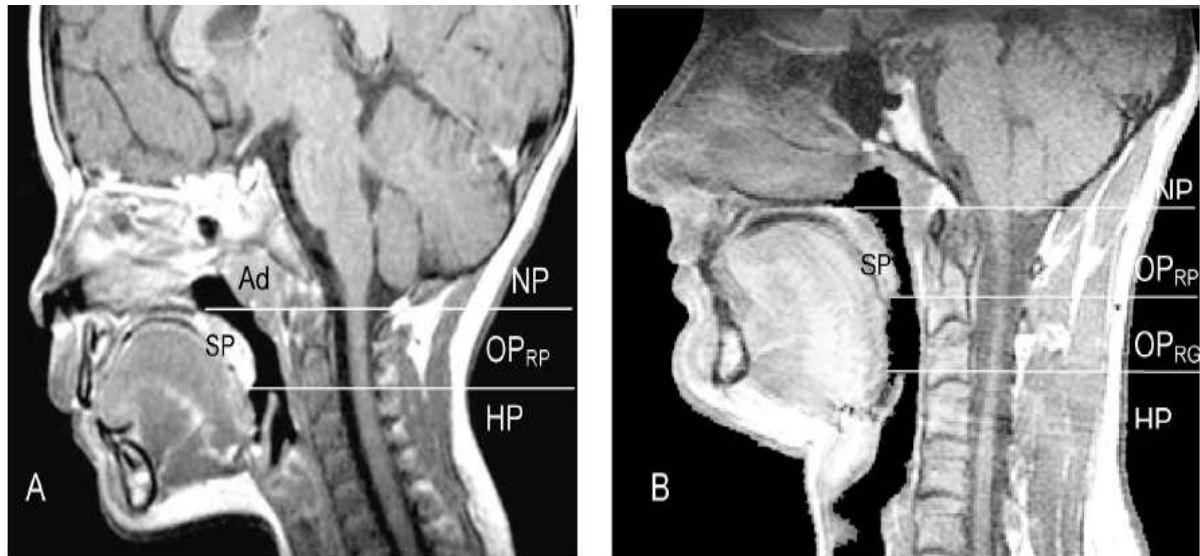
Η λαρυγγική μοίρα του φάρυγγα ή υποφάρυγγας βρίσκεται πίσω από τον λάρυγγα και εκτείνεται από το άνω χείλος της επιγλωττίδας μέχρι το κάτω χείλος του κρικοειδούς

χόνδρου του λάρυγγα και επικοινωνεί με την κοιλότητα του λάρυγγα μέσω της ευσταχιανής σάλπιγγας η οποία ταυτόχρονα συνδέει το φάρυγγα με την τυμπανική κοιλότητα. Σε κατάσταση ηρεμίας ο υποφάρυγγας εμφανίζεται σαν σχισμή με ένα πλάγιο εκκόλπωμα σε κάθε πλευρά τον απιοειδή κόλπο. Ο βλεννογόνος του φάρυγγα αποτελεί τη συνέχεια του βλεννογόνου της μύτης και του στόματος. Στην ανώτερη μοίρα του ρινοφάρυγγα το επιθήλιο είναι κυλινδρικό κροσσωτό ενώ στον υπόλοιπο φάρυγγα είναι πολύστιβο πλακώδες. Χαρακτηριστικό του βλεννογόνου του φάρυγγα είναι το γεγονός ότι περιέχει σε όλη του την έκταση λεμφοεπιθηλιακό ιστό. Η συγκέντρωση του λεμφοεπιθηλιακού ιστού σε μεγαλύτερες μάζες δημιουργεί τις καλούμενες αμυγδαλές.

Η τραχεία είναι ένας κυλινδρικός σωλήνας μήκους 15εκ. και εκτείνεται από τον κρικοειδή χόνδρο μέχρι το διχασμό της τραχείας στους δυο κύριους βρόγχους. Αποτελείται από 16-20 χόνδρινα ημικρίκια που συνδέονται με ινοελαστικό ιστό και προς τα πίσω κλείνουν από τον τραχειακό μυ. Η τραχεία διχάζεται στο ύψος του 5^{ου} θωρακικού σπονδύλου στο δεξιό και στον αριστερό βρόγχο οι οποίοι σχηματίζουν γωνίες 25° και 45° μοιρών αντίστοιχα.

Το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού αυξάνει σταδιακά στην παιδική ηλικία και λαμβάνει το τελικό του μέγεθος στην εφηβεία^{51 52}. Κατά τη γέννηση ο κρικοειδής χόνδρος βρίσκεται στο επίπεδο του 3^{ου} -4^{ου} αυχενικού σπονδύλου ενώ η επιγλωττίδα είναι αρκετά καλά ανεπτυγμένη, προεκβάλλοντας προς τα πίσω σχηματίζοντας γωνία 45° με το οριζόντιο επίπεδο. Στα πρώτα χρόνια της ζωής ο λάρυγγας κατεβαίνει σταδιακά σε σχέση με τη σπονδυλική στήλη. Έτσι, στην ηλικία των 2 ετών ο κρικοειδής χόνδρος βρίσκεται στο επίπεδο του 5^{ου} αυχενικού σπονδύλου ενώ μέχρι την ηλικία των 5ετών έχει κατέλθει στο επίπεδο του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου. Η επιγλωττίδα αποκτά μια πιο επίπεδη κατεύθυνση, ενώ το μέγεθος της γλώσσας σε σχέση με αυτό της στοματικής κοιλότητας μειώνεται. Η αύξηση αυτή του αεραγωγού εξαρτάται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως και η λειτουργία της αναπνοής. Μελέτες που έγιναν σε φυσιολογικά παιδιά έδειξαν ότι μεταξύ τρίτου και πέμπτου έτους ζωής τα μαλακά μόρια αυξάνονται με πιο γρήγορο ρυθμό σε σχέση με τις οστέινες δομές με αποτέλεσμα την στένωση του αεραγωγού⁴⁵. Από την ηλικία αυτή και έπειτα η ανάπτυξη του όγκου των μαλακών μορίων σταματά ενώ οι οστέινες δομές συνεχίζουν να αυξάνονται με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του αεραγωγού. Άλλωστε έχει βρεθεί ότι κατά την ηλικία των 4,5 ετών περίπου η

φαρυγγική αμυγδαλή καταλαμβάνει το μέγιστο μέρος του ρινοφάρυγγα, ενώ στην ηλικία των 12 περίπου ετών το μέγεθος της μειώνεται σημαντικά γεγονός που έχει συσχετιστεί με μείωση των CD4⁺/CD57⁺ λεμφοκυττάρων⁵³.



Εικόνα 1 Ανατομία του φάρυγγα. Μαγνητική τομογραφία σε μέση οβελιαία τομή κεφαλής και αυχένα σε παιδί (A) και ενήλικα (B). Ο αεραγωγός απεικονίζεται με μαύρο. Οι ανατομικές περιοχές του ανώτερου αεραγωγού που απεικονίζονται στην εικόνα A είναι ο ρινοφάρυγγας (NP), ο στοματοφάρυγγας μέχρι την οπισθοϋπερώια περιοχή (OPRP), και ο υποφάρυγγας (HP). Ο αεραγωγός στον ενήλικα διαφέρει από τον αεραγωγό στο παιδί έχοντας επιπλέον ένα στοματοφαρυγγικό τμήμα πίσω από τη γλώσσα (OPRG). Αυτή η ανατομική διαφορά οφείλεται στην κάθοδο του λάρυγγα κατά τους πρώτους 18 μήνες ζωής. Ad: αδενοειδείς, SP: μαλθακή υπερώα. Εικόνα από βιβλιογραφική παραπομπή 56.

2. Φυσιολογία της αναπνοής κατά την εγρήγορση και των ύπνο

Κατά την αναπνοή εμφανίζονται αλληλοδιάδοχα: 1) Η εισπνοή, δηλαδή η μεγέθυνση του όγκου της θωρακικής κοιλότητας λόγω καθόδου του διαφράγματος και των σύγχρονων κινήσεων των πλευρών προς τα έξω και πάνω. Οι κινήσεις αυτές δημιουργούνται από τη συστολή των εισπνευστικών μυών. Κατά την εισπνοή γίνεται

παράλληλη διάνοιξη της γλωττίδας και του λάρυγγα, ενώ κατά την κατάποση ή τον εμετό η γλωττίδα κλείνει ανακλαστικά έτσι ώστε να αποφράσσεται η αναπνευστική οδός με ταυτόχρονη κίνηση της επιγλωττίδας. Η αύξηση του όγκου της θωρακικής κοιλότητας μειώνει την πίεση του αέρα στο βρογχικό δέντρο και στις κυψελίδες σε επίπεδα κατώτερα από την ατμοσφαιρική πίεση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο αέρας να οδηγείται από την εξωτερική περιοχή υψηλής πίεσης προς την εσωτερική περιοχή χαμηλής πίεσης κατά μήκος του αναπνευστικού σωλήνα προς τις κυψελίδες. Αυτή καλείται αρνητική αναπνευστική πίεση μεταβάλλοντας την πίεση μέσα στους πνεύμονες σε σχέση με την εξωτερική ατμοσφαιρική πίεση.

2) Η εκπνοή, δηλαδή η ελάττωση του όγκου της θωρακικής κοιλότητας λόγω των κινήσεων του διαφράγματος και των πλευρών ακριβώς αντίθετων από τις προηγούμενες. Κατά την εκπνοή το διάφραγμα και οι μεσοπλεύριοι μύες δεν είναι σε σύσπαση. Το γεγονός αυτό επαναφέρει την θωρακική κοιλότητα στο αρχικό της μέγεθος, αυξάνοντας την πίεση του αέρα στους πνεύμονες και ωθώντας τον αέρα προς έξω. Με τη βοήθεια των αναπνευστικών κινήσεων επιτυγχάνεται ο αερισμός των κυψελίδων, η διάχυση O_2 και CO_2 διαμέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης και η τελική μεταφορά των αναπνευστικών αερίων στους ιστούς. Η ρύθμιση της αναπνοής επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των αναπνευστικών κέντρων αλλά και μηχανισμών που προσαρμόζουν την αναπνευστική λειτουργία στις ανάγκες του οργανισμού.

Ο ύπνος είναι μια κατάσταση κατά την οποία γίνεται αποκατάσταση των λειτουργιών του οργανισμού, χαρακτηρίζεται από περιόδους μειωμένου επιπέδου συνείδησης, μειωμένων κινήσεων των σκελετικών μυών και επιβράδυνση του μεταβολισμού. Ο ύπνος χαρακτηρίζεται από δυο διακριτές φάσεις: τη φάση της ταχείας κίνησης των οφθαλμών (φάση REM) και τη φάση ύπνου χωρίς ταχεία κίνηση των οφθαλμών (Non REM-NREM) η οποία υποδιαιρείται σε 4 στάδια. Κατά την έλευση του ύπνου εμφανίζονται διαδοχικά τα στάδια 1 και 2 όπου έχουμε τον ελαφρύ ύπνο, στη συνέχεια τα στάδια 3 και 4 τον βαθύ ύπνο και τέλος πριν την αφύπνιση τη φάση του REM ύπνου.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου παρατηρείται μείωση του κατά λεπτό αερισμού (αναπνεόμενος όγκος X αναπνευστική συχνότητα) και του μυϊκού τόνου⁵⁴. Στους ενήλικες η μείωση του αερισμού οφείλεται σε μείωση του αναπνεόμενου όγκου αέρα ενώ η αναπνευστική συχνότητα παραμένει σταθερή. Μελέτες σε βρέφη, παιδιά και

εφήβους δείχνουν ότι στις ηλικίες αυτές κατά τη διάρκεια του ύπνου μειώνεται τόσο ο αναπνεόμενος όγκος αέρα όσο και η αναπνευστική συχνότητα ²¹. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) μειώνεται και αυξάνεται η αντίσταση των αεραγωγών. Κατά τη διάρκεια της φάσης REM του ύπνου η αναπνοή είναι ασταθής με κυμαινόμενο εύρος αναπνευστικής συχνότητας αλλά και αναπνεόμενου όγκου αέρα και με συχνές κεντρικές άπνοιες. Ο μυϊκός τόνος των μεσοπλευρίων μυών και του ανώτερου αεραγωγού είναι μειωμένος. Στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο η διαταραχή της αναπνοής λαμβάνει χώρα κυρίως κατά τη διάρκεια της REM φάσης, γεγονός που έχει σημασία για τα παιδιά επειδή αυτά έχουν μεγαλύτερη διάρκεια φάσης REM ύπνου.

Ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι 96-100% κατά τη βρεφική και την παιδική ηλικία. Κατά τη διάρκεια του ύπνου υπάρχει σχετική υπερκαπνία σε σχέση με την αφύπνιση. Μια μελέτη σε παιδιά 1-18 ετών έδειξε ότι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στον ύπνο είναι κατά 7mmHg περίπου υψηλότερη απ' ό,τι κατά την εγρήγορση. Ωστόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου οι κεντρικοί χημειούποδοχείς έχουν μειωμένη ευαισθησία τόσο στην υπερκαπνία όσο και στην υποξία.

Γ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

1. Παθοφυσιολογία του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στο Ύπνο

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών /υποπνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ) οφείλεται σε ένα συνδυασμό ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων. Παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν φαρυγγικό αεραγωγό μικρότερης διαμέτρου σε σχέση με φυσιολογικά παιδιά κατά την εγρήγορση ή υπό νάρκωση⁵⁵. Ο αεραγωγός στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι πιο στενός στην «περιοχή της αλληλοεπικάλυψης» στο σημείο δηλαδή που οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις αλληλεπικαλύπτονται με τη γλωσσική αμυγδαλή στα άνω 2/3 του φάρυγγα⁵². Έχει παρατηρηθεί ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν δυσανάλογη αύξηση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών, η οποία όμως δεν φαίνεται να είναι ανάλογη με τη βαρύτητα του συνδρόμου. Η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή- αδενοειδεκτομή βελτιώνει το ΣΑΑΥ στο 85% των παιδιών με υπερτροφία αδενοειδών ή/και αμυγδαλών. Το υπόλοιπο 15% των παιδιών συνεχίζουν να έχουν μικρού βαθμού απόφραξη γεγονός που αποδεικνύει την συμμετοχή κι άλλων παραγόντων στην παθογένεια του ΣΑΑΥ^{56 57}. Η συμβολή των ανατομικών παραγόντων φαίνεται από την αυξημένη συχνότητα ΣΑΑΥ σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες όπως συμβαίνει παιδιά με σύνδρομο Pierre-Robin, Apert, Crouzon, Down καθώς και σε παιδιά με αχονδροπλασία ή πολυσακχαρίδωση⁵⁸⁻⁶¹. Στους ανατομικούς παράγοντες που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ θα μπορούσε να συμπεριληφθεί και η παχυσαρκία. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΑΑΥ κατά 4,5%³⁷. Παράγοντες που πιθανόν συμβάλλουν στην εμφάνιση ΣΑΑΥ στα παχύσαρκα παιδιά περιλαμβάνουν εναπόθεση λίπους και μαλακών ιστών γύρω από το φάρυγγα καταλήγοντας σε περιορισμό του μεγέθους του αεραγωγού, μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και μείωση της οξυγόνωσης. Επιπρόσθετα, μειωμένος όγκος των πνευμόνων μειώνει τη σταθερότητα του αεραγωγού και αυξάνει την τάση σύμπτωσης του κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Τα τοιχώματα του φάρυγγα αποτελούνται από μαλακούς ιστούς και όχι από οστέινο ή χόνδρινο σκελετό όπως ο αεραγωγός της μύτης, του λάρυγγα ή της τραχείας. Κατά

την εισπνοή, η σύσπαση του διαφράγματος δημιουργεί αρνητική πίεση στην περιοχή του φάρυγγα η οποία γίνεται ακόμη αρνητικότερη όταν συνυπάρχει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού και συνεπώς το τοίχωμα του φάρυγγα έχει την τάση να συμπίπτει. Η τάση αυτή για σύμπτωση κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης αντιρροπείται από την αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου. Η συγχρονισμένη σύσπαση των ανεκλήρων φαρυγγικών μυών (γενειογλωσσικού, γενειοϋοειδή, στερνοϋοειδή, στερνο-θυρεοειδή και θυρεοειδή) βοηθά τη διατήρηση του αεραγωγού ανοικτού, αντιρροπεί την δράση των εκπνευστικών μυών και επιτρέπει την ανεμπόδιστη είσοδο αέρα στους πνεύμονες. Όμως όταν η αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού αυξηθεί ή η τάση των μυών που διαστέλλουν τον φαρυγγικό αεραγωγό μειωθεί –όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου –λόγω της αρνητικής εισπνευστικής πίεσης που δημιουργείται προκαλείται μερική (υπόπνοια) ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (άπνοια) ⁶²⁻⁶⁴. Η μερική απόφραξη, ακολουθείται από μείωση του κατά λεπτό αερισμού και έτσι η αντιρρόπηση καθυστερεί. Στα φυσιολογικά παιδιά η αντιρροπιστική αυτή απάντηση μπορεί να περιοριστεί ή να καθυστερήσει μέχρι 3 λεπτά ή και περισσότερο όπως και στους ενήλικες. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν μειωμένη απάντηση στις διαταραχές του εισπνευστικού φορτίου κατά τη διάρκεια του ύπνου γεγονός που εξηγεί και τις παρατεταμένες περιόδους αποφρακτικού υποαερισμού που παρατηρούνται στα παιδιά αυτά. Η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού ελαττώνει τον κυψελιδικό αερισμό και οδηγεί σε υποξία και υπερκαπνία, αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και τελικά αφύπνιση με σκοπό να εξασφαλιστεί και πάλι η βατότητα του αεραγωγού. Ο κύκλος αυτός επαναλαμβάνεται αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας καταλήγοντας σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας και κατακερματισμό του ύπνου ⁶⁵. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι αφύπνισεις αποτελούν προστατευτικά φαινόμενα σε άτομα με ΣΑΑΥ. Το κύριο ερέθισμα για αφύπνιση στο ΣΑΑΥ προέρχεται από μηχανικό ερεθισμό των πνευμόνων και των τασεοϋποδοχέων του θωρακικού τοιχώματος εξαιτίας αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας. Στα παιδιά τα αποφρακτικά φαινόμενα και οι αφύπνισεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της φάσης REM του ύπνου σε αντίθεση με τους ενήλικες στους οποίους τα αντίστοιχα φαινόμενα λαμβάνουν χώρα συνήθως κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου. Τα φυσιολογικά παιδιά έχουν υψηλότερο ουδό αφύπνισης από τους ενήλικες. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν ακόμη υψηλότερο ουδό αφύπνισης ως απάντηση σε

αυξημένο εισπνευστικό φορτίο και υπερκαπνία σε σύγκριση με φυσιολογικά και μάλιστα αυξάνει ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ^{66 67}. Η φάση REM του ύπνου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη και ωρίμανση των μικρών παιδιών και ο υψηλός ουδός αφύπνισης στα παιδιά πιθανά αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό του ύπνου REM⁶⁸. Στα παιδιά είναι σπάνιες οι φλοιώδεις αφυπνίσεις που καταγράφονται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και ακολουθούν επεισόδια απόφραξης. Ωστόσο είναι πιο συχνές οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις που συνοδεύονται από σωματικές κινήσεις και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι υποφλοιώδεις αφυπνίσεις δεν προκαλούν ημερήσια υπνηλία, πιθανά όμως σχετίζονται με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στα παιδιά με ΣΑΑΥ⁶⁸⁻⁷⁰.

Πολύ σημαντικό ρόλο στη ροή αέρα στον ανώτερο αεραγωγό παίζουν και νευρομυϊκοί παράγοντες. Τα παιδιά με ΣΑΑΥ χαρακτηρίζονται από φυσιολογικά ερεθίσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος προς τους κύριους αναπνευστικούς μύες. Ο κεντρικός όμως έλεγχος της νευρομυϊκής λειτουργίας του ανώτερου αεραγωγού μάλλον είναι παθολογικός. Οι μύες του ανώτερου αεραγωγού είναι επικουρικοί και ενεργοποιούνται από ερεθίσματα όπως η υποξία, η υπερκαπνία και η χαμηλή (μικρότερη από την ατμοσφαιρική) πίεση^{71 72}. Όταν η τάση των μυών αυτών απουσιάζει ή είναι ελαττωμένη, ο αεραγωγός είναι επιρρεπής στο να συμπέσουν τα τοιχώματά του, οδηγώντας σε απόφραξη⁷³. Αντίστροφα ενεργοποίηση των μυών του ανώτερου αεραγωγού με υπερκαπνία ή με ηλεκτρικό ερέθισμα, ελαττώνει την τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα^{74 75 76}. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η τάση των τοιχωμάτων του φάρυγγα να συμπέσουν είναι αντιστρόφως ανάλογη με το επίπεδο δραστηριότητας των μυών του ανώτερου αεραγωγού. Η αύξηση του τόνου των μυών αυτών είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο οι ενήλικες αντιρροπούν τις επιδράσεις του στενού ανώτερου αεραγωγού στην εγρήγορση αλλά όχι και κατά τη διάρκεια του ύπνου⁷⁷. Η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός έχει μελετηθεί σε παιδιά με ΣΑΑΥ και σε φυσιολογικά παιδιά. Στην εγρήγορση έχει βρεθεί αυξημένη δραστηριότητα στα παιδιά με ΣΑΑΥ γεγονός που πιθανά ερμηνεύεται με την ύπαρξη αντιρροπιστικού μηχανισμού έναντι του μερικά αποφραγμένου αεραγωγού. Κατά την έλευση του ύπνου η προοδευτική εξασθένηση της δραστηριότητας του γενειογλωσσικού σε όλα τα παιδιά κι ιδιαίτερα σ' αυτά που πάσχουν από ΣΑΑΥ αποτελεί ένδειξη απώλειας των αντισταθμιστικών μηχανισμών. Ο γενειογλωσσικός μυς σε παιδιά με ΣΑΑΥ κατά τη διάρκεια της

φάσης REM του ύπνου παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα γεγονός που επιβεβαιώνει την παρουσία αντιρροπιστικών μηχανισμών ως απάντηση στην αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Ο αεραγωγός παιδιών με καθ' ἑξίν ροχαλητό συμπίπτει πιο δύσκολα από αυτό των ενηλίκων, ενώ παράλληλα τα παιδιά καταφέρνουν να διατηρούν βατό τον ανώτερο αεραγωγό ακόμα κι όταν η πίεση του αέρα είναι μικρότερη από την ατμοσφαιρική^{62 78}. Τα παιδιά εμφανίζουν πιο έντονα νευρικά ερεθίσματα προς τους αναπνευστικούς μύες σε σύγκριση με τους ενήλικες. Έτσι, φυσιολογικά παιδιά πιθανώς μπορούν να αντιρροπούν την τάση του ανώτερου αεραγωγού να συμπέσει, μέσω αύξησης του κεντρικού ερεθίσματος των μυών του ανώτερου αεραγωγού. Με την πάροδο της ηλικίας, η τάση του αεραγωγού να συμπίπτει αυξάνει⁶². Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η δράση των μυών του φάρυγγα παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού στα παιδιά με υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται να είναι παθολογικοί σε παιδιά με ΣΑΑΥ, ωστόσο οι μύες του ανώτερου αεραγωγού μπορούν να ενεργοποιηθούν και από άλλα ερεθίσματα όπως το εξωγενές CO₂^{67 79}. Έτσι τα αντανακλαστικά του ανώτερου αεραγωγού σε παιδιά με ΣΑΑΥ παραμένουν αλλά ελαττωμένα, δίνοντας τους έτσι τη δυνατότητα να αντιρροπούν κατά ένα μέρος την αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού και να αποτρέπουν την πλήρη απόφραξη (άπνοια). Ο μηχανισμός αυτός μερικής αντιρρόπησης σε συνδυασμό με τον παθολογικό μηχανισμό αφύπνισης, εξηγεί το πρότυπο του αποφρακτικού υποαερισμού (παρατεταμένη μερική απόφραξη) που παρατηρείται στα παιδιά.⁷⁹

Συμπερασματικά, στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ εμπλέκεται ένα πλήθος παραγόντων οι οποίοι δρουν στον ανώτερο αεραγωγό συμβάλλοντας στην απόφραξη του.

2. Συμπτωματολογία και κλινικές εκδηλώσεις

Το ΣΑΑΥ στα παιδιά εκδηλώνεται είτε σαν αποφρακτικός υποαερισμός χωρίς πλήρεις άπνοιες είτε ως άπνοιες χωρίς υποαερισμό, είτε συχνότερα ως συνδυασμός άπνοιας και υποαερισμού. Οι κλινικές εκδηλώσεις των παιδιών με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία και για το λόγο αυτό οι Dayyat και συν. πρότειναν

δυο φαινοτύπους αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο οι οποίοι διαφέρουν στα συμπτώματα, στις επιπλοκές και στους προδιαθεσικούς παράγοντες (πίνακας 2). Περιγράφεται ο τύπος I που χαρακτηρίζεται από υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών χωρίς όμως συνύπαρξη παχυσαρκίας και ο τύπος II που περιλαμβάνει την παρουσία παχυσαρκίας ως κύριο προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο χωρίς όμως σημαντικού βαθμού υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών⁸⁰.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο περιλαμβάνουν νυχτερινά συμπτώματα τα οποία προέρχονται κυρίως από περιγραφές των οικείων, ημερήσια συμπτώματα και τέλος απώτερες επιπλοκές που αφορούν στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και στο μεταβολισμό.

α. Νυχτερινά συμπτώματα

Οι νυχτερινές εκδηλώσεις της αποφρακτικής άπνοιας αναγνωρίζονται συνήθως από τους γονείς οι οποίοι αναφέρουν ροχαλητό, εργώδη αναπνοή, ανήσυχο ύπνο και άπνοιες στα πάσχοντα παιδιά⁸¹. Η ταυτόχρονη παρουσία ροχαλητού, αυξημένου έργου αναπνοής και απνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο³². Το ροχαλητό μπορεί να είναι συνεχές όταν υπάρχει υποαερισμός αποφρακτικού τύπου χωρίς πλήρεις άπνοιες ή με διακοπτόμενο όταν υπάρχουν επεισόδια πλήρους άπνοιας οπότε μεσολαβούν διαστήματα πλήρους σιγής που καταλήγουν σε αναστεναγμό. Τόσο η ένταση του ροχαλητού όσο και η συχνότητα δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται για τη διάκριση μεταξύ ΣΑΑΥ και πρωτοπαθούς ροχαλητού.

Το αυξημένο έργο της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου εκδηλώνεται με εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων και παραστερνικής περιοχής, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοξη προς τα έσω κίνηση του θωρακικού κλωβού κατά την εισπνοή. Φυσιολογικά ο θώρακας και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται ταυτόχρονα προς τα έξω κατά την εισπνοή. Αντίθετα σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού η σύσπαση του διαφράγματος είναι έντονη μετακινώντας το κοιλιακό τοίχωμα προς τα έξω, ενώ ο θωρακικός κλωβός κινείται προς τα έσω υπό

την επήρεια της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης. Οι αποφρακτικές διαταραχές στον ύπνο περιλαμβάνουν δυο πρότυπα: αυτό της παρατεινόμενης μερικής απόφραξης κι αυτό της αποφρακτικής άπνοιας. Η παρατεινόμενη μερική απόφραξη συνοδεύεται από παρατεταμένο ροχαλητό, κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις και λιγότερες αφυπνίσεις ενώ η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους απόφραξης, σημαντικού βαθμού περιοδικές διακυμάνσεις στην ενδοθωρακική πίεση, αφυπνίσεις και επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Τα παιδιά με σοβαρού βαθμού αποφρακτικό υποαερισμό είναι δυνατό να εκδηλώσουν όλες τις επιπλοκές του ΣΑΑΥ ακόμη χωρίς να παρατηρούνται αποφρακτικές άπνοιες¹⁷.

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα εφίδρωσης κατά τη διάρκεια του ύπνου πιθανώς ως συνέπεια της εργώδους αναπνοής. Σε ποσοστό 78% παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας με συνοδό ξηροστομία πιθανά εξαιτίας υπερτροφίας της φαρυγγικής και των παρίσθμιων αμυγδαλών. Το ίδιο σύμπτωμα εμφανίζεται σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό σε ποσοστό 73% ενώ στα φυσιολογικά παιδιά το ποσοστό αυτό είναι μόλις 7%⁸². Τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν εξαιρετικά ανήσυχο ύπνο^{23 24 32 83}. Ως ανήσυχος ορίζεται ο ύπνος που περιλαμβάνει παρατεταμένες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις και αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του. Πολύ συχνά τα παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο λαμβάνουν ασυνήθιστες θέσεις ύπνου. Συνήθως κοιμούνται με τον αυχένα σε υπερέκταση, τα κάτω άκρα σε κάμψη με τα γόνατα να ακουμπούν στο θώρακα. Στα παιδιά με ΣΑΑΥ συναντάται αυξημένος επιπολασμός τριγμού οδόντων, εφιαλτών και παραϋπνιών (υπνοβασίες, παραμιλητό)^{84 85}.

β. Ημερήσια συμπτώματα

Οι εκδηλώσεις της αποφρακτικής άπνοιας κατά τη διάρκεια της ημέρας περιλαμβάνουν τη στοματική αναπνοή, την αυξημένη κόπωση και την ημερήσια υπνηλία. Η στοματική αναπνοή απαντάται στο 95% των παιδιών με ΣΑΑΥ και μάλιστα φαίνεται να αποκαθίσταται μετά από αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή³⁰. Η χρόνια φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου που συχνά απαντάται στα παιδιά αυτά

και εκδηλώνεται ως χρόνια ρινική απόφραξη ή χρόνια ρινίτιδα προκαλεί υπερτροφία του λεμφικού ιστού του φάρυγγα με αποτέλεσμα περαιτέρω στοματική αναπνοή^{31 81 86-88}.

Η κούραση και η ημερήσια υπνηλία αποτελούν πιθανόν απότοκο του κατακερματισμένου και ανήσυχου ύπνου των παιδιών αυτών, όπως φαίνεται από τη βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών μετά από χειρουργική θεραπεία με αμυγδαλεκτομή ή αδενοτομή⁸⁹⁻⁹². Η ημερήσια υπνηλία δεν αποτελεί συχνή εκδήλωση στον τύπο I κατά Dayyat και συν., αλλά αντίθετα είναι πολύ συχνή στον τύπο II λόγω συνύπαρξης παχυσαρκίας¹. Στα παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια τύπου I η ημερήσια υπνηλία είναι περισσότερο σπάνια λόγω υψηλότερου ουδού αφύπνισης, λιγότερων επεισοδίων αληθών απνοιών και κατά συνέπεια καλύτερης διατήρησης της αρχιτεκτονικής του ύπνου¹. Αντίθετα τα παιδιά με φαινότυπο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας τύπου II η ημερήσια υπνηλία εμφανίζεται συχνότερα. Ο τύπος αυτός περιλαμβάνει συνήθως υπέρβαρα ή και παχύσαρκα παιδιά τα οποία εμφανίζουν πολλά κοινά συμπτώματα με ενήλικες ασθενείς. Υπάρχουν μελέτες που προσπάθησαν να προσδιορίσουν το βαθμό κατακερματισμού του ύπνου και την υπνηλία σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στο ύπνο. Στις μελέτες αυτές εκτιμήθηκε η τάση για υπνηλία με τη δοκιμασία επέλευσης του ύπνου (multiple sleep latency test) ενώ ο κατακερματισμός του ύπνου ποσοτικοποιήθηκε υπολογίζοντας το σκορ πίεσης στον ύπνο^{93 94}.

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις τύπου I και II αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στα παιδιά¹

Κλινικές εκδηλώσεις τύπου I και II αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στα παιδιά			
Συχνά κοινά συμπτώματα και ευρήματα			
Ροχαλητό			
Δυσκολία στην αναπνοή στον ύπνο			
Ανήσυχος ύπνος με συχνές αφυπνίσεις			
Υπερβολική εφίδρωση			
Εφιάλτες			
Ενούρηση			
Διακοπή της αναπνοής (αναφερόμενη από τους γονείς)			
Στοματική αναπνοή και μειωμένη ροή αέρα από τη μύτη			
Χρόνια ρινική καταρροή			
Συχνές επισκέψεις στον ιατρό για συμπτώματα αναπνευστικού			
Τύπος I	Τύπος II		
Ημερήσια υπνηλία	+		++++
Πρόσληψη βάρους	-		++
Υπερκινητική συμπεριφορά	++++	.	-/+
Κεντρική παχυσαρκία	-/+		+++
Αυξημένο περίμετρο τραχήλου	-/+		+++
Υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών	++++		++
Κατάθλιψη και χαμηλή αυτοεκτίμηση	+		+++
Συστολή και κοινωνική απόσυρση	+		+++
Υπερτροφία αριστερας κοιλίας	++		++++
Αρτηριακή Υπέρταση	+		++++
Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες	+++		-/+
Αντίσταση στην ινσουλίνη	-		++++
Δυσλιπιδαιμία	+		++++
Αυξημένες τιμές CRP	++		++++
Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων	-		++

-:απόν, +:σπάνιο έως ++++ πολύ συχνό

3. Επιπλοκές συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών στον ύπνο

α. Αρνητικές συνέπειες στη σωματική αύξηση

Ανεπαρκής σωματική αύξηση διαπιστώνεται σε ποσοστό 25% των παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στην καθυστέρηση της σωματικής αύξησης περιλαμβάνουν τη δυσφαγία εξαιτίας υπερτροφίας των παρίσθμιων και της φαρυγγικής αμυγδαλής, το αυξημένο έργο της αναπνοής αλλά και τα μειωμένα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης 1

(IGF-1) καθώς και μεταβολές στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης^{95 96}. Ωστόσο μετά από χειρουργική θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας με αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του IGF-1 γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή και ορμονικών μηχανισμών στην περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους^{97 98}.

Πολλές μελέτες που αναφέρονται στην υπνική άπνοια αφορούν παιδιά τα οποία είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα (>50%). Η ημερήσια υπνηλία ως επιπλοκή της υπνικής άπνοιας περιορίζει τη φυσική δραστηριότητα και ενδεχομένως οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη βάρους^{99 100}. Επιπλέον, η νυχτερινή υποξαιμία και η συμπτωματολογία που τη συνοδεύει επάγουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία επίσης προάγει την αύξηση του λιπώδους ιστού. Οι de la Eua και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών σχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος⁹⁹.

β. Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Οι επιπλοκές της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στο καρδιαγγειακό σύστημα έχουν αποδειχθεί στους ενήλικες, ωστόσο αντίστοιχες μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες. Η διαλείπουσα υποξαιμία, η υπερκαπνία, το αυξημένο έργο αναπνοής, λόγω της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης και ο επακόλουθος κατακερματισμός του ύπνου οδηγούν σε μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, διαταραχών της αρτηριακής πίεσης και μεταβολών τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία της καρδιάς^{101 102}. Εφόσον οι διαταραχές αυτές δεν αντιμετωπισθούν εγκαίρως είναι δυνατό να καταλήξουν σε συστηματική και πνευμονική υπέρταση, πνευμονική καρδιά, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία και αθηροσκλήρυνση.

Η παθογένεια των καρδιαγγειακών επιπλοκών της αποφρακτικής άπνοιας δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη πλήρως. Οι μηχανισμοί που πιστεύεται ότι συμμετέχουν στις παραπάνω διεργασίες περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος η οποία μπορεί να εκτιμηθεί στα παιδιά με προσδιορισμό της συγκέντρωσης των κατεχολαμινών και των προϊόντων τους στα ούρα (νορμετανεφρίνη, μετανεφρίνη, βανυλμανδελικό οξύ)^{103 104}. Οι Snow και

συνεργάτες βρήκαν αυξημένες συγκεντρώσεις επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης σε παιδιά με ΣΑΑΥ συγκριτικά με αυτές παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό ¹⁰⁵.

Η διαλείπουσα διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί μέσω αγγειοσύσπασης μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ^{105 106}. Η μελέτη TUCASA που διεξήχθη σε 239 ισπανόφωνα λευκά παιδιά έδειξε ότι η συχνότητα συστολικής και διαστολικής υπέρτασης σχετίζεται με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ¹⁰⁷. Μεταγενέστερη μελέτη των Amin και συν. η οποία σύγκρινε δυο ομάδες παιδιών με αποφρακτική άπνοια και χωρίς χρησιμοποιώντας 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης έδειξε ότι παιδιά με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο έχουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και ταχύτερο καρδιακό ρυθμό σε σχέση με υγιή παιδιά. Στην ίδια μελέτη αποδείχθηκε ότι η συσχέτιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης με την αποφρακτική άπνοια είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία ¹⁰⁸. Άλλωστε σε παιδιά με ΣΑΑΥ έχει βρεθεί αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας, ένδειξη αυξημένου μεταφορτίου που καταλήγει στην ανάπτυξη συστηματικής υπέρτασης στα παιδιά αυτά. Η βαρύτητα της αρτηριακής υπέρτασης η οποία αφορά κυρίως αύξηση της διαστολικής πίεσης συσχετίζεται με τη βαρύτητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αλλά και το δείκτη μάζας σώματος ^{70 109-111}. Στους ενήλικες με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ έχει παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και μείωση του όγκου παλμού στο τέλος κάθε αποφρακτικού επεισοδίου. Η διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού επιδρά στη μηχανική και τη λειτουργικότητα του κοιλιακού μυοκαρδίου. Για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε το BNP (Β νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου-brain natriuretic peptide), το οποίο είναι μια νευροορμόνη η οποία εκκρίνεται από το κοιλιακό μυοκάρδιο. Το BNP βρίσκεται αυξημένο στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, και στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ¹¹²⁻¹¹⁴. Σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο η νυχτερινή μεταβολή των επιπέδων του BNP στο πλάσμα είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της άπνοιας. Τα αυξημένα επίπεδα BNP σε παιδιά με ΣΑΑΥ μειώθηκαν ύστερα από αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή ¹¹⁵
¹¹⁶.

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχει εδώ και χρόνια συνδυαστεί με την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς. Σε μελέτη παιδιών με ΣΑΑΥ και υγιών μαρτύρων διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με ΣΑΑΥ εμφάνιζαν σημεία πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς ^{117 118 119-121}. Τα σημεία αυτά

αποκαταστάθηκαν μετά από χειρουργική θεραπεία με αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή
17 119 121-124

γ. Νευροαναπτυξιακές επιπλοκές

Στη βιβλιογραφία υπάρχει πλήθος μελετών που αφορά τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Παιδιά με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα μαθησιακών δυσκολιών, διαταραχών μνήμης, συνδρόμου υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής, προβλημάτων συμπεριφοράς και συναισθηματικής αστάθειας^{16 22 125-127}. Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων το ΣΑΑΥ προκαλεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές παραμένουν άγνωστοι. Πιθανολογείται ότι ο κατακερματισμός του ύπνου σε συνδυασμό με τη διαλείπουσα υποξία οδηγούν σε μεταβολές του νευροχημικού υποστρώματος του προμετωπιαίου φλοιού με αποτέλεσμα λειτουργικές διαταραχές ακόμη και απώλειες νευρικών κυττάρων¹. Επιπρόσθετα, η κατάσταση χρόνιας φλεγμονής –οξειδωτικού στρες στην οποία βρίσκεται ο οργανισμός των παιδιών αυτών θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί για τη δυσλειτουργία του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές εκδηλώνονται με προβληματική συμπεριφορά, υπερκινητικότητα, ελλειμματική προσοχή και μειωμένη σχολική απόδοση¹²⁶⁻¹²⁸. Σε μελέτη που έγινε πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερο δείκτη ευφυΐας (IQ) και μεγαλύτερη συχνότητα συνδρόμου υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής σε σχέση με παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ¹²⁹. Το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί και με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας. Προβλήματα ημερήσιας υπνηλίας, επιθετικής συμπεριφοράς και υπερκινητικότητας έχουν περιγραφεί από γονείς παιδιών που ροχαλίζουν χωρίς απαραίτητα να συνυπάρχει ΣΑΑΥ^{89 90 130}. Έχει διαπιστωθεί ότι η παραπάνω συμπτωματολογία δεν σχετίζεται με τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών και συναντάται τόσο σε παιδιά με ΣΑΑΥ όσο και σε παιδιά με καθ' ἑξίν ροχαλητό^{91 131}. Πληθώρα μελετών καταδεικνύει την υποχώρηση των γνωσιακών διαταραχών και της συμπεριφοράς μετά από χειρουργική επέμβαση αμυγδαλεκτομής και αδενοτομής^{92 125 132-135}. Ωστόσο δε φαίνεται να συμβαίνει το ίδιο σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά με ΣΑΑΥ. Τα υπέρβαρα παιδιά έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν χαμηλή απόδοση

στην αριθμητική και στην ανάγνωση σε σύγκριση με παιδιά με φυσιολογικό βάρος κατ' επέκταση μειωμένη σχολική επίδοση. Συγκριτικές μελέτες υπέρβαρων παιδιών και παιδιών με φυσιολογικό βάρος όσον αφορά το IQ έδειξαν ότι παιδιά με αυξημένο βάρος έχουν χαμηλότερο IQ και ιδίως αυτά τα οποία αύξησαν το βάρος τους σε μικρό χρονικό διάστημα^{136 137}. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και το ΣΑΑΥ αποτελούν καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και δυνητικά η μεταξύ τους αλληλεπίδραση θα μπορούσε να εξηγήσει αρκετές από τις παραπάνω νευροαναπτυξιακές επιπλοκές.

δ. Μεταβολικές επιπλοκές

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο συνοδεύεται από μια ποικιλία μεταβολικών αλλαγών. Η γνώση ότι η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου είναι ήδη παγιωμένη για τους ενήλικες, ωστόσο οι σχετικές μελέτες στα παιδιά είναι πολύ λιγότερες^{138 139}. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με την παρουσία αυξημένου σπλαχνικού λίπους, αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη, αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου εμφανίζονται πολύ συχνά σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Σε άτομα με αποφρακτική άπνοια έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, μιας ορμόνης που παράγεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, η οποία σχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ανεύρεση υψηλών επιπέδων λεπτίνης πιθανώς συνδέεται και με την παρουσία υψηλότερων ποσών σπλαχνικού λίπους⁹⁹.

Ένας άλλος μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για τις μεταβολικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στην αποφρακτική άπνοια είναι ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια ο οποίος μεσολαβεί στην εμφάνιση βιολογικού και ψυχολογικού στρες. Ο ύπνος κυρίως ο βαθύς, έχει ανασταλτική δράση στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ενώ η διέγερση του άξονα ή η λήψη γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε αφύπνιση ή υπνηλία¹⁴⁰. Η ακολουθία των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου σε άτομα με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο-άπνοια, διαλείπουσα υποξαιμία, υπερκαπνία, συχνές αφυπνίσεις, κατακερματισμός του ύπνου –οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού συστήματος, του άξονα

υποθαλάμιου–υπόφυσης–επινεφριδίων και εμφάνιση στρες ¹⁴⁰. Οι επαναλαμβανόμενες νυχτερινές αφυπνίσεις προκαλούν παλμική έκλυση κορτιζόλης και ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Ωστόσο σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες η κορτιζόλη δεν φαίνεται να έχει διαφορές ανάμεσα σε απνοϊκούς ασθενείς και σε υγιείς.

Σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ο προσδιορισμός των κατεχολαμινών στα ούρα και στο πλάσμα τη νύχτα έδειξε αυξημένες τιμές σε σύγκριση με παχύσαρκους μάρτυρες. Η εκτίμηση της συμπαθητικής δραστηριότητας γίνεται με μικρονευρογραφία, μια μέθοδο η οποία είναι εξαιρετικά δύσκολο να εφαρμοστεί σε παιδιά ¹⁴⁰. Η σχέση μεταξύ της αποφρακτικής άπνοιας και αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ανεξάρτητη από το δείκτη μάζας σώματος και το σωματικό βάρος, ενώ εμφανίζεται αυξημένη ακόμη και σε ήπιες μορφές άπνοιας. Οι de la Eva και συν. σε μια μελέτη που έκαναν σε παχύσαρκα παιδιά που έπασχαν από αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο διαπίστωσαν συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και στα επίπεδα ινσουλίνης ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος ⁹⁹. Επιπρόσθετα, η αποφρακτική άπνοια συνδέεται με μεταβολές στις συγκεντρώσεις των λιπιδίων του αίματος. Οι Αλεξόπουλος και συν. βρήκαν μειωμένες συγκεντρώσεις HDL στον ορό μη παχύσαρκων παιδιών με ΣΑΑΥ και μάλιστα αντιστρόφως ανάλογες με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ-όπως εκτιμήθηκε με βάση το δείκτη απνοϊών-υποπνοϊών ¹⁴¹. Αντίθετα, σε παχύσαρκα παιδιά οι χαμηλές συγκεντρώσεις της HDL αλλά και υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων δεν εξαρτώνται από τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Σε μελέτη των Gozal και συνεργατών οι τιμές των HDL, LDL, μειωμένες και αυξημένες αντίστοιχα ήταν ανεξάρτητες από το σωματικό βάρος και το BMI και εξαρτιόταν από τη βαρύτητα της άπνοιας. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι μετά από αμυγδαλεκτομή ή/ και αδενοτομή οι συγκεντρώσεις των HDL, LDL επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα ¹⁴¹. Η διαταραχή αυτή του λιπιδαιμικού προφίλ σε πάσχοντες από ΣΑΑΥ αποτελεί ακόμη ένα συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην αποφρακτική διαταραχή και το μεταβολικό σύνδρομο.

ε. Νυχτερινή ενούρηση

Η δευτεροπαθής νυχτερινή ενούρηση έχει περιγραφεί τόσο ως επιπλοκή αλλά και ως σύμπτωμα της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες η

επίπτωση της στα παιδιά με ήδη ή μόλις διαγνωσμένη αποφρακτική άπνοια-υπόπνοια ποικίλει από 7-47%¹⁴²⁻¹⁴⁶. Αυξημένη επίπτωση νυχτερινής ενούρησης έχει παρατηρηθεί και σε παιδιά με πρωτοπαθές ροχαλητό σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Όμως και παιδιά με νυχτερινή ενούρηση εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο^{32 143 146 147}.

Οι Brooks και συνεργάτες διαπίστωσαν αυξημένα ποσοστά νυχτερινής ενούρησης σε άτομα με περισσότερα από 1 αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου σε σχέση με άλλα που εμφάνιζαν λιγότερα από ένα αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου, χωρίς όμως εξακριβώσουν στην ίδια μελέτη συσχέτιση της ενούρησης με τη βαρύτητα της άπνοιας¹⁴². Σε μια πρόσφατη μελέτη των Barone και συν. σε 288 υπέρβαρα παιδιά (149 ασθενείς και 139 μάρτυρες) διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους και ενούρησης με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Τα αποτελέσματά τους ανέδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση του αυξημένου σωματικού βάρους και της νυχτερινής ενούρησης με την αποφρακτική άπνοια¹⁴⁸.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της νυχτερινής ενούρησης στην αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο δεν είναι γνωστός. Για τη φύση του φαινομένου έχει προταθεί η υπέρμετρη παραγωγή ούρων κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η αποφρακτική υπνική άπνοια σχετίζεται με αρνητική ενδοθωρακική πίεση, αυξημένη φλεβική επιστροφή, διάταση δεξιού κόλπου και έκκριση κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγει και η συνυπάρχουσα υποξαιμία. Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο προάγει την αποβολή νατρίου από τους νεφρούς αυξάνοντας τον όγκο των ούρων, διαταράσσοντας τα ρυθμιστικά συστήματα της αντιδιουρητικής ορμόνης και της αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που είναι υπεύθυνα για τον όγκο των ούρων. Η αύξηση της αντιδιουρητικής ορμόνης προκαλεί αύξηση του όγκου των ούρων μέχρι και 4 φορές περισσότερο από τη λειτουργική χωρητικότητα της κύστης¹⁵².

Ένας άλλος μηχανισμός πρόκλησης νυχτερινής ενούρησης είναι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης που προκαλείται από το αυξημένο έργο της αναπνοής και μεταδίδεται στην κύστη. Η πίεση της κύστης όπως έχει προσδιοριστεί με κυστεομετρία μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου ως τα 60cmH₂O όταν υπάρχει εργώδης αναπνευστική προσπάθεια σε σχέση με 5cmH₂O που είναι η φυσιολογική της τιμή¹⁵³. Η θεραπεία του ΣΑΑΥ είτε χειρουργική με αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή είτε με ρινικά κορτικοστεροειδή μειώνει τον όγκο των ούρων, την

αποβολή νατρίου και αποκαθιστά τις τιμές ρενίνης και αλδοστερόνης βελτιώνοντας ή εξαλείφοντας τη νυχτερινή ενούρηση^{149 151 154-156}.

Επιπλέον, ο υψηλός ουδός αφύπνισης που παρατηρείται σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, καθιστά δύσκολο τον έλεγχο των αυξημένων συσπάσεων της κύστης κατά τη διάρκεια του ύπνου^{146 157 158}.

4. Διάγνωση της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο

Η διαγνωστική προσέγγιση των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο πραγματοποιείται με τη βοήθεια του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης, του ακτινολογικού ελέγχου και τέλος της πλήρους πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Μια ταχεία και αδρή εκτίμηση των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί με ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση, παλμική οξυμετρία, πολυκαταγραφική μελέτη μεσημβρινού ύπνου και καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι.

α Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η αρχική εκτίμηση ενός παιδιού με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο γίνεται με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού από τους γονείς. Κατά τη λήψη του ιστορικού ο ιατρός λαμβάνει πληροφορίες για την ύπαρξη συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας που σχετίζονται με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο. Επίσης αναζητούνται προδιαθεσικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες που αφορούν στο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό του παιδιού όπως ιστορικό ατοπίας, υποτροπιάζοντα επεισόδια ωτίτιδας, αμυγδαλίτιδας, ρινίτιδας, παθητικό κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού.

Στα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο είναι σημαντικός ο διαχωρισμός σε παιδιά χωρίς διαταραχή της αναπνοής, σε παιδιά με σοβαρού βαθμού διαταραχή και σ' αυτά με ενδιάμεσου βαθμού διαταραχή που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Για τη λήψη πλήρους και λεπτομερούς ιστορικού χρησιμοποιούνται ερωτηματολόγια που εξετάζουν όλες τις απαραίτητες παραμέτρους. Το πρώτο ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό αυτό

είναι των Chervin και συν. με το οποίο συλλέγονται πληροφορίες για διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια της νύχτας και της ημέρας (ροχαλητό, υπνηλία, διαταραχές στη συμπεριφορά) και αποτελεί έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο στη διάγνωση αποφρακτικών διαταραχών ύπνου το οποίο εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου δεν είναι εφικτή ¹⁵⁹.

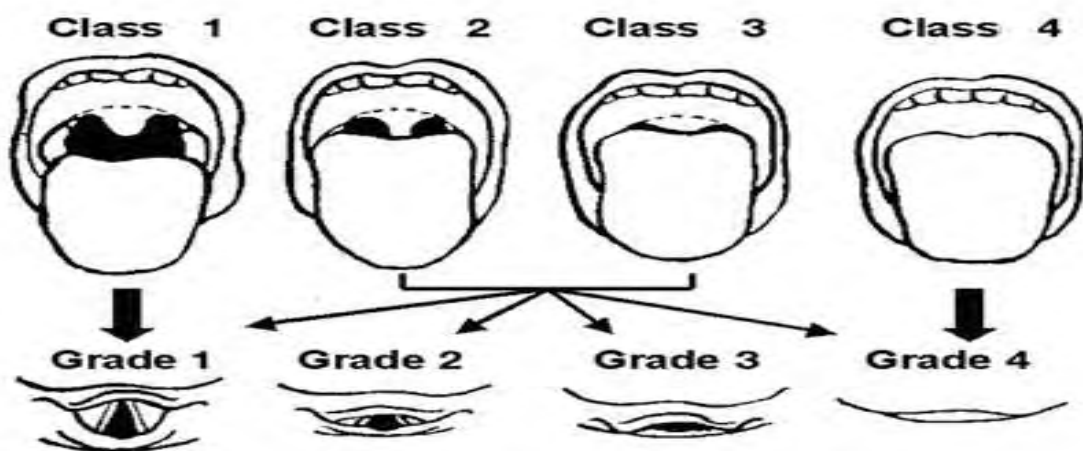
Άλλο συχνά χρησιμοποιούμενο ερωτηματολόγιο είναι αυτό των Brouillette και συν. το οποίο περιέχει ερωτήσεις που αφορούν σε σημεία απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, συνήθειες ύπνου του παιδιού, διαταραχές στην ανάπτυξη, τη μάθηση και τη συμπεριφορά αντιληπτές από τους γονείς και τέλος ατομικό ιστορικό ωτιτίδων, ρινιτίδων, αμυγδαλίτιδων και οικογενειακό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο, αμυγδαλεκτομής, αδενοτομής. Με βάση το ερωτηματολόγιο αυτό δημιουργήθηκε ο δείκτης Brouillette (Brouillette index BI): $OSA\ score = 1,42D + 1,41A + 0,71S - 3,83$ (όπου D: είναι η δυσκολία της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου που παίρνει τιμές από 0=ποτέ, 1=περιστασιακά, 2=συχνά και 3=πάντα, A: η παρουσία απνοιών στον ύπνο με τιμές 0=όχι ή 1=ναι και τέλος S: ροχαλητό). Ο δείκτης δημιουργήθηκε από την ανάγκη να ταξινομηθούν τα παιδιά με πιθανό ΣΑΑΥ ανάλογα με τη βαρύτητα του αλλά και για να μειωθεί ο αριθμός μελετών ύπνου. Δείκτης Brouillette $>3,5$ αποτελεί βέβαιη ένδειξη παρουσίας αποφρακτικής άπνοια, στον ύπνο, δείκτης <-1 απουσία αποφρακτικής διαταραχής, ενώ τιμές μεταξύ -1 και $3,5$ χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης ^{25 160}.

Σημαντική είναι και η αξιολόγηση προβλημάτων υπερκινητικότητας, ελλειμματικής προσοχής και κακής σχολικής επίδοσης. Η αξιολόγηση της ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας γίνεται με σταθμισμένες κλίμακες όπως η κλίμακα Connor. Ο βαθμός ημερήσιας υπνηλίας στους ενήλικες εκτιμάται με την κλίμακα Epworth ενώ βοηθητικά λειτουργούν και τα ημερολόγια ύπνου στα οποία καταγράφονται οι ώρες ύπνου του παιδιού κατά τη διάρκεια της ημέρας ^{161 162}.

Κατά την κλινική εξέταση πρέπει να αναζητηθούν μη ειδικά σημεία υπερτροφίας αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων όπως στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της ημέρας, ρινική απόφραξη καθώς και σημεία χρονιότητας του ΣΑΑΥ όπως αρτηριακή υπέρταση, πνευμονική υπέρταση και στασιμότητα ή ανεπαρκής πρόσληψη βάρους. Έτσι, κατά τη φυσική εξέταση καταγράφονται και αξιολογούνται οι σωματομετρικές παράμετροι του παιδιού, εκτιμάται το μέγεθος των αμυγδαλών, η βατότητα της ρινός, η στοματική αναπνοή και η ένρινη ομιλία ^{163 164}. Ακόμη

διαπιστώνεται η ύπαρξη ή μη θολωτής σκληρής ή επιμηκυμένης μαλθακής υπερώας, μεγάλης γλώσσας και ορθοδοντικών ανωμαλιών (κακή σύγκλειση δοντιών) εξαιτίας υποπλασίας ή οπίσθιας θέσης κάτω γνάθου. Η εκτίμηση των ανωτέρων στοιχείων βατότητας ή απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού γίνεται από ειδικό ωτορινολαρυγγολόγο με επισκόπηση του μεγέθους των αμυγδαλών και βαθμονόμηση τους με τη βοήθεια ορισμένων σταθμισμένων κλιμάκων.

Για την εκτίμηση του μεγέθους του οροφάρυγγα χρησιμοποιούνται σταθμισμένες κλίμακες με πιο συχνά χρησιμοποιούμενη την κλίμακα Mallampati.



Εικόνα 2. Κλίμακα Mallampati. Βαθμός 1: πλήρως ορατές αμυγδαλές, σταφυλή και μαλθακή υπερώα. Βαθμός 2: ορατές σκληρή και μαλθακή υπερώα, άνω πόλος αμυγδαλών και σταφυλή. Βαθμός 3: ορατές σκληρή και μαλθακή υπερώα και βάση σταφυλής. Βαθμός 4: ορατή μόνο η σκληρή υπερώα.

Κατά τη φυσική εξέταση είναι απαραίτητη η προσεκτική εξέταση και αξιολόγηση σημείων από το κυκλοφορικό σύστημα όπως η αυξημένη αρτηριακή πίεση, ο έντονος δεύτερος καρδιακός τόνος σημεία που υποδηλώνουν μεγάλη διάρκεια και βαρύτητα αποφρακτικής διαταραχής.

Κατά τη αδρή νευρολογική εκτίμηση εξετάζονται οι εγκεφαλικές συζυγίες, ο μυϊκός τόνος, η μυϊκή ισχύς και η κινητική ανάπτυξη του παιδιού. Η νευρολογική εκτίμηση είναι σημαντική αφενός γιατί παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις έχουν αυξημένη προδιάθεση για αποφρακτικές διαταραχές στον ύπνο αφετέρου γιατί παιδιά με παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζονται με παρέςεις

κρανιακών νεύρων εμφανίζουν συχνά συμπτώματα τα οποία συγχέονται με αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Το ιστορικό και η φυσική εξέταση όπως δείχνουν οι τελευταίες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρίας Παιδιατρικής δεν βοηθούν στη διάκριση παιδιών με ΣΑΑΥ και παιδιών με πρωτοπαθές ροχαλητό ωστόσο βοηθούν σημαντικά στη διαλογή παιδιών που χρήζουν περαιτέρω έλεγχο για ΣΑΑΥ στο Εργαστήριο Ύπνου

Πίνακας 3. Διάγνωση Αποφρακτικής άπνοιας στα παιδιά ¹³⁷

Συμπτώματα	Φυσική εξέταση
Άπνοια	Υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών
Πνευμονική καρδιά	Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες
Κυάνωση	Στασιμότητα βάρους
Ενούρηση	Παχυσαρκία
Ημερήσια υπνηλία	Παθολογία από το λάρυγγα
Γογγυσμός	
Ευερεθιστότητα	
Νυχτερινές αφυπνίσεις	
Κακή σχολική επίδοση	
Πνευμονική υπέρταση	
Ροχαλητό	
Ασυνήθιστη συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της ημέρας	

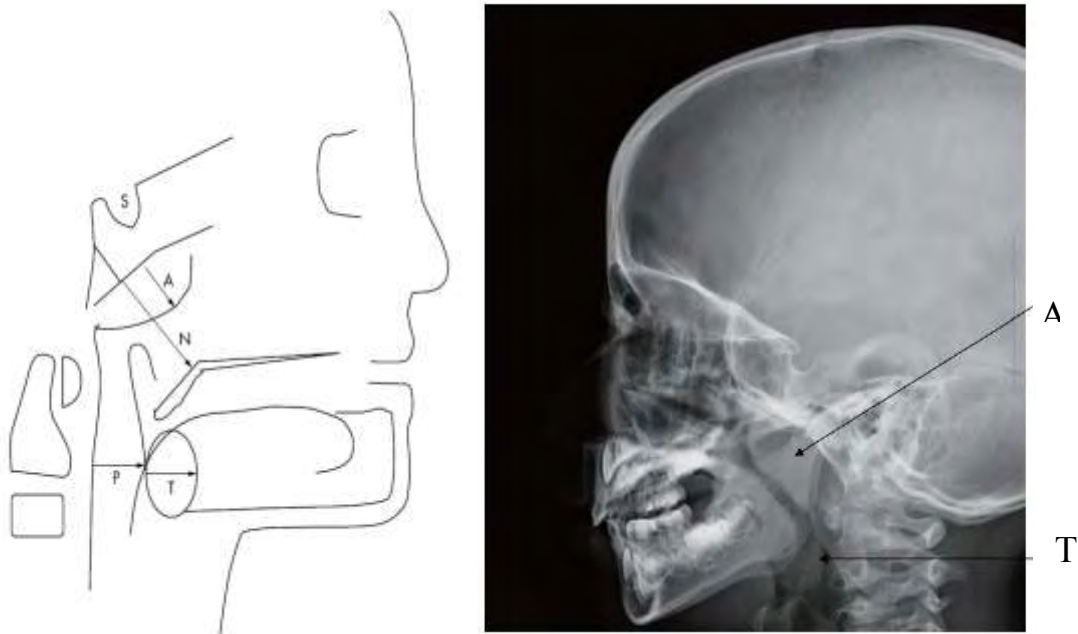
β Εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας

Η ημερήσια υπνηλία αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο για τους ενήλικες. Στα παιδιά ωστόσο δεν αποτελεί προέχον σύμπτωμα. Στους ενήλικες χρησιμοποιούνται κλίμακες εκτίμησης της ημερήσιας υπνηλίας όπως η δοκιμασία χρόνου επέλευσης του ύπνου (Multiple Sleep Latency Test), η Κλίμακα Υπνηλίας Epworth και η δοκιμασία διατήρησης της εγρήγορσης.

Οι κλίμακες αυτές ωστόσο δεν έχουν υποστεί τις απαραίτητες τροποποιήσεις για να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά. Η εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας πραγματοποιείται με τη μέθοδο της κινησιογραφίας κατά την οποία με τη βοήθεια μιας φορητής συσκευής στον καρπό καταγράφεται η φυσική δραστηριότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια ολόκληρου του 24ωρου. Η συσκευή καταγράφει κινήσεις ανά λεπτό και διακρίνει έτσι τον ύπνο από την εγρήγορση ¹⁶⁵. Η μέθοδος της κινησιογραφίας είναι αρκετά εύχρηστη αλλά δεν μπορεί να εκτιμήσει με ακρίβεια τον κατακερματισμό του ύπνου ¹⁶⁶.

γ. Απεικονιστικές μέθοδοι

Εκτός από τη φυσική εξέταση ένας άλλος τρόπος εκτίμησης του μεγέθους του αεραγωγού αποτελεί η απεικόνιση του με απλή ακτινογραφία. Η λήψη πραγματοποιείται σε πλάγια θέση με την κεφαλή σε έκταση. Με τη μελέτη της πλάγιας ακτινογραφίας εκτιμάται το μέγεθος των αδενοειδών σε σχέση με το μέγεθος του ανώτερου αεραγωγού. Οι δείκτες που υπολογίζονται από την ακτινογραφία είναι ο αδενοειδο/ρινοφαρυγγικός δείκτης (A/N) και ο αμυγδαλο/φαρυγγικός δείκτης. Ο αδενοειδο/ρινοφαρυγγικός δείκτης είναι κλινικά χρήσιμος για την εκτίμηση της βατότητας του αεραγωγού, φαίνεται όμως να σχετίζεται κυρίως με τον αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης καθώς και με τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων και όχι με τον αριθμό αυτών ¹⁶⁷. Ο αμυγδαλο/φαρυγγικός δείκτης (T/P) παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία χρησιμοποιείται ως μέτρο υπερτροφίας των αμυγδαλών και φαίνεται να υπερτερεί της απλής επισκόπησης του στοματοφάρυγγα σε παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ¹⁶⁸. Το μέγεθος ωστόσο των αμυγδαλών δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με ακρίβεια από την πλάγια ακτινογραφία φάρυγγα γιατί διακρίνεται μόνο ο άνω πόλος τους και όχι ολόκληρο το μέγεθος τους ¹⁶⁹ (εικόνα 3). Η αξονική τομογραφία αλλά και η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται σπάνια για την εκτίμηση του ανώτερου αεραγωγού σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο. Με όλες τις μεθόδους απεικόνισης έχει διαπιστωθεί ότι παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο έχουν μικρότερο εύρος αεραγωγού σε σχέση με το φυσιολογικό ¹⁶².



Εικόνα 3. Αριστερά φαίνεται σχηματική απεικόνιση των μετρήσεων μιας πλάγιας ακτινογραφίας ρινοφάρυγγα. Α. αδενοειδείς, Ν ρινοφάρυγγική διάμετρος, Ρ φάρυγγική διάμετρος S τούρκικο εφίππιο, Τ αμυγδαλή. Δεξιά όπως απεικονίζονται τα ίδια ανατομικά στοιχεία στην πλάγια ακτινογραφία ρινοφάρυγγα

δ Άλλα διαγνωστικά μέσα

ι. Ηχογράφηση και βιντεοσκόπηση

Σε περιπτώσεις που η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου δεν είναι διαθέσιμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ηχογράφηση και η βιντεοσκόπηση του παιδιού κατά τον ύπνο στο σπίτι. Με την ηχογράφηση ανιχνεύεται η παρουσία ροχαλητού στον ύπνο χωρίς όμως να διαπιστώνονται αποφρακτικές διαταραχές στον ύπνο, ενώ με τη βιντεοσκόπηση εκτιμάται η συμπεριφορά του παιδιού στον ύπνο ώστε να είναι δυνατή η διάγνωση παραϋπνίων στα παιδιά αυτά. Και οι δυο μέθοδοι έχουν μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία και μπορούν να αποκλείσουν την ύπαρξη αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο ένα θετικό όμως αποτέλεσμα στην ηχογράφηση ή στην βιντεοσκόπηση χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Συνεπώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαλογή παιδιών που χρήζουν πολυκαταγραφικής μελέτης

170-172

ii. Σφυγμική οξυμετρία

Η σφυγμική οξυμετρία έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση ΣΑΑΥ σε ενήλικες ¹⁷³ ¹⁷⁴. Είναι αρκετά εύχρηστη μέθοδος και σε άτομα με μικρή πιθανότητα συνδρόμου αποφρακτικών απνοιων στον ύπνο από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση η αρνητική σφυγμική οξυμετρία το αποκλείει με ασφάλεια ¹⁷⁵. Αντίθετα σε ενήλικες με μεγάλη πιθανότητα για ΣΑΑΥ όπως προκύπτει από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση η σφυγμική οξυμετρία επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Οι Brouillette και συν. συνέκριναν τη σφυγμική οξυμετρία με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε θετική προγνωστική αξία της μεθόδου 97% ενώ αρνητική 53% ¹⁷⁶. Σε φυσιολογικά παιδιά έχει παρατηρηθεί ότι οι τιμές SpO₂ σπάνια είναι μικρότερες του 90%. Με βάση τις μελέτες αυτές έχουν προσδιοριστεί οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το SpO₂. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται στη διαλογή παιδιών που χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση με πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ¹⁷⁷.

iii. Πολυκαταγραφική μελέτη σύντομου μεσημβρινού ύπνου

Η πολυκαταγραφική μελέτη του σύντομου μεσημβρινού ύπνου αποτελεί πιο πρακτική και πιο οικονομική μέθοδο εκτίμησης των διαταραχών στον ύπνο σε σχέση με την πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη διότι δεν απαιτεί διανυκτέρευση του παιδιού, των συνοδών, τεχνικών και ιατρών στο εργαστήριο ύπνου.

Ωστόσο παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα γιατί ο μεσημβρινός ύπνος δεν αποτελεί σταθερή καθημερινή συνήθεια όλων των παιδιών και επειδή είναι μικρής διάρκειας και κυρίως της REM φάσης δεν είναι επαρκής για την εκτίμηση διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο ¹⁷⁸ ¹⁷⁹. Η σύγκριση μεταξύ πλήρους πολυκαταγραφικής μελέτης και μελέτης μεσημβρινού ύπνου σε εργασίες που έλαβαν χώρα στο ίδιο εργαστήριο έδειξε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι 70% και 80% περίπου αντίστοιχα ¹⁸⁰ ¹⁸¹. Μια παθολογική μελέτη σύντομου μεσημβρινού ύπνου έχει μεγάλη θετική προγνωστική αξία για ΣΑΑΥ, μια φυσιολογική ωστόσο πρέπει να επιβεβαιώνεται με πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ²⁵.

iv. Καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι

Η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι εφαρμόζεται κυρίως στους ενήλικες και περιλαμβάνει καταγραφή αναπνευστικών κινήσεων, ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα, σφυγμική οξυμετρία και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σε μελέτες που έγιναν σε παιδιά αποδείχτηκε αρκετά ακριβής μέθοδος σε σύγκριση με την πολυκαταγραφική μελέτη σε εργαστήριο ύπνου. Στις μελέτες αυτές ωστόσο χρησιμοποιήθηκαν μηχανήματα καρδιοαναπνευστικής παρακολούθησης πολύ πιο εξελιγμένα από αυτά που διατίθενται στην αγορά τα οποία δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν εύκολα στην καθημερινή κλινική πράξη^{182 183}. Σε μελέτη των Zucconi και συν. επισημάνθηκε ότι η καρδιοαναπνευστική μελέτη στο σπίτι υπερεκτιμά τις κεντρικές άπνοιες υποτιμώντας τον αριθμό των αποφρακτικών επεισοδίων¹⁸⁴.

v. Πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε εργαστήριο ύπνου

Η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο. Η πολυκαταγραφική μελέτη περιλαμβάνει την καταγραφή και εκτίμηση τόσο του ύπνου όσο και της αναπνοής. Η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί σε παιδιά όλων των ηλικιών σε κατάλληλα εξοπλισμένα εργαστήρια ύπνου. Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται ποσοτικοποίηση των μεταβολών του αερισμού και του ύπνου που σχετίζονται με διαταραχές της αναπνοής. Στην πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη με βάση τις τελευταίες οδηγίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου, γίνεται σταδιοποίηση του ύπνου με τη συνδυασμένη ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, ηλεκτροοφθαλμογραφήματος, υπογενειδίου ηλεκτρομυογραφήματος και ηλεκτρομυογραφήματος της κνήμης¹⁸⁵. Μια πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα : χρησιμοποιούνται οι απαγωγές F4-M1,C4-M1 και O2-M1 και επιπλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν F3-M2,C4-M1,O2-M2¹⁸.
2. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα : χρησιμοποιούνται δυο ηλεκτρόδια τοποθετημένα ένα εκατοστό πάνω από το δεξιό έξω κανθό και ένα εκατοστό κάτω από τον αριστερό έξω κανθό αντίστοιχα.

3. Ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου περιοχής: με δυο ηλεκτρόδια τοποθετημένα στη μέση γραμμή ένα εκατοστό πάνω από το κάτω χείλος της κάτω γνάθου και δυο εκατοστά εκατέρωθεν της μέσης γραμμής.
4. Ρινική και στοματική ροή αέρα : με στοματορρινικό θερμίστορα, μετατροπέα ρινικής πίεσης ή πνευμοταχογράφο ή επαγωγικού πληθυσμογράφου.
5. Τελοεκπνευστικό CO₂ (PETCO₂) ή διαδερμικό CO₂ (PtCO₂)
6. Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με σφυγμική οξυμετρία
7. Ηλεκτροκαρδιογράφημα: με τοποθέτηση ηλεκτροδίων στο θώρακα
8. Καταγραφή αναπνευστικών κινήσεων: με τη μέθοδο της αναπνευστικής επαγωγικής πληθυσμογραφίας
9. Θέση σώματος με τη βοήθεια αισθητήρα και άμεση παρατήρηση
10. Καταγραφή ροχαλητού ή δονήσεων (συχνότητα και / ή ένταση)
11. Ηλεκτρομυογράφημα κάτω άκρων : με τη βοήθεια ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στον αριστερό και στο δεξιό πρόσθιο κνημιαίο μυ.
12. Οπτικο / ακουστική καταγραφή με υπέρυθρη ακτινοβολία ή χαμηλό φωτισμό. Η οποία παρέχει πληροφορίες στον ειδικό ιατρό που κάνει την ανάλυση της μελέτης για τη συμπεριφορά του παιδιού κατά τον ύπνο, το ροχαλητό, τις θέσεις του ύπνου που συνδέονται με επεισόδια απνοιών και βοηθά στη διάκριση ύπνου εγρήγορσης καθώς και στην αξιολόγηση των αμφίβολων επεισοδίων.

Ανάλυση πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Η σταδιοποίηση του ύπνου πραγματοποιείται με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε συνδυασμό με το ηλεκτροφθαλμογράφημα και το ηλεκτρομυογράφημα. Κατά την ανάλυση μιας πολυκαταγραφικής μελέτης ο ειδικός ιατρός πρέπει να κάνει διάκριση μεταξύ REM και non-REM ύπνου γιατί τα περισσότερα αποφρακτικά επεισόδια συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του REM ύπνου.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα χρησιμεύει στην ανίχνευση αλλοιώσεων του ρυθμού και της καρδιακής συχνότητας ως αποτέλεσμα διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας. Το ηλεκτρομυογράφημα της υπογενειδίου περιοχής δίνει πληροφορίες για τις αλλαγές των σταδίων του ύπνου και για τις αφυπνίσεις κατά το REM ύπνο. Το ηλεκτρομυογράφημα των κάτω άκρων καταγράφει μεταβολές του μυϊκού τόνου

και κινητικότητας των κάτω άκρων κατά τις αφυπνίσεις. Γι αυτό το σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ανιχνευτές κίνησης.

Η ροή αέρα από τη μύτη και το στόμα σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας της Ιατρικής του Ύπνου γίνεται με τη βοήθεια στοματικού-ρινικού θερμίστορα, μιας θερμοαντίστασης που καταγράφει διαφορές θερμοκρασίας μεταξύ εισπνεόμενου και εκπνεόμενου αέρα. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο προσδιορίζεται με τη βοήθεια σφυγμικής οξυμετρίας με την οποία ανιχνεύονται εύκολα επεισόδια αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης, ωστόσο η μέθοδος επηρεάζεται από την κίνηση, την ιστική αιμάτωση, την παρουσία παθολογικών μορφών αιμοσφαιρίνης και τέλος από τη θέση του αισθητήρα ¹³. Οι τιμές που λαμβάνονται με τη σφυγμική οξυμετρία έχει βρεθεί ότι συμβαδίζουν με τις μετρούμενες τιμές της μερικής πίεσης του οξυγόνου από αρτηριακή γραμμή στο 70% των περιπτώσεων ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Ο χρόνος της μέσης τιμής κορεσμού της αιμοσφαιρίνης για την επιτυχημένη καταγραφή σύντομων επεισοδίων αποκορεσμού έχει ορισθεί από την Αμερικάνικη Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου στα <3 δευτερόλεπτα ¹³. Για την αποφυγή λανθασμένων αποτελεσμάτων προτείνεται η καταγραφή των μετρήσεων του οξυμέτρου να γίνεται σε ξεχωριστό κανάλι κοντά στο ΗΚΓ για να διακρίνονται οι ψευδείς αποκορεσμοί ¹³.

Η εκτίμηση του κυψελιδικού αερισμού επιτυγχάνεται με τον προσδιορισμό του CO₂ στη μύτη ή το στόμα κατά τη διάρκεια του τελευταίου πέμπτου της εκπνοής (τελοεκπνευστικού CO₂ (PETCO₂)). Δείγμα εκπνεόμενου αέρα συλλέγεται μέσω καπνομέτρου και τα επίπεδα CO₂ υπολογίζονται με το φασματοσκόπιο μάζας-υπερύθρων. Η συλλογή του εκπνεόμενου αέρα γίνεται με τη βοήθεια προσωπίδας ή ρινικού καθετήρα ωστόσο, επειδή η τοποθέτησή του είναι ιδιαίτερα δύσκολη στα παιδιά σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο προσδιορισμός του διαδερμικού CO₂. Η μέτρηση του διαδερμικού CO₂ έχει αναγνωριστεί ως εναλλακτικό μέτρο αναγνώρισης απονοϊκών επεισοδίων, δεν θεωρείται όμως αξιόπιστος δείκτης μεταβολών του κυψελιδικού αερισμού.

Οι αναπνευστικές κινήσεις καταγράφονται τόσο με ποιοτικές όσο και ποσοτικές μεθόδους. Στις ποιοτικές μεθόδους ανήκει η καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων με τοποθέτηση ελαστικών ζωνών γύρω από το θώρακα και την κοιλιά, η χρήση μαγνητομέτρων, το ηλεκτρομυογράφημα του διαφράγματος και των μεσοπλευρίων μυών και η πνευμογραφία αντίστασης. Από τις μεθόδους αυτές η πιο

συχνά χρησιμοποιούμενη είναι η καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων του θώρακα και της κοιλίας με τη βοήθεια ελαστικών ζωνών οι οποίες εφαρμόζονται στο θώρακα και την κοιλιά και με τη βοήθεια πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων καταγράφουν τις αναπνευστικές κινήσεις του παιδιού κατά τη διάρκεια του ύπνου^{162 189}. Με τον τρόπο αυτό διακρίνεται η φυσιολογική, ελαττωμένη (κεντρικός υποαερισμός) ή αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (ΣΑΑΥ) αλλά και η παράδοξη αναπνοή. Η παράδοξη αναπνοή στα βρέφη και κυρίως στα πρόωρα μπορεί να παρατηρείται φυσιολογικά λόγω υποτονίας των μεσοπλευρίων μυών στον ύπνο REM η οποία οδηγεί στην κίνηση του θωρακικού τοιχώματος προς τα έξω κατά την εισπνοή. Στα μεγαλύτερα παιδιά όμως η παράδοξη αναπνοή αποτελεί δείκτη αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού. Από την ανάλυση των προαναφερόμενων παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης αναγνωρίζονται τα παρακάτω ευρήματα σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο.

Ευρήματα από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Κατά την πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αναγνωρίζονται και καταγράφονται τα παρακάτω φαινόμενα :

Η αποφρακτική άπνοια (obstructive apnea) : χαρακτηρίζεται από απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Στην πολυκαταγραφική μελέτη καταγράφεται σαν μείωση του κύματος που αντιστοιχεί στη ροή αέρα κατά 90%, με διάρκεια τουλάχιστον δυο αναπνευστικών κύκλων.

Η αποφρακτική υπόπνοια (obstructive hypopnea) : χαρακτηρίζεται από ελάττωση της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα κατά τουλάχιστον 50% με ταυτόχρονη παρουσία αναπνευστικών κινήσεων του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος και πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ίση ή περισσότερο 3% ή αφύπνιση.

Η κεντρική άπνοια (central apnea) : χαρακτηρίζεται από απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη απουσία οποιασδήποτε αναπνευστικής προσπάθειας. Στα βρέφη και στα παιδιά, οι κεντρικές άπνοιες είναι συχνές, ιδιαίτερα κατά τη φάση REM του ύπνου^{190 191}. Οι κεντρικές άπνοιες θεωρούνται σημαντικές όταν έχουν διάρκεια τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα ή ίση με δυο αναπνευστικούς κύκλους και καταλήγουν σε αφύπνιση, έγερση ή αποκορεσμό $\geq 3\%$ ¹³.

Η κεντρική υπόπνοια (central hypopnea): χαρακτηρίζεται από μείωση τουλάχιστον 50% της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με ταυτόχρονη ελάττωση της αναπνευστικής προσπάθειας κατά 50%.

Η μικτή άπνοια (mixed apnea): αποτελεί συνδυασμό κεντρικής και αποφρακτικής άπνοιας. Χαρακτηρίζεται από απουσία εισπνευστικής προσπάθειας στην αρχή του επεισοδίου και ανάκτηση αυτής λίγο πριν το τέλος του επεισοδίου με συνοδό απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού.

Αφύπνιση (arousal): η αφύπνιση χαρακτηρίζεται από μεταβολή της συχνότητας του ΗΕΓ η οποία διαρκεί τουλάχιστον τρία δευτερόλεπτα μετά από 10 δευτερόλεπτα σταθερού ύπνου και συνδέεται με αναπνευστικά συμβάντα.

Αφύπνιση σχετιζόμενη με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (respiratory effort-related arousal (RERA)): συνοδεύεται από αύξηση του τελοεκπνευστικού CO₂ ροχαλητό ή θορυβώδη αναπνοή, διαρκεί τουλάχιστον δυο αναπνευστικούς κύκλους αλλά η μείωση της ρινικής ροής είναι μικρότερη από 50%. Η διάρκεια του υποαερισμού υπολογίζεται από το συνολικό χρόνο ύπνου κατά τον οποίο η τιμή του CO₂ (PETCO₂ ή PtcCO₂) είναι μεγαλύτερη από 50mmHg και θεωρείται σημαντική όταν καταλαμβάνει >25% αυτού.

Δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

Η ανάγκη ποσοτικοποίησης των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης οδήγησε στη διαμόρφωση και χρήση των παρακάτω δεικτών :

Ο δείκτης απνοιών (Apnea Index (AI)) : που ισούται με τον αριθμό των αποφρακτικών, κεντρικών και μικτών απνοιών ανά ώρα ύπνου.

Ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών (obstructive Apnea Index (OAI)) : που ισούται με τον αριθμό των αποφρακτικών και μικτών απνοιών προς το συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά επί 60.

Ο δείκτης υποπνοιών (Hypopnea Index (HI)) : που υπολογίζεται από τον αριθμό υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Ο δείκτης απνοιών / υποπνοιών (Apnea-Hypopnea Index (AHI)) : που αντιστοιχεί στο άθροισμα των AI και AHI.

Ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών / υποπνοιών (Obstructive Apnea-Hypopnea Index OAHl) : που ισούται με τον αριθμό των αποφρακτικών και μικτών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

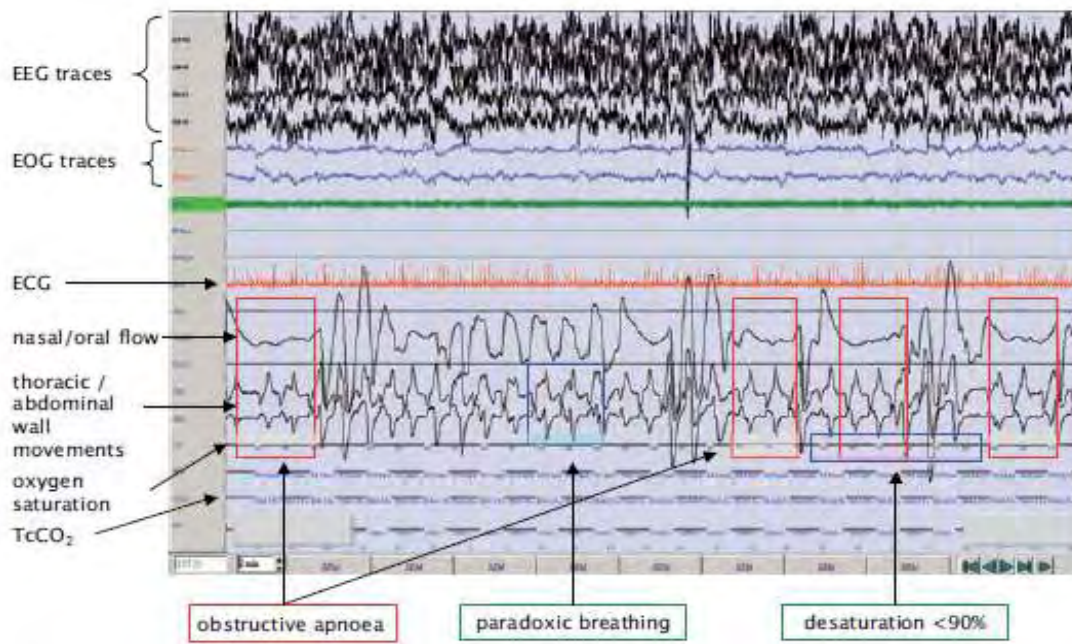
Ο δείκτης αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης (Oxygen Desaturation Index (ODI)) : που υπολογίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ανά ώρα ύπνου. Ως επεισόδιο αποκορεσμού χαρακτηρίζεται κάθε επεισόδιο πτώσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ίσης ή μεγαλύτερης από 3%. Εκτός από το δείκτη αποκορεσμού υπολογίζεται και ο συνολικός χρόνος κατά τον οποίο ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερος του 95%, 90% ή 85%.

Φυσιολογικές τιμές των δεικτών της πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

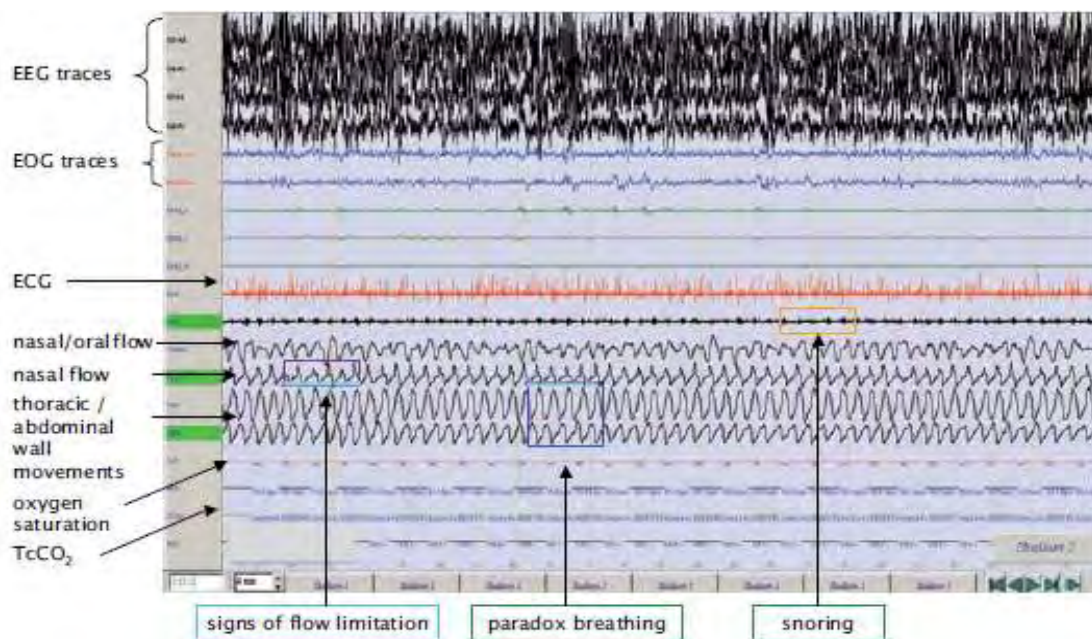
Οι φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου σε παιδιά έχουν προκύψει ύστερα από μελέτες που έγιναν σε περισσότερα από 700 άτομα. Ωστόσο, επειδή στις διάφορες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές τεχνικές και δόθηκαν διαφορετικοί ορισμοί για την άπνοια και την υπόπνοια τα δεδομένα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι της Αμερικάνικης Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου και ο ειδικός ιατρός που ερμηνεύει την πολυκαταγραφική μελέτη στο εργαστήριο θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τα στοιχεία και τις μεθοδολογίες αυτές^{164 192-195}. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης όπως έχουν διαμορφωθεί από τις αντίστοιχες μελέτες, ενώ στις εικόνες που ακολουθούν φαίνεται η απεικόνιση των συμβαμάτων κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Πίνακας 4. Φυσιολογικές τιμές πολυκαταγραφικής μελέτης σε παιδιά

	Marcus & Witmans	Uliel	Traeger	Montgomery -Downs	Verhulst
Αρ. Ασθενών	45	70	66	542	60
Εύρος ηλικίας, έτη	1.1-17.4	1-15	2.5-9.4	3.2-8.6 3-5,n=173 ≥6,n=369	6-16
Δείκτης υποπνοιών (HI,επεισόδια/ώρα)	0.1±0.1	0	0.3 ±0.5	0.03± 0.07 0.1±0.18	
Δείκτης απνοιών AI ,επεισόδια/ώρα	0.1±0.5			0.86 ±0.75 0.5 ±0.52	
Αποφρακτικός δείκτης απνοιών OAI,επεισόδια / ώρα		0.02/0.1	0.1 ±0.03	0.03 ±0.1 0.05 ±0.11	0.06 ±0.16
Δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI, επεισόδια / ώρα)	0.2±0.6		0.4 ±0.6	0.9 ±0.78 0.68 ±0.75	1.98 1.39
Αποφρακτικός δείκτης απνοιών-υποπνοιών (OAHl, επεισόδια/ ώρα)				0.08 ±0.16 0.14 ±0.22	0.08 0.17
Ποσοστό χρόνου ύπνου με (%TST) SpO ₂ >95%				99.6 ±0.95	
SpO ₂ nadir,%	96±2	94.6±2.2	92 ±3	92.7±4.5 92.6 ±3.6	91.8 ±2.7
Δείκτης αποκορεσμού (ODI ,επεισόδια/ώρα)	0.3±0.7			0.29±0.35 0.47 ±0.96	0.8 ±0.9
Δείκτης αφυπνίσεων (επεισόδια /ώρα)			8.8 ±3.8	9.3± 4.8	6.1 ±1.8

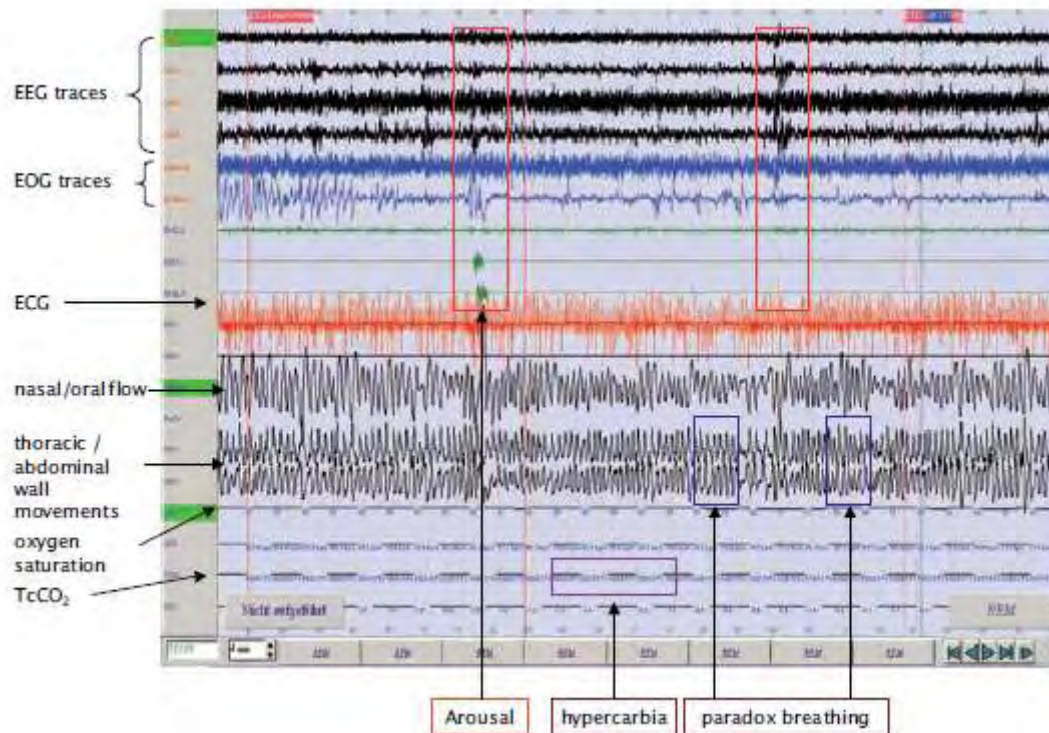


Εικόνα 4. Πολυκαταγραφική μελέτη παιδιού με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο με συχνά επεισόδια αποκορεσμού και αποφρακτικών απνοιών. Στην εικόνα απεικονίζονται τέσσερα επεισόδια αποφρακτικών απνοιών με απουσία ροής από τη μύτη ή το στόμα, η οποία ανιχνεύεται με τη βοήθεια θερμίστορα αλλά με παρουσία αναπνευστικών κινήσεων του θώρακα και της κοιλιάς. Ανάμεσα στα επεισόδια της αποφρακτικής άπνοιας υπάρχει παράδοξη αναπνοή με τις κινήσεις του θωρακικού τοιχώματος να βρίσκονται σε ασυμφωνία με τις κινήσεις του κοιλιακού τοιχώματος. Με το μωβ τετράγωνο απεικονίζεται μια περιοχή μεγάλης διάρκειας αποκορεσμού. Εικόνα από τη βιβλιογραφική παραπομπή 196



Εικόνα 5. Πολυκαταγραφική μελέτη παιδιού με πρωτοπαθές ροχαλιτό. Υπάρχει παράδοξη αναπνοή ως ένδειξη αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας εξαιτίας

απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Είναι εύκολα διακριτή η μείωση της ροής από τη μύτη. Το ροχαλητό εμφανίζεται συγχρόνως με την αναπνοή ενώ δεν υπάρχει αποκορεσμός. Εικόνα από τη βιβλιογραφική παραπομπή 196



Εικόνα 6. Πολυκαταγραφική μελέτη παιδιού με σύνδρομο αντίστασης του αεραγωγού με συχνές αφυπνίσεις. Παρατηρείται συνεχής παράδοση αναπνοή και χαμηλοί κορεσμοί οξυγόνου μεταξύ 76-88%. Παρατηρείται αύξηση του διαδερμικού διοξειδίου του άνθρακα με τιμές μεταξύ 6,2-6,3kPa. Σημειώνονται δυο αφυπνίσεις. Εικόνα από τη βιβλιογραφική παραπομπή 196

5.Θεραπεία της Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

Η θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο αποσκοπεί σε υποχώρηση των συμπτωμάτων, πρόληψη ή και αποκατάσταση κλινικών εκδηλώσεων των επιπλοκών. Απόλυτη ένδειξη θεραπείας έχουν τα παιδιά με δείκτη αποφρακτικών απνοιών μεγαλύτερο των 5 επεισοδίων / ώρα χωρίς όμως να αποκλείεται και η θεραπευτική αντιμετώπιση παιδιών με μικρότερο δείκτη^{196 197}.

α. Αδενοτομή-Αμυγδαλεκτομή

Είναι γνωστό ότι σε παιδιά με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο η χειρουργική αφαίρεση των υπερτροφικών αμυγδαλών ή και των αδενοειδών εκβλαστήσεων αποτελεί θεραπεία εκλογής. Η μεμονωμένη αφαίρεση των αμυγδαλών ή των αδενοειδών αποδεικνύεται λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη συνδυασμένη αφαίρεση τους η οποία φαίνεται να ανακουφίζει το 93-97% των συμπτωμάτων και θεραπεύει το 80% των παιδιών^{82 197 198}. Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης εξαρτάται από τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας και από τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου όπως δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας μεγαλύτερο από 19 επεισόδια / ώρα, παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό αποφρακτικών διαταραχών αναπνοής στον ύπνο. Τα παιδιά αυτά ακόμη και μετά τη χειρουργική θεραπεία έχουν παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη, με ηπιότερα όμως ευρήματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο οφείλεται στο σχετικό μέγεθος και τη δομή των συστατικών μερών του ανώτερου αεραγωγού κι όχι στο απόλυτο μέγεθος του αμυγδαλικού ή του αδενοειδικού ιστού. Η χειρουργική αφαίρεση αμυγδαλών και αδενοειδών συνοδεύεται από επιπλοκές που σχετίζονται με την αναισθησία, αιμορραγία, απόφραξη, του αεραγωγού, στένωση του ρινοφάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, ναυτία, εμετούς, μετεγχειρητικό άλγος και φλεγμονή, πτωχή πρόσληψη τροφής, αφυδάτωση, πυρετό, υπνηλία και αναπνευστικές διαταραχές. Η θνησιμότητα από την επέμβαση είναι 1/4000 έως 1/27000^{197 199-204}.

Οι παράγοντες κινδύνου για μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές στα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο που υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή και αδενοτομή περιλαμβάνουν: ηλικία <3 ετών, βαριάς μορφής σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο σύμφωνα με τη μελέτη ύπνου, καρδιακές επιπλοκές (δεξιά κοιλιακή υπερτροφία), ατελής σωματική αύξηση, παχυσαρκία, προωρότητα, πρόσφατη λοίμωξη αναπνευστικού, κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, νευρομυϊκές διαταραχές, ιστορικό τραυματισμού του ανώτερου αεραγωγού, συνοδές πλαστικές επεμβάσεις (π.χ. σταφυλο-υπερώιο-φαρυγγοπλαστική)²⁰². Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου χρήζουν νοσηλείας μετά το χειρουργείο με παρακολούθηση των ζωτικών σημείων για έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών²⁰⁵.

β. Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις

Σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, η αμυγδαλεκτομή και η αδενοτομή συνδυάζεται με διορθωτικές επεμβάσεις των ανωμαλιών αυτών. Συνήθως πρόκειται για πλαστικές της σταφυλής, της επιγλωττίδας, του φάρυγγα, της υπερώας, της γλώσσας και του διαφράγματος, κογχεκτομή και μετατόπιση προς τα εμπρός της κάτω γνάθου.

Παιδιά με εγκεφαλική δυσλειτουργία και υποτονία μυών του ανώτερου αεραγωγού, παιδιά με σύνδρομο Down ή με ευμεγέθη μαλακή υπερώα και μεγάλου μήκους σταφυλή είναι δυνατό να ωφεληθούν από σταφυλο-υπερώιο-φαρυγγοπλαστική μόνη ή σε συνδυασμό με αμυγδαλεκτομή.

Η χρόνια απόφραξη αντιμετωπίζεται με μείωση του όγκου του βλεννογόνου των κατώτερων ρινικών κογχών, πλαστική διαφράγματος, εγχείρηση ρινικών βαλβίδων ή με ταχεία διαστολή άνω γνάθου, τεχνική η οποία αυξάνει τον όγκο της ρινικής κοιλότητας μειώνοντας έτσι τη ρινική αντίσταση²⁰⁶. Οι εκτεταμένες διορθωτικές επεμβάσεις της ανατομίας της ρινός σε μικρά παιδιά γενικά αποφεύγονται διότι επηρεάζουν την κρανιακή ανάπτυξη. Σε περιπτώσεις υπερτροφικών ρινικών κογχών γίνεται θεραπευτική θερμοκαυτηρίαση ταυτόχρονα με αμυγδαλεκτομή / αδενοτομή κι ενώ το παιδί είναι υπό γενική αναισθησία¹⁹⁸.

Σε περιπτώσεις παιδιών με σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή, η οποία δεν αντιμετωπίστηκε επαρκώς με άλλες χειρουργικές ή μη θεραπείες η τραχειοστομία ενδείκνυται ως τελευταία θεραπευτική επιλογή, λόγω των ενδεχομένων επιπλοκών της. Η τραχειοστομία συχνά είναι απαραίτητη σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.

Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία πρέπει να επανεκτιμώνται μετά την επέμβαση. Σε περιπτώσεις ασθενών με ηπίου ή μετρίου βαθμού αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο δεν χρειάζεται επανάληψη της μελέτης ύπνου. Σε περιπτώσεις όμως ασθενών με σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια ή σε παχύσαρκα άτομα στους οποίους τα συμπτώματα επιμένουν ακόμα και μετά τη χειρουργική επέμβαση απαιτείται νέα πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ώστε να επιβεβαιωθεί η ανάγκη περαιτέρω θεραπευτικών παρεμβάσεων²⁰⁷. Η επανεκτίμηση συνιστάται να γίνεται 6-8 εβδομάδες μετά το χειρουργείο ώστε ο ανώτερος

αεραγωγός αλλά και το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα να έχουν προσαρμοστεί ικανοποιητικά στις νέες συνθήκες χαμηλής αντίστασης στη ροή αέρα ²⁰⁵.

γ. Μη χειρουργική / συντηρητική αντιμετώπιση

Κορτικοστεροειδή

Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει προταθεί στο παρελθόν ως θεραπεία για τη μείωση των συμπτωμάτων των αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής του ύπνου χωρίς όμως συστηματική απελευθέρωση. Η τοπική χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών αποδείχτηκε αποτελεσματική ως προς τη βελτίωση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου αλλά και των κλινικών συμπτωμάτων χωρίς όμως να εξασφαλίζει την οριστική ίαση παιδιών με σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Τα ρινικά εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους πιθανώς μειώνουν το μέγεθος της φαρυγγικής αμυγδαλής ελαττώνοντας έτσι το βαθμό φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου και κατ' επέκταση την εισπνευστική αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι επάγουν απόπτωση των λεμφοκυττάρων στις αδενοειδείς εκβλαστήσεις με αποτέλεσμα ελάττωση του όγκου τους. Η τοπική χρήση ρινικών κορτικοστεροειδών έχει αποδειχθεί ασφαλής χωρίς να έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες ²⁰⁸⁻²¹¹.

Σε συνδυασμό με τα ρινικά κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί οι αναστολείς των λευκοτριενίων (μοντελουκάστη) με θετική ανταπόκριση τόσο στη μείωση του ροχαλητού όσο και στη βελτίωση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτη ύπνου ²¹². Ωστόσο η αποκλειστική χορήγηση αναστολέων λευκοτριενίων για 16 εβδομάδες σε παιδιά με ήπιου βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο προκαλεί μέτρια βελτίωση και μείωση του μεγέθους των αδενοειδών ²¹³.

Συνεχής θετική πίεση στον αεραγωγό (CPAP & BiPAP)

Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός θετικής πίεσης στα παιδιά δεν αποτελεί πρώτη θεραπεία εκλογής. Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο επιμένουν ακόμα και μετά την αμυγδαλεκτομή και την αδενοτομή, σε περιπτώσεις στις οποίες αντενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση και τέλος σε παιδιά που εμφανίζουν αποφρακτική διαταραχή χωρίς όμως υπερτροφία αμυγδαλών ή αδενοειδών ²⁰⁵. Σε περιπτώσεις παιδιών που έχουν κρανιοπροσωπικές

ανωμαλίες και αποφρακτική άπνοια στον ύπνο χρησιμοποιείται συχνά CPAP, ενώ το BiPAP εφαρμόζεται κυρίως σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και νευρομυϊκή νόσο υποβοηθώντας τον κυψελιδικό αερισμό.

Η συσκευή CPAP αποτελείται από μια ηλεκτρονική συσκευή η οποία με τη βοήθεια μιας ρινικής ή στοματορρινικής μάσκας εξασφαλίζει διάνοιξη του αεραγωγού και βελτίωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας των πνευμόνων. Η συσκευή μπορεί να εφαρμοσθεί σε βρέφη και παιδιά όλων των ηλικιών, η απαιτούμενη πίεση ωστόσο καθώς και το μέγεθος της προσωπίδας ποικίλει από παιδί σε παιδί και επιπλέον μεταβάλλεται με την ανάπτυξη. Πριν την έναρξη της θεραπείας γίνεται μια αρχική εκτίμηση των παραμέτρων που απαιτούνται στη συσκευή και στη συνέχεια πραγματοποιούνται περιοδικοί έλεγχοι της πίεσης στο εργαστήριο ύπνου μέχρι να επιτευχθεί η διατήρηση βατού αεραγωγού κατά τον ύπνο ²¹⁴. Το CPAP έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στη θεραπεία του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο αλλά δεν υποκαθιστά την χειρουργική επέμβαση. Ακόμη έχει χρησιμοποιηθεί ως προσωρινή θεραπεία σε μετεγχειρητική απόφραξη του αεραγωγού ²¹⁴⁻²¹⁷. Το μειονέκτημα της συσκευής CPAP είναι η δυσκολία στη συμμόρφωση του παιδιού αλλά και της οικογένειας στην τοποθέτηση της συσκευής σε καθημερινή βάση και για το μεγάλο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη θεραπεία. Γενικά η χρήση CPAP θεωρείται ασφαλής αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις υποπλασίας του μέσου προσώπου ύστερα από παρατεταμένη χρήση σε παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις ή παιδιά μικρής ηλικίας καθώς και ερεθισμός των οφθαλμών και του δέρματος (κυρίως σε υψηλές πιέσεις) ^{218 219}.

δ. Χορήγηση οξυγόνου

Το οξυγόνο με ρινική κάνουλα χρησιμοποιείται ως ανακουφιστικό μέσο σε παιδιά με σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο μέχρι να υποβληθούν σε επέμβαση. Έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την οξυγόνωση των παιδιών αυτών κατά τον ύπνο και σε κάποια από αυτά ελαττώνει και τους δείκτες αναπνευστικών διαταραχών ^{220 221}. Η χρήση οξυγόνου είναι αποκλειστικά ανακουφιστική και δεν βελτιώνει ούτε το αυξημένο έργο της αναπνοής ούτε τον κατακερματισμό του ύπνου. Επιπλέον επειδή μπορεί να προκαλέσει σοβαρό κυψελιδικό υποαερισμό πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και πάντα υπό συνεχή επίβλεψη.

Δ. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Βασικές έννοιες

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια τα οποία έχουν ένα ή περισσότερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα και μπορεί να είναι ουδέτερες ή φορτισμένες. Τα αζευγάρωτα ηλεκτρόνια των ελευθέρων ριζών αποτελούν την αιτία της ασταθούς τους κατάστασης καθώς είναι εξαιρετικά ανταλλάξιμα και μπορούν εύκολα να συνδεθούν με κάποια άλλη ελεύθερη ρίζα ή κάποιο άλλο μόριο. Κατά τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από ένα μόριο σε ένα άλλο λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι παραπροϊόντα του φυσιολογικού μεταβολισμού και παράγονται κατά την κυτταρική αναπνοή από εξωγενείς και ενδογενείς πηγές. Ως εξωγενείς πηγές ελεύθερων ριζών αποτελούν οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, τα επιβλαβή αέρια (όζον, υψηλή συγκέντρωση οξυγόνου ή υπερβαρικό οξυγόνο), ιοντίζουσα και μη ιοντίζουσα ακτινοβολία, χημικά, τοξίνες, παθογόνα βακτήρια και ιοί^{222 223}. Πιθανές ενδογενείς πηγές έχουν θεωρηθεί τα μιτοχόνδρια δεδομένου ότι σε αυτά βρίσκεται η αλυσίδα των αναπνευστικών ενζύμων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Έχει βρεθεί ότι σε καταστάσεις υποξίας διαταράσσεται ο ρόλος των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσού των μιτοχονδρίων με επακόλουθο την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Άλλα κύτταρα που παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα τα οποία ενεργοποιούνται από την παρουσία φλεγμονής και τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν το σύμπλοκο NADPH-οξειδάση για παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου (O_2^-). Τον ίδιο ρόλο εξυπηρετούν και άλλα ενδοθηλιακά ένζυμα όπως η οξειδάση της ξανθίνης, η κυκλοξυγενάση, η λιποξυγενάση, η συνθάση του NO, το κυτόχρωμα P450²²⁴. Τα οξειδωτικά μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους ανάλογα με την δράση τους, με το σημείο παραγωγής τους, τη χημική τους φύση ή αν είναι δραστικές ρίζες ή μη. Οι δραστικές ρίζες περιλαμβάνουν τις ρίζες υπεροξειδίου, υδροξυλίου και

οξειδίου του αζώτου. Τα υπόλοιπα οξειδωτικά αποτελούνται από μεταβολίτες όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου, το υδροχλωρικό οξύ και οι αλδεύδες. Τα οξειδωτικά αυτά μπορούν να προκαλέσουν βλάβη είτε από μόνα τους είτε με περαιτέρω παραγωγή και απελευθέρωση περισσότερο δραστικών και καταστροφικών μορίων.²²⁵ Οι δραστικές ρίζες έχουν άλλοτε ευεργετική και άλλοτε βλαπτική δράση στον οργανισμό. Οι ευεργετικές δράσεις τους παρατηρούνται σε χαμηλές συγκεντρώσεις και παίζουν ρόλο στην κυτταρική απόκριση στο στρες, στη μεταγωγή του σήματος, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη μεταγραφή των γονιδίων, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη φλεγμονή και στην απόπτωση. Οι βλαβερές δράσεις των δραστικών ριζών αφορούν στα βιομόρια, στις πρωτεΐνες στα νουκλεϊκά οξέα, στα λιπίδια. Το DNA με την επίδραση οξειδωτικών μπορεί να υποστεί μια σειρά αντιδράσεων με θραύσεις, αλλαγές βάσεων οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε γενετικές μεταλλάξεις και κυτταρικό θάνατο. Τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε οξείδωση και μπορεί να υποστούν μια σειρά αντιδράσεων υπεροξειδωσίας²²⁵. Η παραπάνω διαδικασία αποτελείται από τρία κύρια στάδια : το στάδιο έναρξης, κατά το οποίο ένα οξειδωτικό π.χ. μια ρίζα υδροξυλίου μπορεί να αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου από ένα πολυακόρεστο λιπίδιο το οποίο μετατρέπεται σε ελεύθερη ρίζα και στη συνέχεια η αναδιάταξη της ελεύθερης ρίζας του λιπιδίου οδηγεί στο σχηματισμό συζευγμένων διενίων. Αυτά με τη σειρά τους αντιδρούν με οξυγόνο οπότε παράγεται ρίζα λιπιδικού υπεροξυλίου η οποία αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από γειτονικό λιπίδιο και καταλήγει στο σχηματισμό λιπιδικού υδροϋπεροξειδίου και νέας λιπιδικής ρίζας (στάδιο πολλαπλασιασμού). Στο τρίτο στάδιο (τελικό) το λιπιδικό υδροϋπεροξειδίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω οξείδωση, αντιδρώντας με μέταλλα που έχουν υποστεί αναγωγή όπως δισθενή σίδηρο, και να μετατραπεί σε αλδεύδες, λιποφουσκίνη και υδρογονάνθρακες ανάλογα με το υπόστρωμα του λιπιδίου²²⁵.

Το οξειδωτικό στρες είναι ήδη γνωστό ότι σχετίζεται με μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως το κάπνισμα, η αθηροσκλήρωση, ο καρκίνος, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οι ιογενείς λοιμώξεις, η ανοσιακή απάντηση κ.α. Στην παιδική ηλικία η οξειδωτική βλάβη σχετίζεται με την παθογένεια μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία στα νεογνά, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη και η νεογνική αιμοχρωμάτωση.

Στα μεγαλύτερα παιδιά το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με άσθμα, κυστική ίνωση, νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, αποφρακτικού τύπου ηπατοπάθειες, νοσήματα που προκαλούν διάρροιες²²⁵. Λιγότερα ωστόσο είναι γνωστά για το οξειδωτικό στρες στα υγιή παιδιά. Έχει βρεθεί ότι σε υγιή παιδιά τα οποία τρεφόταν με μητρικό γάλα η αντιοξειδωτική ικανότητα είναι ίδια με αυτή παιδιών που τρεφόταν με ξένο γάλα. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε άτομα με διαφόρων ηλικιών αποδείχθηκε ότι το οξειδωτικό στρες αυξάνεται με την ηλικία.²²⁵

Μια σειρά μορίων και ενζύμων προστατεύουν τον οργανισμό από την υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών και αποτελούν το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού²²⁴. Το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα περιλαμβάνει ένζυμα, βιταμίνες, μικροστοιχεία, κατανέμεται στον οργανισμό ισότιμα και διακρίνεται σε εξωκυττάριο (πλάσμα) και ενδοκυττάριο κλάσμα (μεμβράνες και κυτταρόπλασμα), λιπόφιλο και υδρόφιλο. Στο εξωκυττάριο ανήκουν η λευκωματίνη, η χολερυθρίνη, το ουρικό οξύ και όλα τα εξωγενώς χορηγούμενα διαιτητικά ή φαρμακολογικά αντιοξειδωτικά όπως το ασκορβικό άλας, η τοκοφερόλη, τα βιοφλαβονοειδή αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η γλουταθειονική υπεροξειδάση και ρεδουκτάση και τα συνένζυμά τους ή τα προσθετικά στοιχεία όπως το σελήνιο, η δισμουτάση του υπεροξειδίου και οι καταλάσες. Τα αντιοξειδωτικά δρουν συνεργικά παρεμποδίζοντας την οξείδωση βιολογικών μορίων και αλληλεπιδρώντας απευθείας με άλλα αντιοξειδωτικά. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις μπορεί να καταλήγουν σε συνεργική αντιοξειδωτική δράση και όχι απλά ενισχυτική. Η πιο αποτελεσματική συνεργική αντιοξειδωτική αλληλεπίδραση είναι αυτή μεταξύ των βιταμινών E και C. Ο οργανισμός αντιμετωπίζει τη βλαπτική δράση των ελεύθερων ριζών και των ενεργών μορφών οξυγόνου με το αντιοξειδωτικό σύστημα το οποίο αποτελείται από ενζυμικούς και μη ενζυμικούς παράγοντες^{226 227}. Το κύτταρο διαθέτει τρεις βασικές γραμμές άμυνας για την προστασία του από το οξειδωτικό στρες: 1) πρώτη γραμμή άμυνας αποτελούν τα ένζυμα υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και οξειδάση της ανηγμένης γλουταθειόνης που εκκαθαρίζουν τις ενεργές μορφές οξυγόνου. 2). η δεύτερη γραμμή άμυνας περιλαμβάνει μια σειρά μη ενζυμικών συστημάτων που αποτελούνται από λιπόφιλες και υδρόφιλες αντιοξειδωτικές ουσίες όπως είναι η α-τοκοφερόλη, το ασκορβικό οξύ, το β-καροτένιο, το ουρικό οξύ, η αλβουμίνη, η τρανσφερίνη, η απτοσφαιρίνη, η αιμοπηξίνη, η γλουταθειόνη, η ουμπικινόλη, η

χολερυθρίνη²²⁸ 3) τρίτη γραμμή άμυνας αποτελούν οι μηχανισμοί αποκατάστασης ή πλήρους αποικοδόμησης των πρωτεϊνών, των νουκλεϊκών οξέων και των λιπιδίων.

Ενζυμικά συστήματα

Η υπεροξειδική δισμουτάση είναι το ένζυμο που καταλύει την μετατροπή του ανιόντος του υπεροξειδίου O_2 σε H_2O_2 . Το παραγόμενο H_2O_2 με τη σειρά του θα απομακρυνθεί από την καταλάση ή την οξειδάση της γλουταθειόνης. Η καταλάση καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ και μοριακό οξυγόνο. Η καταλάση βρίσκεται στο εσωτερικό των κυττάρων μέσα στα υπεροξεισωμάτια, τα οποία επίσης έχουν τα περισσότερα ένζυμα που παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου. Πιο έντονη δραστηριότητα της καταλάσης παρατηρείται στο ήπαρ και στα ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ μικρότερα ποσά καταλάσης βρίσκονται σε όλους τους ιστούς. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης καταλύει την οξείδωση της GSH σε GSSG και ελαττώνει τα επίπεδα των ROOH και του H_2O_2 . Για να υπάρχει ισορροπία ανάμεσα στην GSH και την GSSG η οξειδωμένη μορφή ανάγεται με τη βοήθεια της αναγωγάσης της γλουταθειόνης, η οποία χρησιμοποιεί το NADPH ως συμπαραγοντα. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης που βρίσκεται στο πλάσμα προέρχεται κυρίως από τους νεφρούς. Απαντάται σε όλους τους ιστούς, σε μεγαλύτερες όμως συγκεντρώσεις στα ηπατοκύτταρα. Μέσα στα κύτταρα βρίσκεται κυρίως στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα²²⁹.

Μη ενζυμικά συστήματα

Με το όρο βιταμίνη E περιγράφεται μια ομάδα οκτώ αντιοξειδωτικών, δηλαδή τις 4 τοκοφερόλες α, β, γ, δ και τις 4 τοκοτριενόλες. Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο αίμα και στους ιστούς συναντάται η α-τοκοφερόλη. Η α-τοκοφερόλη και οι τοκοτριενόλες αποτελούν σημαντικούς εκκαθαριστές των ριζών του υπεροξυλίου στις φωσφολιπιδικές διπλοστιβάδες²³⁰. Η βιταμίνη C (σκορβικό οξύ) είναι το υδατοδιαλυτό σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων στο κυτταρόπλασμα ή στο εξωκυττάριο υγρό. Το ασκορβικό οξύ αλληλεπιδρά με την α-τοκοφερόλη και αυτή η αλληλεπίδραση αποτελεί και την κύρια αντιοξειδωτική δράση αυτού. Η βιταμίνη C δρά ως εκκαθαριστής τόσο ελεύθερων (υπεροξειδίου, υδροξυλίου, υπεροξυλίου, νιτροξειδίου κ.α) όσο μη ελεύθερων ριζών (υποχλωριώδες οξύ, υπεροξυνιτρώδες οξύ, όζον), παρεμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση ενώ δρα συνεργικά με τη βιταμίνη E. Τέλος, έχει προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα, βελτιώνοντας την αγγειακή λειτουργία ασθενών με αγγειακή νόσο, ενώ προστατεύει και το

αναπνευστικό σύστημα από τα εισπνεόμενα οξειδωτικά της ατμόσφαιρας²³¹. Το β-καροτένιο αποτελεί το σημαντικότερο από τα καροτενοειδή. Από το β-καροτένιο προέρχεται η ρετινόλη ή βιταμίνη Α. Τα καροτενοειδή μαζί με τη ρετινόλη αποτελούν μια ομάδα αντιοξειδωτικών μορίων και είναι αποτελεσματικοί εκκαθαριστές των ριζών υπεροξυλίου ενώ πιθανολογείται ότι σχετίζονται και με την πρόληψη της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Το ουρικό οξύ είναι το τελικό μεταβολικό προϊόν των πουρινών (δομικών μονάδων του RNA και του DNA), παράγεται από την οξειδάση της ξανθίνης από ξανθίνη και υποξανθίνη. Το μεγαλύτερο μέρος του παράγεται στο ήπαρ και εν συνεχεία απεκκρίνεται με τα ούρα από τους νεφρούς. Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα μπορεί να προκύψουν όταν υπάρχει σημαντική καταστροφή κυττάρων που περιέχουν πουρίνες ή όταν υπάρχει πρόβλημα απέκκρισής του από τους νεφρούς. Αυξάνεται ακόμη με την υποξαιμία που προέρχεται από τη διάσπαση του ATP. Οι φυσιολογικές τιμές του στο αίμα είναι από 3,5-7mg/dl. Το ουρικό οξύ ανήκει όπως και η χολερυθρίνη στο εξωκυττάριο αντιοξειδωτικό σύστημα και αντιπροσωπεύει πάνω από το 50 % της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού.

Η αλβουμίνη (λευκωματίνη) συντίθεται στο ήπαρ και ο κύριος ρόλος της είναι η μεταφορά ορμονών, λιπιδίων, χρωστικών, φαρμάκων και βιταμινών. Με την κατανομή της στο αγγειακό σύστημα η λευκωματίνη ρυθμίζει την ωσμωτική πίεση του πλάσματος και την κατανομή του νερού στο σώμα, διατηρώντας σταθερό τον όγκο του αίματος. Βρίσκεται σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις (50-60g/L) και έχει την ικανότητα να δεσμεύει ισχυρά τα ιόντα του μονοσθενούς χαλκού ασθενώς δε τα ιόντα του δισθενούς σιδήρου με αποτέλεσμα να παρεμποδίζει την λιπιδική υπεροξειδωση και την παραγωγή ριζών υδροξυλίου(OH⁻). Η αλβουμίνη μεταφέρει λιπαρά οξέα στο αίμα ενώ παράλληλα συνδέεται με τη χολερυθρίνη. Η χολερυθρίνη πιθανολογείται ότι δρα προστατευτικά στα λιπαρά οξέα που μεταφέρει η αλβουμίνη έναντι της λιπιδικής υπεροξειδωσης, αφού έχει βρεθεί ότι παρεμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση in vitro. Τέλος, η αλβουμίνη αποτελεί ισχυρό εκκαθαριστή του HOCL στο πλάσμα²³². Η τρανσφερίνη είναι η πρωτεΐνη που δεσμεύει το σίδηρο των τροφών μετά την διέλευσή του από τον εντερικό βλεννογόνο και την είσοδό του στο αίμα αλλά και το σίδηρο που αποδεσμεύει η φερριτίνη. Η τρανσφερίνη ενσωματώνοντας το σίδηρο στο μόριό της επιβραδύνει τη συμμετοχή του σε αντιδράσεις που οδηγούν σε λιπιδική υπεροξειδωση και επαναλαμβανόμενους

οξειδωτικούς κύκλους. Άλλες πρωτεΐνες με αντιοξειδωτική δράση είναι η απτοσφαιρίνη και η αιμοπηξίνη. Η απτοσφαιρίνη είναι αιμοσφαιρινοδεσμευτική πρωτεΐνη ενώ η αιμοπηξίνη αιμοδεσμευτική. Η σύνδεση της αιμοσφαιρίνης στην απτοσφαιρίνη και της αίμης στην αιμοπηξίνη μειώνει τη δραστηριότητα των συμπλόκων αυτών ως προς την ενεργοποίηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Η σερουλοπλασμίνη συντίθεται στο ήπαρ, είναι η πρωτεΐνη μεταφορέας του χαλκού και ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Η αντιοξειδωτική της δράση οφείλεται στην αναστολή της δράσης του σιδήρου και του χαλκού στη λιπιδική υπεροξειδωση²²⁷. Η γλουταθειόνη (GSH) αποτελεί τη σημαντικότερη ένωση που περιέχει θειολικές ομάδες στα κύτταρα. Το μεγαλύτερο μέρος της ελεύθερης γλουταθειόνης είναι στην ανηγμένη μορφή παρά στη δισουλφιδική μορφή. Η γλουταθειόνη ανήκει στους άμεσους εκκαθαριστές των ελεύθερων ριζών, αποτελεί υπόστρωμα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της αναγωγάσης του δεϋδροασκορβικού οξέος ενώ παράλληλα είναι προϊόν των αντιδράσεων που καταλύει η αναγωγάση της γλουταθειόνης. Η ουμπικινόλη είναι η ανηγμένη μορφή του συνενζύμου Q10 και αποτελεί ένα λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό μόριο. Εκκαθαρίζει ρίζες υπεροξειδίου με μεγάλη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την α-τοκοφερόλη παρόλο που βρίσκεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από αυτή. Φαίνεται να παρεμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση στο στάδιο της διάδοσης. Η χολερυθρίνη παράγεται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα ως προϊόν καταβολισμού της αίμης μέσω οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων και ανήκει στο εξωκυττάριο αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα.

Εκτός από τα ενδογενή αντιοξειδωτικά υπάρχουν και εξωγενείς μηχανισμοί εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών. Οι εξωγενείς μηχανισμοί συμπεριλαμβάνουν τα αντιοξειδωτικά της διατροφής. Τρόφες πλούσιες σε φυσικά αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνη E, C δεν ευνοούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών και αναστέλλουν τη λιπιδική υπεροξειδωση^{226 227} +

2.Μέθοδοι εκτίμησης οξειδωτικού στρες

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να εκτιμηθεί με τις παρακάτω μεθόδους :

α. Μέτρηση προϊόντων του οξειδωτικού στρες

Προσδιορισμός της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Για τη μέτρηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης υπάρχουν τρεις τεχνικές:

Προσδιορισμός της μηλονικής διαλδεΰδης (MDA)

Με τη μέθοδο αυτή προσδιορίζεται η μηλονική διαλδεΰδη η οποία προέρχεται από την αποσύνθεση των λιπαρών οξέων με τρεις ή περισσότερους διπλούς δεσμούς. Η μέθοδος εκτίμησης της οξειδωτικής βλάβης μέσω προσδιορισμού των ενεργών ουσιών του θειοβαρβιτουρικού οξέος είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη για την αξιολόγηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης του πλάσματος ²²⁵.

Προσδιορισμός των εκπνεόμενων αλκανίων

Η μέτρηση πτητικών υδατανθράκων, κυρίως αιθανίου και πεντανίου έχει χρησιμοποιηθεί και αποτελεί αξιόπιστο δείκτη λιπιδικής υπεροξειδωσης τόσο σε in vivo όσο και σε in vitro μελέτες.

Μέτρηση της οξειδωτικότητας του πλάσματος

Οι ενεργές ρίζες οξυγόνου φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην οξειδωτική μετατροπή των αμινοξέων των πρωτεϊνών και μπορεί να οδηγήσουν σε γρήγορο καταβολισμό των πρωτεϊνών ²²⁵.

*Μέτρηση των τελικών προϊόντων οξείδωσης των πρωτεϊνών***β Μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού***Κυκλική βολταμετρία**Προσδιορισμός της ικανότητας απομάκρυνσης του υπεροξειδίου του υδρογόνου***3. Οξειδωτικό στρες και Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο**

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους κύκλους υποξαιμίας και οξυγόνωσης (διαλείπουσα υποξία) που μιμούνται το φαινόμενο υποξίας-επανοξυγόνωσης ή ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ²³³. Η διαλείπουσα νυκτερινή υποξαιμία, το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας, οδηγεί στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες που είναι ευαίσθητοι σε διεργασίες αναγωγής-οξείδωσης και μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα του ενδοθηλίου και στα λευκοκύτταρα ²³⁴. Οι προηγούμενοι μηχανισμοί οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας

φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, δηλαδή διεργασιών που προηγούνται της ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν ανιχνευθεί μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου λίγα λεπτά μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας^{235235 236}. Έχει ακόμη αποδειχθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ (με βάση το δείκτη απνοιών-υποπνοιών) και στα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου γεγονός που έχει αποδοθεί στο φαινόμενο υποξίας-επανοξυγόνωσης²³⁶. Οι μηχανισμοί κυτταρικής ανταπόκρισης στην χρόνια υποξία είναι ήδη γνωστοί. Ο κύριος ρυθμιστής της απόκρισης στη χρόνια υποξία είναι ο μεταγραφικός παράγοντας HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor 1). Ο παράγοντας αυτός ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων που είτε κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αυξάνουν την οξυγόνωση όπως η ερυθροποιητίνη (EPO), ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF), η ενδοθηλίνη-1 και η επαγόμενη συνθάση του νιτρικού οξέος (iNOS) είτε παράγοντες που επιτυγχάνουν μεταβολικές προσαρμογές σε καταστάσεις μειωμένης παροχής οξυγόνου όπως τα γλυκολυτικά ένζυμα και ο μεταφορέας της γλυκόζης-1. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί απόκρισης οδηγούν σε αύξηση της ιστικής αιμάτωσης και οξυγόνωσης εξασφαλίζοντας προστασία από περαιτέρω ιστική βλάβης^{237 238}. Η χρόνια υποξαιμία οδηγεί στην ενεργοποίηση κι άλλων μεταγραφικών παραγόντων όπως ο παράγοντας του πυρήνα κάπα Β (NFκB)²³⁹. Ο παράγοντας NFκB είναι σημαντικός στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους και ανοσιακής απάντησης, ενώ ελέγχει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν κυτοκίνες της φλεγμονής όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (NF- α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), χημειοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 8 (IL-8), μόρια προσκόλλησης όπως το διακυττάριο μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1) και κυτταρικούς υποδοχείς^{163 240}. Όπως είναι ήδη γνωστό οι προαναφερόμενοι μεσολαβητές σχετίζονται με την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης²⁴¹.

Στη διαλείπουσα υποξαιμία ωστόσο φαίνεται ότι οι μηχανισμοί απόκρισης είναι διαφορετικοί. Έτσι, η διαλείπουσα υποξαιμία καταλήγει σε επιλεκτική ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης μέσω του παράγοντα NF-κB ενώ δεν ενεργοποιείται η απάντηση προσαρμογής στην υποξαιμία μέσω του HIF-1²³⁸. Σε μια μελέτη των Yang και συνεργατών φαίνεται να υπάρχει ενεργοποίηση του παράγοντα HIF-1 από διαλείπουσα υποξία ωστόσο η ενεργοποίηση αυτή απαιτούσε περισσότερα διαστήματα σοβαρής υποξίας. Έτσι, λιγότερα διαστήματα μικρού έως μέτριου βαθμού υποξίας δεν καταλήγουν σε απάντηση προσαρμογής²⁴². Σε ασθενείς με

αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος TNF-α σε σύγκριση με υγιείς αλλά και με ασθενείς υπό θεραπεία με CPAP. Αντίστοιχη διαφορά δεν παρατηρείται στα επίπεδα της ερυθροποιητίνης. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι η εκλεκτική ενεργοποίηση των παραγόντων που οδηγούν στη φλεγμονή που παρατηρείται στη διαλείπουσα υποξία και κατ' επέκταση στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι σημαντική στην παθογένεση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε κυτταρικό επίπεδο και στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων²³³.

Σε μια μελέτη των Gozal και συν. σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι η διαλείπουσα υποξία σχετίζεται με την αύξηση της λιπιδικής υπεροξειδωσής και του οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο ενώ η χορήγηση αντιοξειδωτικού PNU-101033E, ελαττώνει τις μαθησιακές διαταραχές που σχετίζονται με τη διαλείπουσα υποξαιμία. Η παραπάνω μελέτη επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες και η διαλείπουσα υποξαιμία συμβάλλουν στην κυτταρική βλάβη και ευθύνονται για τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές που παρατηρούνται στις σοβαρές μορφές αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο²⁴³.

Τέλος, μελέτη των Volgin και Kubin σε πειραματόζωα έδειξε ότι η χρόνια διαλείπουσα υποξαιμία ασκεί σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό μέσω αδρενεργικών, λεπτινεργικών και φλεγμονωδών οδών²⁴⁴.

4. Δείκτες οξειδωτικού στρες στο Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

α. Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό μεταβολικό προϊόν των πουρινών (δομικών μονάδων του RNA και του DNA), παράγεται από την οξειδάση της ξανθίνης και υποξανθίνης. Το ουρικό οξύ ανήκει στο εξωκυττάριο αντιοξειδωτικό σύστημα και είναι υπεύθυνο για περισσότερο από το 50% της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού. Συνδέεται ισχυρά με ιόντα σιδήρου ή χαλκού παρεμποδίζοντας έτσι τη συμμετοχή τους σε αντιδράσεις ελεύθερων ριζών. Επιπλέον δρα άμεσα ως εκκαθαριστής ριζών υπεροξυλίου (OH^*), αλκοξυλίου (RO^*) και υποχλωριώδους οξέος (O^*HCl). Αυξημένες συγκεντρώσεις προϊόντων διάσπασης του ουρικού οξέος έχουν

προσδιοριστεί σε σωματικά υγρά ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα γεγονός που καταδεικνύει αλληλεπίδραση ουρικού οξέος με ορισμένα οξειδωτικά *in vivo*. Συγκριτική μελέτη σε παιδιά διαφορετικών εθνικοτήτων με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έδειξε ότι η απέκκριση ουρικού οξέως επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες ²⁴⁵. Επίσης, το ουρικό οξύ αυξάνεται με την υποξαιμία ως συνέπεια της διάσπασης του ATP. Σε καταστάσεις ιστικής υποξίας κατά τις οποίες οι παροχές οξυγόνου δεν μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες των κυττάρων επηρεάζεται η παραγωγή ATP από ADP. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον καταβολισμό του ATP σε ADP και AMP με συνοδό απελευθέρωση ενδιάμεσων προϊόντων καταβολισμού των πουρινών (αδενοσίνη, ινοσίνη, υποξανθίνη, ξανθίνη) μέχρι το τελικό προϊόν το ουρικό οξύ. Τα αυξημένα επίπεδα των προϊόντων καταβολισμού του ATP στα σωματικά υγρά έχουν προταθεί ως δείκτες ιστικής υποξίας σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, σε αθλητές, ακόμη και σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Στο σύνδρομο αποφρακτικών άπνοιών στον ύπνο πρώτοι οι Hasday και Grum έκαναν ολονύκτια καταγραφή της απέκκρισης του ουρικού οξέος και προσδιόρισαν το λόγο ουρικού οξέος: κρεατινίνη ούρων προτείνοντας τον ως δείκτη ιστικής υποξίας. Μελέτες ωστόσο που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν την αξιοπιστία του δείκτη αυτού ο οποίος αντικατοπτρίζει τον καταβολισμό του ATP που λαμβάνει χώρα στην αποφρακτική άπνοια²⁴⁶. Η σχέση ουρικού οξέος και κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο έχει μελετηθεί από τον 19^ο αιώνα. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ²⁴⁷. Ακόμη μελέτες που έγιναν σε ενήλικες ασθενείς με υποψία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου απέδειξαν ότι ο προσδιορισμός του ουρικού οξέος στο αίμα αποτελεί αξιόπιστο δείκτη οξειδωτικού στρες και υποξίας ²⁴⁸. Μελέτη παχύσαρκων παιδιών και εφήβων με ή χωρίς αποφρακτική άπνοια ανέδειξε θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό με τη βαρύτητα της διαλείπουσας υποξαιμίας ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας²⁴⁹. Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται ως υπερβολική κατανάλωση ATP, καταβολισμό της αδενοσίνης ενώ ο προσδιορισμός του ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια της νύχτας αντικατοπτρίζει την παρουσία οξειδωτικού στρες στα παιδιά αυτά. Κατά τη φάση της υποξίας η αδενοσίνη μετατρέπεται σε ινοσίνη και στην συνέχεια σε υποξανθίνη. Κατά τη φάση επανοξυγόνωσης που ακολουθεί η υποξανθίνη οξειδώνεται σε ξανθίνη και στη συνέχεια σε ουρικό οξύ ²⁵⁰. Ο

προσδιορισμός της αδενοσίνης έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτη ενηλίκων με ΣΑΑΥ ως δείκτης ιστικής υποξίας και βρέθηκε να υπερτερεί του λόγου ουρικού οξέος προς κρεατινίνη στα ούρα²⁴⁶. Σε πρόσφατη μελέτη των Hoorenbeeck και συν. το 2012 σε παχύσαρκα παιδιά με αποφρακτική διαταραχή η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό βρέθηκε αυξημένη. Οι μελετητές διαπίστωσαν μείωση της συγκέντρωσης μετά από μείωση του σωματικού βάρους των παιδιών αυτών την οποία δικαιολόγησαν ως απότοκο την βελτίωσης της αποφρακτικής διαταραχής. Ο λόγος ουρικού οξέος προς κρεατινίνη έχει προταθεί ως δείκτης εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε ασθενείς αποφρακτική άπνοια που χρησιμοποιούν nCPAP²⁵¹.

β. Λευκωματίνη

Η λευκωματίνη συντίθεται στο ήπαρ και έχει το ρόλο του μεταφορέα ορμονών, λιπιδίων, χρωστικών, φαρμάκων, βιταμινών. Με την κατανομή της μέσα και έξω από το αγγειακό σύστημα ρυθμίζει την οσμωτική πίεση του πλάσματος, άρα και την κατανομή του νερού στο σώμα, διατηρώντας τον όγκο του αίματος σταθερό. Επίσης, αποτελεί σημαντική δεξαμενή αμινοξέων του οργανισμού. Βρίσκεται σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, δεσμεύει ισχυρά ιόντα μονοσθενούς χαλκού και ασθενώς τα ιόντα δισθενούς σιδήρου εμποδίζοντας την λιπιδική υπεροξειδωση και την παραγωγή ριζών υπεροξυλίου. Περιέχει πληθώρα θειολυκών-σουλφιδριλικών ομάδων, οι οποίες μπορούν να δράσουν ως δότες ενός ηλεκτρονίου για να εξουδετερωθεί μια ελεύθερη ρίζα. Ο χαλκός που ενσωματώνεται στην αλβουμίνη μπορεί να συμμετάσχει σε αντιδράσεις Fenton, αλλά οι σχηματιζόμενες οξειδωτικές ρίζες υδροξυλίου OH^{\bullet} , εξουδετερώνονται από την ίδια την αλβουμίνη και έτσι δεν διαφεύγουν στο περιβάλλον μέσο. Η αλβουμίνη δρώντας ως αντιοξειδωτικός παράγοντας υφίσταται βλάβες στις θέσεις σύνδεσης με τα ιόντα σιδήρου ή χαλκού λόγω των παραγόμενων OH^{\bullet} . Επιπρόσθετα, η αλβουμίνη μεταφέρει λιπαρά οξέα στο αίμα, ενώ παράλληλα συνδέεται με τη χολερυθρίνη η οποία παρεμποδίζει την λιπιδική υπεροξειδωση *in vitro*. Επιπλέον, η λευκωματίνη είναι ισχυρός εκκαθαριστής του HOCl στο πλάσμα.

Η πρώτη μελέτη που συσχέτισε την απέκκριση λευκοματίνης με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έγινε από τους Chaudhary και συν. το 1988²⁵². Πρωτεϊνουρία και νεφρωσικό σύνδρομο έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με θνησιγενή παχυσαρκία και σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο ²⁵³. Η διαλείπουσα υποξαιμία κύριο χαρακτηριστικό της αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο προκαλεί δομικές και λειτουργικές αλλαγές στις αγγειακές κοίτες και κατ' επέκταση βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία αθηροσκλήρυνσης. Οι νεφροί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην υποξία, η οποία αυξάνει την συμπαθητική δραστηριότητα τους καθώς και τη μετα-σπειραματική αγγειακή αντίσταση ²⁵⁴. Η αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο μέσω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καθώς και ορμονικών παραγόντων όπως το ANP οδηγεί σε σπειραματική υπερδιήθηση. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τη λευκωματουρία στην αποφρακτική υπνική άπνοια είναι η ελάττωση της αιματικής ροής στους νεφρούς μέσω αλλαγών στη δραστηριότητα των χημειούποδοχέων, καθώς και η μειωμένη επαναπλήρωση της αριστεράς κοιλίας εξαιτίας υπερβολικής αύξησης της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και καρδιακών αρρυθμιών συμπεριλαμβανομένης και της βραδυκαρδίας φαινόμενα συχνά στην αποφρακτική υπνική άπνοια.²⁵². Ταυτόχρονα, έχει αποδειχθεί ότι η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη σπειραματική διήθηση και απέκκριση λευκοματίνης στα ούρα αρχικά σε πολύ μικρές ποσότητες (μικρολευκωματουρία).

Η μικρολευκωματουρία συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα του καρδιαγγειακού συστήματος ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Η μικρολευκωματουρία μπορεί να είναι μια από τις υποκλινικές εκδηλώσεις δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Ο όρος αναφέρεται σε μια σχετικά μικρή και μη εμφανή κλινικά απώλεια πρωτεΐνης διαμέσου του φραγμού του αγγειώδους σπειράματος του νεφρού. Η μέτρηση της γίνεται είτε σε συλλογή ούρων 24ώρου είτε υπολογίζοντας το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα. Στοιχεία από την Third Copenhagen City Heart Study δείχνουν ότι ενήλικες με μικρολευκωματουρία στο ανώτερο τέταρτο του φυσιολογικού έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και υπέρτασης²⁵⁵. Η μικροαλβουμιουρία αποτελεί επιβεβαιωμένο δείκτη δυσλειτουργίας των αγγείων στους νεφρούς, ολόκληρου του αγγειακού συστήματος αλλά και της σπειραματικής υπερδιήθησης σε ενήλικα άτομα με αρτηριακή

υπέρταση. Η μικρολευκωματινουρία αποτελεί δείκτη υποκλινικής αγγειακής βλάβης και προδιαθέτει σε μελλοντικές καρδιαγγειακές παθήσεις²⁵⁶. Άλλωστε έχει παρατηρηθεί ότι μετά από θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με CPAP σε ενήλικες ασθενείς ελαττώνεται και ο βαθμός της μικρολευκωματινουρίας. Σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια χωρίς συνοδές παθήσεις ο βαθμός της λευκωματουρίας σπάνια είναι υψηλός-σε επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου-και όταν υπάρχει συνήθως οφείλεται σε μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Οι πιθανοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα είναι: 1. η βελτίωση της νεφρικής υποξίας 2. Η βελτίωση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και 3. η μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης κατά τη νύχτα. Η νεφρική υποξία έχει αποδειχθεί ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βαθμό της πρωτεϊνουρίας. Η σχέση αυτή υποξίας λευκωματουρίας μπορεί να αποδοθεί είτε σε βλάβη του σπειράματος από την υποξία είτε σε απόπτωση ποδοκυττάρων η οποία οδηγεί σε διαταραχή του σπειραματικού ηθμού²⁵⁷. Η ηλικία, το βάρος σώματος, η εφηβεία, το θήλυ φύλο, η άσκηση και η αфро-αμερικάνικη καταγωγή είναι όλοι φυσιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα λευκωματίνης των ούρων στα παιδιά²⁵⁸. Επιπρόσθετα, σε παιδιατρικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο βαθμός μικρολευκωματινουρίας έχει θετική συσχέτιση με την υψηλή αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα των λιπιδίων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Το φαινόμενο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να ερμηνευτεί με τη βοήθεια της υπόθεσης του οξειδωτικού στρες. Η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία που λαμβάνει χώρα στην αποφρακτική άπνοια του ύπνου κατά τα πρώτα έτη της ζωής έχει αρνητική επίδραση σε επίπεδο ιστών. Συγκεκριμένα η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία οδηγεί στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες που είναι ευαίσθητοι σε διεργασίες αναγωγής οξείδωσης και καταλήγει στην απελευθέρωση διαμεσολαβητών φλεγμονής και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα του ενδοθηλίου και στα λευκοκύτταρα. Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί έχουν ως συνέπεια την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, διεργασιών δηλαδή που προηγούνται της ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης.

Υπόθεση της παρούσας μελέτης ήταν ότι η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία σχετίζεται με: 1) αυξημένη αποβολή ουρικού οξέος λόγω αναερόβιου μεταβολισμού, κατανάλωσης ATP και αποδόμησης της αδενοσίνης και 2) αποβολή μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα (μικρολευκωματινουρία). Για την αποδοχή ή απόρριψη της παραπάνω υπόθεσης πραγματοποιήθηκε ο προσδιορισμός δυο παραμέτρων σε ασθενείς και μάρτυρες : 1) ο λόγος του ουρικού οξέος και κρεατινίνης σε πρωινό δείγμα ούρων (με διόρθωση για το ρυθμό σπειραματικής διήθησης) και 2) ο λόγος λευκωματίνης και κρεατινίνης ούρων σε πρωινό δείγμα ούρων.

ΑΤΟΜΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ασθενείς

Μελετήθηκε ένα σύνολο 251 παιδιών ηλικίας 2 έως 14 ετών και των δυο φύλων. Τα άτομα αυτά υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας λόγω συμπτωμάτων αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο (καθ' εξιν ροχαλητό, άπνοιες, εργώδη αναπνοή στον ύπνο) τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Η μελέτη διήρκησε τρία χρόνια. Βασικά κριτήρια για τη συμμετοχή στην μελέτη ήταν: 1) συμπτώματα διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο 2) δείκτης άπνοιας- υπόπνοιας >1 επεισόδιο /ώρα ύπνου. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη περιελάμβαναν: 1) παιδιά με συμπτωματολογία από το ανώτερο ή κατώτερο αναπνευστικό, 2) παιδιά με γενετικές ή κρανιοπροσωπικές διαταραχές, 3) παιδιά με χρόνιες νεφρικές ή μεταβολικές παθήσεις που επηρεάζουν την απέκκριση ουρικού οξέος, 4) παιδιά με άλλες χρόνιες παθήσεις 5) παιδιά που ελάμβαναν αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή ή αναστολείς υποδοχέων κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Για όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη ελήφθη γραπτή συγκατάθεση των γονέων. Αρχικό δείγμα των 251 παιδιών χωρίστηκε σε δύο ομάδες μελέτης η πρώτη (n =123) για τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος και η δεύτερη (n=129) για την εκτίμηση της λευκοματινουρίας.

2. Πρωτόκολλο μελέτης

Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν δομημένο ερωτηματολόγιο, οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με ναι ή όχι ή με επιλογή από κλίμακα δύο ή τεσσάρων βαθμίδων. Οι ερωτήσεις αφορούσαν την παρουσία συμπτωμάτων αποφρακτικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο τους τελευταίους 6 μήνες (συχνότητα ροχαλητού, εργώδης

αναπνοή, άπνοιες το ατομικό ιστορικό (χρόνια ρινική απόφραξη, παθήσεις του κατώτερου αναπνευστικού, προηγηθείσα αδενοτομή ή αμυγδαλεκτομή) και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς (ροχαλιτό, αδενοτομή, αμυγδαλεκτομή, χρόνια ρινίτιδα ή άσθμα) (Πίνακας 5).

Η ρινική απόφραξη θεωρήθηκε χρόνια όταν ήταν παρούσα τουλάχιστον τις μισές ημέρες κατά τους τελευταίους μήνες ή όταν υπήρχε διάγνωση από γιατρό. Νόσος του κατώτερου αναπνευστικού διαγνώσθηκε όταν υπήρχε επίμονος βήχας με τα κρουολογήματα διάρκειας μεγαλύτερης των 10 ημερών, χρήση βρογχοδιασταλτικών ή διάγνωση βρογχικού άσθματος από γιατρό. Ο δείκτης ΣΑΑΥ υπολογίστηκε με βάση Brouillette και συνεργάτες.

Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε μέτρηση σωματομετρικών παραμέτρων (ύψος, βάρος, σώματος και δείκτης μάζας σώματος και υπολογίστηκε και το BMI z score. Παχύσαρκα θεωρήθηκαν τα παιδιά που είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) πάνω από την 95^η ΕΘ για την ηλικία του φύλο. Επίσης έγινε μέτρηση και καταγραφή τριών τιμών αρτηριακής πίεσης και σφύξεων το βράδυ πριν την πολυκαταγραφική μελέτη και το πρωί αμέσως μετά τη μελέτη. Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε ωτορινολαρυγγολογική εξέταση και το μέγεθος των αμυγδαλών βαθμολογήθηκε από το 0 έως το 4 + σύμφωνα την κλίμακα Mallampati. Επίσης πραγματοποιήθηκε πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων ρινοφάρυγγα προκειμένου να προσδιοριστεί το μέγεθος της φαρυγγικής αμυγδαλής. Οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις θεωρήθηκαν υπερτροφικές όταν ο λόγος αυτός ήταν πάνω από 0,5. Το βράδυ πριν την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ελήφθησαν δείγματα ούρων ενώ το πρωί ελήφθησαν δείγματα αίματος και ούρων αμέσως μετά την αφύπνιση.

Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική κατά τη διάρκεια του νυχτερινού εργαστήριο διαταραχών ύπνου της πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τα παιδιά συνοδεύονταν από ένα γονέα και ήταν υπό την επίβλεψη ιατρού σ' όλη τη διάρκεια της νύχτας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης μετρήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι και καταγράφηκαν από το σύστημα Alice3, (Healthdyne, Marietta, GA), ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), (C3/A2,C4/A1 και O1/A2), δεξιό και αριστερό ηλεκτροφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης, ηλεκτροκαρδιογράφημα, κινήσεις του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος, ροή αέρα από τη μύτη και το στόμα (με τη βοήθεια θερμίστορα) και οξυμετρία.

Τα στάδια και η αρχιτεκτονική του ύπνου αναλύθηκαν σύμφωνα με καθορισμένα κριτήρια και οι αφυπνίσεις καθορίστηκαν με βάση τις οδηγίες της αμερικάνικης Εταιρίας Διαταραχών του Ύπνου. Ως αποφρακτική άπνοια ορίστηκε η απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα με σύγχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος διάρκειας τουλάχιστον δυο αναπνευστικών κύκλων. Ως υπόπνοια χαρακτηρίστηκε η μείωση της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα κατά 50% συγκρινόμενη με τη συνήθη ροή με παρουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος και αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης $\geq 3\%$ ή σημεία αφύπνισης από το ΗΕΓ. Ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών υπολογίστηκε ως το άθροισμα των αποφρακτικών και μικτών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου, ενώ καθορίστηκαν ο δείκτης αφυπνίσεων και κατώτερης τιμής του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο SpO₂.

Πίνακας 5: Το έντυπο του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης που συμπληρώθηκε για όλα τα παιδιά που πήραν μέρος στη μελέτη

A. Δημογραφικά στοιχεία

1. Ημερομηνία
2. Ημερομηνία γέννησης
3. Ηλικία
4. Φύλο α. Αγόρι β. Κορίτσι

B. Ατομικό ιατρικό ιστορικό

5. Διάγνωση βρογχολίτιδας, συριγμού, βρογχικού άσθματος από ειδικό
α. Ναι β. Όχι
6. Χρήση βρογχοδιασταλτικών τώρα ή στο παρελθόν α. Ναι β. Όχι
7. Βήχας > 10 μέρες που συνοδεύει κρυολόγημα α. Ναι β. Όχι
8. Κλινική υποψία νόσου κατώτερων αεραγωγών (5 ή 6 ή 7=1) α. Ναι β. Όχι
9. Ιστορικό εκζέματος α. Ναι β. Όχι
10. Διάγνωση αλλεργικής ρινίτιδας από ειδικό α. Ναι β. Όχι
11. Διάγνωση υπερτροφίας αδενοειδών εκβλαστήσεων από ειδικό α. Ναι β. Όχι
12. Αποφραγμένη μύτη για περισσότερο από το μισό διάστημα των τελευταίων 6 μηνών α. Ναι β. Όχι

13. Αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της ημέρας
α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)
Για πόσους μήνες/έτος
14. αναπνοή με το στόμα κατά τη διάρκεια της νύκτας
α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β. Όχι (λιγότερο συχνά)
αν ναι για πόσους μήνες/ χρόνο
15. Ιστορικό ύποπτο για χρόνια ρινίτιδα ή 10,11,12,13,ή 14=1 α. Ναι β. Όχι
16. Ιστορικό ύποπτο για ατοπία ή 8,9 ή 15=1 α. Ναι β. Όχι
17. Μεγάλες αμυγδαλές (διάγνωση από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
18. Αδενοειδεκτομή α. Ναι β. Όχι
19. Αμυγδαλεκτομή α. Ναι β. Όχι
20. Παθητικό κάπνισμα α. Ναι β. Όχι
21. Ιστορικό χρόνιας νευρομυϊκής διαταραχής (μυϊκή δυστροφία, επιληψία, Arnold-Chiari, εγκεφαλική παράλυση, κ.α.) α. Ναι β. Όχι
22. Ιστορικό συνδρόμου που περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (π.χ. Down)
α. Ναι β. Όχι
23. Τους 3 τελευταίους μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας ρινίτιδα
24. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας μέση
ωτίτιδα
25. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας
Αμυγδαλίτιδα
26. Τους τελευταίους 3 μήνες πόσες φορές έχει διαγνωσθεί στο παιδί σας
βρογχολίτιδα ή βρογχίτιδα
27. Χρόνιο νόσημα του αναπνευστικού εκτός από άσθμα α. Ναι β. Όχι
28. Προβλήματα ομιλίας (που επισημαίνουν οι γονείς) α. Ναι β. Όχι
29. Προβλήματα ομιλίας (διάγνωση από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
30. Αναπτυξιακές διαταραχές (που επισημαίνουν οι γονείς) α. Ναι β. Όχι
31. Αναπτυξιακές διαταραχές (διάγνωση από ειδικό) α. Ναι β. Όχι
32. Προβλήματα ακοής α. Ναι β. Όχι
33. Υποτροπιάζουσες ωτίτιδες (>3/6 μήνες ή >6/έτος) α. Ναι β. Όχι
34. Το παιδί σας λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή;
35. Οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα υγείας α. Ναι β. Όχι
- Προσδιορίστε

Γ. Οικογενειακό ιστορικό

- | | |
|--|---------------|
| 36. Ροχαλίζει ο πατέρας | α. Ναι β. Όχι |
| 37. Ροχαλίζει η μητέρα | α. Ναι β. Όχι |
| 38. Ροχαλίζει ο πατρικός παππούς | α. Ναι β. Όχι |
| 39. Ροχαλίζει η πατρική γιαγιά | α. Ναι β. Όχι |
| 40. Ροχαλίζει ο μητρικός παππούς | α. Ναι β. Όχι |
| 41. Ροχαλίζει η μητρική γιαγιά | α. Ναι β. Όχι |
| 42. Ροχαλίζουν τα αδέλφια | α. Ναι β. Όχι |
| 43. Πατέρας υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 44. Μητέρα υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 45. Αδέλφια υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 46. Πατρικός παππούς υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 47. Πατρική γιαγιά υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 48. Μητρικός παππούς υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 49. Μητρική γιαγιά υπό θεραπεία για ΣΑΑΥ (από ειδικό) | α. Ναι β. Όχι |
| 50. Πατέρας : αδενοειδεκτομή | α. Ναι β. Όχι |
| 51. Μητέρα : αδενοειδεκτομή | α. Ναι β. Όχι |
| 52. Αδέλφια : αδενοειδεκτομή | α. Ναι β. Όχι |
| 53. Πατέρας :αμυγδαλεκτομή | α. Ναι β. Όχι |
| 54. Μητέρα :αμυγδαλεκτομή | α. Ναι β. Όχι |
| 55. Αδέλφια :αμυγδαλεκτομή | α. Ναι β. Όχι |
| 56. Πατέρας : ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 57. Μητέρα : ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 58. Αδέλφια :ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 59. Πατρικός παππούς : ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 60. Πατρική γιαγιά : ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 61. Μητρικός παππούς :ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 62. Μητρική γιαγιά :ιστορικό άσθματος | α. Ναι β. Όχι |
| 63. Πατέρας :αλλεργική ρινίτιδα | α. Ναι β. Όχι |
| 64. Μητέρα : αλλεργική ρινίτιδα | α. Ναι β. Όχι |
| 65. Αδέλφια : αλλεργική ρινίτιδα | α. Ναι β. Όχι |
| 66. Πατρικός παππούς : αλλεργική ρινίτιδα | α. Ναι β. Όχι |

67. Πατρική γιαγιά : αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
68. Μητρικός παππούς : αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
69. Μητρική γιαγιά : αλλεργική ρινίτιδα α. Ναι β. Όχι
70. Ο πατέρας χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος α. Ναι β. Όχι
71. Η μητέρα χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος α. Ναι β. Όχι
72. Τα αδέρφια χειρουργήθηκαν για σκολίωση ρινικού διαφράγματος α. Ναι β. Όχι
73. Ο πατρικός παππούς χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι
74. Η πατρική γιαγιά χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι
75. Ο μητρικός παππούς χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι
76. Η μητρική γιαγιά χειρουργήθηκε για σκολίωση ρινικού διαφράγματος
α. Ναι β. Όχι

Δ. Εκτίμηση κινδύνου για ΣΑΑΥ

77. Εργώδης αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου
0=ποτέ 1=μαζί με κρυολόγημα <μια φορά την εβδομάδα
2=τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα 3=κάθε βράδυ
78. Σταματά η αναπνοή του παιδιού σας κατά τη διάρκεια του ύπνου α. Ναι β. Όχι
79. Ροχαλίζει το παιδί κατά τη διάρκεια του ύπνου
0=ποτέ 1=με κρυολόγημα ή <από μια φορά την εβδομάδα
2=τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα 3=κάθε βράδυ
80. Δείκτης ΣΑΑΥ = $[1,42 \chi (66)] + [1,41 \chi (67)] + [0,71 \chi (68)] - 3,83 =$
81. Εκτίμηση κινδύνου ΣΑΑΥ
1=υψηλός κίνδυνος (O.S.A. score >3,5)
2=μέτριος κίνδυνος (-1 < O.S.A. score >3,5)
3=χαμηλός κίνδυνος (O.S.A. score <-1)
82. Αν 79 (ροχαλητό) = 2 ή 3 78(άπνοια)=1 77(εργώδης αναπνοή)=2 ή 3:
από ποια ηλικία ξεκίνησαν τα συμπτώματα
83. Διάρκεια των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (77,78,79)

Ε. Συμπτώματα και σημεία που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ

84. Ανήσυχος ύπνος

- α. Ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) β= Όχι (μια φορά την εβδομάδα)
85. Αφυπνίσεις α. Ναι β. Όχι
86. Εφιάλτες α. Ναι β. Όχι
87. Έντονη εφίδρωση κατά τη διάρκεια του ύπνου α. Ναι β. Όχι
88. Τα χείλη του παιδιού σας γίνονται μπλέ ή βυσσίνα κατά τη διάρκεια του ύπνου (κυάνωση) α. Ναι β. Όχι
89. Ναυτία/έμετος το πρωί 1=ναι (τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα) 2=όχι (< από μια φορά την εβδομάδα)
90. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση του δασκάλου)
α. Ναι β. Όχι
91. Διαταραχές της προσοχής στο σχολείο (εντύπωση των γονέων) α. Ναι β. Όχι
92. Υπερκινητικότητα (εντύπωση του δασκάλου) α. Ναι β. Όχι
93. Υπερκινητικότητα (εντύπωση των γονέων) α. Ναι β. Όχι
94. Έχει το παιδί σας υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας α. Ναι β. Όχι
95. Παίρνει ο ύπνος το παιδί σας στο σχολείο α. Ναι β. Όχι
96. Παίρνει ο ύπνος το παιδί όταν βλέπει τηλεόραση α. Ναι β. Όχι
97. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας (σε ώρες)
98. Συνολική διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (σε ώρες)
99. Ιστορικό νυχτερινής ενούρησης 0=ποτέ 1=<από μια φορά την εβδομάδα
2=τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα 3=κάθε βράδυ
- Μέχρι ποια ηλικία
100. Φτωχή όρεξη α. Ναι β. Όχι
101. Μαθησιακές δυσκολίες

ΣΤ. Φυσική εξέταση

102. Βάρος σε κιλά
103. Ύψος σε cm
104. Επιφάνεια σώματος
105. Δείκτης μάζας σώματος
106. Ρινική συμφόρηση α. Ναι β. Όχι
107. Αναπνοή με το στόμα α. Ναι β. Όχι
108. Θολωτή υπερώα α. Ναι β. Όχι
109. Μέγεθος αμυγδαλών : 0 ή +1. Οι αμυγδαλές βρίσκονται στους αμυγδαλικούς

βόθρους χωρίς να περιορίζουν το μέγεθος του αεραγωγού (0) ή βρίσκονται μόλις έξω από τις κρύπτες αποφράσσοντας λιγότερο από το 25% του εύρους του αεραγωγού (+1). Οι αμυγδαλές είναι άμεσα ορατές και περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού κατά 25-50% (+2). Οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού κατά 50-75%. Οι αμυγδαλές περιορίζουν το εύρος του αεραγωγού περισσότερο από 75%

110. Αρτηριακή πίεση πριν και μετά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

3. Εργαστηριακές μέθοδοι

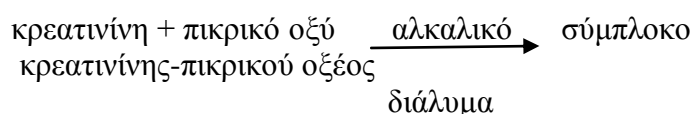
i. Προσδιορισμός απέκκρισης ουρικού οξέος

Αμέσως μετά το πέρας της πολυκαταγραφικής μελέτης από όλους τους συμμετέχοντες της πρώτης ομάδας ελήφθησαν δείγματα ούρων (τουλάχιστον 5ml) σε αποστειρωμένο ουροσυλλέκτη τύπου urobox για προσδιορισμό του ουρικού οξέος. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του ουρικού οξέος έγινε με ενζυμική δοκιμασία. Το ουρικό οξύ μετατρέπεται από την ουρική σε αλλαντοΐνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Χρησιμοποιείται η αντίδραση Trinder για μέτρηση του H_2O_2 . Το σχηματιζόμενο H_2O_2 αντιδρά με το 3,5-διχλωρο-2-υδροξυβενζοσουλφονικό οξύ και 4-αμινοφαιναζόνη με παρουσία υπεροξειδάσης για την παραγωγή μιας ερυθρο-ιώδους κινονο-ιμίνης, η οποία διαβάζεται βιοχρωματικά στα 520/660nm. Η ποσότητα χρωστικής που σχηματίζεται είναι ανάλογη προς τη συγκέντρωση ουρικού οξέος στο δείγμα. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της κρεατινίνης έγινε με τη μέθοδο Jaffé. Η απέκκριση του ουρικού οξέος εκφράστηκε ως :συγκέντρωση ουρικού οξέος στα ούρα (mg/dL) / συγκέντρωση κρεατινίνης στα ούρα (mg/dL).

ii. Προσδιορισμός απέκκρισης λευκωματίνης

Όλα τα παιδιά της δεύτερης ομάδας έδωσαν δείγμα ούρων πριν την έναρξη και αμέσως μετά το πέρας της μελέτης ύπνου. Τα επίπεδα κρεατινίνης στα ούρα προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο Jaffe με εύρος ανάλυσης $1-400\text{mg dL}^{-1}$. Πρόκειται για κινητική χρωματομετρική ανάλυση κατά την οποία στο δείγμα που λαμβάνεται

προστίθεται υδροξείδιο του νατρίου και στη συνέχεια πικρικό οξύ οπότε ακολουθεί η παρακάτω αντίδραση:



Σε αλκαλικό διάλυμα, η κρεατινίνη σχηματίζει με το πικρικό ιόν ένα σύμπλοκο κίτρινου-πορτοκαλί χρώματος. Η ένταση του χρώματος είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης και μπορεί να μετρηθεί φωτομετρικά. Οι αναλύσεις που χρησιμοποιούν βαθμονόμηση ρυθμού ελαχιστοποιούν την αλληλεπίδραση με τη χολερυθρίνη. Τα δείγματα ορού και πλάσματος περιέχουν πρωτεΐνες που αντιδρούν μη ειδικά κατά τη μέθοδο Jaffé. Τα αποτελέσματα ορού και πλάσματος πρέπει να διορθωθούν κατά 26 $\mu\text{mol/l}$ (0,3mg/dL) ώστε να ληφθούν ορθές τιμές. Η διόρθωση αυτή προκαλεί σφάλμα μέτρησης της τάξης του $\leq 1\%$ σε δείγματα ούρων, επειδή αυτά δεν περιέχουν μη ειδικές πρωτεΐνες. Η συγκέντρωση της λευκωματίνης προσδιορίστηκε με ανοσονεφελομετρική μέθοδο κατάλληλη για την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας με εύρος ανάλυσης 0,25-500mg/L (Microalbumin,medicon Hellas SA). Η απέκκριση της λευκωματίνης εκφράστηκε σαν λόγος συγκέντρωσης λευκωματίνης ούρων / συγκέντρωση της κρεατινίνης στα ούρα (mg/g).

4. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα του δείγματος της πρώτης ομάδας παιδιών που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της απέκκρισης του ουρικού οξέος καταχωρήθηκαν σε μια βάση δεδομένων. Μια δεύτερη βάση δεδομένων δημιουργήθηκε για τη δεύτερη ομάδα των 129 παιδιών τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της απέκκρισης της λευκωματίνης. Για τη διατήρηση εχεμύθειας τα ονόματα των ασθενών αντικαταστήθηκαν με αριθμούς. Στη συνέχεια σε κάθε μια βάση δεδομένων δημιουργήθηκαν από τρεις υποομάδες με βάση τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης, το δείκτη απνοιών/ υποπνοιών και την κατώτατη τιμή αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης.. Έτσι, κάθε ομάδα περιελάμβανε τις παρακάτω υποομάδες: ομάδα ελέγχου (χωρίς ροχαλητό και AHI <1 επεισόδια/ ώρα), παιδιά με ήπιου βαθμού (ροχαλητό και AHI 1-5 επεισόδια/ ώρα) και μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια (ροχαλητό και AHI>5 επεισόδια/ώρα). Ο

διαχωρισμός έγινε σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι δείκτης AHI >1 επεισόδιο/ώρα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών επιπλοκών και AHI >5 επεισόδια/ ώρα σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση²⁷²⁵⁹. Άτομα χωρίς διαταραχή αναπνοής στον ύπνο (χωρίς ροχαλητό και AHI <1επεισόδιο/ ώρα), αλλά όχι άτομα με πρωτοπαθές ροχαλητό (ροχαλητό και AHI <1επεισόδιο/ ώρα) αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η επιλογή αυτή έγινε με στόχο να αυξηθούν οι πιθανότητες να αναδειχθούν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες μελέτης και στην ομάδα ελέγχου.

Στην πρώτη ομάδα παιδιών η σχέση ανάμεσα στην απέκκριση ουρικού οξέος και την βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας, την παχυσαρκία και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση-προσαρμοσμένα στην ηλικία και το φύλο-μελετήθηκαν με τη βοήθεια ενός γενικευμένου γραμμικού μοντέλου (general linear model). Για την εκτίμηση της βαρύτητας της αποφρακτικής διαταραχής της αναπνοής χρησιμοποιήθηκαν ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών και το κατώτατο όριο κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και αναλύθηκαν σαν ποιοτικές μεταβλητές : δείκτης απνοιών-υποπνοιών >5 επεισόδια / ώρα ύπνου έναντι <5 επεισόδια / ώρα ύπνου και κατώτατη τιμή SpO2 <90% έναντι >90%.

Στην δεύτερη ομάδα παιδιών οι τρεις υποομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς τους δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη. Εφαρμόστηκε στατιστική ανάλυση για συνεχείς μεταβλητές που μοιάζουν με την κανονική κατανομή μονής-κατεύθυνσης ANOVA με post-hoc test για ζεύγη (Bonferroni's), ενώ ένα μη παραμετρικό test (Kruskal-Wallis) για τα δεδομένα που δεν πληρούσαν την υπόθεση της κανονικότητας. Το χ^2 τεστ (διόρθωση Yate's) εφαρμόστηκε για διακριτές μεταβλητές.

Οι δείκτες της πολυκαταγραφικής μελέτης και ο λόγος αλβουμίνης : κρεατινίνη λογαριθμίστηκαν (φυσικός λογάριθμος), για να πλησιάζουν την κανονική κατανομή, και το τεστ Kolmogorov-Smirnov εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η κανονικότητα. Η συσχέτιση Pearson χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορίσει συσχετίσεις ανάμεσα στο λόγο αλβουμίνης : κρεατινίνη (Albumin to Creatinine Ratio, ACR) μετά τη λογαριθμιστική μετατροπή και : 1) τους δείκτες πολυκαταγραφικής μελέτης μετά από λογαριθμιστική μετατροπή 2) το BMI z-score και 3) την ηλικία. Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης εφαρμόστηκε για να εξακριβώσει σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για το λόγο αλβουμίνης: κρεατινίνη. Ο λογάριθμος του ACR

ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή και η ηλικία, το φύλο, το BMI z-score και οι λογαριθμισμένοι πολυκαταγραφικοί δείκτες που σχετίζονταν σημαντικά με το ACR ήταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0 SPSS version 17.0;SPSS,Chicago,IL,USA).

Επειδή το ανώτερο φυσιολογικό όριο για τη μικρού βαθμού αλβουμινουρία δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη στα παιδιά, ο λόγος ACR θεωρούταν αυξημένος όταν ήταν μεγαλύτερος από το μέσο όρο της ομάδας ελέγχου. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να προσδιορίσει την πιθανότητα (λόγος πιθανοτήτων και 95% διάστημα εμπιστοσύνης) αυξημένου λόγου ACR στα παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού AAY ή ήπιου βαθμού AAY σε σχέση με την ομάδα ελέγχου πριν και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την παχυσαρκία. Τέλος, μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η πιθανότητα αυξημένου λόγου ACR σε παιδιά με υψηλή ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια συστολική ή διαστολική πίεση το πρωί.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Απέκκριση ουρικού οξέος

Η πρώτη ομάδα στην οποία προσδιορίστηκε η απέκκριση ουρικού οξέος αποτελούνταν από 123 παιδιά των οποίων τα χαρακτηριστικά καθώς και τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 5. Όλοι οι συμμετέχοντες εκτός από τέσσερα παιδιά ήταν σε προεφηβική ηλικία. Πενήντα τρία άτομα είχαν μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Πίνακας 7). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης.

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη αποβολής ουρικού οξέος στα ούρα

Μεταβλητές n=123	Παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο
Ηλικία, έτη	6,4 \pm 2,5
Φύλο, θήλυ (%)	60 (48,8)
BMI z score	0,6 \pm 1,4
Παχύσαρκοι ασθενείς (%)	32 (26,0)
ΟΑΗΙ(επεισόδια/ ώρα)	5, 2 \pm 9,2
Δείκτης αφυπνίσεων (επεισόδια/ ώρα)	2,1 \pm 2,8
Αποκορεσμός οξυγόνου αιμοσφαιρίνης ($\geq 4\%$) (επεισόδια/ ώρα)	6 \pm 10,0
Κατώτατη τιμή κορεσμού SpO ₂ (%)	88,6 \pm 5,4

ΟΑΗΙ, δείκτης απνοιών-υποπνοιών, SpO₂ κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με παλμική οξυμετρία

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη αποβολής ουρικού οξέος στα ούρα .

Άτομα με ΑΔΑΥ με μέτριου προς σοβαρού βαθμού υποξαιμία	Άτομα με ΑΔΑΥ με ήπιου βαθμού ή χωρίς υποξαιμία	Σύνολο
53	70	123

Ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών και η κατώτατη τιμή κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με την απέκκριση του ουρικού οξέος όπως προκύπτει από τη στατιστική

επεξεργασία των αποτελεσμάτων από διόρθωση για την ηλικία και το φύλο (πίνακας 9). Η βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και η παχυσαρκία έχουν σημαντική αλληλεπίδραση ως προς την απέκκριση του ουρικού οξέος ($p = 0,033$) (πίνακας 9). Δεν παρατηρούνται άλλες σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεικτών από την πολυκαταγραφική μελέτη με την παχυσαρκία (Πίνακας 9). Η βαρύτητα της νυχτερινής υποξαιμίας που συνοδεύει την αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα. ($p = 0,032$ για την επίδραση της βαρύτητας της νυχτερινής υποξαιμίας στην απέκκριση ουρικού οξέος, πίνακας 8) . Παιδιά με μετρίου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο εμφάνισαν μεγαλύτερου βαθμού απέκκριση ουρικού οξέος σε σύγκριση με παιδιά με ήπιου βαθμού/ ή καθόλου υποξαιμία ($p=0,005$ πίνακας 8).

Πίνακας 8. Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία (μέσος όρος και standard error του μ. ο.) για τιμές απέκκρισης ουρικού σε σχέση με τη βαρύτητα της νυχτερινής υποξαιμίας χωρίς να έχουν τροποποιηθεί για την ηλικία και το φύλο

	ΑΔΑΥ με μέτριου προς σοβαρού βαθμού υποξαιμία	ΑΔΑΥ με ήπιου βαθμού ή χωρίς καθόλου υποξαιμία	Σύνολο
Απέκκριση ουρικού οξέος (μέσος όρος και standard error του μ. ο.)	0,85 ± 0,05	0,69 ± 0,03	0,76 ± 0,03
Αριθμός ατόμων	53	70	123

$p=0.032$ για το επίδραση της βαρύτητας της νυχτερινής υποξίας στην απέκκριση του ουρικού οξέος

Πίνακας 9. Γενικευμένο γραμμικό μοντέλο εκτίμησης επίδρασης των διαφόρων δεικτών της πολυκαταγραφικής μελέτης και της παχυσαρκίας στην απέκκριση του ουρικού οξέος

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Απέκκριση ουρικού οξέος <i>β standardized coefficient</i>	<i>p value</i>
ΟΑΗΙ	0,33	0,006
Παχυσαρκία	0,23	0,224
ΟΑΗΙ * παχυσαρκία	0,29	0,033
Ηλικία	-0,05	<0,001
Φύλο	0,04	0,503
Κατώτατη τιμή SpO ₂ %	-0,17	0,022
Παχυσαρκία	0,14	0,914
Κατώτατη τιμή SpO ₂ % * Παχυσαρκία	0,07	0,566
Ηλικία	-0,04	<0,001
Φύλο	0,05	0,387

ΟΑΗΙ δείκτης αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών, SpO₂ κορεσμός αιμοσφαιρίνης

2. Μικρολευκωματινουρία

Από τα 129 παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη και υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είκοσι επτά από αυτά είχαν μέτρια προς σοβαρή αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, 71 είχαν ήπιου βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ενώ 31 ανήκαν στην ομάδα ελέγχου (χωρίς ροχαλητό και AHI < 1 επεισόδιο/ώρα). Ενδείξεις για πολυκαταγραφική μελέτη στους συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου ήταν: οι εφιάλτες (n=14), η υπονοβασία(n=6) και οι πρωινές κεφαλαλγίες (n=11). Οι τρεις υποομάδες μελέτης ήταν όμοιες ως προς την ηλικία το BMI z score, την αναλογία αγοριών και κοριτσιών, τη συχνότητα παχυσαρκίας και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (p>0.05) (Πίνακας 10). Δεν υπήρχαν παιδιά με πρωινή διαστολική πίεση >90^η ΕΘ. Παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είχαν χειρότερους δείκτες στην πολυκαταγραφική

μελέτη συγκριτικά με παιδιά με ήπιου βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ή με τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0.01$) (Πίνακας 10).

Ο λογαριθμισμένος λόγος ACR εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με το λογαριθμισμένο δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ($r = 0,25$, $p > 0,01$) και το δείκτη αναπνευστικών αφυπνίσεων ($r = 0,37$, $p = 0,01$). Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο λογαριθμισμένος δείκτης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης και ο δείκτης αναπνευστικών αφυπνίσεων αποτελούσαν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για το λόγο ACR ύστερα από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και το BMI z score ($r = 0.31$, $P = 0,01$, $r = 0.43$, $p > 0.01$ αντίστοιχα).

Δεν υπήρχε σοβαρή διαφορά ανάμεσα στις τρεις υποομάδες μελέτης ως προς το λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη στα ούρα ($p > 0,05$). Οι διάμεσες τιμές του λόγου στα παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, ήπιου ή χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ήταν : 3,85 (1,59-7,19), 3,22 (0,43-6,40) και 1,85 (0,33- 5,21) mg/g αντίστοιχα. Ωστόσο ανάλυση μονοπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, αλλά όχι αυτά με ήπιου βαθμού άπνοια είχαν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης αυξημένης λευκωματίνης στα ούρα [λόγος πιθανοτήτων OR 3.3 (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI : 1.0-10.3), $p = 0.04$ και 1,4 (0,6-3,2) με αντίστοιχα $p > 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο αυξημένος κίνδυνος μικρολευκωματινουρίας σε συμμετέχοντες με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο δε μεταβλήθηκε μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και την παρουσία παχυσαρκίας: 3,8 (1,1 – 12,6) $p = 0,03$ (Πίνακας 11). Ο λόγος πιθανοτήτων (OR) (διάστημα εμπιστοσύνης CI:95%) για άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές συνοψίζονται στον πίνακα 11. Η υψηλή ή οριακά υψηλή πρωινή τιμή της αρτηριακής πίεσης δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για αυξημένο ACR [1,7 (0,4-6,9) $p > 0,05$]. Θεωρήθηκε αυξημένος όταν ξεπερνούσε τη μέση τιμή της ομάδας ελέγχου. Ο αυξημένος κίνδυνος για υψηλότερες τιμές ACR σε παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια παρέμενε ίδιος ακόμα και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την παρουσία παχυσαρκίας: 3:8 (1.1-12.6), $p = 0,03$ (πίνακας 11). Ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio,)OR (διάστημα εμπιστοσύνης 95%) για τις άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές φαίνεται στον πίνακα 11. Η υψηλή τιμή πρωινής συστολικής αρτηριακής δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για υψηλό λόγο ACR [1.7(0.4-6.9), $p > 0.05$]

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη λευκωματινουρίας

	Χωρίς ΑΔΑΥ (n = 31)	Ήπια ΑΔΑΥ (n = 71)	Μέτριου–σοβαρού βαθμού ΑΔΑΥ (n = 27)
Ηλικία, έτη	6.7 ± 2.4	6.2 ± 2.3	5.6 ± 2.1
Φύλο, θήλυ (%)	18 (58.1)	30 (42.3)	8 (29.6)
BMI z score	0.58 ± 1.33	0.66 ± 1.22	0.56 ± 1.35
Παχύσαρκοι (%)	6 (19.4)	13 (18.3)	7 (25.9)
Συστολική ΑΠ(mmHg)	99,4 ±12	98,2 ±11,2	96,3 ±12,1
Συστολική ΑΠ z score	0,14±1,03	0,08±0,89	-0,06±1,12
Συστολική ΑΠ>90 ^η ΕΘ(%)	3(9,7)	6(8,5)	2(7,4)
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	65,9±10,4	65,3±9,7	64,4±9,4
Διαστολική ΑΠ z score	-0,85±0,88	-0,82±0,79	-0,86±0,82
ΔιαστολικήΑΠ>90 ^η ΕΘ(%)	0(0)	0(0)	0(0)
ΑΗΙ*,(επεισόδια/ ώρα)	0.6 ± 0.3	2.4 ± 1.1	9.1 ± 3.7
Δείκτης αναπν. αφυπνίσεων* (επεισόδια/ ώρα)	0.7 ± 1	2.5 ± 2.6	10.3 ± 9.7
Δείκτης αποκορεσμού*	1.7 ± 1.1	6.1 ± 3.2	17.4 ± 9.3
SpO ₂ κατώτατη τιμή*, %	92.1 ± 1.9	89.5 ± 2.7	84 ± 5.5
Συνολικός χρόνος ύπνου (min)	369.5±79.8	370.9±88.9	387.1±80.1
Απόδοση ύπνου,%	88,6±12,9	83,8±11,1	88,5±9,1
Δείκτης αφυπνίσεων* (επεισόδια/ ώρα)	1,5±0,7	6,0±3,5	19,5±14,1
Στάδιο 1,% του συνολικού χρόνου ύπνου	12,4±9,3	12,2±12,5	12,3±21
Στάδιο 2,% του συνολικού χρόνου ύπνου	44,4±13,8	44,7±11,8	42,4±10
Στάδιο 3,% του συνολικού χρόνου ύπνου	25,6±11,5	26,3±9,1	26,4±8,7
Φάση REM, % του συνολικού χρόνου ύπνου	18±6	17,1±6	18,3±5,8

*p<0,01για συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΑΑΥ ή της ομάδας με ήπιου βαθμού ΑΑΥ με την ομάδα ελέγχου

Πίνακας 11. Τιμές ACR (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη) και λόγος πιθανοτήτων (OR) με 95% διάστημα αξιοπιστίας ανάλογα με τη βαρύτητα της ΑΔΑΥ, το φύλο, την παχυσαρκία, την ηλικία

Ανεξάρτητες μεταβλητές	φυσιολογική	αυξημένη	Μη	Διορθωμένος OR [†] (95% CI)
	ACR, % (n= 51)	ACR, % (n= 79)	διορθωμένος OR(95% CI)	
Βαρύτητα ΑΔΑΥ				
Χωρίς ΑΔΑΥ	29.4	20.3	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Ήπια ΑΔΑΥ	58.8	53.2	1.3 (0.6- 3.1)	1.5 (0.6- 3.5)
Μέτρια-σοβαρή ΑΔΑΥ	11.8	26.6	3.3 (1.0- 10.3)*	3.8 (1.1- 12.8)*
Φύλο				
Άρρεν	64.7	51.9	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Θήλυ	35.3	48.1	1.7 (0.8- 3.5)	2.3 (1.0- 5.1)*
Παχυσαρκία				
Μη παχύσαρκοι	84.3	76.0	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Παχύσαρκοι	15.7	24.1	1.7 (0.7- 4.2)	1.7 (0.7- 4.4)
Ηλικία, έτη (mean ± standard deviation)	6.4 ± 2.3	6.0 ± 2.3	0.9 (0.8- 1.1)	0.9 (0.8- 1.1)

* $p < 0.05$

[†] Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για πολλές μεταβλητές εφαρμόστηκε για να υπολογιστούν οι λόγοι πιθανοτήτων (OR) για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή σε σχέση με καθεμία από τις υπόλοιπες μεταβλητές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε και απέδειξε την αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος και λευκωματίνης σε παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια. Μελέτες σε ενήλικες έδειξαν ότι η υποξαιμία που συνοδεύει την αποφρακτική άπνοια οδηγεί σε αποδομή της τριφωσφορικής αδενοσίνης σε αδενοσίνη²⁶⁰. Κατά τη φάση της υποξαιμίας η αδενοσίνη μετατρέπεται σε ινοσίνη και στη συνέχεια σε υποξανθίνη, ενώ κατά τη φάση της επανοξυγόνωσης η υποξανθίνη οξειδώνεται σε ξανθίνη και στη συνέχεια σε ουρικό οξύ²⁵⁰. Συγκεκριμένα τρεις στις τέσσερις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί έχουν δείξει αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος σε ενήλικες με αποφρακτική υπνική άπνοια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αποδεικνύοντας την ύπαρξη οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες μελέτες που δεν αναγνωρίζουν το ουρικό οξύ ως αξιόπιστο δείκτη ιστικής υποξίας. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση ουρικού οξέος πιθανώς εξαιτίας της υποξίας που προηγείται της νέκρωσης των κυττάρων. Σε μελέτη που έγινε σε ενήλικες ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια έγινε σύγκριση τιμών αδενοσίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου με τιμές λόγου ουρικού οξέος προς κρεατινίνη σε συνδυασμό με τους δείκτες αποκορεσμού των ασθενών. Παρατηρήθηκε ότι ο λόγος ουρικού οξέος προς κρεατινίνη αποτελεί δείκτη ιστικής υποξίας που δεν συμβαδίζει όμως με τους δείκτες αποκορεσμού των ασθενών. Επιπλέον, η αδενοσίνη στο πλάσμα ως ενδιάμεσο προϊόν της καταβολικής οδού του ATP μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης ιστικής υποξίας απ' ό,τι το ουρικό οξύ, παρόλο που η μέτρηση της στο πλάσμα δεν είναι εύκολη εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της²⁴⁶.

Ο αριθμός μελετών που εκτιμούν το βαθμό του οξειδωτικού στρες σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι περιορισμένος^{194 249}. Σε ένα δείγμα 47 παιδιών που είχαν ήπιο –μέτριου βαθμού ή χωρίς διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο δεν αποδείχθηκε καμία συσχέτιση του μεταβολίτη των ούρων F2-ισοπροστάνη με βάση τις παραμέτρους από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου¹⁹⁴. Η F2 –ισοπροστάνη παράγεται από την υπεροξείδωση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης ή των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας²⁶¹. Σε μελέτη των Verhulst και συνεργατών διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των

συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στον ορό (όχι όμως και στα ούρα) και της βαρύτητας της νυχτερινής υποξαιμίας σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο ²⁴⁹. Η βαρύτητα της νυχτερινής υποξαιμίας εκτιμήθηκε ως ποσοστό της συνολικής διάρκειας ύπνου με SpO₂ <90% ελάχιστη τιμή κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ή με τον δείκτη αποκορεσμού ανά ώρα ύπνου. Σε ενήλικες με αποφρακτική υπνική άπνοια έχουν αναγνωριστεί τόσο θετικές όσο και αρνητικές συσχετίσεις ανάμεσα στις τιμές του ουρικού οξέος στον ορό και σε δείκτες της καρδιαγγειακής νοσηρότητας ²⁶². Έτσι, τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με το συνολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Επιπλέον, όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό τόσο αυξάνεται και η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου. Στενή συσχέτιση μεταξύ διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο και του μεταβολικού συνδρόμου έχει διαπιστωθεί σε παιδιά και εφήβους. ²⁴⁹. Μια εναλλακτική μέθοδος για την εκτίμηση της επίδρασης της βαρύτητας της αποφρακτικής άπνοιας στην απέκκριση του ουρικού οξέος αποτελεί η συλλογή δυο ξεχωριστών δειγμάτων ούρων: ένα το βράδυ πριν την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και ένα δευτερο μετά την πρωινή αφύπνιση. Θεωρητικά με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να μετρηθεί η αύξηση της απέκκρισης ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ως εκ τούτου η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στο πρωινό δείγμα ούρων αντικατοπτρίζει την παραγωγή ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια της νύχτας και τις επιπτώσεις της υποξαιμίας κατά τη διάρκεια της νύχτας στον καταβολισμό των πουρινών. Η απέκκριση του ουρικού οξέος προσδιορίστηκε λαμβάνοντας υπόψη την κάθαρση της κρεατινίνης.

Το δεύτερο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην απέκκριση της λευκωματίνης σε πρωινό δείγμα ούρων και στη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο εμφανίζουν τετραπλάσιο κίνδυνο αυξημένου λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ακόμη και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την παρουσία παχυσαρκίας. Η διαπίστωση αυτή θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των νεφρών σε παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού διαλείπουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού σε συνδυασμό με νυχτερινή υποξαιμία και ενεργοποίηση του

συμπαθητικού συστήματος. Τα περισσότερα δεδομένα για την απέκκριση λευκωματίνης στο ΣΑΑΥ αφορούν μελέτες σε ενήλικες. Σε μελέτη των Klausen και συν. σε ενήλικες ασθενείς με ΣΑΑΥ βρέθηκε ότι η απέκκριση λευκωματίνης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, επιπλέον η λευκωματινουρία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας²⁵⁵. Η λευκωματινουρία στους ενήλικες αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη νεφρική λειτουργία, στο σακχαρώδη διαβήτη, στην αρτηριακή υπέρταση, το λιπιδαιμικό προφίλ^{263 264}. Σύμφωνα με τη μελέτη HOPE αύξηση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη κατά 0,4mg/mmol αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 5,9%. Η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν σε χαμηλές συγκεντρώσεις (μικρολευκωματινουρία) και δεν συνοδευόταν από κλινική συμπτωματολογία (μακρολευκωματινουρία, οίδημα). Τα κορίτσια είχαν διπλάσια πιθανότητα να έχουν αυξημένο λόγο λευκωματίνης. Αξιοσημείωτο είναι ότι η σχέση μεταξύ λευκωματίνης / κρεατινίνης σε πρωίνο δείγμα ούρων και της βαρύτητας της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού δεν είναι γραμμική. Υπάρχουν παιδιά με AHI >5 επεισόδια /ώρα που έχουν πολύ χαμηλό λόγο. Σε μελέτη των Faulk και συν. διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση αλβουμινουρίας και βαρύτητας του ΣΑΑΥ ακόμη και μετά από διόρθωση για άλλες συνοσηρότητες όπως παχυσαρκία, διαβήτης και υπέρταση²⁶⁵. Μετά από την πρώτη δημοσιευμένη μελέτη των Chaudhary και συνεργατών για την ύπαρξη σχέσης ανάμεσα σε χαμηλού βαθμού λευκωματινουρία σε ενήλικες ακολούθησαν αρκετές άλλες πάνω στο ίδιο θέμα με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη των Faulk και συνεργατών ασθενείς με AHI >5 επεισόδια /ώρα είχαν υψηλότερο λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη σε σχέση με εκείνους που παρουσίαζαν λιγότερα απνοϊκά επεισόδια. Σε μια μεταγενέστερη ανάλυση σε ενήλικες με πρωτοδιαγνωσμένη αποφρακτική άπνοια διαπιστώθηκε ότι εμφάνιζαν αυξημένο λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη και ότι το φαινόμενο αυτό ήταν αναστρέψιμο μετά τη θεραπεία με CPAP²⁶⁶. Σε όλες τις μελέτες έγινε προσδιορισμός της μικρολευκωματινουρίας και όχι της μακρολευκωματινουρίας. Ωστόσο υπήρχαν κάποιες μελέτες που δεν ανέδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην αποφρακτική άπνοια και την μικρολευκωματινουρία^{267 268}.

Στην παρούσα μελέτη η παχυσαρκία δεν συνέβαλε στην εμφάνιση συζημένου λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη σε παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού σποφρακτική άπνοια. Αντίθετα, η διαταραχή στην ομοιόσταση της γλυκόζης και όχι η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο φάνηκε να επηρεάζει το ρυθμό απέκκρισης της λευκωματίνης στην μοναδική μελέτη που διερεύνησε νεφρικές επιπλοκές της αποφρακτικής άπνοιας σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους²⁴⁹. Είναι πιθανό ότι οι μεταβολές στο αγγειώδες σπείραμα των νεφρών οι οποίες επάγονται από την παχυσαρκία επικαλύπτουν συνέπειες της αποφρακτικής άπνοιας στο ενδοθήλιο των αγγείων. Επιπλέον, η ορθοστατική πρωτεϊνουρία μια συχνή καλοήθης κατάσταση, μπορεί συχνά να καλύψει τη συμβολή της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στην μικρολευκωματινουρία όταν αυτή μετράται σε δείγματα ούρων 24ώρου όπως στη μελέτη των Verhulst και συνεργατών.

Ένα πλήθος παθογενετικών μηχανισμών μπορεί να επεξηγήσει πως η αποφρακτική άπνοια και υπόπνοια και η σχετιζόμενη διαλείπουσα υποξαιμία προκαλούν αύξηση στην απέκκριση της λευκωματίνης. Η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης αποτελεί δείκτη νεφρικής υπερδιήθησης πιθανώς λόγω αυξημένης αρτηριακής πίεσης στα σπειράματα και τους νεφρούς. Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και η καρδιακή παροχή μειώνονται. Η σπειραματική διήθηση και η απέκκριση αλβουμίνης μειώνονται επίσης ακολουθώντας τον ίδιο κικκάρδιο ρυθμό²⁶⁹. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη σε χάμστερ στη οποία οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η διακοπή του παραπάνω κικκάρδιου ρυθμού όπως συμβαίνει σε ασθενείς με άπνοια κι ιδιαίτερα όταν συμβαίνει για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί σε νοσηρότητα από το καρδιαγγειακό και τους νεφρούς²⁷⁰. Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά τη διαλείπουσα υποξαιμία (οξειδωτικό στρες) διαταράσσουν την ενδοθηλιακή στιβάδα γλυκοκαλύκων και αυξάνουν την διαπερατότητα του σπειραματικού φραγμού σε μια πλειάδα μακρομορίων όπως η περλακάνη, μια πρωτεογλυκάνη που περιέχει θειική ηπαρίνη^{271 272}. Η απώλεια πρωτεογλυκάνης από το ενδοθήλιο του αγγειώδους σπειράματος έχει συσχετισθεί με την παρουσία λευκωματινουρίας η οποία αποτελεί εκδήλωση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας από τους νεφρούς²⁷³. Είναι ενδιαφέρουσα η διαπίστωση μεταβολής στη λειτουργία του ενδοθηλίου καθώς και μειωμένων επιπέδων μεταβολιτών μονοξειδίου του αζώτου στον ορό παιδιών με αποφρακτική υπνική άπνοια^{274 275}.

Επιπλέον, τα επαναλαμβανόμενα αποφρακτικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου και η διαλείπουσα υποξαιμία οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αύξηση της δράσης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αύξηση της αρτηριακής πίεσης^{276 277}. Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο συνδέεται με την υπέρταση μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού, αναπροσαρμογής της απάντησης των χημειουποδοχέων, μείωσης της ευαισθησίας των τασεουποδοχέων, απελευθέρωσης των αγγειοδραστικών μεσολαβητών με μεταβολή της λειτουργίας των αγγείων και διαταραχή του μεταβολισμού άλατος και νερού. Σε μια άλλη μελέτη των Lurbe και συν. σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και μικροαλβουμινουρία η αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου βρέθηκε αυξημένη²⁷⁸. Η απουσία μείωσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου (non-dipping) σε άτομα με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μικρολευκωματινουρίας^{266 278}. Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια έχουν αυξημένη κλασματική ροή ούρων, αυξημένη κλασματική απέκκριση νατρίου και χλωρίου σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες²⁵³. Τέλος, τόσο η αγγειοτενσίνη II όσο και το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο που εμφανίζεται αυξημένο σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο μπορεί να οδηγήσει σε σύσπαση του αψωσπειραματικού αρτηριδίου και αύξηση της υδραυλικής ενδοσπειραματικής πίεσης οδηγώντας σε κατάσταση υπερδιήθησης²⁷⁹.

Η κλινική σημασία της μικρολευκωματινουρίας σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι άγνωστη. Τα περισσότερα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί αναφέρονται σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με άλλα συνοδά νοσήματα εκτός από αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο. Σε παιδιά με υπέρταση, η μικρολευκωματινουρία ερμηνεύει μέρος της μεταβλητότητας του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας,²⁸⁰ ενώ σε παχύσαρκους εφήβους, διαφοροποιεί τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη²⁸¹. Σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη, τα επίπεδα της λευκωματινής στα ούρα εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας²⁸². Η παχυσαρκία αποτελεί τέλος έναν επιπρόσθετο παράγοντα που συμβάλλει στη εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας. Σε μελέτες σε ενήλικες έχει παρατηρηθεί ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με πρωτεϊνουρία. Μια μικρή μελέτη τεσσάρων ασθενών ανφέρει την παχυσαρκία ως υπεύθυνη για την πρωτεϊνουρία του νεφρωσικού

συνδρόμου, ενώ μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών εδειξαν ότι η πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου αποκαθίσταται μετά από απώλεια βάρους²⁵².

Εν κατακλείδι, η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο σχετίζεται με αυξημένη αποβολή ουρικού οξέος στα ούρα και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πρωινής μικρολευκωματινουρίας. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει τη συσχέτιση της υπνικής άπνοιας ως κατάσταση αυξημένου οξειδωτικού στρες. Εάν αυτές οι ανωμαλίες αναστρέφονται μετά από αντιμετώπιση της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια της νύχτας, τότε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης ταυτοποίησης υποομάδων παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο η οποία θα πρέπει να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Η απέκκριση του ουρικού οξέος επηρεάζεται από το βαθμό της νυχτερινής υποξαιμίας
2. Η βαρύτητα της νυχτερινής υποξίας και ο αριθμός των αποφρακτικών απνοϊκών επεισοδίων σε παιδιά με ΑΔΑΥ ήταν σημαντική και εμφάνιζε θετική συσχέτιση με την απέκκριση του ουρικού οξέος
3. Παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο εμφανίζουν τετραπλάσιο κίνδυνο αυξημένου λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ακόμη και μετά τη διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την παρουσία παχυσαρκίας
4. Η μικρολευκωματιουρία σε παιδιά με αποφρακτική διαταραχή στον ύπνο είναι ασυμπτωματική
5. Ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη εμφανίζει διπλάσια συχνότητα στα κορίτσια
6. Η παχυσαρκία δεν επηρέαζε την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένης απέκκρισης λευκωματίνης
7. Η σχέση ανάμεσα στο λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη και στη βαρύτητα της διαλείπουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού δεν είναι γραμμική
8. Παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού ΑΔΑΥ έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν νυχτερινή αλβουμιουρία σε σχέση με άτομα χωρίς ΑΔΑΥ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φαινόμενο της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να ερμηνευτεί με τη βοήθεια της υπόθεσης του οξειδωτικού στρες. Η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία που λαμβάνει χώρα στην αποφρακτική άπνοια του ύπνου κατά τα πρώτα έτη της ζωής έχει αρνητική επίδραση σε επίπεδο ιστών. Συγκεκριμένα η διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία οδηγεί στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες που είναι ευαίσθητοι σε διεργασίες αναγωγής οξείδωσης και καταλήγει στην απελευθέρωση διαμεσολαβητών φλεγμονής και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα του ενδοθηλίου και στα λευκοκύτταρα. Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί έχουν ως συνέπεια την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, διεργασιών δηλαδή που προηγούνται της ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης.

Υπόθεση της παρούσας μελέτης ήταν ότι η διαλείπουσα υποξαιμία σχετίζεται με αυξημένη αποβολή ουρικού οξέος λόγω αναερόβιο μεταβολισμού, κατανάλωσης ATP και αποδόμησης της αδενοσίνης και αποβολή μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα. Για την αποδοχή ή απόρριψη της παραπάνω υπόθεσης πραγματοποιήθηκε ο προσδιορισμός δυο παραμέτρων σε ασθενείς και μάρτυρες: 1) ο λόγος του ουρικού οξέος και κρεατινίνης σε πρωινό δείγμα ούρων (με διόρθωση για το ρυθμό σπειραματικής διήθησης) και 2) ο λόγος λευκωματίνης και κρεατινίνης ούρων σε πρωινό δείγμα ούρων.

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσε ένα σύνολο 251 παιδιών ηλικίας 2 έως 14 ετών και των δυο φύλων. Τα άτομα αυτά υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Διαταραχών Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας λόγω συμπτωμάτων αποφρακτικής διαταραχής στον ύπνο (καθ' έξιν ροχαλητό, άπνοιες, εργώδη αναπνοή στον ύπνο) τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Αρχικό δείγμα των 251 παιδιών χωρίστηκε σε δύο ομάδες μελέτης η πρώτη (n =123) για τον

προσδιορισμό του ουρικού οξέος και η δεύτερη για την εκτίμηση της λευκωματινουρίας.

Για όλα τα παιδιά συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων αποφρακτικής άπνοιας. Στη συνέχεια όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας (χωρίς αποφρακτική άπνοια, ήπιου βαθμού, μέτριου προς σοβαρού βαθμού)

Πριν την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου έδιναν δείγμα ούρων ενώ μετά το πέρας της μελέτης λαμβανόταν αιμοληψία και έδιναν νέο δείγμα ούρων για τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος και της λευκωματίνης. Ο ορός του αίματος και ούρων συντηρήθηκαν στους -70°C μέχρι την πραγματοποίηση των εργαστηριακών προσδιορισμών. Στο ληφθέν αίμα και ούρα μετρήθηκε κρεατινίνη, ουρικό οξύ και λευκωματίνη. Στη συνέχεια προσδιορίστηκε ο λόγος ουρικού οξέος και κρεατινίνης σε πρωινό δείγμα ούρων (με διόρθωση για το ρυθμό σπειραματικής διήθησης) σε ασθενείς και σε μάρτυρες καθώς και ο λόγος λευκωματίνης και κρεατινίνης ούρων σε πρωινό δείγμα ούρων σε ασθενείς και μάρτυρες (με χρήση μεθόδου ικανής να ανιχνεύσει μικρολευκωματινουρία). Από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια εμφανίζουν αυξημένη αποβολή ουρικού οξέος και αλβουμίνης σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις .

Από τα 123 παιδιά τα οποία ανήκαν στην πρώτη ομάδα και χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του ουρικού οξέος τα 53 είχαν μέτριου προς σοβαρού βαθμού άπνοια ενώ τα 70 είχαν ήπιου βαθμού αποφρακτική άπνοια. Από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι η βαρύτητα της νυχτερινής υποξαιμίας που συνοδεύει την αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Η δεύτερη ομάδα παιδιών η οποία μελετήθηκε ως προς την ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας αποτελούταν από 129 παιδιά 27 από τα οποία είχαν μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια, 71 ήπιου βαθμού αποφρακτική άπνοια ενώ 31 από αυτά αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων δεν υπήρχε σοβαρή διαφορά ανάμεσα στις τρεις υποομάδες μελέτης ως προς το λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη στα ούρα. Ωστόσο στατιστική ανάλυση με μονοπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι παιδιά με μέτριου προς σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, αλλά όχι αυτά με ήπιου βαθμού άπνοια είχαν

σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης αυξημένης λευκωματίνης στα ούρα. Ο κίνδυνος αυτός δεν μεταβλήθηκε μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και την παχυσαρκία. Συμπερασματικά, η αποφρακτική διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο σχετίζεται με αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος και λευκωματίνης δείκτες οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση υποομάδων παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο που χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea is an established risk factor for increased morbidity and mortality. The proposed pathogenetic hypothesis that could explain this association is that obstructive sleep apnea is an oxidative stress disorder. The intermittent nocturnal hypoxemia, the hallmark of obstructive sleep apnea in the first years of life causes tissue damage through free oxygen radicals production, triggering of transcription factor sensitive in reduction - oxidation processes and leading to release of inflammatory mediators with increased leukocyte adherence to endothelial cells. The above mentioned mechanisms contribute to the development of chronic inflammation, endothelial dysfunction, and processes that precede atherosclerosis.

The hypothesis of the current study was that intermittent nocturnal hypoxia is related to increased uric acid excretion because of anaerobic metabolism, ATP consumption and adenosine degradation and microalbuminuria. For accepting or rejecting the above mentioned hypothesis two parameters were determined in the study and the control group: 1) uric acid to creatinine ratio in morning urine specimen (with correction for the estimated GFR) and 2) albumin to creatinine ratio in morning urine specimen;

A total of 251 children of both sexes were recruited between 2 to 14years. These children underwent polysomnography in the sleep disorder laboratory of Pulmonology Department of University of Thessaly because of symptoms of sleep disorder breathing (habitual snoring, apnea, labored breathing during sleep) for at least the last 6 months. The recruited 251 children were divided in two study groups the first (n =123) for the determination of uric acid and the second for the determination of microalbuminuria.

All participants completed an obstructive sleep apnea symptoms questionnaire. All children underwent polysomnography and were divided in three groups depending on the severity of obstructive sleep apnea (without obstructive apnea, mild apnea, and moderate to severe apnea). Before polysomnography a urine specimen was collected

whereas after the end of polysomnography blood and a new urine specimen were collected for uric acid and albumin determination.

Blood serum and urine were preserved in -70°C until the laboratory measurements were performed. Uric acid and albumin were determined in the specimen collected. Subsequently, uric acid to creatinine ratio was determined in the first morning specimen (adjusted for glomerular filtration rate) in patients and controls as well as albumin to Creatinine ratio in morning specimen in patients and controls (with proper method for detection of microalbuminuria). The results of statistical analysis revealed that children with obstructive sleep apnea had higher uric acid and excretion and microalbuminuria.

Among the 123 children of the first group that were recruited for the determination of uric acid, 53 had moderate to severe obstructive sleep apnea whilst 70 of them had mild obstructive apnea. Statistical results showed that the severity of nocturnal hypoxemia that accompanies sleep disordered breathing has statistical important effect on uric acid excretion.

The second study group which was used for the presence of microalbuminuria consisted of 129 children, 27 of them had moderate to severe obstructive apnea, 71 of them had mild obstructive apnea whilst 31 of them was the control group.

The result after statistical analysis revealed no difference among the three study subgroups to albumin to creatinine ration in urine. However, logistic regression analysis showed that children with moderate to severe obstructive sleep apnea but not these with mild apnea had increased risk of microalbuminuria. The estimated risk was the same even after adjustment for age, sex and obesity.

In conclusion, obstructive sleep apnea is related with increased uric acid excretion and microalbuminuria both of them could be used as markers for the identification of subgroups with obstructive sleep apnea that need treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin* 2007;2(3):433-44.
2. Hill W. On Some Causes of Backwardness and Stupidity in Children: And the Relife of these Symptoms in Some Instances by Naso-Pharyngeal Scarifications. *Br Med J* 1889;2(1500):711-2.
3. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmon FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome. Can it induce hemodynamic changes? *West J Med* 1975;123(1):7-16.
4. Spector S, Bautista AG. Respiratory obstruction caused by acute tonsillitis and acute adenoiditis. *N Y State J Med* 1956;56(13):2118-9.
5. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1967;277(10):506-11.
6. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):7-15.
7. Guilleminault C, Liebhaber M, Navelet Y, Dement WC. Proceedings: Sleep-induced apnea syndrome in 6 children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39(4):432.
8. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 1990;7(1):67-81.
9. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):242-52.
10. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A. Daytime somnolence: therapeutic approaches. *Neurophysiol Clin* 1993;23(1):23-33.
11. Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome--one decade later. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(6):461-7.
12. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996;98(5):871-82.
13. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):866-78.
14. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA, Jr., Fayle RW, Troell RJ, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001;24(4):469-70.
15. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):643-51; quiz 52.
16. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981;159(5):275-87.
17. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982;100(1):31-40.
18. Schulz H. Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):752.
19. Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004;59(1):73-8.
20. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol* 1981;54(638):117-21.
21. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):16-30.

22. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Natural history of snoring and related behaviour problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child* 1994;71(1):74-6.
23. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995;107(4):963-6.
24. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 2001;120(6):1930-5.
25. Schechter MS. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109(4):e69.
26. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Chest* 2003;124(1):196-203.
27. Goodwin JL, Kaemingk KL, Fregosi RF, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Clinical outcomes associated with sleep-disordered breathing in Caucasian and Hispanic children--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep* 2003;26(5):587-91.
28. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(6):499-509.
29. Ahlqvist-Rastad J, Hultcrantz E, Svanholm H. Children with tonsillar obstruction: indications for and efficacy of tonsillectomy. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(6):831-5.
30. Swift AC. Upper airway obstruction, sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1988;102(5):419-22.
31. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ* 1989;299(6714):1491-4.
32. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126(1):19-24.
33. Marcus CL. Obstructive sleep apnea syndrome: differences between children and adults. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S140-1.
34. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, et al. Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics* 2001;108(5):1149-54.
35. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, Gomes A, Pissarra C, Cesar H, et al. Snoring in Portuguese primary school children. *Pediatrics* 2000;106(5):E64.
36. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatr* 2002;140(1):97-102.
37. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1527-32.
38. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003;142(4):383-9.
39. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(3):210-6.
40. Delasnerie-Laupretre N, Patois E, Valatx JL, Kauffmann F, Alperovitch A. Sleep, snoring and smoking in high school students. *J Sleep Res* 1993;2(3):138-42.
41. Liu X, Ma Y, Wang Y, Jiang Q, Rao X, Lu X, et al. Brief report: An epidemiologic survey of the prevalence of sleep disorders among children 2 to 12 years old in Beijing, China. *Pediatrics* 2005;115(1 Suppl):266-8.

42. Ng DK, Kwok KL, Cheung JM, Leung SY, Chow PY, Wong WH, et al. Prevalence of sleep problems in Hong Kong primary school children: a community-based telephone survey. *Chest* 2005;128(3):1315-23.
43. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Karadonta I, Chaidas K, Gourgoulianis K, et al. Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring. *Sleep Breath* 2008;12(1):25-31.
44. Malakasioti G, Gourgoulianis K, Chrousos G, Kaditis A. Interactions of obstructive sleep-disordered breathing with recurrent wheezing or asthma and their effects on sleep quality. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(11):1047-54.
45. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004;27(5):997-1019.
46. van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med* 1986;7(2):171-88.
47. van Lunteren E. Muscles of the pharynx: structural and contractile properties. *Ear Nose Throat J* 1993;72(1):27-9, 33.
48. Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
49. Kuna ST, Smickley JS, Vanoye CR. Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in normal human adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(6):1991-9.
50. Kuna ST, Vanoye CR. Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in decerebrate cats. *J Appl Physiol* 1997;83(5):1588-94.
51. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol* 1979;133(3):401-4.
52. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Rubin NK, Carroll ME, Pack AI, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(1):65-70.
53. Kaditis AG, Lianou L, Hatzinikolaou S, Kalampouka E, Gartagani-Panayiotopoulou P, Zintzaras E, et al. Tonsillar size in 2- to 14-year-old children with and without snoring. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(12):1216-22.
54. Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(5):553-60.
55. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):253-62.
56. Muzumdar H, Arens R. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Respir Physiol Neurobiol* 2013.
57. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1204-12.
58. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Evaluation of the role of adenotonsillar hypertrophy and facial morphology in children with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997;59(5):286-91.
59. Agren K, Nordlander B, Linder-Aronsson S, Zettergren-Wijk L, Svanborg E. Children with nocturnal upper airway obstruction: postoperative orthodontic and respiratory improvement. *Acta Otolaryngol* 1998;118(4):581-7.
60. Kawashima S, Niikuni N, Chia-hung L, Takahashi Y, Kohno M, Nakajima I, et al. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structures in young

- children with obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000;79(7):499-502, 05-6.
61. Kulnis R, Nelson S, Strohl K, Hans M. Cephalometric assessment of snoring and nonsnoring children. *Chest* 2000;118(3):596-603.
 62. Marcus CL, Lutz J, Hamer A, Smith PL, Schwartz A. Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway. *J Appl Physiol* 1999;87(2):626-33.
 63. Katz ES, White DP. Genioglossus activity in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep onset. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(6):664-70.
 64. Huang J, Karamessinis LR, Pepe ME, Glinka SM, Samuel JM, Gallagher PR, et al. Upper airway collapsibility during REM sleep in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009;32(9):1173-81.
 65. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31(2):221-34.
 66. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O, Lutz J. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol* 1999;87(4):1448-54.
 67. Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1998;84(6):1926-36.
 68. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966;152(3722):604-19.
 69. Mograss MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals. Description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1690-6.
 70. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1098-103.
 71. Weiner D, Mitra J, Salamone J, Cherniack NS. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1982;52(3):530-6.
 72. Aronson RM, Onal E, Carley DW, Lopata M. Upper airway and respiratory muscle responses to continuous negative airway pressure. *J Appl Physiol* 1989;66(3):1373-82.
 73. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979;46(4):772-9.
 74. Hugel DW, Hendricks C, Dadley A. Alteration in obstructive apnea pattern induced by changes in oxygen- and carbon-dioxide-inspired concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(1):16-9.
 75. Schwartz AR, Thut DC, Brower RG, Gauda EB, Roach D, Permutt S, et al. Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂. *J Appl Physiol* 1993;74(4):1597-605.
 76. Schwartz AR, Thut DC, Russ B, Seelagy M, Yuan X, Brower RG, et al. Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1144-50.
 77. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1880-7.
 78. Marcus CL, Glomb WB, Basinski DJ, Davidson SL, Keens TG. Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood. *J Appl Physiol* 1994;76(1):314-20.
 79. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 2000;119(2-3):143-54.

80. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Dayyat E, Kheirandish E. Prevalence of recurrent otitis media in habitually snoring school-aged children. *Sleep Med* 2008;9(5):549-54.
81. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* 1995;108(3):610-8.
82. Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(4):481-6.
83. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;68(3):360-6.
84. Owen G, Canter R, Maw R. Screening for obstructive sleep apnoea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32 Suppl:S67-9.
85. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):682-6.
86. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 Suppl):S9-15.
87. Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res* 2005;14(1):77-82.
88. Marshall NS, Almqvist C, Grunstein RR, Marks GB. Predictors for snoring in children with rhinitis at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(7):584-91.
89. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer DE, et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics* 2003;112(4):870-7.
90. Montgomery-Downs HE, Jones VF, Molfese VJ, Gozal D. Snoring in preschoolers: associations with sleepiness, ethnicity, and learning. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42(8):719-26.
91. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114(3):768-75.
92. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2006;117(4):e769-78.
93. Gozal D, Wang M, Pope DW, Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001;108(3):693-7.
94. Tauman R, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Sleep pressure score: a new index of sleep disruption in snoring children. *Sleep* 2004;27(2):274-8.
95. Bate TW, Price DA, Holme CA, McGucken RB. Short stature caused by obstructive apnoea during sleep. *Arch Dis Child* 1984;59(1):78-80.
96. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994;125(4):556-62.
97. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999;135(1):76-80.
98. Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002;109(4):e55.
99. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* 2002;140(6):654-9.
100. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med* 2009;5(1):71-8.

101. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
102. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118(10):1080-111.
103. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;11(1):3-20.
104. Spruyt K, Sans Capdevila O, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2010;156(5):724-30, 30 e1-30 e3.
105. Snow AB, Khalyfa A, Serpero LD, Capdevila OS, Kim J, Buazza MO, et al. Catecholamine alterations in pediatric obstructive sleep apnea: effect of obesity. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(6):559-67.
106. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010;11(7):714-20.
107. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(9):901-4.
108. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51(1):84-91.
109. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58(1):23-30.
110. Serratto M, Harris VJ, Carr I. Upper airways obstruction. Presentation with systemic hypertension. *Arch Dis Child* 1981;56(2):153-5.
111. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 2003;88(2):139-42.
112. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88(1):82-91.
113. Nakagawa M, Tanaka I, Suga S, Ogawa Y, Tamura N, Goto M, et al. Preparation of a monoclonal antibody against mouse brain natriuretic peptide (BNP) and tissue distribution of BNP in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995;22(1):S186-7.
114. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):825-32.
115. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakyntinos E, et al. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006;130(5):1377-84.

116. Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, Ben Shimol S, Broides A, Puterman M, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2010;138(3):528-35.
117. Massumi RA, Sarin RK, Pooya M, Reichelderfer TR, Fraga JR, Rios JC, et al. Tonsillar hypertrophy, airway obstruction, alveolar hypoventilation, and cor pulmonale in twin brothers. *Dis Chest* 1969;55(2):110-4.
118. Steier M, Shapiro SC. Cor pulmonale from airway obstruction in children. *JAMA* 1973;225(1):67.
119. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol* 1982;3(3):249-56.
120. Levine OR, Simpser M. Alveolar hypoventilation and cor pulmonale associated with chronic airway obstruction in infants with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1982;21(1):25-9.
121. Sofer S, Weinhouse E, Tal A, Wanderman KL, Margulis G, Leiberman A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. *Chest* 1988;93(1):119-22.
122. Kozlovsky A, Tal H, Lieberman M. Forced eruption combined with gingival fiberotomy. A technique for clinical crown lengthening. *J Clin Periodontol* 1988;15(9):534-8.
123. Attia G, Ahmad MA, Saleh AB, Elsharkawy A. Impact of obstructive sleep apnea on global myocardial performance in children assessed by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol* 2010;31(7):1025-36.
124. Leiberman A, Tal A, Brama I, Sofer S. Obstructive sleep apnea in young infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988;16(1):39-44.
125. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr* 1996;155(1):56-62.
126. Owens JA. Introduction: Culture and sleep in children. *Pediatrics* 2005;115(1 Suppl):201-3.
127. Owens JA. A clinical overview of sleep and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(2):92-102.
128. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Martin J, Kennedy D. Neuropsychological and psychosocial function in children with a history of snoring or behavioral sleep problems. *J Pediatr* 2005;146(6):780-6.
129. Miano S, Paolino MC, Urbano A, Parisi P, Massolo AC, Castaldo R, et al. Neurocognitive assessment and sleep analysis in children with sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol* 2011;122(2):311-9.
130. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep* 2006;29(9):1115-34.
131. Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, Leiberman A, Friger M, Tarasiuk A, et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003;26(8):999-1005.
132. Avior G, Fishman G, Leor A, Sivan Y, Kaysar N, Derowe A. The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on inattention and impulsivity as measured by the Test of Variables of Attention (TOVA) in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(4):367-71.
133. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children under 3 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(5):681-4.
134. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005;25(2):336-42.

135. Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, Guire KE, Champine D, Weatherly RA, et al. DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(11):1425-36.
136. Li X. A study of intelligence and personality in children with simple obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(5):355-7.
137. Mellbin T, Vuille JC. Rapidly developing overweight in school children as an indicator of psychosocial stress. *Acta Paediatr Scand* 1989;78(4):568-75.
138. Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994;17(7):614-8.
139. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J, Sjoström L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(6):410-8.
140. Trakada G, Chrousos G, Pejovic S, Vgontzas A. Sleep Apnea and its association with the Stress System, Inflammation, Insulin Resistance and Visceral Obesity. *Sleep Med Clin* 2007;2(2):251-61.
141. Alexopoulos EI, Gletsou E, Kostadima E, Kaditis D, Zakynthinos E, Gourgoulisianis K, et al. Effects of obstructive sleep apnea severity on serum lipid levels in Greek children with snoring. *Sleep Breath* 2011;15(4):625-31.
142. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003;142(5):515-8.
143. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulisianis K, Kaditis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006;68(2):406-9.
144. Firoozi F, Batniji R, Aslan AR, Longhurst PA, Kogan BA. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol* 2006;175(5):1885-8; discussion 88.
145. Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A, Goldbart A, Tal A. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(8):1351-6.
146. Sans Capdevila O, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: a community-based study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1208-14.
147. Stone J, Malone PS, Atwill D, McGrigor V, Hill CM. Symptoms of sleep-disordered breathing in children with nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2008;4(3):197-202.
148. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2009;124(1):e53-9.
149. Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 1991;80(5):443-9.
150. Ichioka M, Hirata Y, Inase N, Tojo N, Yoshizawa M, Chida M, et al. Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992;59(3):164-8.
151. Lin CC, Tsan KW, Lin CY. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993;16(1):37-9.
152. Norgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;Spec No:5-9.
153. Yokoyama O, Lee SW, Ohkawa M, Amano T, Ishiura Y, Furuta H. Enuresis in an adult female with obstructive sleep apnea. *Urology* 1995;45(1):150-4.

154. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991;14(3):211-7.
155. Rodenstein DO, D'Odemont JP, Pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1367-71.
156. Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics* 1995;95(3):355-64.
157. Phillipson EA, Bowes G, Sullivan CE, Woolf GM. The influence of sleep fragmentation on arousal and ventilatory responses to respiratory stimuli. *Sleep* 1980;3(3-4):281-8.
158. Downey R, Bonnet MH. Performance during frequent sleep disruption. *Sleep* 1987;10(4):354-63.
159. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1(1):21-32.
160. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med* 2005;1(3):247-54.
161. D'Andrea LA. Diagnostic studies in the assessment of pediatric sleep-disordered breathing: techniques and indications. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(1):169-86.
162. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):263-73.
163. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-16.
164. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1540.
165. Hyde M, O'Driscoll DM, Binette S, Galang C, Tan SK, Verginis N, et al. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing. *J Sleep Res* 2007;16(2):213-6.
166. Johnson NL, Kirchner HL, Rosen CL, Storfer-Isser A, Cartar LN, Ancoli-Israel S, et al. Sleep estimation using wrist actigraphy in adolescents with and without sleep disordered breathing: a comparison of three data modes. *Sleep* 2007;30(7):899-905.
167. Brooks LJ, Stephens BM, Bacevice AM. Adenoid size is related to severity but not the number of episodes of obstructive apnea in children. *J Pediatr* 1998;132(4):682-6.
168. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Adenotonsillar hypertrophy and skeletal morphology of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;523:222-4.
169. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child* 2002;87(2):156-9.
170. Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):611-7.
171. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J* 1996;9(10):2127-31.
172. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(4):267-72.
173. Williams AJ, Yu G, Santiago S, Stein M. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score. *Chest* 1991;100(3):631-5.

174. Epstein LJ, Dorlac GR. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 1998;113(1):97-103.
175. Pack AI. Simplifying the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1993;119(6):528-9.
176. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000;105(2):405-12.
177. Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;110(6):1255-7; author reply 55-7.
178. Canet E, Gaultier C, D'Allest AM, Dehan M. Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants. *J Appl Physiol* 1989;66(3):1158-63.
179. Brouillette RT, Lavergne J, Leimanis A, Nixon GM, Ladan S, McGregor CD. Differences in pulse oximetry technology can affect detection of sleep-disordered breathing in children. *Anesth Analg* 2002;94(1 Suppl):S47-53.
180. Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13(1):16-21.
181. Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest* 2000;118(2):360-5.
182. Brouillette RT, Jacob SV, Morielli A, Mograss M, Lafontaine V, Ducharme F, et al. There's no place like home: evaluation of obstructive sleep apnea in the child's home. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1995;11:86-8.
183. Jacob SV, Morielli A, Mograss MA, Ducharme FM, Schloss MD, Brouillette RT. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(4):241-52.
184. Zucconi M, Calori G, Castronovo V, Ferini-Strambi L. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. *Chest* 2003;124(2):602-7.
185. Nixon GM, Brouillette RT. Scoring arousals in the home environment. *Sleep Med* 2002;3 Suppl 2:S21-7.
186. Yoshiya I, Shimada Y, Tanaka K. Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip. *Med Biol Eng Comput* 1980;18(1):27-32.
187. Barrington KJ, Finer NN, Ryan CA. Evaluation of pulse oximetry as a continuous monitoring technique in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Med* 1988;16(11):1147-53.
188. Clark JS, Votteri B, Ariagno RL, Cheung P, Eichhorn JH, Fallat RJ, et al. Noninvasive assessment of blood gases. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):220-32.
189. Konno K, Mead J. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *J Appl Physiol* 1967;22(3):407-22.
190. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC, Guilleminault C, Simmons FB, Anders TF. Respiration during sleep in children. *West J Med* 1978;128(6):477-81.
191. Weese-Mayer DE, Morrow AS, Conway LP, Brouillette RT, Silvestri JM. Assessing clinical significance of apnea exceeding fifteen seconds with event recording. *J Pediatr* 1990;117(4):568-74.
192. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004;125(3):872-8.
193. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2005;40(1):22-30.

194. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006;117(3):741-53.
195. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(2):159-67.
196. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(5 Pt 1):1235-9.
197. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 2003;7(1):61-80.
198. Guilleminault C, Li KK, Khramtsov A, Pelayo R, Martinez S. Sleep disordered breathing: surgical outcomes in prepubertal children. *Laryngoscope* 2004;114(1):132-7.
199. Williams EF, 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(4):509-16.
200. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(9):940-3.
201. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994;93(5):784-8.
202. Ruboyanes JM, Cruz RM. Pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1996;75(7):430-3.
203. McGowan FX, Kenna MA, Fleming JA, O'Connor T. Adenotonsillectomy for upper airway obstruction carries increased risk in children with a history of prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1992;13(4):222-6.
204. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):7-15.
205. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002;16(7):1121-43.
206. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004;27(4):761-6.
207. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(5):525-30.
208. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
209. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001;138(6):838-44.
210. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):96-100.
211. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos NV, Mikraki V, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(2):161-7.
212. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006;117(1):e61-6.

213. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(3):364-70.
214. Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese-Mayer DE, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995;127(1):88-94.
215. Guilleminault C, Nino-Murcia G, Heldt G, Baldwin R, Hutchinson D. Alternative treatment to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome: nasal continuous positive airway pressure in young children. *Pediatrics* 1986;78(5):797-802.
216. McNamara F, Sullivan CE. Effects of nasal CPAP therapy on respiratory and spontaneous arousals in infants with OSA. *J Appl Physiol* 1999;87(3):889-96.
217. Marcus CL, Rosen G, Ward SL, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006;117(3):e442-51.
218. Waters KA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):780-5.
219. Li KK, Riley RW, Powell NB, Zonato A, Troell R, Guilleminault C. Postoperative airway findings after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2000;110(2 Pt 1):325-7.
220. Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1297-301.
221. Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):51-5.
222. Menzel DB. The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidative stress. *Toxicol Lett* 1994;72(1-3):269-77.
223. Podda M, Traber MG, Weber C, Yan LJ, Packer L. UV-irradiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin. *Free Radic Biol Med* 1998;24(1):55-65.
224. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
225. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. *Clin Nutr* 2004;23(1):3-11.
226. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176-86.
227. Gutteridge JM. Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta* 1986;869(2):119-27.
228. Hunt SC, Kronenberg F, Eckfeldt JH, Hopkins PN, Myers RH, Heiss G. Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin as a major gene trait: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;154(3):747-54.
229. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron* 1999;81(3):278-83.
230. Ham AJ, Liebler DC. Antioxidant reactions of vitamin E in the perfused rat liver: product distribution and effect of dietary vitamin E supplementation. *Arch Biochem Biophys* 1997;339(1):157-64.
231. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280(1):1-8.

232. Gutteridge JM. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals from ferric-complexes and hydrogen peroxide: an evaluation of fourteen iron chelators. *Free Radic Res Commun* 1990;9(2):119-25.
233. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chin J Physiol* 2006;49(5):234-43.
234. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):934-9.
235. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117(17):2270-8.
236. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003;7(3):105-10.
237. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)* 2004;19:176-82.
238. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112(17):2660-7.
239. Cummins EP, Taylor CT. Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflugers Arch* 2005;450(6):363-71.
240. Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004;25(6):280-8.
241. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
242. Yan XH, Chen XM, Zou F. [Effect of hypoxia on the viability of rat brain astrocytes in vitro]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005;25(4):399-402.
243. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(11):1548-53.
244. Volgin DV, Kubin L. Chronic intermittent hypoxia alters hypothalamic transcription of genes involved in metabolic regulation. *Auton Neurosci* 2006;126-127:93-9.
245. Kaditis A, Gozal D, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Alexopoulos E, Varlami V, et al. Uric acid excretion in North American and Southeast European children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010;11(5):489-93.
246. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, Makita H, Tsujino I, Miyamoto K, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002;122(5):1686-94.
247. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202(1):11-7.
248. Wildi K, Haaf P, Reichlin T, Acemoglu R, Schneider J, Balmelli C, et al. Uric acid for diagnosis and risk stratification in suspected myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2013;43(2):174-82.
249. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 2007;132(1):76-80.
250. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4145-51.
251. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic

- obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):173-8.
252. Chaudhary BA, Sklar AH, Chaudhary TK, Kolbeck RC, Speir WA, Jr. Sleep apnea, proteinuria, and nephrotic syndrome. *Sleep* 1988;11(1):69-74.
253. Fletcher EC. Obstructive sleep apnea and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):1111-21.
254. Wada K, Mizuguchi Y, Wada Y, Ohno Y, Iino Y. Hyperlipidaemia, lack of sleep and smoking as risk factors for proteinuria among high altitude mountain trekkers. *Nephrology (Carlton)* 2006;11(2):131-6.
255. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110(1):32-5.
256. Ursavas A, Karadag M, Gullulu M, Demirdogen E, Coskun F, Onart S, et al. Low-grade urinary albumin excretion in normotensive/non-diabetic obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2008;12(3):217-22.
257. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int* 2001;60(4):1484-9.
258. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(3):246-51.
259. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension* 2008;52(5):841-6.
260. Findley LJ, Boykin M, Fallon T, Belardinelli L. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988;64(2):556-61.
261. Kayganich-Harrison KA, Rose DM, Murphy RC, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd. Collision-induced dissociation of F2-isoprostane-containing phospholipids. *J Lipid Res* 1993;34(7):1229-35.
262. Bo S, Gambino R, Durazzo M, Ghione F, Musso G, Gentile L, et al. Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2008;31(6):499-504.
263. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-6.
264. Borch-Johnsen K. [Type 2 diabetes. Prevention of a public disease and its consequences]. *Ugeskr Laeger* 2004;166(14):1316-20.
265. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep* 2007;30(7):923-9.
266. Daskalopoulou EG, Liavvas C, Nakas CT, Vlachogiannis EG, Bouros D, Dombros NV. Obstructive sleep apnoea syndrome promotes reversal albuminuria during sleep. *Sleep Breath* 2011;15(3):589-97.
267. Agrawal V, Vanhecke TE, Rai B, Franklin BA, Sangal RB, McCullough PA. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron Clin Pract* 2009;113(3):c140-7.
268. Canales MT, Paudel ML, Taylor BC, Ishani A, Mehra R, Steffes M, et al. Sleep-disordered breathing and urinary albumin excretion in older men. *Sleep Breath* 2011;15(1):137-44.

269. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(1):9-14.
270. Martino TA, Oudit GY, Herzenberg AM, Tata N, Koletar MM, Kabir GM, et al. Circadian rhythm disorganization produces profound cardiovascular and renal disease in hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(5):R1675-83.
271. Krishna J, Shah ZA, Merchant M, Klein JB, Gozal D. Urinary protein expression patterns in children with sleep-disordered breathing: preliminary findings. *Sleep Med* 2006;7(3):221-7.
272. Kuwabara A, Satoh M, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia* 2010;53(9):2056-65.
273. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219-26.
274. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007;116(20):2307-14.
275. Kaditis A, Alexopoulos E, Ntamagka G, Chaidas K, Karathanasi A, Gougoura S, et al. Serum nitrite and nitrate levels in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2010;11(3):258-62.
276. Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002;92(2):627-33.
277. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16(4):274-80.
278. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347(11):797-805.
279. Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H, et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004;107(3):317-22.
280. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007;28(1):27-33.
281. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics* 2008;121(1):37-45.
282. Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005;147(1):67-73.