



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

---

*Διδακτορική Διατριβή*

**"ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΟ ΗΠΙΟΥ-ΜΕΤΡΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ  
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥ)"**

υπό

**ΝΑΤΣΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2016

*στους γονείς μου, Θανάση και Λυδία*

*στη σύζυγό μου Αγλαΐα*

© 2016 Νάτσιος Γεώργιος

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).

<b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής (Επιβλέπων)</b>	Δρ. Κωνσταντίνος <b>Γουργουλιάνης</b> Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	Δρ. Ζωή <b>Δανιήλ</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	Δρ. Ιωάννης <b>Σκουλαρίγκης</b> Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	Δρ. Επαμεινώνδας <b>Ζακυνθινός</b> Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	Δρ. Γεώργιος <b>Χατζηγεωργίου</b> Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	Δρ. Ευθύμιος <b>Δαρδιώτης</b> Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	Δρ. Κωνσταντίνος <b>Μπονώτης</b> Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

# Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	20
1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ .....	22
1.1 Στάδια του ύπνου .....	22
1.2 Σχετιζόμενες με τον ύπνο λειτουργίες.....	25
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ .....	31
2.1 Ρύθμιση της αναπνοής .....	31
2.2 Ρύθμιση της αναπνοής κατά τον ύπνο .....	34
3. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ .....	36
3.1 Ορισμός.....	36
3.2 Επιδημιολογία .....	37
3.3 Παθοφυσιολογία .....	39
3.4 Επιπτώσεις .....	43
3.4.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	43
3.4.2 Νευρο-ψυχολογικές επιπτώσεις .....	53
3.4.3 Ενδοκρινολογικές επιπτώσεις .....	57
3.5 Διάγνωση .....	60
3.6 Θεραπεία .....	63
4. ΣΑΑΥ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	71
4.1 Ορισμός και Ταξινόμηση της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ) .....	71
4.2 Ανθεκτική Αρτηριακή Υπέρταση .....	72
4.3 Επιδημιολογία .....	74
4.4 Παθοφυσιολογία .....	75

ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΕΝΔΟΘΩΡΑΚΙΚΗ ΠΙΕΣΗ .....	76
ΜΙΚΡΟ-ΑΦΥΠΝΙΣΕΙΣ (AROUSALS) .....	77
ΥΠΟΞΙΑ .....	79
ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	82
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ .....	85
ΦΛΕΓΜΟΝΗ .....	86
ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .....	89
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ .....	92
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ .....	93
ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ .....	95
ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ ΥΓΡΩΝ ΣΩΜΑΤΟΣ .....	96
4.5 Θεραπεία .....	98
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	104
5. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	105
6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	107
6.1 Πληθυσμός μελέτης .....	107
6.2 Πολυκαταγραφική Μελέτη Ύπνου .....	109
6.3 Στατιστική ανάλυση .....	111
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	117
7.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης .....	117
7.2 Σύγκριση μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών .....	119
7.3 Γραμμική Διαχωριστική Ανάλυση (Linear DFA) .....	121
7.4 Προγνωστικό επίπεδο του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (SaO <sub>2</sub> ) .....	127
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	130
ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	138
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	140
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	142
ABSTRACT .....	144



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής θεωρώ χρέος να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου και την ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. **Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη**, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα θέμα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και με στήριξε με τις γνώσεις του σε όλη την πορεία αυτής της διατριβής. Χωρίς την καταλυτική του παρουσία αλλά και την πίστη του στο πρόσωπό μου, η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήταν ανέφικτη.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κ. **Ζωή Δανιήλ** και τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. **Ιωάννη Σκουλαρίγκη** για την πολύπλευρη βοήθεια και την εποικοδομητική κριτική τους στη συγκεκριμένη μελέτη ως μέλη της Τριμελούς Επιτροπής.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω την Επιμελήτρια Α' της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΠΓΝΛ και υπεύθυνη του Εργαστηρίου Μελέτης Διαταραχών της Αναπνοής στον Ύπνο κ. **Χαίδω Παστάκα**, η οποία στάθηκε καθοδηγήτρια και αρωγός μου τόσο στο σχεδιασμό της μελέτης όσο και στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων της έρευνας. Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο συνάδελφο κ. **Γεώργιο Βαβουγιό**, καθώς χωρίς την ουσιαστική βοήθεια, τις εξειδικευμένες γνώσεις και το ενδιαφέρον του δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Παράλληλα, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά όλους τους **Συνεργάτες** του Εργαστηρίου Μελέτης Διαταραχών της Αναπνοής στον Ύπνο, τόσο για την άριστη συνεργασία τους στο κλινικό και ερευνητικό πεδίο όσο και για το φιλικό περιβάλλον που συμβάλλει τα μέγιστα στην υλοποίηση των επιστημονικών ανησυχιών των νέων ιατρών.

*Νάτσιος Γεώργιος*



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Όνοματεπώνυμο: Νάτσιος Γεώργιος

Πατρώνυμο: Αθανάσιος

Ημερομηνία γέννησης: 26 Μαρτίου 1984

Τόπος γέννησης: Λάρισα

Διεύθυνση Κατοικίας: 6<sup>ης</sup> Οκτωβρίου 84, Ελασσόνα Λάρισας

Τηλ. : 6973827685

E-mail: g\_natsios@yahoo.gr

### **ΣΠΟΥΔΕΣ - ΤΙΤΛΟΙ**

**2011 έως σήμερα:** Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

**2007:** Απόφοιτος του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Λίαν Καλώς)

**2001:** Απόφοιτος του 2<sup>ου</sup> Ενιαίου Λυκείου Ελασσόνας (Άριστα)

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

**ΑΓΓΛΙΚΑ:** Certificate of Proficiency in English, The University Of Michigan, English Language Institute (1999).

**ΓΑΛΛΙΚΑ:** Diplôme d' Études en Langue Française 1er Degré (Delf) (2003).

## **ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ**

**3/2013 έως σήμερα:** Ειδικευόμενος του Καρδιολογικού Τμήματος του Γ.Ν.Κυκλίας

**2010 έως σήμερα:** Επιστημονικός συνεργάτης της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών της Αναπνοής στον Ύπνο)

**7/2011 – 2/2013:** Ειδικευόμενος στην Παθολογία στο Γ.Ν.Κοζάνης

**3/2010 – 3/2011:** άγονο Περιφερικό Ιατρείο Τρανοβάλτου του Κ.Υ. Σερβίων (υπηρεσία υπαίθρου)

## **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

**Φεβρουάριος 2013:** Σεμινάριο Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής (European Resuscitation Council ALS PROVIDER COURSE)

**2012:** στα πλαίσια του προδιδακτορικού κύκλου σπουδών, παρακολούθησα και εξετάστηκα επιτυχώς σε μαθήματα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας” (30 διδακτικές μονάδες)

**3/2008 – 4/2008:** Αποφοίτηση από το Σχολείο ΣΕΚΥ Α'08 εκπαιδευτική σειρά,  
ΚΕΥΠΑ, Πολεμική Αεροπορία.

**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ (ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ)**

1. 36<sup>ο</sup> Πανελλήνιο (Διεθνές) Καρδιολογικό Συνέδριο, 29-31 Οκτωβρίου 2015, Θεσσαλονίκη.
2. 14<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, 28-30 Μαΐου 2015, Θεσσαλονίκη.
3. Πρόγραμμα Εκπαίδευσης του ΕΚΑΒ με θέμα “Διαχείριση Αεραγωγού”, 1 Απριλίου 2015, Θεσσαλονίκη (Αρ. βεβαίωσης: 3469).
4. Διημερίδα με θέμα: “Ιπποκράτειες Ημέρες Καρδιολογίας”, 27-28 Μαρτίου 2015, Θεσσαλονίκη.
5. “Εξελίξεις στην Καρδιολογία 2015”, 24 Ιανουαρίου 2015, Βέροια.
6. 35<sup>ο</sup> Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, 23-25 Οκτωβρίου 2014, Αθήνα.
7. 13<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, 29-31 Μαΐου 2014, Θεσσαλονίκη.
8. 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 5-7 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα.
9. 6<sup>ο</sup> Συνέδριο Επεμβατικής Καρδιολογίας και Ηλεκτροφυσιολογίας “Innovations in Interventional Cardiology and Electrophysiology”, 14-16 Νοεμβρίου 2013, Θεσσαλονίκη.
10. 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 10-12 Οκτωβρίου 2013, Αθήνα.
11. 12<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, 30/5-1/6 2013, Θεσσαλονίκη.
12. 13<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο “New Trends in Cardiology”, 18-20 Απριλίου 2013, Θεσσαλονίκη.
13. 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 1-3 Νοεμβρίου 2012, Αθήνα.

14. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 18-21 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα.
15. Διεθνές Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής, 30-31 Μαρτίου 2012, Αθήνα, Α΄ Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών του Ιπποκράτειου Γ.Ν.Α.
16. 4<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος, 29-31 Μαρτίου 2012, Λάρισα.
17. 14<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 13-16 Οκτωβρίου 2011, Λάρισα.
18. 3<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος, 10-12 Μαρτίου 2011, Λάρισα.
19. 13<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 14-17 Οκτωβρίου 2010, Λάρισα.
20. 2<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος, 18-20 Μαρτίου, Λάρισα.
21. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο “Μηχανικός Αερισμός 2010”, Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, 19-20 Μαρτίου 2010, Λάρισα.
22. Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων, 19-20 Μαρτίου 2010, Λάρισα.
23. Α΄ Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων του Χειρουργικού Τομέα, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με θέμα : “Λοιμώξεις στην Χειρουργική”, 15 Δεκεμβρίου 2009, ΒΙΟΠΟΛΙΣ, Λάρισα.
24. 12<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 15-18 Οκτωβρίου 2009, Λάρισα.
25. 1<sup>ο</sup> Πανθεσσαλικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής, 9-11 Οκτωβρίου 2009, Λάρισα, Ελληνική Εταιρεία Γενικής Ιατρικής, Περιφερικό Τμήμα Θεσσαλίας.
26. 8<sup>ο</sup> Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, 21-23 Μαΐου 2009, Θεσσαλονίκη.
27. Πανελλήνιο Συνέδριο Θαλασσαιμίας 2009, 15-17 Μαΐου 2009, Λάρισα, Ελληνική Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας.
28. Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος, 19-21 Μαρτίου 2009, Λάρισα.

29. 6<sup>ο</sup> Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο Καρδιολογίας, Ελληνικό Κολλέγιο Καρδιολογίας, 22-24 Νοεμβρίου 2007, Αθήνα.
30. 10<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 11-14 Οκτωβρίου 2007, Λάρισα.
31. Επιστημονική Εκδήλωση με θέμα: “Αντιβιοτικά και αντιμετώπιση των λοιμώξεων”, Ελληνική Εταιρεία Έρευνας, Μελέτης και Εκπαίδευσης στις Λοιμώξεις, Ιατρική Εταιρεία Λάρισας, 19 Οκτωβρίου 2006, Λάρισα.
32. 1<sup>ο</sup> Συμπόσιο Αγγειοχειρουργικής και Αγγειολογίας της Αγγειοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 27-28 Μαΐου 2006, Λάρισα.
33. 8<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 21-23 Οκτωβρίου 2005, Λάρισα.

#### **ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

1. Έπαινος για την εργασία με τίτλο: Η πρωτεΐνη DJ-1 σαν βιολογικός δείκτης στο Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας, η οποία παρουσιάστηκε στο πλαίσιο διοργάνωσης του 21<sup>ου</sup> Πανελλήνιου Πνευμονολογικού Συνεδρίου, που πραγματοποιήθηκε στο ξενοδοχείο Hilton Athens, στην Αθήνα, 18-21 Οκτωβρίου 2012.
2. Έπαινος που απονεμήθηκε από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία και την Οργανωτική Επιτροπή του 22<sup>ου</sup> Πανελλήνιου Πνευμονολογικού Συνεδρίου (5-7 Δεκεμβρίου 2013) για την εργασία με τίτλο: Εντοπισμός Φαινοτύπων Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου Μέσω Ιεραρχικής Ανάλυσης Συστάδων. Η εργασία υποβλήθηκε στη θεματολογία: Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.

### **A. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Παρουσίαση κλινικού περιστατικού (“Ανωμαλία Ebstein της τριγλώχινας βαλβίδας”) στην Επιστημονική Ημερίδα Καρδιολογίας με θέμα “Εξελίξεις στην Καρδιολογία 2015” που έγινε στις 24 Ιανουαρίου 2015, στη Βέροια, στο Ξενοδοχείο “Αιγές Μέλαθρον”.
2. Προφορική Ανακοίνωση στο 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (5-7 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα) με τίτλο: Εντοπισμός Φαινοτύπων Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου Μέσω Ιεραρχικής Ανάλυσης Συστάδων. Η εργασία υποβλήθηκε στη θεματολογία: Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.
3. Προφορική Ανακοίνωση στο 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (18-21 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα) με τίτλο: Η πρωτεΐνη DJ-1 σαν βιολογικός δείκτης στο Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας.
4. Προφορική Ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος (29-31 Μαρτίου 2012, Λάρισα) με τίτλο: Σύνδρομο Stevens Johnson – Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (ή Lyell) – Αναδρομική Μελέτη.

### **B. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ (ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ)**

1. **Natsios G**, Pastaka C, Vavougiotis G, Zarogiannis SG, Tsoiaki V, Dimoulis A, Seitanidis G, Gourgoulisanis KI. Age, Body Mass Index, and Daytime and Nocturnal Hypoxia as Predictors of Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Aug 7. doi: 10.1111/jch.12645.

2. Vavougiou GD, **Natsios G**, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulidis KI. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res*. 2015 Sep 14. doi: 10.1111/jsr.12344.
3. Vavougiou GD, **Natsios G**, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulidis KI. Phenotyping comorbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*. 2015;46(suppl 59):PA2357. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2357.
4. Vavougiou G, Pastaka C, Tsilioni I, **Natsios G**, Seitanidis G, Florou E, Gourgoulidis KI. The DJ-1 protein as a candidate biomarker in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2014 Dec;18(4):897-900. doi: 10.1007/s11325-014-0952-6.

**"ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΟ ΗΠΙΟΥ-ΜΕΤΡΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ  
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥ)"**

**ΝΑΤΣΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπων)**,
2. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Αν. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

### **ΑΓΓΛΙΚΕΣ**

BMI (Body Mass Index): Δείκτης μάζας σώματος

AHI (Apnea-Hypopnea Index): Υπο-απνοϊκός δείκτης

Arousals: Μικρο-αφυπνίσεις

DI (Desaturation Index): Δείκτης αποκορεσμού

AI (Arousal Index): Δείκτης μικρο-αφυπνίσεων

SaO<sub>2</sub>: Κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος

REM (Rapid Eye Movement): Στάδιο του ύπνου των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων

NREM (No Rapid Eye Movement): Στάδιο του ύπνου των βραδέων κυμάτων

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure): Συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αέρα

ESC (European Society of Cardiology): Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας

ESH (European Society of Hypertension): Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης

CCI (Charlson Comorbidity Index): Δείκτης συννοσηρότητας του Charlson

ESS (Epworth Sleepiness Scale): Κλίμακα υπνηλίας του Epworth

FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in 1 second): Ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο

FVC (Forced Vital Capacity): Δυναμική ζωτική χωρητικότητα

SD (Standard Deviation): Σταθερή απόκλιση

## **ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ**

ΣΑΑΥ : Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο

ΣΚΑΥ: Σύνδρομο κεντρικών απνοιών στον ύπνο

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

ΗΟΓ: Ηλεκτροοφθαλμογράφημα

ΗΜΓ: Ηλεκτρομυογράφημα

ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα

ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση

ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ύπνος αποτελεί μια λειτουργία αποκατάστασης του οργανισμού, η οποία ξεπερνά τα όρια της ανάπαυσης. Η σωματική αναδόμηση, κάποιες λειτουργίες του ενδοκρινολογικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, συνδέονται στενά με τη διαδικασία του ύπνου. Η ψυχική αποκατάσταση, η μνημονική ικανότητα, η διάθεση και η συμπεριφορά επίσης εξαρτώνται από έναν υγιή και συνεχή ύπνο. Ο ύπνος είναι μια ενεργής διαδικασία, η οποία έχει συγκεκριμένη δομή και αποτελείται από μια ακολουθία από διαφορετικά στάδια. Η φυσιολογία του ύπνου βασίζεται στον κιρκαδιανό κύκλο ημέρας-νύχτας [1]. Υπάρχουν αρκετές σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές της αναπνοής (sleep-related breathing disorders), με σημαντικότερο εκπρόσωπο το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ).

Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αναπνευστικών οδών, ιδιαίτερα στο ύψος του στοματοφάρυγγα, και κατά συνέπεια διαλείπουσα υποξυγοναιμία και υπερκαρπνία, που τερματίζονται κάθε φορά από κάποια μικρο-αφύπνιση (arousal). Ο υπο-απνοϊκός δείκτης (Apnea-Hypopnea Index, AHI) χρησιμοποιείται ως δείκτης βαρύτητας του συνδρόμου και αντιστοιχεί στον αριθμό των απνοιών και των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Το ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από AHI 5 έως 14, το μετρίου βαθμού από AHI 15 έως 29 και το σοβαρού βαθμού από AHI τουλάχιστον 30 [17]. Το ΣΑΑΥ εκτιμάται ότι έχει αρκετές καρδιαγγειακές, νευρο-ψυχολογικές και ενδοκρινολογικές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών [18].

Εδώ και αρκετά έτη, έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ του συνδρόμου υπνικών απνοιών και της υπέρτασης. Εκτιμάται ότι το 30-40% των ατόμων με υπέρταση εμφανίζουν ΣΑΑΥ, καθώς και ότι το 50-56% των ατόμων με ΣΑΑΥ έχουν υπέρταση [38]. Παρ' όλες τις προσπάθειες, όμως, παραμένει ιδιαίτερα δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ των δύο νοσημάτων, εξαιτίας του γεγονότος ότι τόσο οι υπερτασικοί όσο και οι ασθενείς με ΣΑΑΥ μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετα, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους αναπτύσσεται η αρτηριακή υπέρταση στους ασθενείς με ΣΑΑΥ παραμένουν μερικώς κατανοητοί. Φαίνεται, ωστόσο, ότι η διαλείπουσα υποξία, η οποία ορίζεται ως τα επαναλαμβανόμενα σύντομα επεισόδια αποκορεσμού τα οποία ακολουθούνται από ταχεία επανασυγόνωση, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου [164-166].

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της αρτηριακής υπέρτασης, και να αναδείξει παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών.

# 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

## 1.1 Στάδια του ύπνου

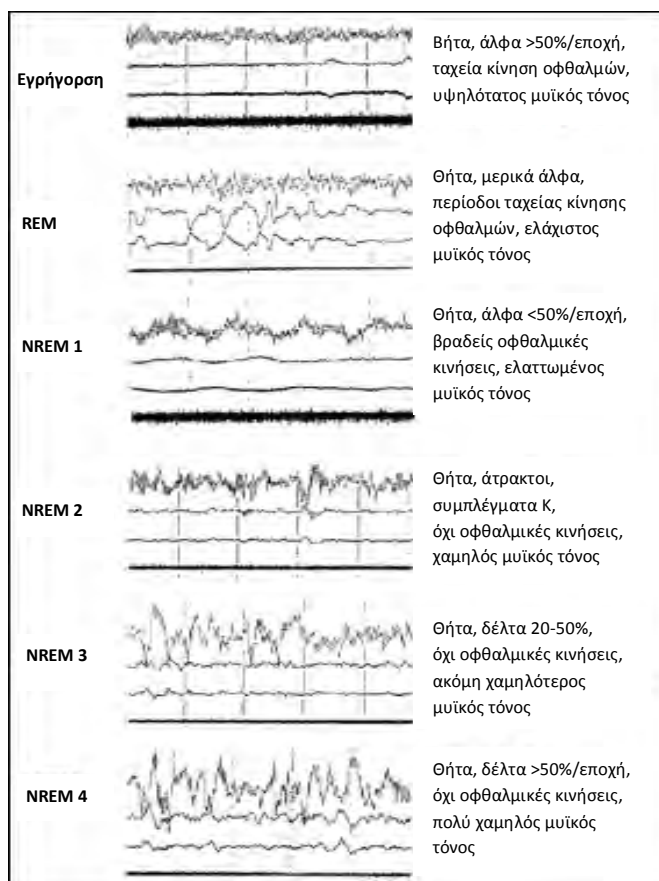
Οι συστάσεις για την ταξινόμηση του ύπνου έχουν εισαχθεί το 1968 από μια επιτροπή υπό την προεδρία των Rechtschaffen και Kales, που παρουσίασαν συγκεκριμένα στάδια του ύπνου (Σχήμα 1) βασιζόμενα στα παρατηρούμενα ηλεκτροεγκεφαλικά (ΗΕΓ) κύματα, στις οφθαλμικές κινήσεις με βάση το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ) και στις εναλλαγές του μυϊκού τόνου του γενειοακτικού μυός όπως καταγράφονταν από το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) [2]. Η ολονύχτια καταγραφή χωρίζεται σε περιόδους 30 δευτερολέπτων, που ονομάζονται εποχές (epochs). Από τον χαρακτηρισμό όλων των εποχών διαδοχικά, από την έναρξη έως τη λήξη της καταγραφής, προκύπτει το υπνόγραμμα.

Στην αρχή του ύπνου, όπου το άτομο είναι ακόμη ξύπνιο, μπορεί να παρατηρηθούν τα χαρακτηριστικά της υπνηλίας ΗΕΓ κύματα άλφα (8-12Hz). Κατά την έναρξη του ύπνου, περίπου 10-20 λεπτά από την ήπια εγρήγορση κατά την αρχική κατάκλιση, ο μυϊκός τόνος ελαττώνεται και στο ΗΕΓ τα κύματα άλφα εξαφανίζονται και παρατηρούνται τα χαμηλότερης συχνότητας κύματα θήτα (4-7 Hz). Το ΗΟΓ αναδεικνύει βραδείες οφθαλμικές κινήσεις στους κλειστούς οφθαλμούς. Αυτό το στάδιο, NREM 1, είναι μεταβατικό και σύντομης διάρκειας. Μερικά λεπτά μετά ακολουθεί το στάδιο NREM 2, όπου στο ΗΕΓ παρατηρούνται, εκτός από τα κύματα θήτα, και τα χαρακτηριστικά του σταδίου συμπλέγματα K και οι άτρακτοι του ύπνου (sleep spindles). Ο μυϊκός τόνος είναι μειωμένος και συνήθως δεν

παρατηρούνται οφθαλμικές κινήσεις. Τα στάδια 1 και 2 αποτελούν μαζί τον “ελαφρύ ύπνο”. Μετά από περίπου 10-20 λεπτά, ο μυϊκός τόνος ελαττώνεται περαιτέρω και ο “βαθύς ύπνος” ξεκινάει με την παρουσία βραδέων κυμάτων δέλτα (0,5 – 4Hz) με υψηλές τιμές (έως 150μV) στο ΗΕΓ. Ο ύπνος βραδέων κυμάτων διαχωρίζεται στο στάδιο NREM 3, στο οποίο τα κύματα δέλτα καταλαμβάνουν το 20-50% του χρόνου, και στο στάδιο NREM 4, όπου τα κύματα δέλτα ξεπερνούν το 50% της ΗΕΓ καταγραφής. Μετά από περίπου 20-40 λεπτά βαθέως ύπνου, ακολουθεί μια πρώτη περίοδος παράδοξου ύπνου για 5-15 λεπτά. Ο όρος “παράδοξος ύπνος” προήλθε από το γεγονός ότι το ΗΕΓ είναι παρόμοιο με αυτό της εγρήγορσης, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται η χαμηλότερη τιμή του μυϊκού τόνου. Σήμερα ο παράδοξος ύπνος αποκαλείται ύπνος REM (Rapid Eye Movements). Χαρακτηριστικό μοτίβο του σταδίου REM αποτελούν οι ταχείες οφθαλμικές κινήσεις. Το 80% των ατόμων που αφυπνίζονται κατά τη διάρκεια του σταδίου REM, αναφέρουν ότι ονειρεύονταν εκείνη τη στιγμή. Συχνά περιγράφονται ζωντανά, πολύχρωμα και συναισθηματικά έντονα όνειρα. Αντιθέτως, κατά την αφύπνιση στο στάδιο NREM, μόνο το 20% των ατόμων αναφέρει ότι ονειρεύονταν. Τα όνειρα στο στάδιο NREM συνήθως περιγράφονται λιγότερο πολύχρωμα και συναισθηματικά. Αυτή η αλληλουχία των σταδίων του ύπνου αποτελεί έναν κύκλο του ύπνου, που διαρκεί συνήθως 80-110 λεπτά.

Σε έναν βραδινό ύπνο, συνήθως, παρατηρούνται τέσσερις με έξι κύκλοι ύπνου. Υπάρχει μια σταδιακή μεταβολή της κατανομής των σταδίων του ύπνου σε κάθε κύκλο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι πρώτοι κύκλοι του ύπνου έχουν μεγαλύτερης διάρκειας βαθύ ύπνο (NREM 3 και NREM 4), ενώ οι επόμενοι έχουν περισσότερο στάδιο REM. Κατά τη βραδινή κατάκλιση, το συνολικό ποσοστό της εγρήγορσης είναι λιγότερο από 5%, του ελαφρού ύπνου είναι 45-55%, του βαθέως

ύπνου περίπου 20% και του σταδίου REM 20-25%. Μετά από στέρηση ύπνου, σημειώνεται μια αύξηση του ύπνου βραδέων κυμάτων και του ύπνου REM κατά την επόμενη περίοδο του ύπνου. Στις μεταβάσεις μεταξύ των σταδίων παρατηρούνται σύντομες αφυπνίσεις, ατελείς αφυπνίσεις ή και ακόμη μικρότερες ενεργοποιήσεις που αποκαλούνται arousals. Σύμφωνα με τις συστάσεις των Rechtschaffen και Kales, ως εγρήγορση κατά τη διάρκεια του ύπνου χαρακτηρίζεται μια ΗΕΓ δραστηριότητα διάρκειας τουλάχιστον 15 δευτερολέπτων. Μικρο-αφυπνίσεις (arousals) αποκαλούνται οι σύντομες ΗΕΓ δραστηριότητες, που διαρκούν 3-15 δευτερόλεπτα και μοιάζουν με ΗΕΓ καταγραφές εγρήγορσης [3]. Ο αριθμός των arousals αυξάνει φυσιολογικά με την ηλικία. Στους μεσήλικες παρατηρούνται 13-21 μικρο-αφυπνίσεις ανά ώρα ύπνου, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες χωρίς διαταραχές του ύπνου παρατηρούνται 18-27 μικρο-αφυπνίσεις ανά ώρα [4,5].

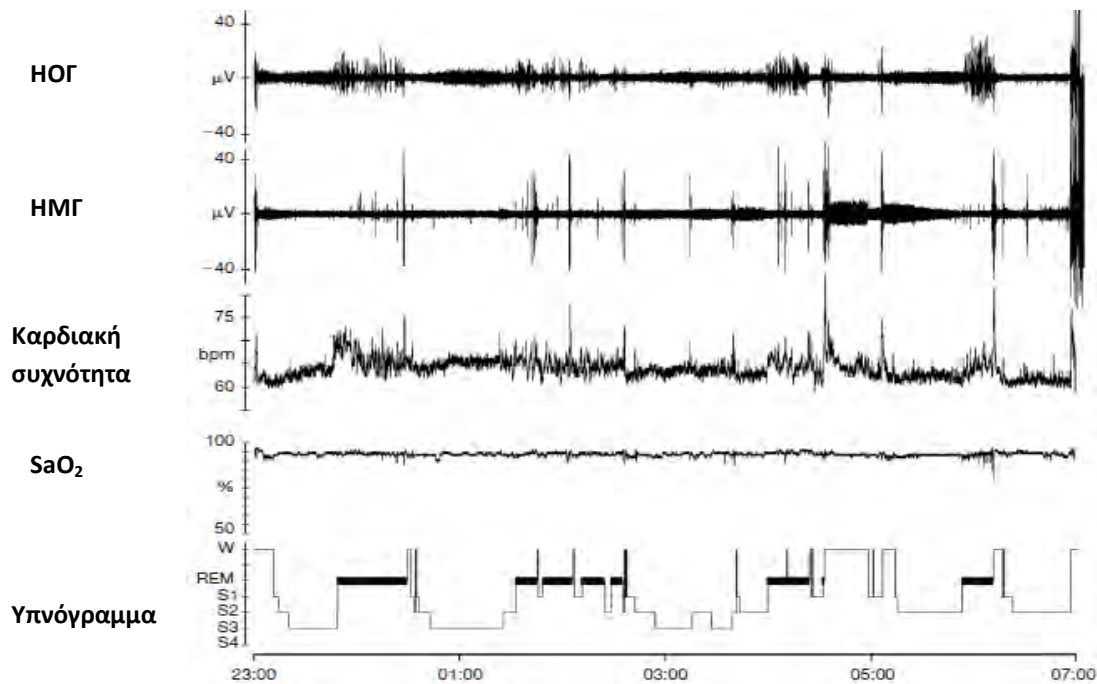


**Σχήμα 1.** Τα στάδια του ύπνου και τα χαρακτηριστικά τους. Οι ορισμοί των σταδίων ακολουθούν τις συστάσεις των Rechtschaffen και Kales. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [10].



## 1.2 Σχετιζόμενες με τον ύπνο λειτουργίες

Οι περισσότερες φυσιολογικές λειτουργίες δείχνουν χαρακτηριστικές αλλαγές σε σχέση με τις εναλλαγές ημέρας-νύχτας και εγρήγορσης-ύπνου. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) διατηρεί την ομοιόσταση του οργανισμού ελέγχοντας τον αερισμό, τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση, τη λειτουργία του πεπτικού και τη νεφρική αιμάτωση. Κατά τη διάρκεια του ύπνου οι λειτουργίες του ΑΝΣ μειώνονται, λόγω των ελαττωμένων μεταβολικών αναγκών [6]. Μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου REM παρατηρείται μια παράδοξη εγκεφαλική δραστηριότητα και κατά συνέπεια ενεργοποίηση λειτουργιών του ΑΝΣ, παρόλο που δεν πραγματοποιείται κάποια σωματική δραστηριότητα. Οι μεταβολές στη ρύθμιση του ΑΝΣ τεκμηριώθηκαν με την καταγραφή της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας του περονιαίου νεύρου [7]. Οι Somers και συνεργάτες έδειξαν ότι η συμπαθητική νευρική δραστηριότητα ελαττώνεται προοδευτικά από την εγρήγορση προς τον ελαφρύ ύπνο και περαιτέρω προς τον ύπνο βραδέων κυμάτων. Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, παρατηρούνται διαστήματα με καθόλου συμπαθητική νευρική δραστηριότητα, τα οποία εναλλάσσονται με σύντομα, ισχυρά κύματα συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας [7]. Αυτή η παράδοξη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα συσχετίζεται με την παράτυπη δραστηριότητα, η οποία παρατηρείται και σε αρκετές άλλες μεταβλητές του ΑΝΣ, όπως είναι η αναπνοή, η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2.** Συνοπτικό γράφημα μιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, που παρουσιάζει από επάνω προς τα κάτω το ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα (HOG), το ηλεκτρομυογράφημα (HMG), το κορεσμό οξυγόνου αρτηριακού αίματος ( $\text{SaO}_2$ ) και το υπνόγραμμα. Η καταγραφή του HOG υποδεικνύει τις περιόδους του ύπνου REM. Το HMG παρουσιάζει συσπάσεις μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου REM και υψηλό μυϊκό τόνο κατά τη διάρκεια των περιόδων της εγρήγορσης. Η καρδιακή συχνότητα εμφανίζει χαμηλές τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου και ισχυρές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [10].

## ΑΝΑΠΝΟΗ

Ο έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος γίνεται από αναπνευστικούς νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι σε κεντρικούς και περιφερικούς χημειοϋποδοχείς. Αυτοί οι αναπνευστικοί νευρώνες ενεργοποιούν τους νωτιαίους κινητικούς νευρώνες, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την

δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών (μεσοπλεύριοι μύες, μύες ανωτέρου αναπνευστικού, διάφραγμα). Ο κύριος στόχος του κέντρου της αναπνοής είναι να διατηρήσει εντός φυσιολογιών ορίων τις τιμές του οξυγόνου, του διοξειδίου του άνθρακα και του pH του αίματος. Κατά την έναρξη του ύπνου, η στιγμιαία μείωση του αερισμού οδηγεί σε ελαφρά αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ( $P_{CO_2}$ ). Αυτή η ελαφρώς αυξημένη τιμή της  $P_{CO_2}$  διατηρείται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Κατά τη μετάβαση στον ύπνο, παρατηρείται μια μεταβαλλόμενη αναπνοή με αλλαγές της αναπνευστικής συχνότητας. Κατά τη διάρκεια του βαθύτερου ύπνου, η αναπνοή ομαλοποιείται, με μικρή διακύμανση στο ρυθμό της αναπνοής και στον αναπνεόμενο όγκο. Κατά το στάδιο NREM 2, ο αερισμός μειώνεται κατά 13% σε σύγκριση με αυτόν της εγρήγορσης, και μειώνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων έως και 15% σε σύγκριση με αυτόν της εγρήγορσης [8]. Αυτή η μείωση του αερισμού οφείλεται κυρίως στην ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου και όχι της αναπνευστικής συχνότητας. Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM με τις περιοδικές ενεργοποιήσεις του ΑΝΣ, ο αερισμός παραμένει μειωμένος σε σύγκριση με αυτόν της εγρήγορσης, αλλά είναι ελαφρώς αυξημένος σε σχέση με του ύπνου βραδέων κυμάτων. Η δραστηριότητα των μεσοπλεύριων μυών και των διαστολέων μυών των ανωτέρων αεραγωγών ελαττώνεται κατά περίπου 30% σε σύγκριση με το NREM ύπνο, ενώ αντιθέτως η διαφραγματική δραστηριότητα αντισταθμιστικά αυξάνεται. Με αυτόν τον τρόπο, καθώς η αντίσταση των ανωτέρων αεραγωγών είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, η αναπνευστική δραστηριότητα είναι δυνατό να γίνει εκτός φάσης με επακόλουθο ακανόνιστη αναπνοή. Επομένως, ο αερισμός κατά τον ύπνο REM είναι ασταθής όσον αφορά την αναπνευστική

συχνότητα και τον αναπνεόμενο όγκο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μερικών απνοιών ακόμη και σε υγιή άτομα.

#### *ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ*

Η καρδιακή συχνότητα ακολουθεί τις μειωμένες μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού και ελαττώνεται κατά την έναρξη του ύπνου. Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM ακολουθεί το μοτίβο της δραστηριότητας του ΑΝΣ, όπου παρατηρούνται σύντομης διάρκειας αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας παράλληλα με την αύξηση της αυτόνομης νευρικής δραστηριότητας [7]. Στον ύπνο NREM η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας σχετίζεται κυρίως με το ρυθμό της αναπνοής και αποκαλείται φλεβοκομβική αρρυθμία. Οι μικρο-αφυπνίσεις (arousals) μπορεί να υποδεικνύουν ενεργοποίηση σε φλοιώδες επίπεδο, αλλά ίσως δείχνουν μια ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, η οποία αντικατοπτρίζεται στις αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας.

#### *ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ*

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αντικατοπτρίζει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και τον συμπαθητικό τόνο. Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM παρατηρούνται παροδικές

αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τον ύπνο NREM. Σε άτομα με υπέρταση ή διαταραχές του ύπνου παρατηρείται αύξηση των τιμών της Α.Π. ιδίως κατά το στάδιο REM, λόγω της αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων και της συμπαθητικής δραστηριότητας.

### ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΣΩΜΑΤΟΣ

Πριν από την έναρξη του ύπνου, η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος αρχίζει να μειώνεται. Παράλληλα, η περιφερική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος, που συντελεί με αυτόν τον τρόπο στην ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος. Η θερμοκρασία μειώνεται περαιτέρω και φθάνει σε μια ελάχιστη τιμή κατά την πρώιμη φάση του ύπνου. Στη συνέχεια, η θερμοκρασία αυξάνεται και πάλι, αλλά βραδύτερα από τη μείωση που παρατηρήθηκε αρχικά. Ο μεταβολικός ρυθμός ελαττώνεται κατά 5-17% στον ύπνο σε σύγκριση με την εγρήγορση. Ωστόσο, η θερμοκρασία του σώματος μειώνεται ήδη πριν την έναρξη του ύπνου, υποδηλώνοντας έτσι ότι διαδραματίζει έναν ενεργό ρόλο στην διαδικασία της έναρξης του ύπνου. Η παθητική θέρμανση ή η έντονη άσκηση το απόγευμα αυξάνει τον ύπνο βραδέων κυμάτων, αλλά δεν έχει καμία επίδραση στον ύπνο REM την ακόλουθη νύχτα [10].

Δεδομένα από πειράματα, τα οποία πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια, υποδεικνύουν ότι τόσο ο ύπνος REM όσο και ο NREM διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις λειτουργίες της μνήμης [11]. Η θεωρία της μάθησης διακρίνεται σε δύο τύπους μάθησης και σχετιζόμενης μνήμης. Ο ένας τύπος είναι η δηλωτική μνήμη, η οποία ελέγχεται μέσω μιας ακολουθίας ζευγών μάθησης των σχετικών όρων, όπως γάντι - παπούτσι ή δέντρο - φύλλο ή νερό - κύμα, κλπ. Αυτή η μνήμη είναι απαραίτητη για την εκμάθηση ξένων γλωσσών. Ο άλλος τύπος είναι η διαδικαστική μνήμη, που ελέγχεται μέσω της εκμάθησης του καθρέπτη-γραφής. Για το σκοπό αυτό το άτομο πρέπει να γράψει μερικές προτάσεις, ενώ το χέρι γραφής είναι κρυμμένο και μπορεί να παρατηρηθεί μόνο μέσω ενός καθρέφτη. Η γραπτή πρόταση πρέπει να είναι αναγνώσιμη στον καθρέφτη, γεγονός που απαιτεί κάποια εκπαίδευση στη γραφή ενάντια στη συνηθισμένη φορά. Η διαδικαστική μνήμη είναι αναγκαία για όλους τους τύπους των κινήσεων, όπως η οδήγηση του αυτοκινήτου, η ποδηλασία, το σκι κ.ά. Ορισμένα πειράματα θα μπορούσαν να δείξουν ότι η βελτίωση της δηλωτικής μνήμης μπορεί να συνδέεται περισσότερο με το NREM ύπνο, ενώ η βελτίωση της διαδικαστικής μνήμης μπορεί να σχετίζεται περισσότερο στον ύπνο REM [10].

## 2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

### 2.1 Ρύθμιση της αναπνοής

Οι αναπνευστικές κινήσεις είναι μια αυτόματη, ρυθμική και κεντρικά ρυθμιζόμενη μηχανική διεργασία με την οποία η συστολή των σκελετικών μυών του διαφράγματος και του πλευρικού κλωβού μετακινούν αέρα μέσα και έξω από τις κυψελίδες. Η αναπνοή περιλαμβάνει τόσο τις αναπνευστικές κινήσεις, όσο και την κυκλοφορία του αίματος προς και από τα τριχοειδή αγγεία των ιστών. Επομένως, το αναπνευστικό σύστημα, διατηρώντας επαρκή αερισμό, παρέχει οξυγόνο ( $O_2$ ) και απομακρύνει διοξείδιο του άνθρακα ( $CO_2$ ) από τον οργανισμό και συντελεί στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας.

Ο μηχανισμός ελέγχου της αναπνοής απαντά σε ερεθίσματα τα οποία προσλαμβάνονται από νευρικούς (μηχανοϋποδοχείς) και χημικούς υποδοχείς (χημειοϋποδοχείς). Παρατηρούνται τρεις τύποι αισθητικών υποδοχέων στους πνεύμονες: α) οι υποδοχείς διάτασης, οι οποίοι βρίσκονται στη στιβάδα των λείων μυών στις εξωπνευμονικές αεροφόρους οδούς, β) οι υποδοχείς ερεθιστικών ουσιών, οι οποίοι εντοπίζονται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων της ρινικής κοιλότητας και στους βρόγχους, και γ) οι ίνες C (αμύελες ίνες), οι οποίες βρίσκονται στους διάμεσους χώρους των πνευμόνων και στα τοιχώματα των κυψελίδων. Οι προσαγωγές ίνες όλων αυτών των αισθητικών υποδοχέων οδεύουν προς τον εγκέφαλο με το πνευμονογαστρικό νεύρο και εισέρχονται στον προμήκη μυελό,

δίπλα στις αναπνευστικές ομάδες νευρώνων. Επίσης, υπάρχουν διάφοροι αισθητικοί νευρικοί υποδοχείς στο θωρακικό τοίχωμα. Οι υποδοχείς των αρθρώσεων διεγείρονται από την έκταση και την ταχύτητα της κίνησης των πλευρών σε σχέση με τους σπονδύλους και το στέρνο. Τα τενόντια όργανα στους μεσοπλεύριους μύες και στο διάφραγμα παρακολουθούν την ισχύ της μυϊκής συστολής και συντελούν στην αναστολή της εισπνοής. Οι μυϊκές άτρακτοι είναι άφθονες στους μεσοπλεύριους μύες και στους μύες του κοιλιακού τοιχώματος, αλλά σπάνιες στο διάφραγμα. Οι άτρακτοι βοηθούν στο συντονισμό της αναπνοής κατά τη διάρκεια μεταβολών στη στάση του σώματος και κατά την ομιλία, ενώ σταθεροποιούν το θωρακικό κλωβό στη θέση ισορροπίας, όταν η αναπνοή εμποδίζεται από την αντίσταση των αεροφόρων οδών ή από μειώσεις στην ενδοτικότητα των πνευμόνων.

Επιπρόσθετα, δύο κύριοι τύποι χημειοϋποδοχέων παρεμβαίνουν στη ρύθμιση της αναπνοής, οι κεντρικοί και οι περιφερικοί. Εκτιμάται ότι πιο σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν εκείνοι οι οποίοι εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ή στην πλαγιοκοιλιακή επιφάνεια του προμήκους, μεταξύ της αφετηρίας του έβδομου και δέκατου εγκεφαλικού νεύρου. Οι κύριοι περιφερικοί χημειοϋποδοχείς είναι τα καρωτιδικά σωμάτια, τα οποία εντοπίζονται στη διακλάδωση της κοινής καρωτίδας στον τράχηλο, ενώ παρατηρούνται επίσης και στο αορτικό τόξο (αορτικά σωμάτια). Στα άτομα σε κατάσταση εγρήγορσης, οι κεντρικοί χημειοϋποδοχείς ευθύνονται περίπου για τα τρία τέταρτα της επαγόμενης από το διοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) αύξησης του αερισμού. Άνοδος της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $P_{\text{CO}_2}$ ) μέχρι τα 100mmHg προκαλεί μια σχεδόν γραμμική αύξηση του αερισμού. Οι επιδράσεις του  $\text{CO}_2$  είναι εντονότερες όταν τα άτομα είναι σε εγρήγορση, λόγω της μεγαλύτερης δραστηριότητας του δικτυωτού σχηματισμού. Η



επίδραση της ελαττωμένης μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $P_{O_2}$ ) στη ρύθμιση της αναπνοής είναι μικρή μέχρι να μειωθεί στο επίπεδο των 70 mmHg, κάτω από το οποίο ο αερισμός αυξάνεται με μη γραμμικό τρόπο.

Το αναπνευστικό κέντρο του εγκεφάλου λαμβάνει και επεξεργάζεται τις εισερχόμενες πληροφορίες και αντιδρά παράγοντας νευρικές ώσεις, οι οποίες αποστέλλονται στους αναπνευστικούς μύες, με αποτέλεσμα τη βατότητα των αεραγωγών και τη ρύθμιση του επιπέδου του αερισμού. Ειδικότερα, εκτιμάται ότι δύο σχήματα παρεμβαίνουν στη ρύθμιση της αναπνοής: α) το μεταβολικό (αυτόματο) σχήμα και β) το σχήμα που σχετίζεται με τη συμπεριφορά (βουλευτικό). Η μεταβολική αναπνοή είναι το βασικό σχήμα και σχετίζεται με τη ρύθμιση της  $P_{CO_2}$  μέσω τροποποίησης του κυψελιδικού αερισμού. Ο μεταβολικός ρυθμιστής εδρεύει στο εγκεφαλικό στέλεχος. Στις εξωτερικές περιοχές και εντός του στελέχους διαπλέκεται ένα χαλαρό δίκτυο διαμέσων νευρώνων, το δικτυωτό ενεργοποιητικό σύστημα, το οποίο επιδρά στο ρυθμιστή του στελέχους, επηρεάζοντας έτσι την κατάσταση εγρήγορσης του εγκεφάλου. Επομένως, κατά τη διάρκεια του ύπνου η αναπνοή ρυθμίζεται με κάπως διαφορετικό τρόπο από ότι κατά την εγρήγορση. Όσον αφορά στο ρυθμιστή που σχετίζεται με τη συμπεριφορά, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο θάλαμος (πρωτογενές σύστημα ολοκλήρωσης) και ο φλοιός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (ανώτερο σύστημα ολοκλήρωσης) για το συντονισμό της αναπνοής σε σχέση με τις διάφορες σύνθετες αλλά βουλευτικές κινητικές δραστηριότητες, που κάνουν χρήση των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος, όπως για παράδειγμα είναι η ομιλία, το τραγούδι, η κατάποση και ο βήχας. Αρκετές οδοί άγουν τους κεφαλικά ευρισκόμενους νευράξονες του φλοιού και του θαλάμου ουραίως προς το ρυθμιστή της γέφυρας και του προμήκου [12].

## 2.2 Ρύθμιση της αναπνοής κατά τον ύπνο

Προκειμένου να διατηρηθεί το εύρος των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου υπάρχει μια τονική και μια φασική ενεργοποίηση των μυών του ανωτέρου αναπνευστικού, συμπεριλαμβάνοντας τους στερνοϋοειδείς και γενειογλωσσικούς μύες. Κατά την εισπνοή παρατηρείται αύξηση του τόνου των μυών του ανωτέρου αναπνευστικού, η οποία ακολουθείται από ελάττωση του μυϊκού τόνου κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Αυτή η ενεργοποίηση είναι ευαίσθητη στο  $\text{CO}_2$ , έτσι ώστε η υπερκαπνία να αυξάνει τη φασική ενεργοποίηση των αναπνευστικών μυών. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, ωστόσο, αυτή η απάντηση στο  $\text{CO}_2$  φαίνεται να αμβλύνεται [13]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το γεγονός αυτό μπορεί να ενισχύσει την εμφάνιση απνοιών, ειδικά μετά από σύντομες περιόδους υπεραερισμού, όταν η  $P_{\text{CO}_2}$  ελαττώνεται κάτω από ένα όριο. Η άνοδος της  $P_{\text{CO}_2}$  αρχικά θα επανενεργοποιήσει τη δραστηριότητα του φρενικού νεύρου και ακολούθως, στα υψηλότερα επίπεδα της  $P_{\text{CO}_2}$ , θα επιστρατευτούν οι αναπνευστικοί μύες.

Επιπλέον, η δραστηριότητα των μυών του ανωτέρου αναπνευστικού εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως για παράδειγμα είναι η απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών, το μοτίβο της ροής εισπνοής, η θερμοκρασία του αέρα και η υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα. Η νευρο-μηχανική ενεργοποίηση των ανωτέρων αεραγωγών φαίνεται να εξαρτάται από τις αισθητήριες προσαγωγές οδούς προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Μελέτες σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια του ύπνου έδειξαν ότι είχαν αμβλύτερη αίσθηση δόνησης και μειωμένη ικανότητα διάκρισης μεταξύ δύο σημείων στους ανώτερους αεραγωγούς [14].

Η τονική ενεργοποίηση μυών του ανωτέρου αναπνευστικού εκτιμάται ότι είναι κατά κύριο λόγο ανεξάρτητη από τον έλεγχο του αερισμού και σχετίζεται περισσότερο με το γενικό μυϊκό τόνο. Παρατηρείται μια σχετιζόμενη με τον ύπνο ελάττωση της τονικής δραστηριότητας του διατείνοντα την υπερώα μυός, η οποία σχετίζεται με την αύξηση της αντίστασης του ανωτέρου αεραγωγού [15]. Παρόμοιες μειώσεις της τονικής δραστηριότητας παρατηρήθηκαν και σε άλλους μύες, συμπεριλαμβάνοντας τους γενειογλωσσικούς, τους γενειοϋοειδείς και τους οπίσθιους κρικαρυταινοειδείς μύες. Μια μεγάλη αύξηση στην συνολική αντίσταση των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM έχει αποδειχθεί, παρόλο που οι ελαστικές ιδιότητες του πνεύμονα δεν μεταβάλλονται [16].

### 3. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

#### 3.1 Ορισμός

Το Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, ιδιαίτερα στο ύψος του στοματοφάρυγγα, με αποτέλεσμα την πλήρη ή μερική διακοπή της ροής του αέρα. Ως αποφρακτική άπνοια ορίζεται η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα για τουλάχιστον δέκα δευτερόλεπτα, παρόλο που συνεχίζονται οι αναπνευστικές προσπάθειες. Παράλληλα, η American Academy Sleep Medicine Task Force ορίζει την υπόπνοια ως ένα από τα ακόλουθα τρία: α) τη μεγαλύτερη από 50% μείωση της ροής του αέρα, β) τη μικρότερη από 50% μείωση της ροής του αέρα που συνοδεύεται από μεγαλύτερο από 3% αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης, ή γ) τη μέτρια μείωση της ροής του αέρα (<50%) που συνδέεται με μικρο-αφύπνιση (arousal) στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ). Ο υπο-απνοϊκός δείκτης (Apnea-Hypopnea Index, AHI) χρησιμοποιείται ως δείκτης βαρύτητας του ΣΑΑΥ και αντιστοιχεί στον αριθμό των απνοιών και των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Η διάγνωση του ΣΑΑΥ είναι σήμερα αποδεκτή όταν ένας ασθενής έχει δείκτη AHI μεγαλύτερο από 5 και συνοδά συμπτώματα, όπως είναι η υπερβολική ημερήσια υπνηλία, το έντονο ροχαλητό, τα επεισόδια αφύπνισης λόγω πνιγμονής ή η μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, ή έχει δείκτη AHI τουλάχιστον 15 ανεξαρτήτως από συνοδά συμπτώματα. Το ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από AHI 5 έως 14, το μετρίου βαθμού από AHI 15 έως 29 και το σοβαρού βαθμού από AHI τουλάχιστον 30 [17, 18].

Το ΣΑΑΥ, στην ολοκληρωμένη του μορφή, περιλαμβάνει πέρα από τα στοιχεία της διαταραχής του ύπνου και μία σειρά από συμπτώματα. Η ακαταμάχητη ημερήσια υπνηλία είναι το πιο συχνό από τα συμπτώματα αυτά και ακολουθούν σε συχνότητα το ροχαλητό και ο ανήσυχος, μη ικανοποιητικός ύπνος. Συχνά είναι, επίσης, το αίσθημα πνιγμονής κατά τη διάρκεια του ύπνου, η αδυναμία διατήρησης του ύπνου, καθώς και οι αναφερόμενες άπνοιες, η νυκτουρία και οι πρωινές κεφαλαλγίες. Πιο σπάνια περιγράφονται η μειωμένη libido και η βραδινή ενούρηση. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν και συμπτώματα παρόμοια με αυτά που προκαλούνται από τη στέρηση ύπνου, δηλαδή, πέρα από την ημερήσια υπνηλία, παρουσιάζουν μειωμένη προσοχή, διαταραγμένη συγκέντρωση και μνήμη, καθώς και ευερεθιστότητα [17,18].

### **3.2 Επιδημιολογία**

Το ΣΑΑΥ αποτελεί μια διαρκώς αυξανόμενα διαδεδομένη νόσο στη σύγχρονη κοινωνία. Αρχικά μελετήθηκε σε εργαστήρια νευροφυσιολογίας χρησιμοποιώντας τεχνικές, οι οποίες είχαν αναπτυχθεί για την εξερεύνηση άλλων παθήσεων, όπως είναι η κατάθλιψη και η ναρκοληψία. Το ΣΑΑΥ για πρώτη φορά περιγράφηκε ολοκληρωμένα ως σύνδρομο το 1965 [19], και έκτοτε ακολούθησε μια ραγδαία εξέλιξη στη διάγνωση και θεραπεία του συνδρόμου.

Εκτιμάται ότι οι αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο παρατηρούνται στο 5-10% του γενικού πληθυσμού ανεξαρτήτως φυλής και εθνικότητας [20]. Δεδομένα από τη μελέτη του Wisconsin (Wisconsin Cohort Study) δείχνουν ότι σε άτομα ηλικίας 30-60

ετών διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου με AHI  $\geq 5$  παρουσιάζει το 9% των γυναικών και το 24% των ανδρών, ενώ το 2% των γυναικών και το 4% των ανδρών πληρούν τα ελάχιστα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΑΥ, συνδυασμό δηλαδή της διαταραχής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου με AHI  $\geq 5$  και της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας [21]. Ο λόγος ανδρών προς γυναίκες σε μελέτες βασισμένες στην κοινότητα είναι 2-3:1, αλλά ο επιπολασμός στις γυναίκες φαίνεται να αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση [22-24].

Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός του συνδρόμου στον πληθυσμό φαίνεται ότι αυξάνεται σταθερά με την ηλικία, μέχρι την ηλικία των 65 ετών. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη, ο AHI διπλασιάζεται έως την ηλικία περίπου των 65 ετών όπου εμφανίζει ένα πλατό. Σε μεγαλύτερες ηλικίες η αύξηση φαίνεται να σταματάει και το ποσοστό του ΣΑΑΥ να σταθεροποιείται ή ακόμα και να μειώνεται ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή του [20,25]. Επίσης, εκτιμάται ότι το 60-90% των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι παχύσαρκοι (BMI  $> 28\text{kg/m}^2$ ). Υπολογίζεται ότι μια τιμή του δείκτη BMI στα  $28\text{kg/m}^2$  έχει ευαισθησία 93% και ειδικότητα 74% για ΣΑΑΥ [26].

Στην επίπτωση του ΣΑΑΥ διαπιστώθηκαν διαφορές ανάλογα με τη χώρα καταγωγής και την εθνικότητα, οι οποίες πιθανώς να οφείλονται σε διαφορετική έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες κινδύνου ή σε γενετικά αίτια. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, ότι η επίπτωση του συνδρόμου στους Αфро-αμερικανούς, σε σχέση με τους Καυκάσιους, είναι αυξημένη στα νεαρά άτομα ανεξαρτήτως από την παχυσαρκία και το φύλο, καθώς επίσης και ότι όσο η ηλικία αυξάνεται, η διαφορά αυτή μειώνεται [27]. Ωστόσο, δεδομένα από πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ανάμεσα σε Αфро-αμερικανούς και Καυκάσιους η διαφορετική εθνικότητα δεν μπορεί να προβλέψει τη βαρύτητα του συνδρόμου μετά από προσαρμογή για την

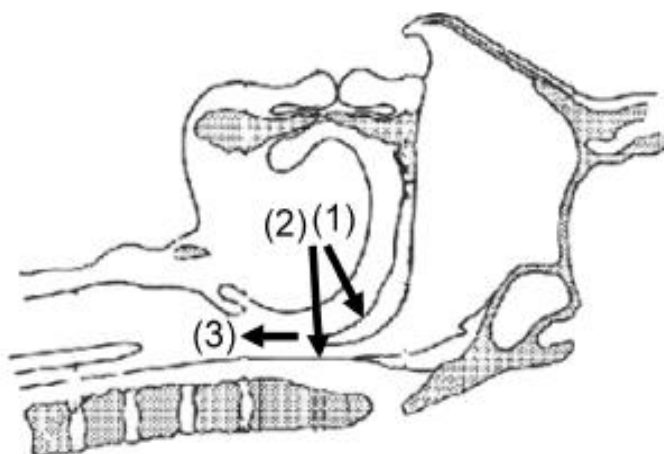
ηλικία, το φύλο και τον BMI [28]. Κατά αντιστοιχία, σύμφωνα με τη μελέτη των Yamagishi και συνεργατών, ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι υψηλότερος στους Αμερικανούς σε σχέση με τους Ιάπωνες, αλλά η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί σε μεγάλο βαθμό από τη διαφορά στο δείκτη BMI που παρουσιάζουν οι δύο αυτές ομάδες ασθενών [29]. Πιστεύεται πλέον ότι η παχυσαρκία, οι διαφορές στην κρανιοφαρυγγική δομή, το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και τα μειονεκτήματα του τόπου διαμονής μπορούν τελικά να εξηγήσουν τις διαφορές που παρατηρούνται στη συχνότητα και τη βαρύτητα του συνδρόμου ανάμεσα στις διάφορες εθνικότητες [30].

### **3.3 Παθοφυσιολογία**

Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, ιδιαίτερα στο ύψος του στοματοφάρυγγα, και κατά συνέπεια διαλείπουσα υποξυγοναιμία και υπερκαρπνία, που τερματίζονται κάθε φορά από κάποια μικρο-αφύπνιση (arousal). Φυσιολογικά ο φάρυγγας αποτελεί μία πολύπλοκη δομή, η λειτουργία της οποίας καθορίζεται από τη δράση δυνάμεων σύμπτωσης και διαστολής. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, οι διαστολείς μύες του φάρυγγα συσπώνονται ταυτόχρονα με τους κύριους εισπνευστικούς μύες, με αποτέλεσμα την υποστήριξη του τοιχώματος του φάρυγγα και την αντιστάθμιση της τάσης για σύμπτωση, η οποία προκύπτει από τη μείωση των ενδοαυλικών πιέσεων. Μια διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στις αντίθετες αυτές δυνάμεις σύμπτωσης και διαστολής έχει ως αποτέλεσμα τα επεισόδια απόφραξης στο επίπεδο των

ανωτέρων αεραγωγών, τα οποία παρατηρούνται στους ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ κατά τη διάρκεια της νύχτας [31].

Η φυσιολογική ανατομική κατασκευή του ανωτέρου αεραγωγού είναι τέτοια ώστε, κατά την εγρήγορση, ο αεραγωγός να είναι στενότερος στο σημείο του στοματοφάρυγγα πίσω από την μαλακή υπερώα, όπου η γλώσσα και η μαλακή υπερώα γειτνιάζουν συνήθως στενά (Σχήμα 3). Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ η απόφραξη των ανωτέρων αναπνευστικών οδών παρατηρείται συνήθως σε αυτό το επίπεδο κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM, όπου η προς τα πίσω κίνηση της γλώσσας συνδράμει στην απόφραξη του αεραγωγού πίσω από την μαλακή υπερώα. Η απόφραξη, επίσης, πραγματοποιείται πιο ουραία σε σημεία πίσω από τη γλώσσα - κάτω από το επίπεδο της μαλακής υπερώας- στο 50% περίπου των ασθενών με ΣΑΑΥ. Στον ύπνο REM το χαμηλότερο επίπεδο απόφραξης παρατηρείται ακόμη πιο ουραία σε σχέση με το NREM, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης καταστολής της δραστηριότητας των διαστολέων μυών του φάρυγγα (Σχήμα 3) [32].



**Σχήμα 3.** Απόφραξη του ανωτέρου αεραγωγού στο ΣΑΑΥ. Κατά τον ύπνο NREM η απόφραξη στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται πίσω από την μαλακή υπερώα στο επίπεδο της γλώσσας (επίπεδο 1). Στο 50% αυτών των ασθενών παρατηρείται επίσης απόφραξη στον ύπνο NREM πίσω από τη γλώσσα στο επίπεδο κάτω από την μαλακή υπερώα (επίπεδο 2). Στον ύπνο REM τα αποφραγμένα τμήματα του αεραγωγού επεκτείνονται πιο ουραία (επίπεδο 3), έτσι ώστε το συνολικό μήκος της απόφραξης να αυξάνεται. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [31]



Το εύρος των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, πίσω από τη μαλακή υπερώα και τη γλώσσα, είναι συνήθως μικρότερο στους ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σχέση με υγιή άτομα. Στους ανατομικούς παράγοντες, που φαίνεται να συμβάλλουν στην αυξημένη τάση για απόφραξη του αεραγωγού, συμπεριλαμβάνονται το μικρό εύρος φάρυγγα λόγω των ανατομικών ιδιοτήτων του ασθενούς ή της εναπόθεσης λιπώδους ιστού στα τοιχώματα του φάρυγγα, οι υπερτροφικές αμυγδαλές και οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις (ιδίως στα παιδιά), η μακρογλωσσία, η οπισθογναθία και η μικρογναθία [31].

Εκτός από τους ανατομικούς παράγοντες, φαίνεται ότι και η διαταραγμένη λειτουργία των διαστολέων μυών του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Η απονεύρωση των μυών της υπερώας και η φλεγμονώδης διήθηση των βλεννογόνιων και μυϊκών στιβάδων της μαλθακής υπερώας, αποτέλεσμα των δονήσεων που παράγονται κατά τη διάρκεια του ροχαλητού και των μεταβολών της ενδοθωρακικής πίεσης, περιγράφονται σε ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο [33]. Σε πειράματα, τα οποία πραγματοποιήθηκαν πάνω σε ζώα, η διαλείπουσα υποξία, μια συχνή κατάσταση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια του ύπνου, φάνηκε να πυροδοτεί αλλαγές στη σύνθεση του μυϊκών ινών του γενειοϋοειδούς μυός όσον αφορά στους τύπους ταχείας συστολής, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για την εξασθένηση των μυών των ανωτέρων αεραγωγών [34]. Αυξάνονται συνεχώς οι ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η διαλείπουσα υποξία ευθύνεται για τη διατήρηση και την εξέλιξη των αποφρακτικών απνοιών του ύπνου μέσω της δυσλειτουργίας του νευρικού ελέγχου της βατότητας του ανώτερου

αεραγωγού με την αλλαγή της συσταλτικότητας των ανωτέρων αναπνευστικών μυών. Αυτός ο φαύλος κύκλος φαίνεται να συμμετέχει στη συντήρηση των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων απόφραξης των ανωτέρων αεραγωγών και της διαλείπουσας υποξαιμίας [35].

Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια γίνεται αναφορά στον ρόλο τον οποίο φαίνεται να έχει η μετακίνηση υγρών από τα κάτω άκρα προς το ανώτερο τμήμα του σώματος, κατά τη νυχτερινή κατάκλιση και τον ύπνο. Η μετακίνηση αυτή των υγρών, η οποία οδηγεί σε αύξηση της περιμέτρου του τραχήλου ακόμα και σε υγιή άτομα, πιθανολογείται ότι προδιαθέτει σε απόφραξη του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου ειδικότερα σε ασθενείς που πάσχουν από παθήσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπερφόρτωση με υγρά, όπως είναι η καρδιακή και η νεφρική ανεπάρκεια [36].

Επιπρόσθετα, η αστάθεια του αερισμού φαίνεται να συμμετέχει και αυτή με τη σειρά της στην εκδήλωση του συνδρόμου σε ασθενείς που έχουν ήδη προδιάθεση για απόφραξη των αεραγωγών τους [37]. Στα φυσιολογικά άτομα, κατά τη διάρκεια του ύπνου, παρατηρείται ελάττωση του αερισμού, η οποία οφείλεται κυρίως στην ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου, την μείωση της ευαισθησίας των περιφερικών και κεντρικών χημειούποδοχέων, την ελάττωση της αναπνευστικής ώσης και την μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας [8]. Συνέπεια όλων αυτών των μεταβολών είναι η μικρή ελάττωση της μερικής πίεσης του  $O_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $P_{O_2}$ ) και η αύξηση της μερικής πίεσης του  $CO_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $P_{CO_2}$ ) [13], ενώ αυξάνονται οι αντιστάσεις στην ανώτερη αεροφόρο οδό περισσότερο από 20%, λόγω της μυϊκής υποτονίας που συμβαίνει κατά τον ύπνο [15,16]. Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, οι αντιστάσεις στον ανώτερο αεραγωγό αυξάνονται υπερβολικά, με αποτέλεσμα οι αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις που

αναπτύσσονται κατά την εισπνοή να «εισρροφούν» τα υποτονικά τοιχώματα του φάρυγγα, προκαλώντας μερική ή ολική απόφραξη της αναπνευστικής οδού. Κάθε αναπνευστική προσπάθεια αποβαίνει αναποτελεσματική μέχρι που αφυπνίζεται για μερικά δευτερόλεπτα ο εγκέφαλος (arousal), αυξάνεται ο τόνος των μυών του φάρυγγα και ελευθερώνεται η αναπνοή. Έτσι, κατά τη διάρκεια ενός αποφρακτικού επεισοδίου, παρατηρείται διακοπή της αναπνοής, προϊούσα υποξαιμία, ανάπτυξη συνεχώς και περισσότερο αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων και τέλος μικρο-αφύπνιση.

### **3.4 Επιπτώσεις**

Το ΣΑΑΥ αποτελεί μια συχνή και σύνθετη διαταραχή του ύπνου με πολλές επιπτώσεις στην υγεία των ατόμων, συμπεριλαμβάνοντας τις καρδιαγγειακές, τις νευρο-ψυχολογικές και τις ενδοκρινολογικές συννοσηρότητες.

#### **3.4.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα**

##### *ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ*

Εκτιμάται ότι το 30-40% των ατόμων με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν ΣΑΑΥ, καθώς και ότι το 50-56% των ατόμων με ΣΑΑΥ έχουν υπέρταση [38]. Ήδη από

την αρχή της περιγραφής του συνδρόμου στις αρχές της δεκαετίας του '70, παρατηρήθηκε μια σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της αρτηριακής υπέρτασης [39-41]. Παρ' όλες τις προσπάθειες, όμως, ήταν δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ των δύο νοσημάτων, εξαιτίας του γεγονότος ότι τόσο οι υπερτασικοί όσο και οι ασθενείς με ΣΑΑΥ μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ [42-44]. Ακόμα, η έβδομη αναφορά του "the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" τοποθετεί το ΣΑΑΥ πρώτο στη λίστα των δευτεροπαθών αιτιών της υπέρτασης [45]. Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση τονίζουν, επίσης, τον ρόλο του συνδρόμου ως αίτιο της αρτηριακής υπέρτασης [46]. Επιπλέον, το ΣΑΑΥ φαίνεται ότι αποτελεί την πιο συχνή αιτία ανθεκτικής στα φάρμακα υπέρτασης, με επιπολασμό που αγγίζει το 64-83% [47,48].

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες προσπαθούν να εκτιμήσουν το ρόλο του ΣΑΑΥ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την υπέρταση. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, ωστόσο, ήταν αντιφατικά. Κάποιες μελέτες υποστήριξαν ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και ανέδειξαν μια σταθερή σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της υπέρτασης, σύμφωνα με την οποία όσο αυξανόταν ο δείκτης AHI τόσο αυξανόταν η πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης [49,50]. Αντιθέτως, κάποιες άλλες ανέφεραν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης αυξανόταν σε συνάρτηση με τον δείκτη AHI, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική μετά από προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα είναι η ηλικία και ο δείκτης μάζας-σώματος (BMI) [51, 52]. Πρόσφατα δεδομένα από την "the European Sleep Apnoea Database

cohort study” ανέδειξαν το δείκτη αποκορεσμού (Desaturation Index, DI) και το δείκτη AHI ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την υπέρταση μετά και από προσαρμογή για σχετικές συνοσηρότητες, όπως είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Ωστόσο, μετά από ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης με το DI και το AHI στο στατιστικό μοντέλο, βρέθηκε ότι ο δείκτης DI συσχετιζόταν ανεξάρτητα με την αρτηριακή υπέρταση, ενώ ο δείκτης AHI όχι [53].

### ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Αρκετά δεδομένα από συγχρονικές και προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΑΑΥ και Στεφανιαίας Νόσου (Σ.Ν.). Ο επιπολασμός του συνδρόμου σε ασθενείς με Σ.Ν. υπολογίστηκε ότι είναι περίπου 30%. Επίσης, ασθενείς με γνωστή Σ.Ν. και δείκτη RDI (Respiratory Desaturation Index) μεγαλύτερο από 10 επεισόδια ανά ώρα ύπνου ήταν πιθανότερο να αποβιώσουν από καρδιαγγειακά αίτια εντός δέκα ετών σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλό RDI [54, 55]. Παράλληλα, μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο γενικό πληθυσμό, όπως η “Sleep Heart Health Study”, ανέδειξαν μια αδύναμη συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και Σ.Ν. . Από τους 6424 συμμετέχοντες, οι 1023 (16%) ανέφεραν τουλάχιστον μία μορφή καρδιαγγειακής νόσου (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρέμβαση στεφανιαίας επαναιμάτωσης, καρδιακή ανεπάρκεια ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Το ΣΑΑΥ συσχετίστηκε ισχυρότερα με την καρδιακή ανεπάρκεια και το εγκεφαλικό επεισόδιο σε σχέση με την αναφερόμενη Σ.Ν. : ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) (95% διάστημα εμπιστοσύνης, CI) υπολογίστηκε για την καρδιακή

ανεπάρκεια, το αγγειακό εγκεφαλικό και τη στεφανιαία νόσο ότι ήταν 2.38 (1.22-4.62), 1.58 (1.02-2.46) και 1.27 (0.99-1.62), αντίστοιχα [56]. Στο προοπτικό μέρος της μελέτης, όπου εντάχθηκαν 4422 συμμετέχοντες χωρίς Σ.Ν. και καρδιακή ανεπάρκεια, το ΣΑΑΥ αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή για πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, το σύνδρομο παρέμενε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για Σ.Ν. μόνο σε άνδρες  $\leq 70$  ετών (ο λόγος κινδύνου, hazard ratio, ήταν 1.10 (95% CI: 1.00–1.21) για κάθε αύξηση του δείκτη AHI κατά 10), αλλά όχι σε πιο ηλικιωμένους άνδρες ή σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας. Μεταξύ ανδρών ηλικίας 40-70 ετών, αυτοί με δείκτη AHI  $\geq 30$  ήταν πιθανότερο κατά 68% να αναπτύξουν Σ.Ν. σε σχέση με αυτούς με AHI  $< 5$  [57].

Επιπρόσθετα, το ΣΑΑΥ πιθανώς διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη με στεφανιογραφία στεφανιαία νόσο βρέθηκε ότι το 72.9% είχαν δείκτη DI μεγαλύτερο από 5 επεισόδια/ώρα ύπνου, και ότι το Gensini score (δείκτης σοβαρότητας αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων) ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με δείκτη DI  $> 5$  επεισόδια/ώρα ύπνου σε σύγκριση με αυτούς με δείκτη DI  $< 5$  [58]. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο δείκτης DI ήταν ο πιο σημαντικός στατιστικά ανεξάρτητος παράγοντας για το Gensini score ανάμεσα στους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Άλλη μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων (δείκτης αθηροσκλήρωσης) υπολογιζόμενο με υπερηχογράφημα, ανέδειξε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του δείκτη AHI, του ποσοστού του ύπνου με κορεσμό οξυγόνου μικρότερο από 90% και του ελάχιστου κορεσμού οξυγόνου, με το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων, ακόμη και μετά από προσαρμογή για γνωστούς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης [59]. Τα

δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι η υποξυγοναιμία, η οποία προκαλείται από τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας, πιθανώς συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, προδιαθέτει τους ασθενείς με ΣΑΑΥ στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατες μελέτες, επίσης, υποστηρίζουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ ΣΑΑΥ και Σ.Ν. . Οι Kent και συνεργάτες, χρησιμοποιώντας την αξονική στεφανιογραφία, υπολόγισαν τον όγκο της αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων και διαπίστωσαν ότι ο όγκος των αθηρωματικών πλακών ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα ασθενών με υψηλό δείκτη AHI, και συσχετιζόταν στατιστικώς σημαντικά με τον δείκτη AHI [60].

#### *ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ*

Οι υπνικές άπνοιες πιθανώς επιδεινώνουν τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, γεγονός που συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη, η καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να προκαλεί διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο [61]. Περίπου το 50% των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια (Κ.Α.) εκτιμάται ότι παρουσιάζει διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται το ΣΑΑΥ, το σύνδρομο κεντρικών απνοιών στον ύπνο (ΣΚΑΥ) και η αναπνοή Cheyne-Stokes [62-64]. Σε μια μελέτη, ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε ασθενείς με Κ.Α. εκτιμήθηκε πως ήταν 10%, και επιπλέον αναδείχθηκε μια συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου και της παχυσαρκίας [63]. Άλλη μελέτη ανέφερε ότι το 32% των ασθενών με Κ.Α. εμφάνιζε ΣΑΑΥ. Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς διέφεραν ανάλογα με το φύλο: στους άνδρες μόνο ο δείκτης BMI

συνδεόταν στατιστικώς σημαντικά με το ΣΑΑΥ (OR=6.10 για BMI > 35kg/m<sup>2</sup>, 95% CI: 2.86-13.00), ενώ στις γυναίκες η ηλικία ήταν ο μόνος σημαντικός παράγοντας κινδύνου (OR=6.04 για ηλικία >60 ετών, 95% CI: 1.75-20.0) [62]. Η “the Sleep Heart Health Study” ανέδειξε ότι το ΣΑΑΥ σχετιζόταν με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και ότι ο λόγος πιθανοτήτων (OR) για Κ.Α. ήταν 2.38 (95% CI: 1.22-4.62) μετά και από τον αποκλεισμό άλλων παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο και το αγγειακό εγκεφαλικό [56]. Στο προοπτικό μέρος της μελέτης, το ΣΑΑΥ αναδείχθηκε ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την Κ.Α. στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες (ο λόγος κινδύνου, hazard ratio, ήταν 1.13 (95% CI: 1.02-1.26) για κάθε αύξηση του AHI κατά 10) [57].

Οι Wang και συνεργάτες υποστήριξαν ότι το αθεράπευτο ΣΑΑΥ (ορίστηκε ως δείκτης AHI ≥ 15) σε ασθενείς με Κ.Α. σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα, σε σύγκριση με ασθενείς με Κ.Α. και AHI < 15, ακόμη και μετά από προσαρμογή για άλλους σχετικούς παράγοντες κινδύνου [65]. Σε μια άλλη μελέτη, 193 ασθενείς με ισχαιμικής και μη-ισχαιμικής αιτιολογίας Κ.Α. (με κλάσμα εξώθησης μικρότερο από 45%) διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μία περιλάμβανε ασθενείς με τουλάχιστον μετρίου βαθμού ΣΑΑΥ (AHI ≥ 15) και η άλλη αυτούς με δείκτη AHI < 15. Στην ομάδα με την ισχαιμικής αιτιολογίας Κ.Α., η παρουσία ΣΑΑΥ σχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο θνητότητας, σε σύγκριση με αυτούς με AHI < 15. Αντιθέτως, στην ομάδα με τη μη-ισχαιμικής αιτιολογίας Κ.Α. η παρουσία ΣΑΑΥ δεν σχετίστηκε με διαφορετική θνητότητα συγκρινόμενη με αυτούς με AHI < 15 [66].



Καρδιακές αρρυθμίες παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Εκτιμάται ότι το 50% των ασθενών παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα αρρυθμιών, το οποίο εκτείνεται από τις λιγότερο σοβαρές αρρυθμίες, όπως είναι οι πρώιμες έκτακτες κολπικές συστολές και οι έκτακτες κοιλιακές συστολές, έως τις σοβαρότερες, που περιλαμβάνουν τις συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές, την κοιλιακή ταχυκαρδία και τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό [67]. Σε μια μελέτη, πρώιμη κοιλιακή αρρυθμία παρατηρήθηκε περίπου στο 70% των ασθενών με ΣΑΑΥ, και, επίσης, η σοβαρή υποξυγοναιμία ( $\text{SaO}_2 < 60\%$ ) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας [68]. Σε μια άλλη μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι θεραπεύονταν σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβάνοντας και τη θεραπεία με καρδιακό επανασυγχρονισμό με εμφυτεύσιμους απινιδωτές, το ΣΑΑΥ και ειδικότερα το ΣΚΑΥ αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την πρώτη ανίχνευση κακοήθων αρρυθμιών και την αντίστοιχη θεραπεία τους με αντι-ταχυκαρδιακή βηματοδότηση ή απινίδωση [69].

Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη, ήταν 75% [70]. Στη “the Sleep Heart Health Study” το ΣΑΑΥ συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με την παρουσία ΚΜ [71]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν διάταση του αριστερού κόλπου [72], παράταση της διάρκειας του επάρματος p στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [73], ηλεκτρική και δομική αναδόμηση του κόλπου [74, 75]. Οι πιθανότητα επίτευξης σταθερού φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ηλεκτρική καρδιοανάταξη φαίνεται να

διπλασιάζεται εφόσον το ΣΑΑΥ θεραπεύεται με CPAP, σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη θεραπευόμενο ΣΑΑΥ [76]. Επίσης, η αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή εκτιμάται ότι είναι λιγότερο αποτελεσματική στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, που δεν θεραπεύονται κατάλληλα [77].

#### *ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ*

Τα τελευταία έτη πραγματοποιήθηκαν διάφορες μελέτες για να εκτιμήσουν την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Δεδομένα από την “the Sleep Heart Health Study” αναφέρουν ότι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) (95% διάστημα εμπιστοσύνης, CI) για ΑΕΕ ήταν 1.58 (1.02-2.46) [56]. Επίσης, η ανάλυση των δεδομένων από το προοπτικό μέρος της μελέτης, μετά και από προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου, ανέδειξε μια στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ και της επίπτωσης ΑΕΕ στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος κινδύνου (adjusted hazard ratio) στους άνδρες για το υψηλότερο τεταρτημόριο AHI σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο ήταν 2.86 (95% CI: 1.10-7.39) [78]. Σε πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων της “Wisconsin Sleep Cohort Study” έγινε φανερό ότι δείκτης  $AHI \geq 20$  επεισόδια ανά ώρα ύπνου σχετιζόταν με αυξημένο επιπολασμό του ΣΑΑΥ και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου ΑΕΕ μέσα σε χρονικό διάστημα 4 ετών. Ο κίνδυνος αυτός παρέμεινε στατιστικά σημαντικός μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο με το λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) να υπολογίζεται 4.48 (95% CI: 1.31-5.33), αλλά όχι και μετά από προσαρμογή για το

δείκτη BMI [79]. Σε μια άλλη μελέτη, οι Munoz και συνεργάτες εκτίμησαν ότι ο λόγος κινδύνου μετά από προσαρμογή για το φύλο (sex-adjusted hazard ratio) για δείκτη AHI  $\geq 30$  σε σχέση με AHI  $< 30$  ήταν 2.52 (95% CI: 1.04-6.10), χωρίς ωστόσο να συνεκτιμήσουν άλλους παράγοντες κινδύνου [80]. Ακόμη, μια άλλη προοπτική μελέτη, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπολόγισε ότι ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου για δείκτη AHI  $\geq 5$  σε σχέση με AHI  $< 5$  ήταν 2.89 (95% CI: 1.37-6.09) [81].

Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι περίπου το 60% των ασθενών που νοσηλεύονταν για ΑΕΕ είχε ΣΑΑΥ, ενώ περίπου το 12% παρουσίαζαν ΣΚΑΥ. Σε αυτή την μελέτη, η παρουσία ΣΑΑΥ, αλλά όχι ΣΚΑΥ, συσχετίστηκε επίσης με χειρότερη λειτουργική και κινητική ικανότητα, αλλά όχι με νοητική δυσλειτουργία [82]. Η σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ επηρεασμένη νευρολογική λειτουργικότητα μπορεί να οφείλεται στην ελαττωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, τη διαλείπουσα υποξία και την επηρεασμένη εγκεφαλική αυτορρύθμιση [83]. Μια πρόσφατη μελέτη, η οποία αφορούσε 132 ασθενείς με ΑΕΕ, ανέδειξε ότι μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν 1.76 φορές μεγαλύτερη θνησιμότητα. Στην ίδια μελέτη, η συνύπαρξη ΣΚΑΥ και ΑΕΕ δεν σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα [84].

#### *ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ*

Δεδομένα από αρκετές μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στην κοινότητα, ανέδειξαν μια σημαντική σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της καρδιαγγειακής

θνητότητας. Η ανάλυση πληροφοριών από τη δεκαοκτάχρονη παρακολούθηση στη “the Wisconsin Sleep Cohort Study” έδειξε ότι οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού αθεράπευτου ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΣΑΑΥ, είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Ειδικότερα, όσον αφορά την οποιασδήποτε αιτιολογίας θνητότητα, ο λόγος κινδύνου (adjusted hazard ratio) για δείκτη AHI  $\geq 30$  σε σχέση με AHI  $< 5$  ήταν 3.0 (95% CI: 1.4-6.3), ενώ για δείκτη AHI  $\geq 30$  χωρίς θεραπεία με CPAP σε σχέση με AHI  $< 5$  ήταν 3.8 (95% CI: 1.6-9.0). Ακόμη, όσον αφορά την καρδιαγγειακής αιτιολογίας θνητότητα, ο λόγος κινδύνου (adjusted hazard ratio) για δείκτη AHI  $\geq 30$  σε σχέση με AHI  $< 5$  ήταν 2.9 (95% CI: 0.8-10.0), ενώ για δείκτη AHI  $\geq 30$  χωρίς θεραπεία με CPAP σε σχέση με AHI  $< 5$  ήταν 5.2 (95% CI: 1.4-19.2) [85]. Δεδομένα από την “the Sleep Heart Health Study”, επίσης, ανέδειξαν ότι οι άνδρες με δείκτη AHI  $\geq 15$  είχαν 1.69 φορές υψηλότερο κίνδυνο για θανάσιμα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με αυτούς με AHI  $< 5$  (adjusted hazard ratio: 1.69, 95% CI: 1.13-2.52). Ωστόσο, στις γυναίκες δεν επιβεβαιώθηκε παρόμοια συσχέτιση. Όσον αφορά την οποιασδήποτε αιτιολογίας θνητότητα, ο λόγος κινδύνου (adjusted hazard ratio) για δείκτη AHI  $\geq 30$  σε σχέση με AHI  $< 5$  ήταν 1.46 (95% CI: 1.14-1.86) [86]. Επιπρόσθετα, οι Gamli και συνεργάτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος νυκτερινού (00:00-06:00) αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ αυξανόταν με τη σοβαρότητα του συνδρόμου, και ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν 2.57 φορές υψηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, στον οποίο αιφνίδιος θάνατος καρδιακής αιτιολογίας παρατηρούνταν τις πρωινές ώρες (06:00-12:00) [87]. Επίσης, οι Marin και συνεργάτες εκτίμησαν ότι, σε σύγκριση με την ταιριασμένη ως προς την ηλικία, το φύλο και το βάρος ομάδα των 264 υγιών ανδρών, η ομάδα των 235 ανδρών με σοβαρού βαθμού αθεράπευτου ΣΑΑΥ (AHI  $\geq 30$ ) είχε 3.5 φορές περισσότερα θανατηφόρα και 4.7 φορές περισσότερα μη θανατηφόρα

καρδιαγγειακά συμβάματα σε μια περίοδο δέκα ετών παρακολούθησης. Ωστόσο, τα ποσοστά των συμβαμάτων στην ομάδα των 372 ανδρών με μετρίου προς σοβαρού ΣΑΑΥ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με CPAP, δεν διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [88].

### **3.4.2 Νευρο-ψυχολογικές επιπτώσεις**

#### *ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ*

Τα συχνά επεισόδια απνοιών σχετίζονται με τις μικρο-αφυπνίσεις (arousals) και κατά συνέπεια τον κατακερματισμό του ύπνου, που έχουν ως επακόλουθο το εξέχον σύμπτωμα του ΣΑΑΥ, την ημερήσια υπνηλία. Οι γνωστικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα η μνήμη, η προσοχή και η ικανότητα μάθησης, φαίνεται να επηρεάζονται σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [89]. Η γνωστική δυσλειτουργία πιθανότατα σχετίζεται με την υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία και τη νυκτερινή υποξαιμία, η οποία ίσως επιδρά αρνητικά στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος [90]. Εκτιμάται ότι το 76% των ατόμων με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν γνωστικές δυσλειτουργίες, όπως είναι οι διαταραχές της σκέψης, της συγκέντρωσης, της μνήμης, της επικοινωνίας ή της μάθησης νέων πληροφοριών, ενώ συχνά εμφανίζουν και σύγχυση, ευερεθιστικότητα και αγχώδη συνδρομή [91]. Το ΣΑΑΥ μπορεί να συμβάλλει στην απώλεια ή τη δυσλειτουργία των νευραξόνων, καθώς και στον ελαττωμένο μεταβολισμό της μυελίνης στην πρόσθια περικολιακή λευκά ουσία του

εγκεφάλου, που σχετίζεται με γνωστική δυσλειτουργία [92]. Επίσης, οι Bedard και συνεργάτες εκτίμησαν ότι η σοβαρότητα της νυκτερινής υποξίας είναι δυνατό να προβλέψει την τάση να κοιμηθεί κάποιος και την ικανότητα να παραμείνει ξύπνιος κατά την τέλεση κάποιας εργασίας, καθώς και ότι σχετίζεται με την ελάττωση της γενικής πνευματικής κατάστασης και της ικανότητας εκτέλεσης συγκεκριμένων ψυχοκινητικών πράξεων [93].

### ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ, εν μέρει, λόγω της επηρεασμένης γνωστικής λειτουργικότητας, μπορεί να παρουσιάσουν ψυχολογικές διαταραχές, οι οποίες επηρεάζουν τις λειτουργικές ικανότητες και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τους. Οι αντιλήψεις τους για την υγεία, το αίσθημα ενεργητικότητας ή καταβολής, και οι περιορισμοί των ρόλων λόγω συναισθηματικών προβλημάτων, φαίνεται να συσχετίζονται με το σκορ της υποκειμενικής υπνηλίας, γεγονός που δείχνει ότι η υπνηλία επιδρά σημαντικά στη γενική υγεία και τη λειτουργική κατάσταση, και επηρεάζει την αυτοεκτίμηση των ατόμων για την αίσθηση ενεργητικότητας ή καταβολής [94]. Μια μελέτη, που χρησιμοποίησε το Nottingham Health Profile (που εκτιμά την ενέργεια, τον πόνο, τα συναισθήματα, κοινωνικές και φυσικές διαστάσεις) σε 103 ασθενείς με ΣΑΑΥ, ανέδειξε μια στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ και της ομάδας αναφοράς. Ωστόσο, η γενική κατάσταση υγείας και ο βαθμός της ημερήσιας υπνηλίας δεν συμβάδίζουν με τον αριθμό των απνοιών ανά ώρα ύπνου [95]. Είναι πιθανό το γεγονός ότι ακόμη και

άτομα με χαμηλό αριθμό απνοιών ανά ώρα ύπνου να έχουν επηρεασμένη ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ συχνά αναφέρουν προβλήματα στις ερωτικές σχέσεις τους και το μειωμένη libido, καθώς και πτωχή μνήμη και φόβο επικείμενου θανάτου [96].

Επιπρόσθετα, περισσότερο από το ένα τρίτο των ατόμων με ΣΑΑΥ αναφέρει ότι είχε ένα αυτοκινητιστικό ατύχημα ή ένα παρ' ολίγο ατύχημα, εξαιτίας της έντονης υπνηλίας κατά την οδήγηση [97]. Επίσης, εκτιμάται ότι το ποσοστό ατυχημάτων είναι 1.3-7 φορές υψηλότερο όσον αφορά στους ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό [98, 99]. Ακόμη, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα άτομα με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένο κατά 50% κίνδυνο ατυχήματος στο χώρο εργασίας τους [100,101].

Παράλληλα, φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά και η ποιότητα του ύπνου των συντρόφων των ατόμων με ΣΑΑΥ, καθώς το έντονο ροχαλητό πιθανότατα επηρεάζει τον ύπνο τους. Μια μελέτη, που διερεύνησε τον ύπνο 1032 μεσήλικων γυναικών χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο, έδειξε ότι οι γυναίκες, οι οποίες συζούν με άτομα που ροχαλίζουν έντονα, εμφάνιζαν συχνότερα αϋπνία, πρωινή κεφαλαλγία, ημερήσια υπνηλία και καταβολή [102]. Επίσης, μια μελέτη, η οποία συνέκρινε την κοινωνική προσαρμογή και την οικογενειακή ικανοποίηση μεταξύ διαζευγμένων και παντρεμένων συντρόφων ατόμων με ΣΑΑΥ, έδειξε ότι οι παντρεμένοι ήταν πιο καταθλιπτικοί και κοινωνικά απομονωμένοι σε σχέση με την ομάδα των διαζευγμένων [103].

Το ΣΑΑΥ πιθανώς διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη καταθλιπτικής συνδρομής. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας συσχέτισης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της κατάθλιψης. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε άτομα με ΣΑΑΥ ποικίλλει από 24% έως 45% αναλόγως με τα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια για την κατάθλιψη [104, 105]. Δεδομένα από μια μελέτη αναφέρουν ότι υπήρχαν διπλάσιοι ασθενείς με ΣΑΑΥ και αυξημένα σκορ κατάθλιψης σε σχέση με την σταθμισμένη ως προς την ηλικία και το φύλο ομάδα των ατόμων που μόνο ροχάλιζαν [106]. Οι γυναίκες με ΣΑΑΥ είναι πιθανότερο να έχουν λάβει αντικαταθλιπτική αγωγή, πριν ακόμα τεθεί η διάγνωση του ΣΑΑΥ. Το γυναικείο φύλο εκτιμήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΣΑΑΥ με λόγο πιθανοτήτων (odd ratio) 2.24 (95% CI: 1.45-3.44) [107]. Μια μελέτη, η οποία εξερεύνησε τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων συμπεριλαμβάνοντας 130 γυναίκες και 130 άνδρες σταθμισμένους για την ηλικία, το δείκτη AHI, το δείκτη BMI και το σκορ της κλίμακας υπνηλίας του Epworth (ESS), υποστήριξε ότι η καταθλιπτική συνδρομή ίσως είναι μια από τις κλινικές οντότητες, οι οποίες παρατηρούνται κατά την αρχική εκτίμηση του ΣΑΑΥ [108].

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν και μελέτες οι οποίες δεν ανέδειξαν κάποια σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της Κατάθλιψης. Δεδομένα από μια προοπτική μελέτη δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ συγκρινόμενους με αυτούς χωρίς σύνδρομο [109]. Σε μια άλλη μελέτη, που περιλάμβανε 2271 άτομα ύποπτα για ΣΑΑΥ, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του δείκτη RDI (respiratory disturbance index) και του Symptom Check List 90, ενός δηλαδή εργαλείου ανίχνευσης για ψυχιατρικά νοσήματα [110].



### 3.4.3 Ενδοκρινολογικές επιπτώσεις

Τα δεδομένα, τα οποία προκύπτουν τα τελευταία χρόνια από τις διάφορες μελέτες, αναδεικνύουν την ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν αυτή η συσχέτιση επηρεάζεται από την ύπαρξη ή όχι παχυσαρκίας. Υπάρχουν πιθανότατα αρκετές διασυνδέσεις μεταξύ της διαλείπουσας υποξαιμίας, του λιπώδους ιστού και των μεταβολικών λειτουργιών του οργανισμού, οι οποίες δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως.

#### *ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ*

Από παλαιότερες μελέτες έχει αναδειχτεί μια πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II. Μια μελέτη, η οποία συμπεριλάμβανε 14 παχύσαρκους με ΣΑΑΥ και μια ομάδα ελέγχου 11 ατόμων χωρίς ΣΑΑΥ σταθμισμένη ως προς το δείκτη BMI και την ηλικία, έδειξε ότι οι μέσες τιμές στο αίμα γλυκόζης νηστείας ήταν υψηλότερες στα άτομα με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τα παχύσαρκα άτομα της ομάδας ελέγχου ( $106.2 \pm 4.1$  vs  $85.4 \pm 4.4$ ,  $p < 0.01$ ). Οι μέσες τιμές της ινσουλίνης πλάσματος ήταν, επίσης, υψηλότερες στα άτομα με ΣΑΑΥ σε σχέση με τους παχύσαρκους της ομάδας ελέγχου ( $25.7 \pm 4.2$  vs  $14.6 \pm 2.5$ ,  $p < 0.05$ ). Σε περαιτέρω ανάλυση φάνηκε ότι η παχυσαρκία ήταν ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αντίστασης στην ινсуλίνη. Ωστόσο, ο

δείκτης AHI και η ελάχιστη τιμή του κορεσμού οξυγόνου ( $\text{SaO}_2$ ) ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη [111]. Μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο γενικό πληθυσμό, έδειξαν ότι το ροχαλητό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ εντός 10 ετών ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων κινδύνου [112, 113]. Επίσης, δύο μελέτες, οι οποίες περιλάμβαναν μόνο αδύνατα άτομα (δείκτη BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), ανέδειξαν μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του συχνού ροχαλητού και της ελαττωμένης ανοχής στη γλυκόζη [114, 115].

Δεδομένα από την “the Sleep Heart Health Study”, που συμπεριέλαβε 2656 άτομα, υποστήριξαν ότι η σχετιζόμενη με τον ύπνο υποξαιμία συνδεόταν με την ανοχή στη γλυκόζη ανεξαρτήτως από την ηλικία, το φύλο, το δείκτη BMI και την περίμετρο μέσης. Επίσης, η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ συσχετίστηκε με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη μετά και από προσαρμογή ως προς την παχυσαρκία. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ (RDI: 5.0-14.9/ώρα ύπνου) και με τουλάχιστον μετρίου βαθμού (RDI:  $> 15$ /ώρα ύπνου) είχαν λόγους πιθανοτήτων (adjusted odds ratios) 1.27 (95% CI: 0.98-1.64) και 1.46 (95% CI: 1.09-1.97), αντίστοιχα, για διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ( $p < 0.01$ ) σε σύγκριση με αυτούς με RDI  $< 5$ /ώρα ύπνου [116]. Πιο πρόσφατα, αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν στην ίδια μελέτη κοορτής, και η σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης βρέθηκε να είναι παρόμοια σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη BMI και σε υπέρβαρους [117]. Επίσης, η “the Wisconsin Sleep Cohort Study” ( $n=1387$ ) ανέδειξε μια σημαντική σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του ΣΔ τύπου II, η οποία παρέμεινε για το μετρίου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ μετά και από προσαρμογή για την παχυσαρκία (odds ratio: 2.3). Ωστόσο, αν και τα δεδομένα υποστήριζαν ότι η ύπαρξη ΣΑΑΥ προέβλεπε την εμφάνιση ΣΔ σε διάστημα τεσσάρων

ετών, τα αποτελέσματα δεν παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά μετά από προσαρμογή για την παχυσαρκία [114].

Η χρόνια διαλείπουσα υποξία φαίνεται να επιδεινώνει σε σημαντικό βαθμό την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσανεξία στη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια με ανεπάρκεια λεπτίνης ob/ob, καθώς και σε παχύσαρκα λόγω διατροφής ποντίκια C57BL/6J. Ωστόσο, το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε αδύνατα ποντίκια του ίδιου γένους, προτείνοντας έτσι ένα συνεργικό ρόλο τόσο της διαλείπουσας υποξίας όσο και της παχυσαρκίας σε αυτή τη διαδικασία [118, 119].

Η επίπτωση της θεραπείας με CPAP στον μεταβολισμό της γλυκόζης παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς αρκετές μελέτες απέτυχαν να δείξουν κάποιο όφελος [120 - 122], αν και κάποιες ανέδειξαν σαφές όφελος από τη θεραπεία [123]. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στην επιλογή του μελετώμενου πληθυσμού, στην ύπαρξη συνοσηροτήτων, στη συμμόρφωση στη θεραπεία με CPAP και στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης της θεραπείας. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στους ασθενείς με καλή συμμόρφωση στη θεραπεία με CPAP μετά από 2.9 έτη θεραπείας [124].

## **ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ**

Δυσλιπιδαιμία παρατηρείται συχνά σε άτομα με ΣΑΑΥ. Ωστόσο, μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και αυξημένων επιπέδων στο αίμα ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων δεν έχει σαφώς αποδειχθεί. Οι περισσότερες μελέτες δεν σχεδιάστηκαν εξ αρχής για να διερευνήσουν το

μεταβολικό προφίλ και τα αποτελέσματά τους φαίνεται να επηρεάστηκαν και από άλλους παράγοντες κινδύνου [125, 126]. Μελέτες πάνω σε ποντίκια έδειξαν ότι η διαλείπουσα υποξαιμία αποτελεί μια άμεση αιτία υπερλιπιδαιμίας, με τη σοβαρότητά της να είναι ανάλογη της σοβαρότητας της υποξίας [127]. Η θεραπεία με CPAP φαίνεται να έχει μια θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΣΑΑΥ. Ειδικότερα, φαίνεται ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ελαττώνονται μετά από θεραπεία με CPAP [128].

### **3.5 Διάγνωση**

#### *ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ*

Η προσέγγιση των ασθενών, που πάσχουν από ΣΑΑΥ, περιλαμβάνει τρία κύρια στάδια [129]. Το πρώτο στάδιο αφορά στη λήψη ιστορικού (ατομικού και οικογενειακού), την προσπάθεια για την αναγνώριση των συνηθισμένων συμπτωμάτων του συνδρόμου και την εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας με τη βοήθεια ειδικών ερωτηματολογίων. Στη φάση αυτή αναγνωρίζονται και οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση του συνδρόμου, δηλαδή οι παχύσαρκοι, όσοι πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, ανθεκτική υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νυχτερινές αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση, οι αυξημένου κινδύνου οδηγοί μεταφορικών μέσων και όσοι είναι υποψήφιοι για βαριατρική χειρουργική.

Το δεύτερο στάδιο προχωράει στη φυσική εξέταση των πιθανών ασθενών. Περιλαμβάνει εξέταση του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού και του νευρικού συστήματος. Στόχος του σταδίου αυτού είναι η αναγνώριση της παχυσαρκίας ή άλλων σημείων απόφραξης των ανωτέρων αναπνευστικών δομών, που θα μπορούσαν να αυξάνουν την πιθανότητα παρουσίας του ΣΑΑΥ. Δεδομένα, τα οποία πρέπει να εκτιμώνται γιατί πιθανώς συνδέονται με την παρουσία του ΣΑΑΥ, περιλαμβάνουν την περίμετρο του λαιμού (> 17 inches για τους άνδρες και > 16 inches για τις γυναίκες), το δείκτη BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), το τροποποιημένο Mallampati score (3 ή 4), την ύπαρξη οπισθογναθίας ή μικρογναθίας, τη πλευρική περιαμυγδαλική στένωση, τη μακρογλωσσία, την υπερτροφία των αμυγδαλών, την επιμήκη/διευρυσμένη σταφυλή, την ψηλή αψιδωτή ή στενή σκληρή υπερώα και τις ρινικές ανωμαλίες.

Στο τρίτο στάδιο οδηγούνται τα άτομα εκείνα, τα οποία με βάση το ιστορικό και την κλινική εξέταση πιθανολογείται ότι πάσχουν από το σύνδρομο. Τα άτομα αυτά θα υποβληθούν σε μία αντικειμενική διαδικασία ελέγχου της παρουσίας του συνδρόμου, όπως είναι η πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου.

#### *ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ*

Η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου, η οποία πραγματοποιείται στα εργαστήρια μελέτης των διαταραχών του ύπνου, αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ, και περιλαμβάνει την καταγραφή των ακόλουθων: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα

(ΗΟΓ), ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) πηγουνιού, καταγραφή της ροής του αέρα μέσω των ρωθώνων, του κορεσμού του οξυγόνου και των αναπνευστικών προσπαθειών. Πρόσθετες συνιστώμενες παράμετροι περιλαμβάνουν την καταγραφή της θέσης του σώματος και το ΗΜΓ του προσθίου κνημιαίου μυ. Το ΗΜΓ του προσθίου κνημιαίου είναι χρήσιμο στον εντοπισμό κινήσεων, που σχετίζονται με μικρο-αφυπνίσεις, (arousals) και στην αξιολόγηση των περιοδικών κινήσεων των άκρων (PLM), μιας κατάστασης η οποία συχνά συνυπάρχει στους ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο. Εναλλακτικά, τα τελευταία χρόνια σε ορισμένες περιπτώσεις πραγματοποιούνται μελέτες ύπνου “split night studies”, που αποτελούν συνδυασμό διάγνωσης και ρύθμισης της θεραπείας σε μια μελέτη μόνο. Αρχικά, δηλαδή πραγματοποιείται μια πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου και στη συνέχεια το ίδιο βράδυ γίνεται τιτλοποίηση της θεραπείας με CPAP. Μελέτη “split night study” μπορεί να πραγματοποιηθεί αν, κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων ωρών της διαγνωστικής μελέτης ύπνου, εκτιμηθεί δείκτης AHI  $\geq 40$  ανά ώρα ύπνου. Επίσης, με βάση την κλινική εκτίμηση του εξεταστή μπορεί να πραγματοποιηθεί και με δείκτη AHI 20-40 ανά ώρα ύπνου [129-131].

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ είναι αποδεκτή όταν ένας ασθενής έχει δείκτη AHI μεγαλύτερο από 5 και συνοδά συμπτώματα, όπως είναι η υπερβολική ημερήσια υπνηλία, το έντονο ροχαλητό, επεισόδια αφύπνισης λόγω πνιγμονής ή η μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, ή έχει δείκτη AHI τουλάχιστον 15 ανεξαρτήτως από συνοδά συμπτώματα [17].

### 3.6 Θεραπεία

Το ΣΑΑΥ αποτελεί μια σύνθετη πάθηση, η θεραπεία της οποίας είναι μακροπρόθεσμη και περιλαμβάνει διάφορες ιατρικές, συμπεριφορικές, αλλά και χειρουργικές επιλογές. Ο ασθενής θα πρέπει να συμμετέχει ενεργά στην τελική απόφαση για το είδος της θεραπείας, καθώς και να συνειδητοποιήσει ότι απαιτείται η δική του συμβολή στη διαχείριση της ασθένειάς του. Θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο αποτελεί η χρήση συσκευών συνεχούς θετικής πίεσης αέρα (Continuous positive airway pressure - CPAP, Bilevel positive airway pressure - BPAP, Autotitrating positive airway pressure - APAP), οι οποίες επιτυγχάνουν τη διατήρηση της βατότητας του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος αποτρέποντας τη μαλθακή υπερώα και τη γλώσσα να αποφράσσουν το φάρυγγα [129].

#### *ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΑΕΡΑ (Positive Airway Pressure - PAP)*

Ήδη από το 1981 ο Sullivan ανέφερε ότι η θεραπεία με PAP συμβάλλει στη διατήρηση της βατότητας του ανωτέρου αεραγωγού και κατά συνέπεια στη μείωση του δείκτη AHI [132]. Η PAP είναι δυνατό να παρέχεται με συνεχή τρόπο (CPAP), σποραδικά σε επίπεδα (BPAP) ή με αυτόματη τιτλοποίηση της πίεσης (APAP). Η μερική μείωση της πίεσης κατά την εκπνοή μπορεί να προστεθεί στους παραπάνω τρόπους. Η PAP εφαρμόζεται μέσω ρινικής, στοματικής ή στοματο-ρινικής μάσκας

κατά τη διάρκεια του ύπνου και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για το ΣΑΑΥ [133]. Η χρήση CPAP ενδείκνυται για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και σε ορισμένες περιπτώσεις του ήπιου βαθμού. Επίσης, η θεραπεία με CPAP ενδείκνυται για τη βελτίωση της αυτο-αναφερόμενης υπνηλίας και σε κάποιες περιπτώσεις για τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής καθώς και ως συμπληρωματική θεραπεία για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ [134]. Η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου σε εργαστήριο μελέτης διαταραχών του ύπνου αποτελεί την προτεινόμενη προσέγγιση για τον προσδιορισμό της κατάλληλης PAP. Ωστόσο, τα τελευταία έτη πραγματοποιούνται και μελέτες ύπνου “split night studies” με ικανοποιητικά αποτελέσματα [134]. Η χρήση BPAP ή APAP πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς, οι οποίοι δεν συμμορφώνονται στη θεραπεία με CPAP [129]. Ενώ η βιβλιογραφία υποστηρίζει κυρίως τη θεραπεία με CPAP, η χρήση BPAP αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία, σε ορισμένες περιπτώσεις όπου απαιτείται υψηλή πίεση και ο ασθενής αντιμετωπίζει δυσκολία κατά την εκπνοή έναντι μιας σταθερής πίεσης ή όταν συνυπάρχει κεντρικού τύπου υποαερισμός [134]. Ορισμένες συσκευές APAP μπορεί να χρησιμοποιούνται στην αυτορυθμιζόμενη λειτουργία, για τη χωρίς συστηματική παρακολούθηση θεραπεία ατόμων με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ χωρίς όμως σημαντική συννοσηρότητα, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), το σύνδρομο κεντρικών απνοιών στον ύπνο (ΣΚΑΥ) και διάφορα σύνδρομα υποαερισμού [135].

Η θεραπεία με CPAP έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα των απνοιών και των επεισοδίων αποκορεσμού του οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου, και βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και κατά συνέπεια την ημερήσια υπνηλία των ατόμων με ΣΑΑΥ [136, 137]. Επίσης, η χρήση CPAP φαίνεται να προλαμβάνει κάποια



καρδιαγγειακά συμβάματα και ίσως να μειώνει την καρδιαγγειακής αιτιολογίας θνησιμότητα [88, 138, 139]. Ακόμη, διάφορα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με CPAP βελτιώνει τις διάφορες νευρο-ψυχιατρικές διαταραχές, ελαττώνει τα αυτοκινητιστικά ατυχήματα και γενικά βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΑΑΥ [136]. Η χρησιμότητα της θεραπείας με CPAP υποστηρίζεται από πρόσφατα δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ οι οποίοι δεν χρησιμοποιούν CPAP εμφανίζουν υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με αυτούς που συμμορφώνονται καλά στη θεραπεία [140].

#### *ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ*

Οι συμπεριφορικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη μείωση του σωματικού βάρους στοχεύοντας σε ένα δείκτη BMI  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ , την άσκηση, την αλλαγή στη στάση του ύπνου με αποφυγή της ύπτιας θέσης, και την αποφυγή της κατανάλωσης αλκοόλ και υπναγωγών πριν τον ύπνο [129]. Πιο συγκεκριμένα, η επιτυχής απώλεια σωματικού βάρους πιθανότατα βελτιώνει το δείκτη AHI στους παχύσαρκους ασθενείς. Η απώλεια βάρους συστήνεται να συνδυάζεται με την κύρια θεραπεία για το ΣΑΑΥ, λόγω του χαμηλού ποσοστού επιτυχίας της θεραπείας του συνδρόμου, όταν ακολουθείται μόνο διατροφικό πρόγραμμα [141]. Μετά από σημαντική απώλεια βάρους, δηλαδή 10% ή περισσότερο του σωματικού βάρους, ενδείκνυται να γίνει επανέλεγχος με νέα πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου, ώστε να διαπιστωθεί αν η θεραπεία με PAP εξακολουθεί να είναι απαραίτητη ή χρειάζονται προσαρμογές των επιπέδων της PAP [130]. Η στάση του ύπνου, ιδιαίτερα η ύπτια

θέση, μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος των αεραγωγών και τη βατότητά τους με μείωση στην περιοχή του άνω αεραγωγού [142]. Η θεραπεία της στάσης του σώματος κατά τον ύπνο, η οποία αποτελείται από μια μέθοδο που διατηρεί τον ασθενή σε μη ύπτια θέση, είναι μια αποτελεσματική δευτερεύουσα θεραπεία ή μπορεί να αποτελεί μια συμπληρωματική στην κύρια θεραπεία για ασθενείς με ΣΑΑΥ, οι οποίοι έχουν χαμηλό δείκτη AHI στην μη ύπτια θέση σε σύγκριση με την ύπτια [141]. Επειδή, όμως, δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς ομαλοποίηση του δείκτη AHI στην μη ύπτια θέση σώματος, συστήνεται να προηγείται τεκμηρίωση του οφέλους από τη στάση του σώματος με μελέτη του ύπνου, προτού επιλεγεί αυτού του είδους η θεραπεία ως η κύρια θεραπεία. Μια συσκευή εντοπισμού της θέσης, όπως για παράδειγμα ένας συναγερμός, ένα μαξιλάρι, ένα σακίδιο και μια μπάλα του τένις, ή ένα monitor παρακολούθησης της στάσης σώματος, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την έναρξη της θεραπείας θέσης [129].

#### ΣΤΟΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Ειδικές στοματικές συσκευές μπορούν να βελτιώσουν τη βατότητα του ανωτέρου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με τη διεύρυνση του άνω αεραγωγού ή/και ελαττώνοντας τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού, βελτιώνοντας για παράδειγμα τον μυϊκό του τόνο. Οι συσκευές επανατοποθέτησης της κάτω γνάθου καλύπτουν τους άνω και κάτω οδόντες και διατηρούν την κάτω γνάθο σε μία προωθημένη θέση σε σχέση με τη θέση ηρεμίας. Οι συσκευές συγκράτησης της γλώσσας διατηρούν τη γλώσσα σε μια εμπρόσθια θέση χωρίς την αναδιάταξη της

κάτω γνάθου [143]. Αν και δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η θεραπεία με CPAP, η χρήση στοματικών συσκευών ενδείκνυται για τους ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ΣΑΑΥ, οι οποίοι προτιμούν τις στοματικές συσκευές σε σχέση με τη CPAP, ή δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία CPAP, ή δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για CPAP, ή αποτυγχάνουν στη συμμόρφωση CPAP ή/και στη συμπεριφορική θεραπεία, όπως είναι η απώλεια βάρους και η αλλαγή στάσης ύπνου. Επίσης, οι στοματικές συσκευές είναι κατάλληλες για χρήση σε ασθενείς με προεξέχον σύμπτωμα το έντονο ροχαλητό, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ή δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για συμπεριφορικές θεραπείες [144]. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε λεπτομερή οδοντιατρική εξέταση για να αξιολογηθεί η καταλληλότητα της χρήσης στοματικής συσκευής. Η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη οδοντιατρικού ιστορικού και την πλήρη ενδοστοματική εξέταση. Η εξέταση περιλαμβάνει την αξιολόγηση της μαλακής υπερώας, την περιοδοντική εξέταση, την αξιολόγηση της κροταφογναθικής άρθρωσης, καθώς και τον έλεγχο για το χαρακτηριστικό μοτίβο της φθοράς από νυκτερινό τριγμό των οδόντων [143]. Για την επιβεβαίωση του θεραπευτικού οφέλους από τη θεραπεία με στοματική συσκευή, απαιτείται καινούρια μελέτη ύπνου με χρήση της συσκευής [144].

#### **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η χειρουργική θεραπεία για τους ασθενείς με ΣΑΑΥ περιλαμβάνει είτε τη χειρουργική παρέμβαση για τη διεύρυνση του ανωτέρου αεραγωγού, όπως για

παράδειγμα τη σταφυλοϋπερωαφαρυγγοπλαστική και την γναθοπλαστική, είτε τη βαριατρική επέμβαση, για την αντιμετώπιση των παχύσαρκων ασθενών.

Η σταφυλοϋπερωαφαρυγγοπλαστική αποτελεί την πιο συχνή χειρουργική παρέμβαση στα άτομα με ΣΑΑΥ, καθώς βελτιώνει τη στοματοφαρυγγική απόφραξη. Ωστόσο, η υποφαρυγγική απόφραξη φαίνεται να επηρεάζεται ελάχιστα [145]. Το ποσοστό επιτυχίας, όμως, της επέμβασης εκτιμάται ότι είναι λιγότερο από 50% [146]. Η σταφυλοϋπερωαπλαστική με laser δε συνιστάται για τη θεραπεία των ατόμων με ΣΑΑΥ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Academy of Sleep Medicine [147]. Η χειρουργική προαγωγή της άνω και κάτω γνάθου αναφέρεται πως έχει ποσοστά επιτυχίας 75% έως 100%, με μακροχρόνια ποσοστά περίπου 90% [145]. Η χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς με ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ και σοβαρή ανατομική απόφραξη, η οποία μπορεί να επισκευασθεί χειρουργικά. Επίσης, μπορεί να θεωρηθεί ως δευτερεύουσα θεραπεία σε ασθενείς με πτωχό όφελος από τη θεραπεία με PAP ή στοματική συσκευή. Ακόμα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ως συμπληρωματική θεραπεία όταν η αποφρακτική ανατομία ή οι λειτουργικές ελλείψεις υπονομεύουν τις άλλες θεραπείες ή για να βελτιώσει τη συμμόρφωση σε άλλες θεραπείες [129].

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση αποτελεί μια αποτελεσματική παρέμβαση για την επίτευξη σημαντικής απώλειας σωματικού βάρους και ενδείκνυται σε άτομα με δείκτη BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ή με BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  και σημαντικές συνοσηρότητες, στα οποία οι διαιτητικές προσπάθειες ελέγχου του βάρους ήταν αναποτελεσματικές [148]. Θεωρείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε λιγότερο επεμβατικές θεραπείες και θεραπείες πρώτης γραμμής, όπως η χρήση PAP, σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για επέμβαση [129]. Μια μελέτη 15 ατόμων με νοσογόνο παχυσαρκία και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ έδειξε ότι μετά την επέμβαση οι

ασθενείς έχασαν 27-100 kg και η μέση τιμή του δείκτη RDI ελαττώθηκε από 96.9 σε 11.3 ανά ώρα ύπνου [149]. Επίσης, μια άλλη μελέτη 100 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη, ανέδειξε σημαντική βελτίωση του σκορ της κλίμακας ESS, της ελάχιστης τιμής κορεσμού οξυγόνου και του δείκτη RDI [150]. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της επίδρασης της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης στο ΣΑΑΥ υποστήριξε ότι το 85.7% των ασθενών με σύνδρομο αντιμετώπιστηκε αποτελεσματικά [151].

#### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχουν ευρέως αποτελεσματικές φαρμακευτικές θεραπείες για τους ασθενείς με ΣΑΑΥ, αν εξαιρέσουμε τις θεραπείες για τον υποθυρεοειδισμό ή την ακρομεγαλία, οι οποίες φαίνεται να συμβάλλουν στη βελτίωση του δείκτη AHI σε αυτήν την υποκατηγορία των ασθενών με σύνδρομο [152]. Ειδικότερα, οι εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων της σεροτονίνης (SSRIs), η προτριπτυλίνη, τα παράγωγα της μεθυλοξανθίνης (αμινοφυλλίνη και θεοφυλλίνη) και η θεραπεία με οιστρογόνα (σκευάσματα οιστρογόνων με ή χωρίς προγεστερόνη), δεν συνιστώνται για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ [141]. Επίσης, τα βραχείας δράσης ρινικά αποσυμφορητικά δεν συστήνονται στη θεραπεία του συνδρόμου. Ωστόσο, τα ρινικά αποσυμφορητικά με κορτικοστεροειδή ίσως βελτιώνουν το δείκτη AHI στους ασθενείς με ΣΑΑΥ και ρινίτιδα, και επομένως είναι χρήσιμα ως συμπληρωματική θεραπεία [141]. Η μοδαφινίλη συνιστάται για τη θεραπεία της υπολειμματικής ημερήσιας υπνηλίας σε

ασθενείς με ΣΑΑΥ, οι οποίοι έχουν υπνηλία παρά την αποτελεσματική θεραπεία με PAP και δεν έχουν καμία άλλη αναγνωρίσιμη αιτία υπνηλίας τους [141].

Η οξυγονοθεραπεία δεν συνιστάται για κύρια θεραπεία του ΣΑΑΥ. Αν η οξυγονοθεραπεία χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία της υποξυγοναιμίας για άλλες ασθένειες, απαιτείται επανέλεγχος που να επιβεβαιώνει την βελτίωση της υποξυγοναιμίας [141]. Η χορήγηση οξυγόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να βελτιώνει τη βραδινή υποξυγοναιμία, αλλά μπορεί να επιμηκύνει τα επεισόδια των απνοιών καθώς και να επιδεινώσει την υπερκαπνία σε ασθενείς με συνοδές αναπνευστικές παθήσεις [153].

## 4. ΣΑΑΥ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

### 4.1 Ορισμός και Ταξινόμηση της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ)

Η συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα είναι συνεχής, γεγονός που δυσχεραίνει το διαχωρισμό των ασθενών σε υπερτασικούς και μη, βάση των ορίων και επιπέδων στόχων της ΑΠ [154]. Το κατώφλι της ΑΠ, το οποίο χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό των ασθενών σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς, ουσιαστικά διευκολύνει και απλοποιεί τόσο τη διαγνωστική προσέγγιση, όσο και την απόφαση σχετικά με την έναρξη της θεραπείας. Η ταξινόμηση της ΑΥ, η οποία συστήνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC 2013, συνοψίζεται στον Πίνακα 1 [155]. Υπερτασικοί ορίζονται οι ασθενείς με τιμές της ΑΠ > 140mmHg συστολική ή/και > 90 mmHg διαστολική, καθώς υπάρχουν στοιχεία τα οποία τεκμηριώνουν ότι η μείωση της ΑΠ κάτω από αυτά τα όρια είναι ωφέλιμη. Η ίδια κατάταξη χρησιμοποιείται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες συμπεριλαμβάνοντας τους νέους, τους μεσήλικες και τους ηλικιωμένους ασθενείς, με εξαίρεση τα παιδιά και τους εφήβους, όπου συστήνονται διαφορετικά κριτήρια, καθώς δεν είναι διαθέσιμα στοιχεία από μελέτες. Λεπτομέρειες σχετικά με την ταξινόμηση της ΑΠ σε αγόρια και κορίτσια ανάλογα με την ηλικία και το ύψος τους, αναφέρονται στην έκθεση σχετικά με τη διάγνωση, αξιολόγηση και θεραπεία της υψηλής ΑΠ της ESH [156].

**Πίνακας 1.** Ορισμός και ταξινόμηση της ΑΠ βάση μετρήσεων ιατρείου-ESH/ESC 2013

Κατηγορία	Συστολική (mmHg)		Διαστολική (mmHg)
Ιδανική	<120	Και	<80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
ΑΥ σταδίου 1	140-159	ή/και	90-99
ΑΥ σταδίου 2	160-179	ή/και	100-109
ΑΥ σταδίου 3	≥180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη συστολική	≥140	Και	<90

#### 4.2 Ανθεκτική Αρτηριακή Υπέρταση

Η ΑΥ χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική, όταν η θεραπευτική στρατηγική η οποία περιλαμβάνει τις κατάλληλες υγιεινο-διαιτητικές αλλαγές και τη χρήση διουρητικού και δυο άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών σε επαρκείς δόσεις -χωρίς απαραίτητα να συμπεριλαμβάνεται ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών- αποτυγχάνει να ελαττώσει την ΑΠ σε τιμές μικρότερες από 140/90 mmHg [155]. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής ΑΥ, αναλόγως του εξεταζόμενου πληθυσμού και του επιπέδου του φαρμακευτικού ελέγχου, κυμαίνεται στο 5-30% του συνολικού υπερτασικού πληθυσμού, με λιγότερο όμως από το 10% να αντιπροσωπεύει πιθανώς την πραγματική επίπτωση. Η ανθεκτική ΑΥ σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων [157-160].

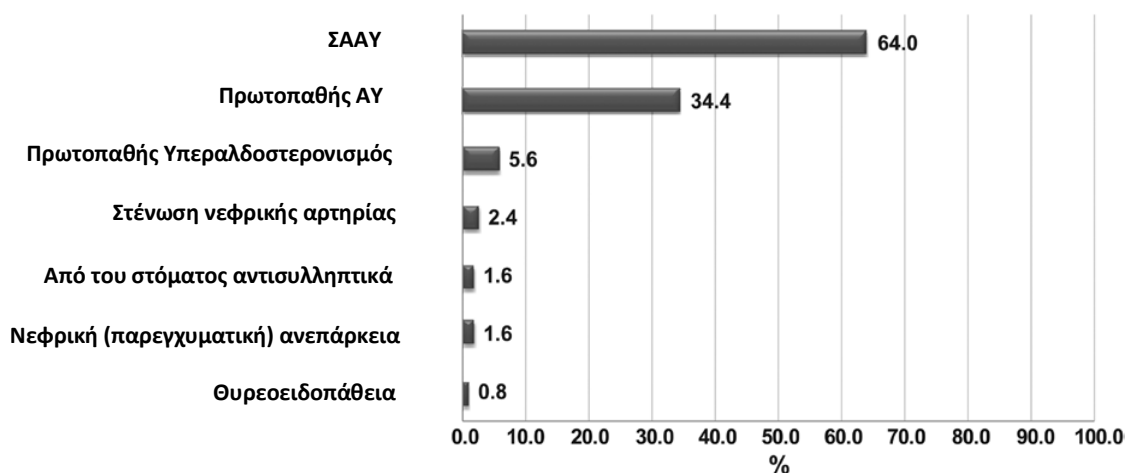


Η ανθεκτική ΑΥ μπορεί να είναι πραγματική, φαινομενική ή πλαστή. Συχνό αίτιο ψευδούς ανθεκτικής υπέρτασης αποτελεί η αποτυχία τήρησης της θεραπευτικής αγωγής από τον ασθενή. Άλλα αίτια αποτελούν: α) η υπέρμετρη αντίδραση του ασθενούς στη διαδικασία μέτρησης της ΑΠ, με αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο, αλλά όχι στις μετρήσεις εκτός ιατρείου, β) η χρήση μικρής περιχειρίδας σε μεγάλους βραχίονες με ανεπαρκή συμπίεση του αγγείου, γ) η ψευδοϋπέρταση, δηλαδή σκληρά μη συμπίεσιμα αγγεία, που αποτρέπουν την απόφραξη κατά την μέτρηση της βραχιονίου αρτηρίας, κυρίως στους ηλικιωμένους [155].

Τα αίτια της πραγματικής ανθεκτικής ΑΥ περιλαμβάνουν: 1) υγιεινο-διαιτητικές συνήθειες, όπως είναι η παχυσαρκία, η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ και η υψηλή πρόσληψη αλατιού, που μπορεί να εμποδίζουν την αντιυπερτασική δράση των φαρμάκων μέσω της συστηματικής αγγειοσυστολής και της κατακράτησης νατρίου και ύδατος, και όσον αφορά στην παχυσαρκία μέσω της συμπαθητικο-διεγερτικής επίδρασης της αντίστασης στην ινσουλίνη και των αυξημένων επιπέδων της ινσουλίνης, 2) χρόνια λήψη αγγειοσυσπαστικών και αλατοσυντηρητικών φαρμάκων, 3) σύνδρομο υπνικής άπνοιας (ΣΑΥ) -συνήθως αλλά όχι πάντα σχετιζόμενο με την παχυσαρκία-, επειδή η νυκτερινή υποξία, η διέγερση των χημειοϋποδοχέων και η στέρηση του ύπνου μπορεί να έχουν μια μακρόχρονη αγγειοσυσπαστική δράση [161], 4) αδιάγνωστα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης, και 5) προχωρημένη και μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνου στόχου, ιδίως όταν περιλαμβάνει νεφρική δυσλειτουργία [155].

### 4.3 Επιδημιολογία

Υπάρχουν περιορισμένα συγκρίσιμα στοιχεία όσον αφορά τον επιπολασμό της ΑΥ και τα επίπεδα της ΑΠ στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες [162]. Συνολικά, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται περίπου στο 30-45% του γενικού πληθυσμού, με τους ηλικιωμένους να παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα μέσα επίπεδα της ΑΠ ανάμεσα στις διάφορες χώρες, χωρίς όμως να παρουσιάζεται αυξητική τάση σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία. Λόγω της δυσκολίας απόκτησης συγκρίσιμων δεδομένων μεταξύ των διαφόρων χωρών, έχει προταθεί η χρήση καταστάσεων οι οποίες προκαλούνται από την ΑΥ, όπως για παράδειγμα η θνητότητα λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς η υπέρταση αποτελεί το βασικότερο παράγοντα κινδύνου [155]. Επιπρόσθετα, εκτιμάται ότι το 30-40% των ατόμων με υπέρταση εμφανίζουν ΣΑΑΥ, καθώς και ότι το 50-56% των ατόμων με ΣΑΑΥ έχουν υπέρταση [38]. Επίσης, το ΣΑΑΥ φαίνεται ότι αποτελεί την πιο συχνή αιτία ανθεκτικής ΑΥ (Σχήμα 4), με επιπολασμό που αγγίζει το 64-83% [47, 48].



**Σχήμα 4.** Επιπολασμός αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης, που σχετίζονται με ανθεκτική ΑΥ σε μια προοπτική μελέτη 125 ασθενών. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [48]

#### 4.4 Παθοφυσιολογία

Παρ' όλες τις προσπάθειες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμφάνισης υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποφρακτικών απνοιών και οι εναλλαγές της ενδοθωρακικής πίεσης προκαλούν περιοδική υποξία, διαλείπουσα υπερκαπνία, μικρο-αφυπνίσεις (arousals) και κατακερματισμό της δομής του ύπνου, και κατά συνέπεια οξείες αλλαγές στην ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Οι αυξήσεις στην καρδιακή συχνότητα και την ΑΠ παρατηρούνται περίπου 5-7 δευτερόλεπτα μετά το τέλος του κάθε επεισοδίου άπνοιας, σε χρονισμό με μικρο-αφύπνιση από τον ύπνο, αύξηση στο μέγιστο του αερισμού και πτώση στο ελάχιστο του κορεσμού του οξυγόνου [163]. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης φαίνεται να διαδραματίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΑΑΥ και πιθανώς ενεργοποιούν ένα ευρύ φάσμα ενδιάμεσων μηχανισμών, συμπεριλαμβάνοντας την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και του μεταβολισμού [164-166].

Κύριο χαρακτηριστικό των αποφρακτικών υπνικών απνοιών είναι η δημιουργία έντονης αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης κατά τη διάρκεια των αναποτελεσματικών εισπνευστικών προσπαθειών ενάντια στον αποφραγμένο ανώτερο αεραγωγό [167]. Αυτή η υπερβολική αύξηση των αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων αυξάνει άμεσα τη διατοιχωματική πίεση της αριστερής κοιλίας, δηλαδή τη διαφορά μεταξύ ενδοκοιλιακής και ενδοθωρακικής πίεσης, και κατά συνέπεια του μεταφορτίου. Παράλληλα, αυξάνει τη φλεβική επιστροφή στη δεξιά κοιλία οδηγώντας σε αύξηση του προφορτίου, ενώ η επαγόμενη από την υποξαιμία πνευμονική αγγειοσύσπαση αυξάνει το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας. Η επακόλουθη διάταση της δεξιάς κοιλίας και η μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά κατά τη διαστολή των κοιλιών επηρεάζουν τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Ο συνδυασμός της αύξησης του μεταφορτίου και της ελάττωσης του προφορτίου της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών οδηγεί σε προοδευτική μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής, η οποία είναι πιο έντονη στους ασθενείς με επηρεασμένη τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας [167]. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αρνητικές αυτές ενδοθωρακικές πιέσεις ενδέχεται να επηρεάζουν τη χάλαση της αριστερής κοιλίας, γεγονός το οποίο επιπρόσθετα επιδεινώνει τη διαστολική πλήρωσή της [168]. Επιπλέον, η αυξημένη διατοιχωματική πίεση της αριστερής κοιλίας αυξάνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, προκαλώντας ταυτόχρονα μια ελάττωση της στεφανιαίας ροής αίματος, την ίδια στιγμή που η σχετιζόμενη με την άπνοια υποξία ελαττώνει την παροχή οξυγόνου και αυξάνει την κυκλοφορία των απαγωγών συμπαθητικών

νεύρων [169, 170]. Με τον τρόπο αυτό, φαίνεται να επιδεινώνεται η μυοκαρδιακή ισχαιμία σε άτομα με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο και να επηρεάζεται η καρδιακή συσταλτικότητα και η διαστολική χάλαση [167]. Η εγκεφαλική ροή του αίματος μειώνεται, επίσης, σημαντικά κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών, πιθανώς ως επακόλουθο της ελαττωμένης καρδιακής παροχής [171].

Με την πάροδο του χρόνου, αυτές οι επαναλαμβανόμενες αυξήσεις της διατοίχωματικής πίεσης μπορεί να πυροδοτήσουν μια σειρά από διαδικασίες οι οποίες συμμετέχουν στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση (remodeling), έχοντας ως αποτέλεσμα την ασύμμετρη διαφραγματική υπερτροφία ή τη συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [172] ή τη διάταση της κοιλίας [173]. Η διάταση της αριστερής κοιλίας μπορεί να επιδεινώνεται σε περιπτώσεις που ενεργοποιούνται και άλλες ανεπιθύμητες διαδικασίες κοιλιακής αναδιαμόρφωσης, όπως για παράδειγμα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [174]. Επιπρόσθετα, οι διακυμάνσεις της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών αυξάνουν το stress στο τοίχωμα τόσο των κόλπων όσο και της ενδοθωρακικής αορτής, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα των νυχτερινών κολπικών αρρυθμιών και του διαχωρισμού της θωρακικής αορτής [175-177].

#### *ΜΙΚΡΟ-ΑΦΥΠΝΙΣΕΙΣ (AROUSALS)*

Μικρο-αφυπνίσεις (arousals) αποκαλούνται οι σύντομες ΗΕΓ δραστηριότητες, που διαρκούν 3-15 δευτερόλεπτα και μοιάζουν με ΗΕΓ καταγραφές εγρήγορσης [3]. Στην ουσία, οι μικρο-αφυπνίσεις αποτελούν ένα σημαντικό

μηχανισμό άμυνας, ο οποίος ενεργοποιεί τους διαστέλλοντες μύες του ανωτέρου αεραγωγού και κατ' επέκταση συμβάλλει στην πρόληψη της ασφυξίας κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας [178]. Φαίνεται ότι συμμετέχουν, επίσης, στις αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ στο τέλος των απνοιών, αλλά ο βαθμός συνεισφοράς παραμένει αμφιλεγόμενος [179]. Οι O'Donnell και συνεργάτες αναπαρήγαγαν ίδιας έκτασης αποφρακτική άπνοια σε σκυλιά με και χωρίς μικρο-αφύπνιση. Οι αυξήσεις στην ΑΠ στις άπνοιες που τερμάτισαν χωρίς μικρο-αφύπνιση ήταν μικρότερες από ότι στις άπνοιες που τερμάτισαν με μικρο-αφύπνιση [180]. Παρόμοια, οι Trinder και συνεργάτες περιέγραψαν αυξήσεις στην καρδιακή συχνότητα και την ΑΠ κατά τη διάρκεια της φάσης του αερισμού στην αναπνοή Cheyne-Stokes, τόσο στην εγρήγορση όσο και κατά τον ύπνο με την ύπαρξη μικρο-αφυπνίσεων. Οι μικρο-αφυπνίσεις προκάλεσαν μικρή μόνο επιπρόσθετη αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και την ΑΠ [181]. Ένας παράγοντας σύγχυσης είναι ότι οι μικρο-αφυπνίσεις συνοδεύονται από απότομη αύξηση του αερισμού, ο οποίος προηγείται των αυξήσεων της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ. Επομένως, η αύξηση του αερισμού στο τέλος της άπνοιας επικουρικά ενεργοποιεί καρδιαγγειακούς συμπαθητικούς νευρώνες, οι οποίοι συνδέονται στενά με τους αναπνευστικούς νευρώνες στο εγκεφαλικό στέλεχος [182]. Πράγματι, η εθελούσια περιοδική αναπνοή κατά την εγρήγορση ακολουθείται από μεταπνοϊκές αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ, ακόμη και επί απουσίας υποξίας ή μικρο-αφυπνίσεων από τον ύπνο [183]. Περαιτέρω ασάφεια σχετικά με τη δυνητική επίδραση των arousals στην καρδιαγγειακή λειτουργία πηγάζει από το γεγονός ότι η απότομη έκπτυξη των πνευμόνων στο τέλος των απνοιών αλληλεπιδρά με τη συμπαθητική ενεργοποίηση η οποία προκαλείται από την ασφυξία και προκαλεί απότομη ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας

που μπορεί να καταγραφεί στους μύες (MSNA, muscle sympathetic nerve activity) συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της ΑΠ πριν από την εισβολή νέου επεισοδίου άπνοιας [184].

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια μικρο-αφυπνίσεων φαίνεται να οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης και των λιπιδίων ορού αίματος [185], σε αυξημένο μεταβολισμό [186], και νευρο-συμπεριφορικά ελλείμματα ως επακόλουθα του κατακερματισμού του ύπνου [187]. Ο ρόλος του κατακερματισμού της δομής του ύπνου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Ο σύντομης διάρκειας ύπνος και η χρόνια μερική έλλειψη ύπνου για μερικές μέρες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, αύξησης του σωματικού βάρους, αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [188 - 191]. Επίσης, η χρόνια μερική έλλειψη ύπνου συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα παραγόντων φλεγμονής, όπως είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) [192], η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [193].

## ΥΠΟΞΙΑ

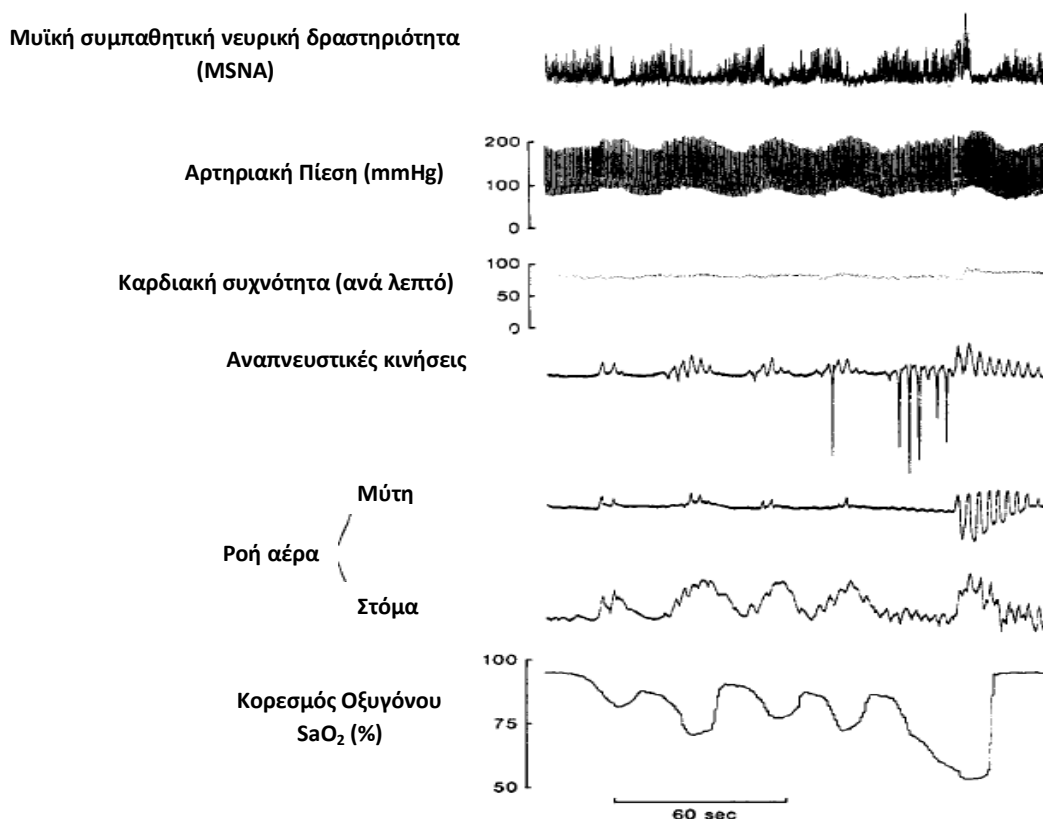
Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας, η υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος, λόγω της υποξίας, ενισχύεται επιπλέον εξαιτίας της αναπτυσσόμενης υπερκαπνίας, με επακόλουθο την ενίσχυση της αγγειοσυσπάσης [194]. Λόγω της “κυκλοφορικής καθυστέρησης” μεταξύ των πνευμόνων και των περιφερικών χημειούποδοχέων, ο ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου, ο οποίος υφίσταται στους πνεύμονες στο τέλος της άπνοιας, γίνεται αισθητός από τα

καρωτιδικά σωμάτια μερικά δευτερόλεπτα αργότερα [195]. Επομένως, οι μέγιστες αγγειοσυσπαστικές και χρονοτροπικές επιπτώσεις της σχετιζόμενης με την άπνοια υποξίας πραγματοποιούνται στη μεταπνοική φάση του αερισμού και σχετίζονται με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της ΑΠ (Σχήμα 5) [184, 196]. Οι επιπτώσεις αυτές αυξάνουν τις μεταβολικές απαιτήσεις του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της ελαττωμένης παροχής οξυγόνου. Επιπλέον, η υποτροπιάζουσα υποξαιμία κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών μπορεί να επηρεάσει άμεσα την καρδιακή συσταλτικότητα ή να μειώσει έμμεσα την καρδιακή παροχή προκαλώντας πνευμονική αγγειοσύσπαση και αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Ο βαθμός του αποκορεσμού του οξυγόνου κατά τη διάρκεια του κάθε επεισοδίου αποφρακτικής άπνοιας έχει συσχετιστεί άμεσα με τα μεταπνοικά επίπεδα της αύξησης της ΑΠ. Αν και οι συνέπειες αυτές μπορούν εν μέρει να ανασταλούν με τη χορήγηση οξυγόνου κατά τη διάρκεια πειραματικών εθελουσιών δοκιμασιών Mueller, στους ασθενείς με ΣΑΑΥ φαίνεται να έχει μικρή επίδραση [197, 198].

Η υποξία έχει ποικίλες επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα, ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία ροής αέρα στον αεραγωγό και την ισορροπία της παρασυμπαθητικής και της συμπαθητικής διεγερτικής της δράσης. Επί απουσίας ροής αέρα στον αεραγωγό, το υποξικό ερέθισμα από τα καρωτιδικά σωμάτια είναι βαγοτονικό και προκαλεί βραδυκαρδία [199]. Αντιθέτως, κατά την ακόλουθη φάση αποκατάστασης της ροής αέρα στον αεραγωγό μετά το επεισόδιο της άπνοιας, η υποξία προκαλεί ταχυκαρδία, καθώς η έκπτυξη των πνευμόνων αναστέλλει τη βαγοτονική ενεργοποίηση στην καρδιά και επιτρέπει την μη αντιρροπούμενη από το παρασυμπαθητικό επίδραση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Οι απαντήσεις της καρδιακής συχνότητας στις αποφρακτικές άπνοιες παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις στα διάφορα άτομα. Αυτή η ποικιλομορφία της απόκρισης της



καρδιακής συχνότητας πιθανότατα οφείλεται σε διαφορές στη σοβαρότητα της υποξίας, την ενδογενή χημειοευαισθησία στην υποξία και τη σχετική επίδραση της υποξίας στην παρασυμπαθητική και συμπαθητική δράση στο φλεβόκομβο [200]. Κατά συνέπεια, όταν ο παρασυμπαθητικός τόνος επικρατεί, τότε η καρδιακή συχνότητα ενδέχεται να επιβραδύνεται. Ενώ στην περίπτωση που επικρατεί ο συμπαθητικός τόνος, η καρδιακή συχνότητα ίσως αυξάνεται. Όταν ο παρασυμπαθητικός και ο συμπαθητικός τόνος είναι σχετικά ισοδύναμοι, η καρδιακή συχνότητα μπορεί να μην μεταβάλλεται [201]. Ωστόσο, με την αποκατάσταση της ροής του αέρα στον αεραγωγό στο τέλος της άπνοιας, η καρδιακή συχνότητα πάντα αυξάνει, λόγω της αναστολής του παρασυμπαθητικού και της μη αντιρροπούμενης επίδρασης της συμπαθητικής δραστηριότητας στην καρδιά [179, 194, 202]. Σε περίπτωση που παρατηρείται βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών, η χορήγηση οξυγόνου ή ατροπίνης μπορούν μερικώς να την αποκαταστήσουν [203].



**Σχήμα 5.** Επαναλαμβανόμενες αυξήσεις στη συμπαθητική μυϊκή νευρική δραστηριότητα και την αρτηριακή πίεση σχετιζόμενες με υποτροπιάζοντα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας και υποξίας. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [196].

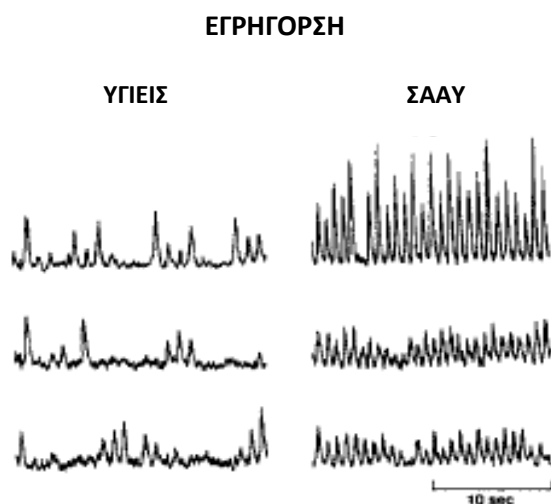
#### ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην καρδιαγγειακή αυτονομική ρύθμιση τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο και στην εγρήγορση [204]. Αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, την μειωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, τις διακυμάνσεις της καρδιακής συχνότητας και την αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης [197]. Η συμβολή της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας στην παθογένεση της ΑΠ σε άτομα με ΣΑΑΥ έχει προταθεί εδώ και αρκετά έτη, βασιζόμενη, αρχικά, στην ανεύρεση αυξημένων επιπέδων κατεχολαμινών ούρων σε ασθενείς με ΣΑΑΥ

και την επακόλουθη πτώση τους μετά από τραχειοστομία [205]. Ακολούθησαν μελέτες, οι οποίες επιβεβαίωσαν τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα ασθενών με ΣΑΑΥ [206, 207] και ανέδειξαν πτώση των τιμών αυτών μετά από θεραπεία με CPAP [208, 209]. Χρησιμοποιώντας τη μικρο-νευρογραφία, ως πιο άμεση μέθοδο μέτρησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), οι Somers και συνεργάτες ανέδειξαν αυξημένη μυϊκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (MSNA) κατά την εγρήγορση σε ασθενείς με ΣΑΑΥ (Σχήμα 6) [184]. Η MSNA συσχετίστηκε με τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης [210], ενώ η θεραπεία με CPAP ελάττωσε σημαντικά τη MSNA [211].

Παράλληλα, ο ρόλος της αυξημένης δραστηριότητας του ΣΝΣ υποστηρίχθηκε και από μελέτες, οι οποίες έγιναν σε ζώα. Σε ένα πειραματικό μοντέλο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε σκύλο, παρατηρήθηκε μια αύξηση της πίεσης του αίματος, η οποία, όμως, ελαττώθηκε από τη στιγμή που καταργήθηκε η επαναλαμβανόμενη απόφραξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου [212]. Οι Fletcher και συνεργάτες ανέπτυξαν ένα πειραματικό μοντέλο διαλείπουσας υποξίας σε αρουραίους, το οποίο, μέχρι και σήμερα, εξακολουθεί να αποτελεί τη βάση για τα περισσότερα πειραματικά ζωικά μοντέλα περιοδικής υποξίας [213]. Μια σειρά πειραμάτων ανέδειξε μια επίμονη αύξηση της πίεσης του αίματος, ως επακόλουθο της διαλείπουσας υποξίας, αλλά με φαρμακευτικό και χειρουργικό αποκλεισμό του ΣΝΣ, αυτή η αύξηση της πίεσης του αίματος υφέθηκε [214-216]. Πρόσφατα, οι Tamisier και συνεργάτες ανέπτυξαν ένα ανθρώπινο μοντέλο υποτροπιάζουσας υποξίας, στο οποίο, όπως και στις μελέτες σε ζώα, η βραχυπρόθεσμη έκθεση σε διαλείπουσα υποξία οδήγησε σε ημερήσια αύξηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος συνοδευόμενη από αύξηση της MSNA [217].

Αρκετοί νευρικοί και χυμικοί μηχανισμοί φαίνεται να συμβάλλουν στη διατήρηση της αυξημένης συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας. Έχει αναφερθεί ότι οι πάσχοντες από ΣΑΑΥ έχουν αυξημένη ευαισθησία των περιφερικών χημειούποδοχέων στην υποξία [218]. Επίσης, η απονεύρωση του καρωτιδικού σωματίου προλαμβάνει τις αποκρίσεις της ΑΠ στους αρουραίους που εκτίθενται σε διαλείπουσα υποξία [219], ενώ η απευαισθητοποίηση των περιφερικών χημειούποδοχέων με τη χορήγηση 100% οξυγόνου σε νορμοξικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ σε εγρήγορση ελαττώνει την MSNA, την καρδιακή συχνότητα και την ΑΠ [220]. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αυξήσεων της ΑΠ, λόγω της υποτροπιάζουσας υποξίας, πιθανότατα επιτελούν μια προς τα κάτω ρύθμιση των τασεοϋποδοχέων μειώνοντας την ευαισθησία τους [221]. Κάποιες μελέτες ανέδειξαν ότι η εξάλειψη των αποφρακτικών απνοιών με CPAP προκάλεσε αύξηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων και μείωση της ΑΠ [222-224].



**Σχήμα 6.** Αυξημένη μυϊκή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (MSNA) κατά την εγρήγορση σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με υγιή άτομα. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [184]

Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης, τα οποία προσομοιάζουν το φαινόμενο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης των ιστών, και προάγουν το οξειδωτικό στρες με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και την ενεργοποίηση ενδιάμεσων παραγόντων της φλεγμονής, μηχανισμών υπεύθυνων για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειακή αθηρογένεση [225]. Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν την αύξηση των ROS σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [226 - 230], καθώς και την μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών αυτών [231, 232]. Επίσης, έμμεση απόδειξη του οξειδωτικού στρες που υφίσταται το ενδοθήλιο των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι η παρατήρηση ότι η νιτροτυροσίνη, ενώ δεν είναι αυξημένη στο αίμα τους [233], είναι αυξημένη σε επίπεδο ενδοθηλιακών κυττάρων [234]. Ειδικότερα, οι Jelic και συνεργάτες ανίχνευσαν υψηλότερη δραστηριότητα του πυρηνικού ενισχυτικού της κ-ελαφριάς αλυσίδας παράγοντα των ενεργοποιημένων Β κυττάρων (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) σε φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και υψηλότερα επίπεδα της νιτροτυροσίνης -δείκτη οξειδωτικού στρες- σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, και ανέφεραν σημαντική πτώση τους με θεραπεία με CPAP, υποδηλώνοντας με αυτόν τον τρόπο την αλληλεπίδραση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής [234]. Ωστόσο, η ακριβής εκτίμηση του οξειδωτικού στρες είναι δύσκολη. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, οι οποίες ανέδειξαν τις αυξημένες τιμές των διαφόρων δεικτών του οξειδωτικού στρες, όπως είναι η 8-ισοπροστάνη (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) [235, 236], η μαλονδιαλδεΐδη (MDA) [237, 238], η 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη ούρων (8-OhdG), που αποτελεί δείκτη οξειδωτικής βλάβης του DNA [238, 239], η

ο,ο-διτυροσίνη ούρων [237] και οι αντιδραστικές ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS) [229, 240]. Πρόσφατη μελέτη της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας έδειξε ότι η πρωτεΐνη DJ-1, η οποία λειτουργεί ως ένας αισθητήρας του οξειδωτικού στρες ενεργώντας τόσο ως συλλέκτης των ROS όσο και ως ρυθμιστής της αντιοξειδωτικής απάντησης του οργανισμού, συσχετίστηκε σημαντικά με το δείκτη AHI και το δείκτη DI, καθώς και με τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης [241].

Όπως φαίνεται από αρκετές μελέτες η θεραπεία με CPAP βελτιώνει τις τιμές των διαφόρων δεικτών του οξειδωτικού στρες [229, 230, 232, 236]. Ακόμη, στη μείωση του οξειδωτικού στρες και στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ υποστηρίζεται ότι μπορεί να συμβάλλει η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως είναι η αλλοπουρινόλη [242] και η βιταμίνη C [243]. Οι Buchner και συνεργάτες διαπίστωσαν, επίσης, την άμεση θετική επίδραση της βιταμίνης C στην ενδοθηλιακή λειτουργία ασθενών με ΣΑΑΥ. Ωστόσο, μετά από θεραπεία με CPAP, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση με τη χορήγηση βιταμίνης C, γεγονός που επισημαίνει το ρόλο που διαδραματίζει η CPAP στον έλεγχο του οξειδωτικού στρες [244].

## ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης, που χαρακτηρίζουν το ΣΑΑΥ, φαίνεται να προάγουν το οξειδωτικό στρες με την παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και κατά συνέπεια, μέσω της

αυξημένης δραστηριότητας του παράγοντα NF-κB, να οδηγούν σε αυξημένη έκφραση των ενδιάμεσων παραγόντων της φλεγμονής [234, 245]. Ωστόσο, ένα άλλο μοντέλο ερμηνείας της ενεργοποίησης των παραγόντων της φλεγμονής υποστηρίζει ότι η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, λόγω της υποτροπιάζουσας υποξίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση, ιδίως όσον αφορά στα σπλαχνικά λιπώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFAs). Τα αυξημένα επίπεδα FFAs ακολούθως ενεργοποιούν διάφορα μονοπάτια της φλεγμονής. Με τον τρόπο αυτό, η διαλείπουσα υποξία φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα των κυττοκινών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ ακόμα και σε περιπτώσεις απουσίας ROS [246 - 248].

Ο παράγοντας NF-κB φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην προαγωγή της φλεγμονής σε άτομα με ΣΑΑΥ. Πολλές είναι οι μελέτες εκείνες οι οποίες αναδεικνύουν την αυξημένη ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής NF-κB τόσο σε καλλιέργειες κυττάρων όσο και στα μονοκύτταρα των ασθενών με ΣΑΑΥ [249-253]. Οι μελέτες αυτές έδειξαν, επίσης, ότι η θεραπεία με CPAP των ατόμων με ΣΑΑΥ επιτύγχανε αναστροφή της ενεργοποίησης του NF-κB. Ειδικότερα, οι Ryan και συνεργάτες υποστήριξαν ότι η διαλείπουσα υποξία ενεργοποιεί κυρίως τις εξαρτώμενες από τον παράγοντα NF-κB προφλεγμονώδεις οδούς, παρά τις ενδιάμεσες φλεγμονώδεις οδούς που ρυθμίζονται από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα-1 (HIF-1) και οι οποίες ενεργοποιούνται κυρίως κατά την παρατεταμένη υποξία [249]. Τα μονοκύτταρα των ασθενών με ΣΑΑΥ φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένη προσκόλληση στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* σε σχέση με τα μονοκύτταρα των υγιών μαρτύρων [228]. Οι Dyugonetskaya και συνεργάτες υποστήριξαν ότι η υποξία, μέσω του παράγοντα NF-κB, οδηγεί στην καθυστερημένη απόπτωση των πολυμορφοπυρήνων, γεγονός που με τη σειρά του

επιδεινώνει τη διαδικασία της φλεγμονής [254]. Ο παράγοντας NF-κΒ προάγει σε γονιδιακό επίπεδο την μεταγραφή πολλών παραγόντων της φλεγμονής, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1), οι οποίοι συμβάλλουν επίσης στην αθηρογένεση [164].

Σε διάφορες μελέτες σε άτομα με ΣΑΑΥ διαπιστώθηκε αυξημένη παραγωγή του παράγοντα TNF-α από τα μονοκύτταρά τους, καθώς και ότι η βαρύτητα του συνδρόμου ήταν καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων αυτών [255 - 258]. Η θεραπεία του συνδρόμου είτε με CPAP είτε χειρουργικά φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του παράγοντα TNF-α [259, 260]. Επίσης, αρκετές έρευνες ανέδειξαν αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [235, 256, 258, 261]. Η μελέτη των Mehra και συνεργατών δεν έδειξε σημαντική σχέση του συνδρόμου με την IL-6, αλλά ανέδειξε συσχέτιση του ΣΑΑΥ με τον διαλυτό της υποδοχέα (sIL-6R) [262]. Κάποιες μελέτες έδειξαν ευεργετική επίδραση της θεραπείας με CPAP στα επίπεδα της IL-6 [263]. Επιπρόσθετα, τα μόρια προσκόλλησης του ενδοθηλίου, όπως είναι το ICAM-1, το VCM-1 και η E-σελεκτίνη, τα οποία αποτελούν, επίσης, προϊόν ενεργοποίησης του NF-κΒ, έχουν μετρηθεί σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και διαπιστώθηκε ότι ήταν αυξημένα σε σχέση με τους μάρτυρες και ότι η αύξηση αυτή συσχετιζόταν με τα επίπεδα της υποξίας κατά τη διάρκεια της νύχτας [264 - 266]. Και σε αυτήν την περίπτωση η θεραπευτική χρήση της συσκευής CPAP έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου [267, 268]. Υπάρχουν, ακόμα, αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν τη σχέση της πρωτεΐνης οξείας φάσης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ [256, 269 - 271], καθώς και την ελάττωση των επιπέδων της CRP μετά από θεραπεία με CPAP [263, 272].



Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές μελέτες που αμφισβητούν τη συσχέτιση των διαφόρων παραγόντων φλεγμονής με το ΣΑΑΥ, και οι οποίες δεν ανέδειξαν κάποια βελτίωση των επιπέδων τους μετά από θεραπεία με CPAP σε σχέση με τις σταθμισμένες ομάδες ελέγχου. Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα πιθανώς να οφείλονται στο ρόλο τον οποίο διαδραματίζει η παχυσαρκία τόσο στο ΣΑΑΥ όσο και στη διαδικασία της φλεγμονής, επηρεάζοντας έτσι τα επίπεδα των παραγόντων της φλεγμονής [262, 273 - 278]. Επιπρόσθετα, όσον αφορά νεότερα δεδομένα για τη σχέση του ΣΑΑΥ και της φλεγμονής καθώς και καινούριες θεραπευτικές προσεγγίσεις, μια πρόσφατη μελέτη σε ένα πειραματικό μοντέλο με αρουραίους υποστηρίζει ότι η ατορβαστατίνη, η οποία συμβάλλει και στη μείωση της συστηματικής φλεγμονής, προλαμβάνει τις διάφορες ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιπτώσεις της διαλείπουσας υποξίας [279].

#### *ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ*

Τα τελευταία χρόνια συνεχώς αυξάνονται τα δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της εμφάνισης αθηρωμάτωσης και των συνοδών παθήσεων. Αρκετές μελέτες ανέδειξαν την επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία και τις πρώιμες ενδείξεις της αθηροσκλήρωσης, όπως είναι το αυξημένο πάχος του μέσου χιτώνα των αρτηριδίων, καθώς και τη βελτίωσή τους μετά από θεραπεία με CPAP [280 - 286]. Τον κεντρικό ρόλο, τον οποίο διαδραματίζει η υποτροπιάζουσα υποξία στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, τονίζει το γεγονός ότι η σοβαρότητα του νυκτερινού

αποκορεσμού του οξυγόνου φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης [280]. Μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε επιρρεπή στην αθηροσκλήρωση ποντίκια με ανεπάρκεια της απολιποπρωτεΐνης-E (ApoE-/-), έδειξαν ότι η διαλείπουσα υποξία οδήγησε σε σημαντική επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας στα ζώα αυτά, τόσο στην περίπτωση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά [287], όσο και υπό φυσιολογική δίαιτα [288]. Ακόμη και σε μη γενετικά τροποποιημένα ζώα υπό φυσιολογική διατροφή, η περιοδική υποξία οδήγησε σε πρώιμες αλλαγές, όπως είναι η μειωμένη έκφραση του αιμοπεταλιακού-ενδοθηλιακού διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (PECAM-1) -ένα δείκτη της αγγειακής αναδιαμόρφωσης- τόσο στο επίπεδο της αορτής όσο και της καρδιάς, υποδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή μια πρώιμη εκδήλωση της αθηρωμάτωσης [289]. Οι Arnaud και συνεργάτες υποστήριξαν, επίσης, τη συμμετοχή της φλεγμονώδους προ-αθηροσκληρωτικής αναδιαμόρφωσης (remodeling), καθώς μετά από δυο εβδομάδες διαλείπουσας υποξίας παρατηρήθηκαν δομικές και φλεγμονώδεις αγγειακές αλλοιώσεις, δηλαδή σημεία συστηματικής φλεγμονής. Τα μόρια προσκόλλησης του ενδοθηλίου, όπως για παράδειγμα το ICAM-1, ανευρέθηκαν αυξημένα, ενώ αυξήθηκε και το πάχος του μέσου χιτώνα της αορτής με αλλοιώσεις των ελαστικών ινών [290]. Επιπλέον, οι Dyugonskaya και συνεργάτες έδειξαν ότι τα λεμφοκύτταρα των ασθενών με ΣΑΑΥ αποκτούν έναν ενεργοποιημένο φαινότυπο με αυξημένη κυτταροτοξικότητα έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων, που σχετίζεται με την αυξημένη ενδοκυτταρική περιεκτικότητα του προ-φλεγμονώδους παράγοντα TNF-α και της ιντερλευκίνης-8 (IL-8) και με τη μείωση της αντιφλεγμονώδους κυττοκίνης ιντερλευκίνης-10 (IL-10) [291]. Επίσης, οι ίδιοι ερευνητές υποστήριξαν ότι η υποξία, μέσω του παράγοντα NF-κΒ, οδηγεί στην καθυστερημένη απόπτωση

των πολυμορφοκυττάρων, γεγονός το οποίο με τη σειρά του επιδεινώνει τη διαδικασία της φλεγμονής του ενδοθηλίου [254].

Επιπρόσθετα, πολλές μελέτες ανέδειξαν σημαντική μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο έχει αγγειοδιασταλτική δράση, καθώς και βελτίωση των επιπέδων αυτών μετά από επαρκή θεραπεία με CPAP [292 - 294]. Τα μειωμένα επίπεδα του NO σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο ΣΑΑΥ φαίνεται να σχετίζονται, επίσης, με την αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης ορού, γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με την αθηρωμάτωση και κατ' επέκταση τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [295 - 297]. Εκτιμάται ότι το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από σημαντική μείωση της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του ενδοθηλίου και ότι η χρήση της συσκευής CPAP λειτουργεί θεραπευτικά [298, 299]. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε, πέρα από τη δυσλειτουργία της αγγειοδιαστολής στους ασθενείς που έπασχαν από μεγάλης βαρύτητας ΣΑΑΥ, και αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (cfPWV), που συσχετιζόταν με την ηλικία των ασθενών και το ποσοστό του χρόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης κάτω από 90% [300]. Ακόμη, οι Butt και συνεργάτες ανέφεραν ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς συνοδό συννοσηρότητα είχαν ελαττωμένη αιμάτωση του μυοκαρδίου, η οποία, όμως, βελτιώθηκε με επαρκή χρήση CPAP [301].

Παράλληλα, μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της ενδοθηλιακής βλάβης και της αποκατάστασής της έχει προταθεί ως μια νέα θεωρία για την αθηροσκλήρωση. Ειδικότερα, αφενός ο ενδοθηλιακός κατακερματισμός και η αυξημένη συγκέντρωση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων, και αφετέρου η διαταραχή της επισκευής του ενδοθηλίου από τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, πιθανώς να προάγουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης [302]. Οι Jelic και

συνεργάτες διαπίστωσαν αυξημένο αριθμό ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων και μειωμένη κινητοποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, υποδηλώνοντας έτσι ότι το σύνδρομο μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία μεταξύ της ενδοθηλιακής βλάβης και της επισκευής της [303].

#### *ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ*

Ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός, ο οποίος συνδέει το ΣΑΑΥ με την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, είναι η διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με σύνδρομο χαρακτηρίζονται από αυξημένη τάση για θρόμβωση, παρουσιάζουν δηλαδή αύξηση του αιματοκρίτη τους, της γλοιότητας του αίματος, της ενεργότητας των αιμοπεταλίων τους και των επιπέδων στον ορό προθρομβωτικών παραγόντων, όπως το ινωδογόνο [304 - 307]. Τα πρωινά επίπεδα του ινωδογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) εκτιμώνται ότι είναι αυξημένα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ [308, 309]. Επίσης, μια επιδημιολογική μελέτη των Mehra και συνεργατών ανέδειξε ότι τόσο το ινωδογόνο όσο και ο PAI-1 αυξάνονται με την αύξηση του δείκτη AHI ακόμη και μετά από προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες [310]. Σε μια μη-τυχαιοποιημένη μελέτη η πρωινή συγκέντρωση του ινωδογόνου φαίνεται να μειώνεται μετά από μιας νύχτας χρήση CPAP [308]. Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η δύο εβδομάδων θεραπεία με CPAP συσχετίστηκε με ελάττωση των επιπέδων του PAI-1 [309]. Επίσης, οι Zamarron και συνεργάτες έδειξαν ότι οι

ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν αυξημένα επίπεδα PAI-1 σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, και η αύξηση αυτή ήταν ακόμη μεγαλύτερη στα άτομα με ΣΑΑΥ και υπέρταση. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσίασαν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του PAI-1 και του δείκτη AHI ( $r = -0.71$ ,  $p < 0.001$ ) [311]. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την ύπαρξη στα άτομα με ΣΑΑΥ ελαττωμένης ινωδογονολυτικής ικανότητας και κατά συνέπεια υπερπηκτικότητας.

#### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Τα τελευταία χρόνια συνεχώς αυξάνονται τα δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας συσχέτισης μεταξύ του ΣΑΑΥ και των μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβάνοντας τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, αν αυτή η σχέση παραμένει ανεξαρτήτως της παχυσαρκίας [164].

Το ΣΑΑΥ φαίνεται να σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II [114], καθώς και με τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ( $HbA_{1c}$ ) σε μη διαβητικά άτομα [312]. Δεδομένα από την “the Sleep Heart Health Study”, που συμπεριέλαβε 2656 άτομα, υποστήριξαν ότι η σχετιζόμενη με τον ύπνο υποξαιμία συνδεόταν με την ανοχή στη γλυκόζη ανεξαρτήτως από την ηλικία, το φύλο, το δείκτη BMI και την περίμετρο μέσης. Επίσης, η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ συσχετίστηκε με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη μετά και από προσαρμογή ως προς την παχυσαρκία [116]. Τα δεδομένα αυτά προσφάτως επιβεβαιώθηκαν στην ίδια μελέτη κοορτής, και η σχέση μεταξύ

ΣΑΑΥ και διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης βρέθηκε να είναι παρόμοια σε άτομα με φυσιολογικό BMI και σε υπέρβαρους [117]. Επίσης, η “the Wisconsin Sleep Cohort Study” ανέδειξε μια σημαντική σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του ΣΔ τύπου II, η οποία παρέμεινε για το μετρίου προς σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ μετά και από προσαρμογή για την παχυσαρκία. Ωστόσο, αν και τα δεδομένα υποστήριζαν ότι η ύπαρξη ΣΑΑΥ προέβλεπε την εμφάνιση ΣΔ σε διάστημα τεσσάρων ετών, τα αποτελέσματα δεν παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά μετά από προσαρμογή για την παχυσαρκία [114]. Η χρόνια διαλείπουσα υποξία φαίνεται να επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσανεξία στη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια με ανεπάρκεια λεπτίνης ob/ob, καθώς και σε παχύσαρκα λόγω διατροφής ποντίκια C57BL/6J. Ωστόσο, το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε αδύνατα ποντίκια του ίδιου γένους, προτείνοντας έτσι ένα συνεργικό ρόλο τόσο της διαλείπουσας υποξίας όσο και της παχυσαρκίας σε αυτή τη διαδικασία [118, 119]. Επίσης, μεταβολικές διαταραχές, όπως η αντίσταση στη λεπτίνη και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν συσχετιστεί με το ΣΑΑΥ [313, 314]. Η επίπτωση της θεραπείας με CPAP στον μεταβολισμό της γλυκόζης παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς αρκετές μελέτες απέτυχαν να δείξουν κάποιο όφελος [120 - 122], αν και κάποιες ανέδειξαν σαφές όφελος από τη θεραπεία [123, 124, 315]. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στην επιλογή του μελετώμενου πληθυσμού, στην ύπαρξη συνοσηροτήτων, στη συμμόρφωση στη θεραπεία με CPAP και στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης της θεραπείας.

Επιπρόσθετα, τα άτομα με ΣΑΑΥ εμφανίζουν διαταραχές που αφορούν το λιπιδαιμικό τους προφίλ. Ωστόσο, μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και των αυξημένων επιπέδων στο αίμα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δεν έχει σαφώς αποδειχθεί. Οι περισσότερες μελέτες δεν

σχεδιάστηκαν εξ αρχής για να διερευνήσουν το μεταβολικό προφίλ και τα αποτελέσματά τους πιθανότατα να επηρεάστηκαν και από άλλους παράγοντες κινδύνου [125, 126]. Μελέτες πάνω σε ποντίκια έδειξαν ότι η διαλείπουσα υποξαιμία αποτελεί μια άμεση αιτία υπερλιπιδαιμίας, με τη σοβαρότητά της να είναι ανάλογη της σοβαρότητας της υποξίας [127]. Σύμφωνα με κάποια δεδομένα, η δυσλιπιδαιμία του ΣΑΑΥ είναι αποτέλεσμα της διαλείπουσας υποξαιμίας, η οποία οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση λιπιδίων από το ήπαρ, αυξημένη λιπόλυση και αναστολή της κάθαρσης των λιποπρωτεϊνών [316]. Η θεραπεία με CPAP φαίνεται να έχει μια θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΣΑΑΥ. Ειδικότερα, φαίνεται ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ελαττώνονται μετά από θεραπεία με CPAP [128, 317].

#### *ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ*

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν δεδομένα, δυστυχώς όμως περιορισμένα, τα οποία συνδέουν το ΣΑΑΥ με διάφορους παράγοντες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση [318 - 320]. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι το ΣΑΑΥ ίσως προάγει την αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης, και κατά συνέπεια είναι πιθανό να οδηγεί με αυτόν τον τρόπο στην εμφάνιση ανθεκτικής ΑΥ [321]. Η χορήγηση του συνθετικού ανταγωνιστή της αλδοστερόνης, της σπειρονολακτόνης, φαίνεται να μειώνει το δείκτη ΑΗΙ επηρεάζοντας τόσο τον αριθμό των αποφρακτικών όσο και των κεντρικών απνοιών [322]. Οι Calhoun και συνεργάτες έδειξαν ότι υπήρχε μια θετική συσχέτιση μεταξύ

των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης στο πλάσμα και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ, η οποία όμως παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Καμία σχέση μεταξύ των επιπέδων της αλδοστερόνης και της σοβαρότητας του συνδρόμου δεν ανευρέθηκε στα νορμοτασικά άτομα [320]. Από μελέτες σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ οφειλόμενη σε υπεραλδοστερονισμό αναδείχθηκε ότι η διαιτητική πρόσληψη αλατιού σχετίζεται με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ, γεγονός το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς υπεραλδοστερονισμό. Προκύπτει έτσι το ερώτημα εάν η πρόσληψη αλατιού και τα επίπεδα της αλδοστερόνης αποτελούν δύο ακόμη μεταβλητές, οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ΑΥ [323]. Επομένως, κατά πόσον η αποφρακτική άπνοια συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης, απομένει να εξακριβωθεί με περισσότερες μελέτες.

#### *ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ ΥΓΡΩΝ ΣΩΜΑΤΟΣ*

Ο υψηλός επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε μη παχύσαρκους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σε άτομα με ανθεκτική ΑΥ ή/και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και ο υψηλός επιπολασμός του ΣΚΑΥ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδήγησε στην υπόθεση ότι η κατακράτηση υγρών, και ειδικότερα η νυκτερινή κεφαλαία μετατόπιση των υγρών κατά την νυκτερινή κατάκλιση, εμπλέκεται στην παθογένεση και των δυο μορφών άπνοιας στον ύπνο. Η διάταση των φλεβών του τραχήλου ή το οίδημα των περιφρυγγικών μαλακών ιστών θα μπορούσε να αυξήσει την πίεση του ιστού γύρω από τον ανώτερο αεραγωγό, προδιαθέτοντας έτσι για απόφραξη

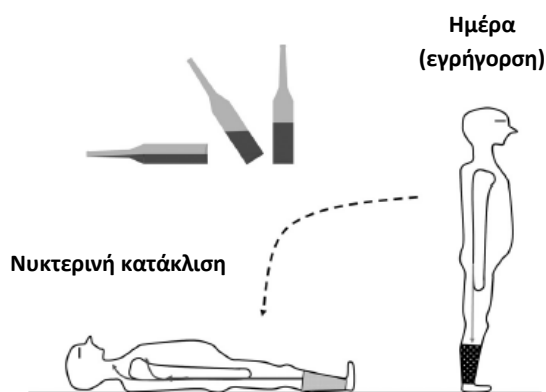


του αεραγωγού, ενώ η πνευμονική συμφόρηση θα μπορούσε μέσω του υπεραερισμού να πυροδοτήσει άπνοιες κεντρικού τύπου (Σχήμα 7) [324]. Η κατακράτηση νατρίου και ύδατος σε καταστάσεις, όπως είναι η παχυσαρκία, η υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να είναι διαιτητική [325], νευρογενής, ως συνέπεια της αυξημένης νεφρικής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση της ρενίνης και της νεφρικής κατακράτησης νατρίου [326], ή χυμική, όπως για παράδειγμα, λόγω ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [322].

Κατά πόσο η νυκτερινή κεφαλαία μετατόπιση των υγρών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΑΑΥ, εξετάστηκε σε μια πρόσφατη μελέτη, η οποία διερεύνησε τις επιπτώσεις της διαβαθμισμένης χαμηλότερης θετικής πίεσης του σώματος σχετικά με την επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής στο επίπεδο του άνω αεραγωγού, μεταξύ και άλλων τελικών σημείων [327]. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΑΥ παρουσίασαν ελάττωση της μέσης τιμής του εμβαδού της εγκάρσιας διατομής του άνω αεραγωγού, η οποία ήταν άμεσα συσχετιζόμενη με την ποσότητα του μετατοπιζόμενου από τα κάτω άκρα υγρού, και ότι αυτή η μείωση του άνω αεραγωγού ήταν σημαντικά πιο έντονη σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ρυθμιζόμενη ΑΥ. Τα δεδομένα αυτά θα μπορούσαν να υποστηρίξουν την άποψη ότι η ΑΥ “προκαλεί” ΑΥ εν μέρει μέσω της οδού του ΣΑΑΥ, καθώς οι ασθενείς με ΑΥ πιθανώς είναι επιρρεπείς στην αυξημένη κεφαλαία μετατόπιση των υγρών των κάτω άκρων, η οποία μέσω της στένωσης του άνω αεραγωγού επιδεινώνει το ΣΑΑΥ και κατά συνέπεια οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, προάγοντας τελικά με το πέρασμα του χρόνου την εμφάνιση ανθεκτικής ΑΥ [324]. Δεδομένα από άλλες μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν μη παχύσαρκους άνδρες με ΣΑΑΥ και ασθενείς με χρόνια φλεβική ανεπάρκεια,

υποστήριξαν ότι η χρήση καλτσών φλεβικής συμπίεσης ελάττωσε την ημερήσια συσσώρευση υγρών στα κάτω άκρα, τον όγκο του νυκτερινού κεφαλαία μετατοπιζόμενου υγρού, καθώς και το δείκτη ΑΗΙ κατά 35% [328, 329].

Ωστόσο, δεδομένα από μια άλλη μελέτη δεν ανέδειξαν κάποια αλλαγή στη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ από το πρώτο στο δεύτερο μισό της νύχτας, αμφισβητώντας έτσι το ρόλο της κεφαλαίας μετατόπισης των υγρών κατά τη νυκτερινή κατάκλιση στην παθογένεια του ΣΑΑΥ [330]. Επειδή, όμως στην περίπτωση αυτή, δεν αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της νύχτας οι αλλαγές του όγκου του υγρού των κάτω άκρων, δεν μπορούν να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα για το ρόλο της νυκτερινής μετατόπισης των υγρών στην παθογένεια του ΣΑΑΥ.



**Σχήμα 7.** Η κατακράτηση υγρού στα κάτω άκρα και η κεφαλαία μετατόπισή του κατά τη νυκτερινή κατάκλιση. Παρόμοιος μηχανισμός με την μετακίνηση του υγρού από τον πυθμένα του μπουκαλιού προς το στόμό του κατά την μετατόπιση του μπουκαλιού από την όρθια σε οριζόντια θέση. Από τη βιβλιογραφική αναφορά [324]

## 4.5 Θεραπεία

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία αποτελεί την κύρια κλινική ένδειξη θεραπείας του ΣΑΑΥ στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΑΑΥ και

καρδιαγγειακή νόσο δεν αναφέρουν υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία, και οπότε εκτιμάται σε αυτούς τους ασθενείς χαμηλότερο σκορ στην κλίμακα υπνηλίας του Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) για δεδομένο δείκτη AHI σε σχέση με τα άτομα με ΣΑΑΥ χωρίς καρδιαγγειακό νόσημα [331 - 333]. Επομένως, παρ' όλες τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, παραμένει ασαφές ακόμη κατά πόσο επωφελούνται τα μη υπνηλικά άτομα με ΣΑΑΥ από τη θεραπεία για το σύνδρομο. Η αντιμετώπιση των ατόμων με ΣΑΑΥ και ΑΥ περιλαμβάνει -όπως περιγράφηκε και στην ενότητα της θεραπείας του συνδρόμου- τις συμπεριφορικές θεραπείες, όπως για παράδειγμα είναι η απώλεια σωματικού βάρους, η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ ή υπναγωγών χαπιών πριν την βραδινή κατάκλιση και η αλλαγή στάσης ύπνου και ειδικότερα η αποφυγή της ύπτιας θέσης, τη θεραπεία με CPAP ή με στοματικές συσκευές και τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής [161].

#### *ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΑΥ*

Η επιλογή της κατάλληλης αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς με συνοδό ΣΑΑΥ μπορεί να έχει συγκεκριμένες συνέπειες όσον αφορά στη βέλτιστη κλινική διαχείρισή τους. Οι επιπτώσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στην έκφραση του ΣΑΑΥ εμφανίζουν μια ποικιλομορφία. Δυστυχώς, λίγες μόνο μελέτες, κυρίως διατμηματικές-συγχρονικές, συνέκριναν διαφορετικούς φαρμακευτικούς παράγοντες. Η στατιστική τους, όμως, δύναμη ήταν περιορισμένη, εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών που διερεύνησαν [161]. Αν και η ελάττωση της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ μπορεί να συσχετίζεται με τη μείωση της

αρτηριακής πίεσης, ίσως να σχετίζεται, επίσης, με μια άμεση επίδραση του ίδιου του φαρμάκου [334]. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας θεραπείας με συγκεκριμένους αντιυπερτασικούς φαρμακευτικούς παράγοντες στη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ δεν έχουν εξεταστεί συστηματικά κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Γενικά, δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων, η οποία να έχει επανεξιλημμένα αποδειχθεί ότι έχει ανώτερη αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [318].

#### *ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ CPAP ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΑΥ ΚΑΙ ΑΥ*

Η θεραπεία με CPAP αποτελεί τη θεραπεία επιλογής για το κλινικά σημαντικό (δείκτη  $AHI > 15$  ανά ώρα ύπνου) ή το συμπτωματικό ΣΑΑΥ. Η χρήση CPAP φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιήσει τους παραπάνω πιθανούς μηχανισμούς εμφάνισης ΑΥ στους ασθενείς με ΣΑΑΥ [335]. Από παλαιότερες, ήδη, μελέτες η επίδραση, που είχε η CPAP στη βελτίωση της ΑΥ σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, συσχετίστηκε με την υποκείμενη σοβαρότητα του συνδρόμου, τη σοβαρότητα της ΑΥ, την παρουσία της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας, την ηλικία, το φύλο, τη συμμόρφωση με τη θεραπεία με CPAP και τη διάρκεια της θεραπείας [336]. Φαίνεται ότι η αντιμετώπιση των αποφρακτικών υπνικών απνοιών με CPAP ελαττώνει άμεσα τη νυκτερινή δραστηριότητα του ΣΝΣ και την ΑΠ [184]. Η θεραπεία με CPAP φαίνεται ότι συμβάλλει στην ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ, η οποία είναι πιο έντονη στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και καθημερινή χρήση της CPAP για τουλάχιστον πέντε ώρες κατά τη νυκτερινή κατάκλιση. Το όφελος αφορά

τόσο στη διαστολική όσο και στη συστολική ΑΠ, και είναι εμφανές τόσο στην εγρήγορση όσο και κατά τη διάρκεια του ύπνου [161].

Οι Barbē και συνεργάτες επισήμαναν ένα σημαντικό όφελος της μακροχρόνιας θεραπείας με CPAP στους ασθενείς με ΣΑΑΥ όσον αφορά στα επίπεδα της ΑΠ, ακόμη και σε μη υπνηλικούς ασθενείς [335]. Επίσης, μια μελέτη από την Ιταλία, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με μετρίου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, οι οποίοι ανέφεραν τη συμμόρφωση στη θεραπεία με CPAP και είχαν καταγραφή της ΑΠ τόσο πριν την έναρξη της χρήσης CPAP όσο και σε μια περίοδο παρακολούθησης (μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση)  $3.4 \pm 2.2$  ετών (εύρος 1-8 έτη), ανέδειξε τη θετική επίδραση της CPAP στη θεραπεία της ΑΥ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν στις ακόλουθες ομάδες: α) αυτούς με μετρίου-σοβαρού ΣΑΑΥ που ανέφεραν χρήση της CPAP τουλάχιστον τέσσερις ώρες κάθε βράδυ (ομάδα 1), β) αυτούς με μετρίου-σοβαρού ΣΑΑΥ που αρνήθηκαν τη θεραπεία με CPAP ή την εγκατέλειψαν μετά από μερικές εβδομάδες (ομάδα 2), γ) αυτούς με αθεράπευτο ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ (ομάδα 3) και δ) τα άτομα που μόνο ροχάλιζαν (ομάδα 4). Στον επανέλεγχο ανευρέθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος για ενίσχυση της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής στις ομάδες 2 και 3 σε σύγκριση με την ομάδα 1 [337].

Επιπρόσθετα, μια άλλη πρόσφατη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με μετρίου-σοβαρού ΣΑΑΥ (δείκτη AHI 15 έως 50) και με καρδιαγγειακή νόσο ή με πολλαπλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ανέδειξε -στον επανέλεγχο μετά από δώδεκα εβδομάδες- ότι η μέση τιμή της ΑΠ εικοσιτετρώρου ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με CPAP σε σύγκριση τόσο με την ομάδα ελέγχου ( $-2.4$  mmHg, 95% CI:  $-4.7$  έως  $-0.1$ ,  $P=0.04$ ) όσο και με την ομάδα που ελάμβανε συμπληρωματική θεραπεία με οξυγόνο ( $-2.8$  mmHg, 95% CI:  $-5.1$  έως  $-0.5$ ,  $P=0.02$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά της μέσης τιμής της ΑΠ

μεταξύ της ομάδας που ακολούθησε θεραπεία μόνο με οξυγόνο και της ομάδας ελέγχου [338]. Δεδομένα, επίσης, από την μελέτη HeartBEAT (“the Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment study”) υποστήριξαν ότι μεταξύ των ασθενών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και μετρίου-σοβαρού ΣΑΑΥ, το αθεράπευτο σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, σε σχέση με το μέτριου βαθμού σύνδρομο, συσχετίστηκε με αυξημένη ΑΠ παρά την εντατική αντιυπερτασική αγωγή (τουλάχιστον τρία αντιυπερτασικά, συμπεριλαμβάνοντας ένα διουρητικό). Προτείνοντας δηλαδή ότι το αθεράπευτο σοβαρό ΣΑΑΥ συμβάλλει σε ελλιπή έλεγχο της ΑΠ παρά την επιθετική φαρμακευτική αγωγή [339].

Από την άλλη, υπάρχουν δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με CPAP δεν έχει καμία επίδραση στην ΑΥ όσον αφορά τους μη υπνηλικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ. Μια πρόσφατη έρευνα, η οποία μελέτησε 725 άτομα με ΣΑΑΥ (δείκτη  $AHI \geq 20$  ανά ώρα ύπνου) και χωρίς υπέρμετρη ημερήσια υπνηλία ( $ESS \leq 10$ ), ανέδειξε ότι σε άτομα με μετρίου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και χωρίς συμπτώματα ημερήσιας υπνηλίας, η θεραπεία με CPAP δεν μείωσε την ΑΥ ή τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους αθεράπευτους ασθενείς [340]. Ιδιαίτερη επισήμανση, όμως, χρήζει το γεγονός ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών της ομάδας που θεραπεύονταν με CPAP χρησιμοποίησε τη CPAP για λιγότερο από τέσσερις ώρες κατά τη βραδινή κατάκλιση. Τονίζεται, βεβαίως, με τον τρόπο αυτό και η σημασία της καλής συμμόρφωσης στη θεραπεία με CPAP. Ακόμη, η μακροπρόθεσμη επίπτωση της θεραπείας με CPAP στην ΑΠ διερευνήθηκε σε μια ακόμα μελέτη, η οποία εξέτασε μη υπνηλικούς ασθενείς με μετρίου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και ΑΥ. Οι ασθενείς αυτοί επανεξετάστηκαν κατά μέσο όρο σε 3.1 έτη, αφού προηγουμένως είχαν γίνει οι απαραίτητες τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή, ώστε να επιτευχθεί ΑΠ ιατρείου μικρότερη από 140/90mmHg (ή <130/80mmHg σε

διαβητικούς). Οι ασθενείς οι οποίοι συμμορφώθηκαν στη θεραπεία με CPAP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (αθεράπευτο ΣΑΑΥ) δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά στα επίπεδα της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ ( $133 \pm 12$  vs  $133 \pm 13$  mmHg,  $84 \pm 9$  vs  $85 \pm 9$  mmHg, αντίστοιχα,  $P > 0.05$  για όλα), στον έλεγχο της ΑΥ (71% vs 70%,  $P > 0.05$ ) και στον αριθμό των αντιυπερτασικών φαρμάκων που απαιτήθηκαν για την επίτευξη του ελέγχου της ΑΠ ( $2.28 \pm 1.09$  vs  $2.11 \pm 0.72$ ,  $P > 0.05$ ). Επομένως, σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό ΣΑΑΥ και χωρίς συμπτώματα ημερήσιας υπνηλίας, η χρήση CPAP δεν έχει καμία επίδραση στην ΑΥ, στα χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ ή στην ανάγκη λιγότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων [341]. Και οι δύο παραπάνω μελέτες εξέτασαν μόνο ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν υποκειμενικά ενοχλήματα υπνηλίας. Η κλινική σημασία αυτού του γεγονότος είναι άγνωστη.

#### *ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΛΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΤΟΥ ΣΑΑΥ ΣΤΗΝ ΑΥ*

Δυστυχώς, είναι περιορισμένα τα δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση στη ρύθμιση της ΑΥ άλλων θεραπειών του ΣΑΑΥ, όπως είναι οι χειρουργικές παρεμβάσεις και οι στοματικές συσκευές [342, 343], και επομένως απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να τεκμηριωθεί κάποιο πιθανό όφελος [161]. Κάποια πρώιμα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης σε ασθενείς με ΣΑΑΥ υποστηρίζουν μια μείωση στην αυξημένη αρτηριακή πίεση, καθώς και βελτίωση τόσο της σοβαρότητας του συνδρόμου όσο και του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση [326].

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---



## 5. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το ΣΑΑΥ αποτελεί μια συχνή διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, η οποία παρατηρείται περίπου στο 5-10 % του γενικού πληθυσμού, ανεξαρτήτως φυλής και εθνικότητας [20]. Εκτιμάται ότι το 30-40% των υπερτασικών ατόμων έχουν και ΣΑΑΥ καθώς και ότι το 50-56% των ασθενών με ΣΑΑΥ εμφανίζουν υπέρταση [38]. Ήδη από την αρχική περιγραφή του συνδρόμου στη δεκαετία του '70 τονίζεται η ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ΑΥ [39-41].

Ωστόσο, παρόλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, ήταν δύσκολο να αποσαφηνιστεί η σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ των δυο διαταραχών. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι τόσο οι ασθενείς με ΣΑΑΥ όσο και οι υπερτασικοί έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα είναι η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ [42 - 44]. Τα τελευταία έτη πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες, για να εκτιμήσουν το ρόλο του ΣΑΑΥ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, τα αποτελέσματα των οποίων, όμως, ήταν αντιφατικά. Δεδομένα από κάποιες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της εμφάνισης υπέρτασης [49, 50]. Αντιθέτως, κάποιες άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο μη-προσαρμοσμένος κίνδυνος για την εμφάνιση ΑΥ αυξάνεται σε συνάρτηση με το δείκτη ΑΗΙ, αλλά αυτή η δοσοεξαρτώμενη σχέση δεν παραμένει στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [51, 52]. Επιπρόσθετα, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της εμφάνισης υπέρτασης σε

ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται, όμως, ότι η διαλείπουσα υποξία, η οποία ορίζεται ως τα επαναλαμβανόμενα σύντομα επεισόδια αποκορεσμού τα οποία ακολουθούνται από ταχεία επανα-οξυγόνωση, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου [164 - 166].

Επομένως, σχεδιάσαμε μια αναδρομική μελέτη, για να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ΑΥ, και να ανακαλύψουμε παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικών υπνικών απνοιών. Χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (Linear Discriminant Function Analysis), ώστε να προκύψει μια γραμμική συνάρτηση των συνεχών ανεξάρτητων μεταβλητών (προγνωστικών παραγόντων), η οποία να κατανέμει καλύτερα τους ασθενείς σε δύο φυσικώς διαχωρισμένες ομάδες, στα άτομα με ΑΥ και σε αυτά χωρίς ΑΥ.

## 6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

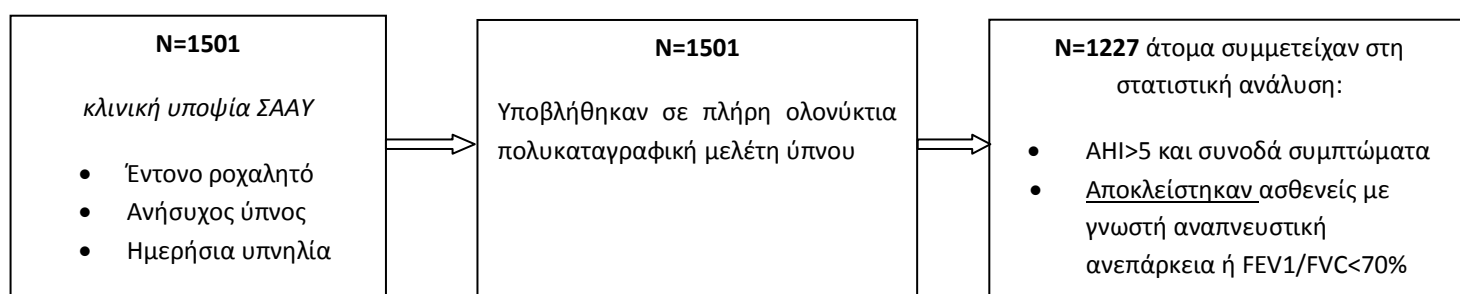
### 6.1 Πληθυσμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 1501 άτομα, τα οποία προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Ιανουάριο του 2000 έως το Δεκέμβριο του 2010 για τη διερεύνηση πιθανού ΣΑΑΥ, καθώς ανέφεραν έντονο ροχαλητό, ανήσυχο ύπνο με ή χωρίς αφυπνίσεις, λόγω αισθήματος πνιγμονής κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου, και σημαντική ημερήσια υπνηλία. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής.

Σχεδιάσαμε μια βάση δεδομένων, η οποία περιλάμβανε: α) δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβάνοντας την ηλικία, το φύλο και το δείκτη BMI, β) στοιχεία από το ιστορικό του ύπνου, όπως είναι ο μέσος χρόνος ύπνου την ημέρα, ο χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων και η εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας με τη χρήση της Epworth Sleepiness Scale (ESS), γ) το ιατρικό ατομικό ιστορικό και την τυχόν φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν, δ) σπειρομετρικά δεδομένα, όπως ο FEV<sub>1</sub>, ο FVC και ο λόγος FEV<sub>1</sub>/FVC και ε) στοιχεία της πολυκαταγραφικής μελέτης του ύπνου, όπως είναι τα στάδια του ύπνου (S1, S2, S3, S4 και REM), ο αριθμός των υποπνοιών, ο αριθμός των απνοιών,

ο υπο-απνοϊκός δείκτης (AHI), η ελάχιστη και η μέση τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, τα επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ανά ώρα ύπνου (Desaturation Index, DI), το ποσοστό του ύπνου με  $\text{SaO}_2$  μικρότερο από 90%, και ο δείκτης μικροαφυπνίσεων ανά ώρα ύπνου (Arousal Index, AI). Ο προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία δείκτης συννοσηρότητας CCI (Charlson Comorbidity Index) εκτιμήθηκε με την μακροεντολή του Microsoft Excel, που δημιούργησαν ο Hall και οι συνεργάτες του [344].

Στην τελική στατιστική ανάλυση συμμετείχαν 1227 ασθενείς (Σχήμα 8), οι οποίοι είχαν δείκτη AHI μεγαλύτερο από 5 και συνοδά συμπτώματα, όπως είναι η υπερβολική ημερήσια υπνηλία, το έντονο ροχαλητό, τα επεισόδια αφύπνισης λόγω πνιγμονής κατά τη διάρκεια του ύπνου ή η μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης. Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή αναπνευστική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας ή λόγο  $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ . Ως ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ορίστηκαν οι ασθενείς οι οποίοι ήταν ήδη διαγνωσμένοι ως υπερτασικοί και ελάμβαναν αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή.



**Σχήμα 8.** Στρατολόγηση και επιλογή τελικού πληθυσμού μελέτης (flow-chart)

## 6.2 Πολυκαταγραφική Μελέτη Ύπνου

Όλοι οι συμμετέχοντες με συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου υποβλήθηκαν σε πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας υπό την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού. Η πλήρης μελέτη του ύπνου περιλάμβανε: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) με την τοποθέτηση στο κρανίο τεσσάρων ζευγών ηλεκτροδίων στις θέσεις που ορίζει το σύστημα 10-20, ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα (ΗΟΓ) με τη χρήση δύο ηλεκτροδίων, το ένα 1 εκατοστό κάτωθεν και έξω του αριστερού έξω κανθού και το άλλο δεξιά 1 εκατοστό άνωθεν και έξω του δεξιού έξω κανθού, ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου χώρας και των προσθίων κνημιαίων μυών, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) με την τοποθέτηση δύο ηλεκτροδίων, το ένα δεξιά παραστερνικά στο 2ο μεσοπλεύριο διάστημα και το άλλο αριστερά στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή στο ύψος του 6ου μεσοπλεύριου διαστήματος, ρινική κάνουλα με δυνατότητα ανίχνευσης μεταβολών της ροής του αέρα, στοματορινικούς θερμίστορες, οι οποίοι αναγνωρίζουν τη μεταβολή της θερμοκρασίας του αέρα μεταξύ εισπνοής και εκπνοής, και αισθητήρα καταγραφής της θέσης του σώματος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η καταγραφή της αναπνευστικής λειτουργίας ολοκληρώθηκε με τη χρήση πιεζοηλεκτρικών ζωνών τοποθετημένων η μία στο θώρακα και η άλλη στην κοιλιακή χώρα ικανών για την ανίχνευση και την καταγραφή των θωρακικών και κοιλιακών αναπνευστικών κινήσεων και την αναγνώριση της αναπνευστικής προσπάθειας. Το ροχαλητό καταγράφηκε με τη χρήση ειδικού αισθητήρα-μικροφώνου τοποθετημένου στην

τραχηλική χώρα του ασθενούς. Ο κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος ( $\text{SaO}_2$ ) καταγράφηκε χρησιμοποιώντας παλμικό οξύμετρο σε ονυχοφόρο φάλαγγα του χεριού του εξεταζόμενου.

Η ταξινόμηση των σταδίων του ύπνου πραγματοποιήθηκε χειροκίνητα σύμφωνα με τα κριτήρια των Rechtschaffen and Kales [2]. Οι μικρο-αφυπνίσεις (arousals) ορίστηκαν ως οι αυξήσεις των συχνοτήτων στο ΗΕΓ, οι οποίες διαρκούσαν 3-15 δευτερόλεπτα. Όταν ο  $\text{SaO}_2$  ελαττωνόταν τουλάχιστον κατά 4%, καταγραφόταν ως επεισόδιο αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Η αποφρακτική άπνοια ορίστηκε ως η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα για τουλάχιστον δέκα δευτερόλεπτα, παρόλο που συνεχίζονταν οι αναπνευστικές προσπάθειες. Η υπόπνοια ορίστηκε ως ένα από τα ακόλουθα τρία: α) η μεγαλύτερη από 50% μείωση της ροής του αέρα, β) η μικρότερη από 50% μείωση της ροής του αέρα που συνοδευόταν από μεγαλύτερο από 3% αποκορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης, ή γ) η μέτρια μείωση της ροής του αέρα (<50%) που συνδεόταν με arousal στο ΗΕΓ [17, 18]. Ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime  $\text{SaO}_2$ ) εκτιμήθηκε ως ο μέσος όρος της μέτρησης του παλμικού οξύμετρου διάρκειας τουλάχιστον μιας ώρας καθώς ο ασθενής ήταν ξύπνιος, σε κατάσταση ηρεμίας και σε καθιστή θέση.

### 6.3 Στατιστική ανάλυση

Το λογισμικό Statistical Package for Social Sciences (SPSS 19.0, Chicago, Illinois, USA) χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις. Στατιστικά σημαντικές διαφορές και συσχετίσεις θεωρήθηκαν αυτές στις οποίες η τιμή του  $p$  ήταν μικρότερη από 0.05.

#### **ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παραθέτονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται ως σχετικές (επί τοις εκατό) συχνότητες. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανεξαρτήτων δειγμάτων t-test όσον αφορά στις συνεχείς μεταβλητές, καθώς και τη μέθοδο  $\chi^2$  του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Η κανονική κατανομή των δεδομένων εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov.

#### **ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της διαχωριστικής ανάλυσης (Discriminant Function Analysis, DFA). Δημιουργήσαμε ένα

στατιστικό μοντέλο, μια γραμμική συνάρτηση, των συνεχών μεταβλητών-προγνωστικών παραγόντων, ώστε να κατανέμονται καλύτερα τα άτομα σε  $c$  ομάδες, όπου  $c \geq 2$ . Επιπλέον, η προκύπτουσα συνάρτηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια για την ταξινόμηση των νέων υποθέσεων. Η συνάρτηση για ένα πληθυσμό  $[1, 2, \dots, n]$  ατόμων με  $[1, 2, \dots, i]$  μεταβλητές περιγράφεται ακολούθως,

$$D_j = A_j + k_1 m_{n1} + k_2 m_{n2} \dots + k_i m_{ni}$$

όπου:

- “ $j$ ” είναι ο αριθμός των διαχωριστικών συναρτήσεων που προκύπτουν, με  $j \in [1, c-1]$ .
- “ $D_j$ ” είναι το αποτέλεσμα της συνάρτησης (discriminant score) για την  $j$ -στή διαχωριστική συνάρτηση.
- “ $A$ ” είναι η σταθερά.
- “ $k_i$ ” είναι ο συντελεστής της  $i$ -στής μεταβλητής της συνάρτησης
- “ $m_{ni}$ ” είναι η τιμή του προγνωστικού παράγοντα όσον αφορά στο  $n$ -στό άτομο και τη  $i$ -στή μεταβλητή της συνάρτησης.

Η μέθοδος Wilks' lambda (Wilks' Lambda test) χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει τη στατιστική σημαντικότητα της προκύπτουσας διαχωριστικής συνάρτησης. Επίσης, ένας πίνακας σύγχυσης (confusion matrix) χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί η προγνωστική ακρίβεια της συνάρτησης, ενώ η διασταυρούμενη επικυρωμένη



προγνωστική ακρίβεια εκτιμάται μέσω της στρατηγικής του αχρησιμοποίητου παραδείγματος (“leave-one-out” cross-validation) [345].

Η μέθοδος της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (Linear DFA) με μια δυαδική (κατηγορική) εξαρτημένη μεταβλητή αποτελεί την απλούστερη μορφή της DFA, όπου τελικά προκύπτει μια μόνο συνάρτηση. Όσον αφορά την ακρίβεια της ταξινόμησης και την εξαγωγή προγνωστικού παράγοντα, είναι παρόμοια με τη δυαδική λογιστική παλινδρόμηση, ιδιαίτερα σε αρκετά μεγάλους πληθυσμούς, όπως για παράδειγμα σε περισσότερα από 50 άτομα [346].

#### *ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΕΙΣΑΧΘΕΙΣΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (DFA)*

Η επιλογή των εισαχθεισών μεταβλητών στη γραμμική διαχωριστική ανάλυση φαίνεται να παράγει απλούστερα στατιστικά μοντέλα με βελτιωμένη προβλεπτική ακρίβεια, η οποία σε αντίθετη περίπτωση θα επηρεαζόταν από την παρουσία των “περιττών” μεταβλητών [347]. Στην παρούσα μελέτη προτιμήσαμε να επιλέξουμε τις μεταβλητές παράγοντας ένα όριο (cutoff) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανεξαρτήτων δειγμάτων t-test.

Οι συγκρίσεις των t στατιστικών ως προς μια κρίσιμη τιμή (critical value) κυρίως βασίζονται στους βαθμούς ελευθερίας για ένα δεδομένο δείγμα, καθώς και στο επιθυμητό αμφίδρομο (two-tailed) επίπεδο σημαντικότητας. Αν  $t_{stat} > t_{critical}$ , τότε η μηδενική υπόθεση των ίσων μέσων τιμών των ομάδων απορρίπτεται [348]. Προκειμένου να ληφθεί ένα  $t_{stat}$  cutoff, προσδιορίσαμε αρχικά τη μέση τιμή p για

όλες τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές από τη μέθοδο ανεξαρτήτων δειγμάτων t-test (Πίνακας 3). Η μέση τιμή και σταθερή απόκλιση οι οποίες προέκυψαν ήταν  $0.00297 \pm 0.00714$  (mean  $\pm$  SD). Για 1226 βαθμούς ελευθερίας, αυτό το επίπεδο πιθανότητας αντιστοιχεί σε  $t_{critical}=2.976$ . Δεδομένου ότι κανένα  $t_{stat}$  δεν ανήκει στο διάστημα  $[2.976 - 3.0]$ , το cutoff στρογγυλοποιήθηκε στο 3. Επειδή τα σπειρομετρικά δεδομένα ήταν διαθέσιμα για 938 από τους 1227 συμμετέχοντες στη μελέτη, δεν συμπεριλάβαμε αυτές τις μεταβλητές στην πολυπαραγοντική ανάλυση, καθώς με αυτόν τον τρόπο θα ελαττωνόταν η προβλεπτική ισχύς της συνάρτησης. Επιπλέον, τα σπειρομετρικά δεδομένα βασίστηκαν σε πληροφορίες από το ιατρικό ατομικό ιστορικό των ασθενών και δεν συλλέχθηκαν μέσω τυποποιημένων διαδικασιών, δηλαδή ως μέρος της μελέτης μας ή από μια μόνο Πνευμονολογική Κλινική. Για τους λόγους αυτούς, ενώ τα σπειρομετρικά δεδομένα συμπεριλήφθησαν στην μονοπαραγοντική στατιστική ανάλυση, αποκλείστηκαν από την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Εφαρμόζοντας, επομένως, ένα όριο  $t_{stat} \geq 3$ , επιλέξαμε να εισαχθούν στη διαχωριστική ανάλυση (DFA) οι ακόλουθες μεταβλητές: η ηλικία (Age), ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο δείκτης συννοσηρότητας CCI, ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime SaO<sub>2</sub>), η μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (mean SaO<sub>2</sub>), η ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (minimum SaO<sub>2</sub>), η μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου (REM mean SaO<sub>2</sub>), ο δείκτης αποκορεσμού (DI), ο δείκτης AHI, ο αριθμός των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (hyrporneas/h) και το σκορ της κλίμακας υπνηλίας Epworth (ESS).

Ακολούθως, συγκρίναμε, αναδρομικά, την προβλεπτική ακρίβεια μιας διακρίνουσας συνάρτησης ( $D_a$ ), η οποία συμπεριλάμβανε όλους τους στατιστικά σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες από την μονοπαραγοντική ανάλυση, σε σχέση με αυτήν της διακρίνουσας ( $D_b$ ), που συμπεριλάμβανε μόνο τις επιλεγμένες μεταβλητές, έτσι ώστε να προσδιορίσουμε το βέλτιστο στατιστικό μοντέλο. Η προγνωστική ακρίβεια της συνάρτησης  $D_a$  εκτιμήθηκε ότι ήταν 70.1%, ενώ της  $D_b$  ήταν 73.9%.

#### *ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΟΜΗΣ (DISCRIMINANT LOADINGS) ΤΗΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ*

Οι συντελεστές δομής ή διαχωριστικά φορτία (discriminant loadings) της συνάρτησης αποτελούν ουσιαστικά συντελεστές, οι οποίοι περιγράφουν τη συσχέτιση μεταξύ της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής και της διακρίνουσας συνάρτησης. Η απόλυτη τιμή καταδεικνύει τη δύναμη της σχέσης μεταξύ της κάθε μεταβλητής και της συνάρτησης, ενώ το πρόσημο δείχνει την κατεύθυνση της σχέσης [345]. Κατά ένα παρόμοιο τρόπο με τους τυπικούς συντελεστές συσχέτισης (Pearson's και Spearman's), ένα κατώφλι (cutoff) 0.30 θεωρείται συνήθως το όριο ανάμεσα στις λιγότερο σημαντικές και τις πιο σημαντικές μεταβλητές [345, 349, 350]. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ερμηνεία αυτή αφορά στη συνεισφορά του κάθε προγνωστικού παράγοντα στη συνάρτηση και, ως εκ τούτου, οι μεταβλητές χαρακτηρίζονται ποιοτικά από τους συντελεστές δομής τους (loadings), αλλά δεν ελέγχονται από την ίδια τη συνάρτηση.

Για την ανεύρεση ενός προβλεπτικού επιπέδου του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ( $\text{SaO}_2$ ) εφαρμόσαμε τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (Linear DFA) χρησιμοποιώντας αποκλειστικά μόνο παραμέτρους του κορεσμού ως προβλεπτικούς παράγοντες. Ακολούθως, επιλέξαμε να ελέγξουμε το σκορ της συνάρτησης  $D_b$  με τη χρήση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC curves). Αν και δεν εξάγεται αποκλειστικά από τις παραμέτρους του κορεσμού, το σκορ της  $D_b$  τις περιλαμβάνει στην αντίστοιχη διακρίνουσα συνάρτηση. Επομένως, μια προβλεπτική τιμή μέσω της καμπύλης ROC θα αντανακλά, έστω και εν μέρει, τη συμβολή των παραμέτρων του κορεσμού στο στατιστικό μοντέλο.

## 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 7.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Από τα 1501 άτομα, τα οποία προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για διερεύνηση πιθανού ΣΑΑΥ, στην τελική στατιστική ανάλυση συμμετείχαν 1227 ασθενείς (Σχήμα 8), οι οποίοι είχαν δείκτη ΑΗΙ μεγαλύτερο από 5 και συνοδά συμπτώματα.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν κυρίως μεσήλικες (μέση ηλικία  $50 \pm 15.3$  έτη), υπέρβαροι (μέση τιμή δείκτη BMI  $31.5 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ ) και κατά την πλειοψηφία τους άνδρες (83.6%). Το 60.2% του μελετούμενου πληθυσμού είχε μετρίου-σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (δείκτη ΑΗΙ μεγαλύτερο από 15). Το 37.6% των ατόμων είχε υπέρταση, ενώ το 70.8% των υπερτασικών είχε δείκτη ΑΗΙ μεγαλύτερο από 15. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δημογραφικά, σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα δεδομένα της σπειρομέτρησης καθώς και στοιχεία από την πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου στην οποία υποβλήθηκαν.

## Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού

Ηλικία (έτη)	50 ± 15.3
Άνδρες %	83.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.5 ± 6.2
CCI	1 ± 1.6
ESS	9.1 ± 7.2
Καπνιστές %	39.5
Υπερτασικοί %	37.6
FEV1 (%)	92.2 ± 34.9
FVC (%)	92.7 ± 16.3
FEV1/FVC	80.7 ± 7.1
Daytime SaO <sub>2</sub> (%)	97.1 ± 1.8
Mean SaO <sub>2</sub> (%)	88.7 ± 5.5
Minimum SaO <sub>2</sub> (%)	78.2 ± 11.6
REM mean SaO <sub>2</sub> (%)	91.4 ± 6.1
NREM mean SaO <sub>2</sub> (%)	93.1 ± 23.4
DI	35.7 ± 31
AHI	32 ± 28.2
AI	36.8 ± 28.9

*BMI*: δείκτης μάζας-σώματος, *CCI*: δείκτης συννοσηρότητας του Charlson, *ESS*: κλίμακα υπνηλίας του Epworth, *Daytime SaO<sub>2</sub>*: ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος, *Mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, *Minimum SaO<sub>2</sub>*: ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, *REM mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου, *NREM mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο NREM του ύπνου, *DI*: δείκτης αποκορεσμού, *AHI*: υπο-απνοϊκός δείκτης, *AI*: δείκτης μικρο-αφυπνίσεων.

Οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (μέση τιμή±SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές (%) συχνότητες.

## 7.2 Σύγκριση μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών

Οι ασθενείς με ΑΥ ήταν πιο ηλικιωμένοι (μέση ηλικία  $57.1 \pm 11.2$  έτη) και πιο υπέρβαροι (μέση τιμή BMI  $33.3 \pm 6.3$  kg/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς (μέση ηλικία  $45.8 \pm 15.8$  έτη, μέση τιμή BMI  $30.3 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>). Στον Πίνακα 3 παραθέτονται τα χαρακτηριστικά (συνεχείς μεταβλητές) των δύο συγκρινόμενων πληθυσμών, των υπερτασικών και των νορμοτασικών συμμετεχόντων.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των ανεξαρτήτων δειγμάτων t-test, αναδείχθηκε, όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 3, μια σημαντική στατιστική συσχέτιση ( $p < 0.05$ ) μεταξύ της υπέρτασης και των ακόλουθων μεταβλητών: της ηλικίας (Age), του δείκτη μάζας σώματος (BMI), του δείκτη συννοσηρότητας CCI, του σκορ της κλίμακας υπνηλίας Erworth (ESS), του ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1), της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC), του λόγου FEV1/FVC, του ημερήσιου κορεσμού οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime SaO<sub>2</sub>), της μέσης τιμής του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (mean SaO<sub>2</sub>), της ελάχιστης τιμής του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (minimum SaO<sub>2</sub>), της μέσης τιμής του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου (REM mean SaO<sub>2</sub>), του δείκτη αποκορεσμού (DI), του δείκτη AHI και του αριθμού των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (hyrporneas/h). Αντιθέτως, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο  $\chi^2$  του Pearson, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με ΑΥ και αυτών χωρίς ΑΥ, όσον αφορά το φύλο και το κάπνισμα.

**Πίνακας 3.** Σύγκριση μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών (μέθοδος των ανεξαρτήτων δειγμάτων t-test)

	<b>ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ</b> (mean ± SD)	<b>ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΟΙ</b> (mean ± SD)	<b>Υπέρταση</b> <b>p-τιμή</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	57.2 ± 11.2	45.8 ± 15.8	<0.0001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.3 ± 6.3	30.3 ± 5.8	<0.0001
<b>CCI</b>	1.8 ± 2	0.5 ± 1.1	<0.0001
<b>ESS</b>	10.1 ± 9.9	8.5 ± 4.9	<0.0001
<b>FEV1 (%)</b>	86.3 ± 18.5	95.9 ± 41.5	<0.0001
<b>FVC (%)</b>	87.1 ± 16.6	96.3 ± 15.1	<0.0001
<b>FEV1/FVC</b>	79.9 ± 8.3	81.2 ± 6.2	0.003
<b>Daytime SaO<sub>2</sub> (%)</b>	96.6 ± 2	97.5 ± 1.6	<0.0001
<b>Mean SaO<sub>2</sub> (%)</b>	87.7 ± 5.5	89.2 ± 5.3	<0.0001
<b>Minimum SaO<sub>2</sub> (%)</b>	75.5 ± 11.8	80.2 ± 11.1	<0.0001
<b>REM mean SaO<sub>2</sub> (%)</b>	89.8 ± 5.7	92.3 ± 6.2	<0.0001
<b>NREM mean SaO<sub>2</sub> (%)</b>	93.3 ± 39.8	93 ± 3.1	0.848
<b>DI</b>	42 ± 29.3	32.1 ± 31.5	<0.0001
<b>AHI</b>	36.5 ± 26.6	28.7 ± 28.6	<0.0001
<b>Άπνοιες/ώρα ύπνου</b>	14.4 ± 18	12.2 ± 18.5	0.023
<b>Υπόπνοιες/ώρα ύπνου</b>	22.3 ± 17.9	17.3 ± 17.3	<0.0001
<b>AI</b>	39.7 ± 36.2	35.4 ± 24.4	0.019

*BMI*: δείκτης μάζας-σώματος, *CCI*: δείκτης συννοσηρότητας του Charlson, *ESS*: κλίμακα υπνηλίας του Epworth, *FEV1*: ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο, *FVC*: δυναμική ζωτική χωρητικότητα, *Daytime SaO<sub>2</sub>*: ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος, *Mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, *Minimum SaO<sub>2</sub>*: ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, *REM mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου, *NREM mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο NREM του ύπνου, *DI*: δείκτης αποκορεσμού, *AHI*: υπο-απνοϊκός δείκτης, *AI*: δείκτης μικρο-αφυπνίσεων.

Οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (μέση τιμή±SD).



### 7.3 Γραμμική Διαχωριστική Ανάλυση (Linear DFA)

Η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (linear DFA). Όπως αναλύσαμε προηγουμένως στην ενότητα της στατιστικής ανάλυσης, εφαρμόζοντας ένα όριο  $t_{stat} \geq 3$ , επιλέξαμε να εισαχθούν στη διακρίνουσα συνάρτηση οι ακόλουθες μεταβλητές: η ηλικία (Age), ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο δείκτης συννοσηρότητας CCI, ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime SaO<sub>2</sub>), η μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (mean SaO<sub>2</sub>), η ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (minimum SaO<sub>2</sub>), η μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου (REM mean SaO<sub>2</sub>), ο δείκτης αποκορεσμού (DI), ο δείκτης AHI, ο αριθμός των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (hyrporneas/h) και το σκορ της κλίμακας υπνηλίας Erworth (ESS). Στον Πίνακα 4 παραθέτονται οι συντελεστές των ανεξάρτητων μεταβλητών, που συμμετέχουν στη συνάρτηση.

Επομένως, η συνάρτηση που δημιουργήθηκε είναι η ακόλουθη:

$$D_{(υπερτασικοί \text{ vs. } \text{νορμοτασικοί})} = 5.132 - 0.025 * MinimumSaO_2 - 0.071 * DaytimeSaO_2 + 0.012 * REMmeanSaO_2 + 0.330 * CCI + 0.068 * BMI - 0.005 * DI - 0.004 * AHI + 0.038 * Age + 0.005 * (Hyporneas/h) - 0.018 * meanSaO_2 + 0.016 * ESS \quad (1)$$

Με τη μέθοδο Wilks' lambda εκτιμήθηκε, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 5, ότι η προκύπτουσα διαχωριστική συνάρτηση (1) ήταν στατιστικά σημαντική (Wilks' lambda=0.771,  $\chi^2=289.070$ ,  $p<0.0001$ ). Επιπρόσθετα, υπολογίστηκε ότι η προβλεπτική ακρίβεια της συνάρτησης (1) είναι 73.9% (Πίνακας 6). Στην διαχωριστική ανάλυση (DFA) η βασική υπόθεση είναι ότι οι πίνακες διακύμανσης και συνδιακύμανσης είναι ισοδύναμοι. Ο έλεγχος του Box's M εξετάζει την μηδενική υπόθεση, εάν οι πίνακες διακύμανσης-συνδιακύμανσης δεν διαφέρουν μεταξύ των ομάδων που δημιουργούνται από την εξαρτημένη μεταβλητή. Αυτό που επιθυμούμε είναι να διατηρηθεί η μηδενική υπόθεση, δηλαδή να μη διαφέρουν οι ομάδες. Για να διατηρηθεί αυτή η υπόθεση, οι λογάριθμοι των κατηγοριών της εξαρτημένης μεταβλητής πρέπει να είναι ίσοι. Εξετάζοντας το Box's M, αναζητούμε ένα μη σημαντικό M, τέτοιο ώστε να αποδεικνύει ομοιότητα και έλλειψη των σημαντικών διαφορών. Στην περίπτωση μας, οι λογάριθμοι είναι σχεδόν ίσοι και η τιμή του Box's M είναι 591.900 με  $F=10.646$ , το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό με  $p<0.0001$  (Πίνακες 7 και 8).

Στον Πίνακα 9 (Πίνακα Δομής) παρουσιάζονται οι συντελεστές δομής ή διαχωριστικά φορτία (discriminant loadings) της συνάρτησης (1), που αποτελούν στην ουσία συντελεστές, οι οποίοι περιγράφουν τη συσχέτιση μεταξύ της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής και της διακρίνουσας συνάρτησης. Θέτοντας το 0.3 (απόλυτη τιμή) ως ένα κατώφλι (cutoff) για την ερμηνεία των συντελεστών δομής, η ηλικία (Age), ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο δείκτης συννοσηρότητας CCI, ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime SaO<sub>2</sub>), η μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (mean SaO<sub>2</sub>), η ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων (minimum

SaO<sub>2</sub>) και η μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου (REM mean SaO<sub>2</sub>) αναδείχτηκαν ως οι πιο ακριβείς προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Αντιθέτως, ο δείκτης αποκορεσμού (DI), ο δείκτης AHI, ο αριθμός των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (hygorneas/h) και το σκορ της κλίμακας υπνηλίας Epworth (ESS) εκτιμώνται ότι δεν συμπεριλαμβάνονται στους κύριους προγνωστικούς παράγοντες της υπέρτασης.

**Πίνακας 4.** Συντελεστές των μεταβλητών της συνάρτησης

Μεταβλητή	Συντελεστής
Age	0.038
CCI	0.330
BMI	0.068
Daytime SaO <sub>2</sub>	-0.071
Minimum SaO <sub>2</sub>	-0.025
REM mean SaO <sub>2</sub>	0.012
Mean SaO <sub>2</sub>	-0.018
DI	-0.005
Hyponeas/h	0.005
AHI	-0.004
ESS	0.016

Age: ηλικία, CCI: δείκτης συννοσηρότητας του Charlson, BMI: δείκτης μάζας-σώματος, Daytime SaO<sub>2</sub>: ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος, Mean SaO<sub>2</sub>: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, Minimum SaO<sub>2</sub>: ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, REM mean SaO<sub>2</sub>: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου, DI: δείκτης αποκορεσμού, AHI: υπο-απνοϊκός δείκτης, Hyporneas/h: αριθμός των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, ESS: κλίμακα υπνηλίας του Epworth.

**Πίνακας 5.** Πίνακας Wilks' Lambda

Έλεγχος συνάρτησης	Wilks' lambda	Chi-square	Βαθμοί ελευθερίας	p-τιμή
1	0.771	289.070	10	<0.0001

Η συνάρτηση (1) είναι στατιστικά σημαντική ( $p < 0.0001$ )

**Πίνακας 6.** Πίνακας ταξινόμησης (Πίνακας σύγχυσης-συνάφειας)

		Ομάδα Πρόβλεψης		Σύνολο
		AY	NAI	
ΑΡΧΙΚΟ	Καταμέτρηση	NAI	249	131
		OXI	162	578
	Ποσοστό (%)	NAI	65.5	34.5
		OXI	21.9	78.1
ΕΠΙΚΥΡΩΜΕΝΟ	Καταμέτρηση	NAI	245	135
		OXI	168	572
	Ποσοστό (%)	NAI	64.5	35.5
		OXI	22.7	77.3

Οι γραμμές του πίνακα ταξινόμησης είναι οι παρατηρούμενες κατηγορίες της εξαρτημένης μεταβλητής, ενώ οι στήλες οι προβλεπόμενες κατηγορίες.

Τα αποτελέσματα ταξινόμησης δείχνουν ότι το 73.9% των περιπτώσεων ταξινομήθηκαν σωστά στις δύο ομάδες. Οι υπερτασικοί ταξινομήθηκαν με ακρίβεια 64.5% και αυτοί χωρίς ΑΥ με 77.3%.

**Πίνακας 7.** Πίνακας Λογαρίθμων

AY	Τάξη	Λογάριθμος
NAI	10	34.360
OXI	10	32.831
Συγκεντρωτικό ανάμεσα στις δύο ομάδες	10	33.878

Οι λογάριθμοι των κατηγοριών της εξαρτημένης μεταβλητής είναι σχεδόν ίσοι.

**Πίνακας 8.** Αποτελέσματα του Box's M ελέγχου

Box's M		591.900
F		10.646
	Βαθμοί ελευθερίας	55
	p-τιμή	<0.0001

Ο έλεγχος του Box's M υποστηρίζει την μηδενική υπόθεση, ότι οι πίνακες συνδιακύμανσης δεν διαφέρουν μεταξύ των ομάδων.

**Πίνακας 9.** Πίνακας Δομής

Μεταβλητή	Συντελεστές δομής
Age	0.692
CCI	0.667
BMI	0.446
Daytime SaO <sub>2</sub>	-0.426
Minimum SaO <sub>2</sub>	-0.386
REM mean SaO <sub>2</sub>	-0.350
Mean SaO <sub>2</sub>	-0.326
DI	0.284
Hyponeas/h	0.275
AHI	0.243
ESS	0.241

*Age*: ηλικία, *CCI*: δείκτης συννοσηρότητας του Charlson, *BMI*: δείκτης μάζας-σώματος, *Daytime SaO<sub>2</sub>*: ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος, *Mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, *Minimum SaO<sub>2</sub>*: ελάχιστη τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των επεισοδίων, *REM mean SaO<sub>2</sub>*: μέση τιμή του SaO<sub>2</sub> κατά το στάδιο REM του ύπνου, *DI*: δείκτης αποκορεσμού, *AHI*: υπο-απνοϊκός δείκτης, *Hyporneas/h*: αριθμός των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, *ESS*: κλίμακα υπνηλίας του Epworth.

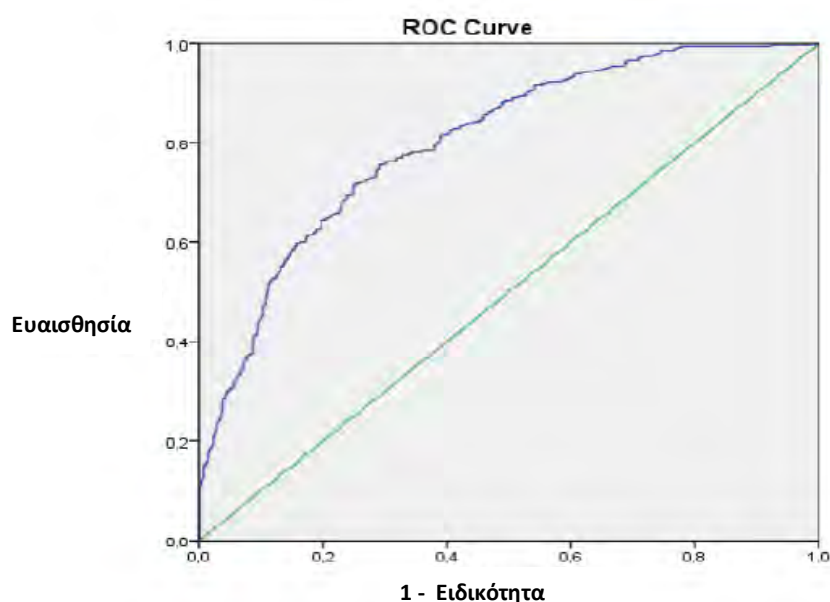
*Συντελεστές δομής (Discriminant loadings)*: περιγράφουν τη συσχέτιση μεταξύ της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής και της συνάρτησης (1). Η απόλυτη τιμή καταδεικνύει τη δύναμη της σχέσης μεταξύ της κάθε μεταβλητής και της συνάρτησης, ενώ το πρόσημο δείχνει την κατεύθυνση της σχέσης.

## 7.4 Προγνωστικό επίπεδο του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ( $\text{SaO}_2$ )

Για την ανεύρεση ενός προβλεπτικού επιπέδου του ημερήσιου/νυκτερινού κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ( $\text{SaO}_2$ ) εφαρμόσαμε τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (Linear DFA) χρησιμοποιώντας αποκλειστικά μόνο παραμέτρους του κορεσμού ως προβλεπτικούς παράγοντες. Ακολουθώντας, συγκρίναμε, αναδρομικά, την προβλεπτική ακρίβεια των συναρτήσεων που αναδείχθηκαν. Δυστυχώς, τα στατιστικά μοντέλα τα οποία προέκυψαν είχαν χαμηλή προβλεπτική ακρίβεια, καθώς η μέγιστη προγνωστική ακρίβεια που ανευρέθηκε ήταν 60.1%. Επομένως, όπως προκύπτει από αυτή τη μέθοδο, οι μη-προσαρμοσμένοι παράμετροι κορεσμού στερούνται προγνωστικής ισχύος για την εμφάνιση υπέρτασης. Άλλη στατιστική προσέγγιση για τον υπολογισμό ενός προβλεπτικού επιπέδου του  $\text{SaO}_2$  θα μπορούσε να περιλαμβάνει μηχανικής μάθησης αλγορίθμους (machine learning algorithms), ώστε να προκύψει μια συνάρτηση η οποία θα συνδυάζει τις παραμέτρους του κορεσμού και τη χαρτογράφηση των μη γραμμικών αλληλεπιδράσεών τους. Ωστόσο, με τον τρόπο αυτό, δεν θα είναι δυνατό να παρέχεται ένα προγνωστικό επίπεδο του  $\text{SaO}_2$  το οποίο θα εκφράζεται ως μεμονωμένη τιμή οποιασδήποτε παράμετρου του κορεσμού.

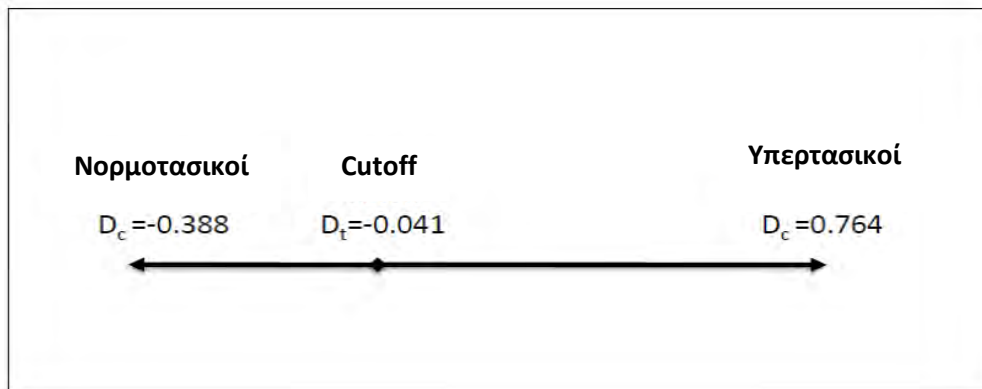
Επιπρόσθετα, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC curves) (Σχήμα 9), προσδιορίστηκε μια υψηλή συνολική διακριτική ικανότητα για το σκορ της συνάρτησης (1) όσον αφορά στην ταξινόμηση των ατόμων σε υπερτασικούς και μη (εμβαδόν περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC: 0.803, 95% CI: 0.776-0.829,  $p < 0.0001$ ). Πιο συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε

μια κατά 25% μεγαλύτερη ακρίβεια της ταξινόμησης σε σύγκριση με μια τυχαία ταξινόμηση. Όπως παρουσιάζεται και στο Σχήμα 10, ένα σκορ της συνάρτησης (1) μεγαλύτερο ή ίσο με -0,041 (δηλαδή το διαχωριστικό όριο μεταξύ των δύο ομάδων) σχετίζεται με 75.5% ευαισθησία και 71.0% ειδικότητα όσον αφορά στην πρόβλεψη της ένταξης στην ομάδα των ατόμων με ΑΥ.



**Σχήμα 9.** Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC curve) για το σκορ της συνάτησης (1). Το σκορ της συνάτησης προέβλεψε την υπέρταση με υψηλή συνολική ακρίβεια (AUC: 0.803, 95% CI: 0.776-0.829,  $p < 0.0001$ ). AUC: εμβαδόν περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under Curve).





**Σχήμα 10.** Γραμμική απεικόνιση της σχέσης μεταξύ του διαχωριστικού ορίου (cutoff value) και του αντίστοιχου κεντροειδούς (Υπερτασικοί vs Νορμοτασικοί).

$D_c$ : μέση τιμή του σκορ της συνάρτησης (1) για κάθε ομάδα,  $D_t$ : το σκορ της συνάρτησης (1), το οποίο επιλέχθηκε ως διαχωριστικό όριο (cutoff) μεταξύ των δύο ομάδων και σχετίζεται με 75.5% ευαισθησία και 71.0% ειδικότητα όσον αφορά στην πρόβλεψη της ένταξης στις δυο ομάδες.

## 8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε αρκετές στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με ΑΥ και αυτών χωρίς. Ωστόσο, η ηλικία, η παχυσαρκία (ο δείκτης BMI), η συννοσηρότητα (ο δείκτης CCI), ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime SaO<sub>2</sub>) και οι δείκτες υποξίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, εκτιμήθηκαν πως είναι οι πιο ακριβείς προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση υπέρτασης. Αντιθέτως, οι δείκτες AHI και DI συμμετείχαν ασθενώς στο στατιστικό μοντέλο, το οποίο δημιουργήθηκε. Δηλαδή, ενώ οι δείκτες AHI και DI αναδείχτηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ΑΥ, τελικά εκτιμήθηκε ότι δεν συμπεριλαμβάνονται στους ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση υπέρτασης. Παράλληλα, τα ευρήματα της έρευνας υποστηρίζουν ότι τόσο η ημερήσια όσο και η νυκτερινή υποξαιμία διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ αρτηριακή υπέρταση. Επιπρόσθετα, πρόκειται για την πρώτη μελέτη σχετικά με το ΣΑΑΥ στη βιβλιογραφία, της οποίας η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (linear DFA).

Τα τελευταία έτη τα επιστημονικά δεδομένα και η κλινική γνώση, όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της υπέρτασης, συνεχώς αυξάνονται. Αρκετές συγχρονικές μελέτες ανέδειξαν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ΑΥ ανεξαρτήτως της ηλικίας, του σωματικού βάρους και άλλων συγχυτικών παραγόντων [359 - 363]. Μια συστηματική ανασκόπηση [364], τρεις μετα-αναλύσεις

[365 - 367] καθώς και κάποιες μελέτες παρέμβασης [368, 369] υποστήριξαν τη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της υπέρτασης δείχνοντας ότι η θεραπεία του ΣΑΑΥ με CRAP συντελεί σε σημαντική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, παρόλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, ακόμα δεν αποσαφηνίστηκε πλήρως εάν το ΣΑΑΥ αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΥ. Οι περισσότερες έρευνες επικεντρώθηκαν στο δείκτη ΑΗΙ, ο οποίος αποτελεί μέτρο της βαρύτητας του ΣΑΑΥ, ώστε να εξερευνηθούν τη σχέση μεταξύ της υπέρτασης και του ΣΑΑΥ. Η “the Wisconsin Sleep Cohort Study” ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (δείκτης ΑΗΙ τουλάχιστον 15) κατά την έναρξη της μελέτης και της εμφάνισης υπέρτασης σε τέσσερα έτη (λόγος πιθανοτήτων: 2.89), σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΑΑΥ [49]. Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία παρουσίασε έναν αυξημένο λόγο κινδύνου (hazard ratio) για εμφάνιση ΑΥ σε ασθενής με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και ότι η συσχέτιση αυτή μεταξύ του ΣΑΑΥ και της υπέρτασης παρέμενε ανεξαρτήτως από συγχυτικούς παράγοντες, στους οποίους συμπεριλήφθηκαν η ηλικία και η παχυσαρκία. Επιπλέον, ο επανέλεγχος αυτής της σειράς ασθενών αποκάλυψε μια δοσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ και της αθροιστικής επίπτωσης της ΑΥ [50].

Αντιθέτως, στον πιο πρόσφατο πενταετή επανέλεγχο από την “the Sleep Heart Health Study”, οι O’Connor και συνεργάτες ανέφεραν ότι ο μη-προσαρμοσμένος κίνδυνος για την εμφάνιση ΑΥ αυξήθηκε σε συνδυασμό με το δείκτη ΑΗΙ, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν παρέμενε στατιστικά σημαντική έπειτα από προσαρμογή για το δείκτη BMI [51]. Επίσης, το 2011, οι Cano-Pumarega και συνεργάτες δημοσίευσαν δεδομένα από την “the Vitoria Sleep Cohort”, μια

διαχρονική μελέτη παρατήρησης που περιλάμβανε 1180 άτομα (30 – 70 ετών) τυχαία επιλεγμένα από το γενικό πληθυσμό, και επισήμαναν ότι ενώ ο κίνδυνος για υπέρταση αυξήθηκε σημαντικά σε συνάρτηση με υψηλότερους δείκτες αναπνευστικής διαταραχής (RDI, respiratory disturbance indices), οι λόγοι πιθανοτήτων (odds ratios) δεν ήταν πλέον σημαντικοί μετά από προσαρμογή για την ηλικία και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [52].

Τα ανωτέρω αντικρουόμενα συμπεράσματα μπορεί να σχετίζονται με τις διαφορές στο σχεδιασμό της κάθε μελέτης και στα χαρακτηριστικά των μελετώμενων πληθυσμών. Επίσης, δεν πρέπει να λησμονούμε ότι υπάρχουν πολλοί συγχυτικοί παράγοντες για την υπέρταση, οι οποίοι συνήθως συνυπάρχουν στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, όπως για παράδειγμα είναι η ηλικία και η παχυσαρκία. Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία στους ενήλικες, έως την ηλικία των 65 ετών όπου παρατηρείται ένα πλατό [20, 25]. Σε μια ανάλυση υποομάδων της “the Sleep Heart Health Study” στην οποία οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε ηλικιακές ομάδες, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ και ηλικία μικρότερη των 60 ετών ήταν πιθανότερο να επιδείξουν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ελάχιστου  $\text{SaO}_2$  και της εμφάνισης ΑΥ. Ουσιαστικά, η μελέτη αυτή ανέδειξε την ύπαρξη μιας σημαντικής σχέσης μεταξύ των αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης και του ΣΑΑΥ μόνο στους νεότερους ασθενείς [351]. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί εδώ και αρκετά έτη ότι η παχυσαρκία διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΑΑΥ. Εκτιμάται ότι το 60% έως 90% των ατόμων με ΣΑΑΥ είναι παχύσαρκοι (δείκτης BMI  $> 28 \text{ kg/m}^2$ ), καθώς και ότι ένας δείκτης BMI  $28 \text{ kg/m}^2$  έχει 93% ευαισθησία και 74% ειδικότητα για την ύπαρξη αποφρακτικών υπνικών απνοιών. Οι Peppard και συνεργάτες, επίσης, ανέφεραν ότι μια μεταβολή κατά 10%

στο σωματικό βάρος συσχετίστηκε με μια μεταβολή κατά 30% του δείκτη AHI [26]. Το ΣΑΑΥ και η παχυσαρκία φαίνεται να είναι άρρηκτα συνυφασμένα σε παθοφυσιολογικό επίπεδο [370], και η συνύπαρξή τους να προκαλεί αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή και μεταβολική συννοσηρότητα [371]. Πρόσφατα, έχει προταθεί ότι η υποξία του λιπώδους ιστού μπορεί να αποτελεί ένα έναυσμα της φλεγμονής στην παχυσαρκία, και όπως είναι γνωστό η φλεγμονή αποτελεί έναν ενδιάμεσο μηχανισμό στην καρδιο-μεταβολική δυσλειτουργία [352, 353].

Στην παρούσα μελέτη, για να εκτιμηθεί ο ρόλος της συννοσηρότητας, χρησιμοποιήθηκε ένας σταθμισμένος δείκτης, ο δείκτης συννοσηρότητας του Charlson (CCI, Charlson Comorbidity Index). Ο δείκτης CCI δημιουργήθηκε το 1987 με βάση τα στοιχεία της ετήσιας θνησιμότητας των νοσηλευόμενων ασθενών σε ένα νοσοκομείο της Νέας Υόρκης και, αρχικά, ελέγχθηκε σε μια σειρά ασθενών με καρκίνο του μαστού [372]. Ο δείκτης περιλαμβάνει δεκαεννέα ιατρικές παθήσεις, οι οποίες σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου βαθμολογούνται από το 1 έως το 6, με τη συνολική βαθμολογία να κυμαίνεται από το 0 έως το 37 (Πίνακας 10). Στη φάση της επικύρωσης του δείκτη, η ηλικία βρέθηκε να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο από συνυπάρχουσες παθήσεις. Για να συνυπολογιστεί η επίδραση της αυξανόμενης ηλικίας, εκτιμήθηκε ότι ένας βαθμός θα πρέπει να προστεθεί στη βαθμολογία του δείκτη CCI για κάθε δεκαετία πάνω από την ηλικία των 50 [344]. Επομένως, ο προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία δείκτης CCI παρέχει μια εκτιμώμενη δεκαετή επιβίωση σε συνάρτηση με τα υποκείμενα συνοδά νοσήματα. Στην τρέχουσα έρευνα ως “συννοσηρότητα” καθορίστηκε η συνύπαρξη μιας από τις παθήσεις που συμπεριλαμβάνονται και προσμετρούνται στη βαθμολογία του δείκτη CCI, βάσει του ατομικού ιστορικού των

ασθενών. Επιλέχθηκε, δηλαδή, για τον ορισμό της συννοσηρότητας ένας δείκτης σταθμισμένος και τυποποιημένος, ο οποίος αναφέρεται σε μια προκαθορισμένη ομάδα παθήσεων, λαμβάνει υπόψη τη σοβαρότητά τους στον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας και μπορεί να εφαρμοστεί σε διαφορετικούς μελετώμενους πληθυσμούς.

Επομένως, τα δεδομένα της παρούσας έρευνας ενισχύουν την υπάρχουσα γνώση ότι η υπέρταση και το ΣΑΑΥ μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας την ηλικία και την παχυσαρκία (σύμφωνα με το δείκτη BMI). Η μελέτη αυτή, επίσης, υποστηρίζει ότι οι δείκτες AHI και DI, καθώς και άλλες παράμετροι του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, οι οποίες περιλαμβάνονται στην πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου -δηλαδή ουσιαστικά οι εκφράσεις της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ- αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την εμφάνιση της υπέρτασης. Η ηλικία, ο δείκτης BMI, η συννοσηρότητα (ο δείκτης CCI), ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (Daytime SaO<sub>2</sub>) και οι δείκτες υποξίας κατά τη διάρκεια του ύπνου αναδείχτηκαν ως οι πιο ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση υπέρτασης. Εν τούτοις, ο δείκτης AHI συμμετείχε ασθενώς στο στατιστικό μοντέλο, το οποίο δημιουργήθηκε. Τα συγκεκριμένα δεδομένα επαναπροσδιορίζουν την προγνωστική αξία του δείκτη AHI για την εμφάνιση ΑΥ. Φαίνεται, δηλαδή, ότι ο δείκτης AHI διαδραματίζει ένα συνεργικό ρόλο μαζί με την ηλικία, την παχυσαρκία, την ημερήσια/νυκτερινή υποξία και διάφορες συννοσηρότητες στην ανάπτυξη της υπέρτασης.

Επιπρόσθετα, οι μηχανισμοί με τους οποίους εμφανίζεται η υπέρταση στους ασθενείς με ΣΑΑΥ παραμένουν μερικώς κατανοητοί. Στα άτομα με ΣΑΑΥ τα αναπνευστικά επεισόδια και οι διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης προκαλούν

διαλείπουσα υποξία, υποτροπιάζουσα υπερκαπνία, μικρο-αφυπνίσεις και κατακερματισμό της δομής του ύπνου, με επακόλουθες οξείες μεταβολές της ΑΥ και της καρδιακής συχνότητας. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης διαδραματίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων [164-166] και πιθανώς ενεργοποιούν ένα ευρύ φάσμα ενδιάμεσων μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [215, 217], η φλεγμονή [249, 288], το οξειδωτικό στρες [226, 227, 241], η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [280, 283, 303] και η μεταβολική απορρύθμιση συμπεριλαμβάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη [116, 312] και το διαταραγμένο μεταβολισμό των λιπιδίων [127, 316]. Πληθαίνουν, συνεχώς, οι ενδείξεις ότι η νυκτερινή υποξαιμία, ως επακόλουθο της χρόνιας υποτροπιάζουσας υποξίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, συνδέεται με την εμφάνιση ημερήσιας υποξίας. Αναλύοντας τα δεδομένα από τη “the Sleep Heart Health Study”, οι Sanders και συνεργάτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς αποφρακτική νόσο των αεραγωγών είχαν 20 φορές υψηλότερο λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) για νυχτερινό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με εκείνον των υγιών ατόμων, ακόμη και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος, τη φυλή, το κάπνισμα και το κορεσμό οξυγόνου κατά την αφύπνιση [354]. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς πνευμονολογική συννοσηρότητα είχαν χαμηλότερες τιμές της ημερήσιας μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $PaO_2$ ) από τις αναμενόμενες με βάση την ηλικία. Η αύξηση του ποσοστού του συνολικού χρόνου ύπνου με μειωμένο κορεσμό οξυγόνου ( $SaO_2$ ) συσχετίστηκε με μια ελάττωση της ημερήσιας  $PaO_2$  [355]. Επίσης, δεδομένα από την “European Sleep Apnea Database” (ESADA) ανέδειξαν, πρόσφατα, ότι τόσο ο δείκτης AHI όσο και ο DI ήταν

ανεξάρτητα συνδεδεμένοι με την εμφάνιση υπέρτασης, ακόμη και μετά από προσαρμογή για σχετικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Ωστόσο, στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης (multiple regression analysis), όπου συμπεριλήφθησαν στο μοντέλο μαζί ο δείκτης AHI και ο DI, ο δείκτης DI συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την ΑΥ, ενώ ο AHI όχι [53].

Τα στοιχεία της παρούσας μελέτης επισημαίνουν τον ουσιώδη ρόλο που διαδραματίζει η ημερήσια/νυκτερινή υποξία, ως επακόλουθο της χρόνιας διαλείπουσας υποξίας, στην ανάπτυξη ΑΥ στους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Ο ημερήσιος  $\text{SaO}_2$ , η μέση τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, η ελάχιστη τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων και η μέση τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά το στάδιο REM του ύπνου συμπεριλαμβάνονται στους πιο ακριβείς προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, ενώ οι δείκτες AHI και DI όχι. Φαίνεται, δηλαδή, ότι οι δείκτες AHI και DI αποτελούν σύνθετες μετρήσεις, οι οποίες αντικατοπτρίζουν το βαθμό της διαλείπουσας υποξίας, αλλά λόγω της πολυπλοκότητάς τους επιδέχονται εύκολα μεταβολές κατά την κλινική τους εκτίμηση και δεν αντανακλούν επακριβώς την ημερήσια/νυκτερινή υποξία. Επιπρόσθετα, ο ημερήσιος  $\text{SaO}_2$  και οι δείκτες υποξίας κατά τη διάρκεια του ύπνου θα πρέπει να αξιολογηθούν περαιτέρω ως πιθανοί δείκτες της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ. Η εκτίμηση του  $\text{SaO}_2$  με παλμικό οξύμετρο είναι μια διαδικασία σχετικά εύκολη και γρήγορη, με δυνατότητα επαναληψιμότητας και εφαρμογής στην κλινική πράξη, έτσι ώστε να διευκολυνθεί η κλινική εξέταση και η αξιολόγηση των ασθενών που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση για σύνδρομο υπνικών απνοιών και αντιμετώπιση. Επιπλέον, βάσει των υπάρχοντων δεδομένων εκτιμάται ότι η



μετάβαση από την χρόνια διαλείπουσα υποξία στην ημερήσια και νυκτερινή υποξία είναι πιθανό να αποτελεί ένα πρώιμο στοιχείο για την εμφάνιση ΑΥ στους ασθενείς με ΣΑΑΥ.

**Πίνακας 10.** Συμπεριλαμβανόμενες παθήσεις στο δείκτη CCI

<b>Πάθηση</b>	<b>Βαρύτητα</b>
Έμφραγμα μυοκαρδίου	1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	1
Περιφερική αγγειοπάθεια	1
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1
Άνοια	1
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	1
Νόσος συνδετικού ιστού	1
Έλκος πεπτικού	1
Ήπια ηπατοπάθεια	1
Σακχαρώδης διαβήτης	1
Ημπληγία	2
Μετρία ή σοβαρή νεφροπάθεια	2
Σακχαρώδης διαβήτης με βλάβη οργάνων	2
Μη μεταστατικός καρκίνος (τα τελευταία 5 έτη)	2
Λευχαιμία	2
Λέμφωμα, Πολλαπλό μυέλωμα	2
Μέτρια ή σοβαρή ηπατοπάθεια	3
Μεταστατικός καρκίνος	6
AIDS	6

*Βαρύτητα:* η βαθμολογία με την οποία προσμετρείται η κάθε μια πάθηση στη συνολική βαθμολογία του δείκτη CCI.

Τα δεδομένα προέρχονται από μια μεγάλη αναδρομική κοορτή ασθενών (1501 άτομα) με κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΑΑΥ. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη του ύπνου στο αντίστοιχο εργαστήριο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Γ.Π.Ν. Λάρισας. Επιπρόσθετα, η πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της διαχωριστικής ανάλυσης (Discriminant Function Analysis, DFA). Η στατιστική αυτή μέθοδος παράγει μια γραμμική συνάρτηση των συνεχών ανεξάρτητων μεταβλητών (προγνωστικών παραγόντων), η οποία κατανέμει καλύτερα τους ασθενείς σε δύο ή περισσότερες φυσικώς διαχωρισμένες ομάδες. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο DFA, ώστε να καθοριστούν με ποιές συνεχείς μεταβλητές διαχωρίζονται οι υπερτασικοί από τους νορμοτασικούς. Δηλαδή, συγκρίναμε δύο ομάδες ατόμων με βάση την ύπαρξη ή όχι της υπέρτασης, και όχι δυο ομάδες που προέκυψαν μετά από στατιστική ανάλυση.

Ένας πιθανός περιορισμός της μελέτης είναι η επιλογή του μελετώμενου πληθυσμού, ο οποίος δεν αντιπροσωπεύει το γενικό πληθυσμό. Μελετήθηκαν άτομα, τα οποία προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου για διερεύνηση πιθανού ΣΑΑΥ, καθώς παραπονέθηκαν για ροχαλητό ή/και ανήσυχο ύπνο με ή χωρίς αφυπνίσεις λόγω αισθήματος πνιγμονής και σημαντική ημερήσια υπνηλία. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν θα πρέπει να αποτελεί σημαντικό περιορισμό της έρευνας, δεδομένου ότι ο κύριος στόχος ήταν να εξεταστεί η σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της υπέρτασης. Επίσης, το γεγονός ότι η πλειονότητα του

μελετώμενου πληθυσμού ήταν άνδρες ίσως αποτελεί ένα bias της παρούσας μελέτης. Από την άλλη όμως, υπάρχουν πάρα πολλές έρευνες σχετικά με το ΣΑΑΥ, στις οποίες η πλειοψηφία των εξεταζόμενων ήταν άνδρες [50, 53, 280, 356]. Δεν πρέπει, ακόμη, να λησμονούμε ότι η επίπτωση του ΣΑΑΥ στους άνδρες είναι αυξημένη σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επιπρόσθετα, ως υπερτασικά άτομα θεωρήθηκαν εκείνα τα οποία ήταν ήδη διαγνωσμένα ως υπερτασικά και, επίσης, ελάμβαναν τουλάχιστον έναν αντιυπερτασικό φαρμακευτικό παράγοντα. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, που πραγματοποιήθηκαν στην Κλινική, δεν χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση ή μη της ΑΥ, καθώς αποτελούσαν μεμονωμένες μετρήσεις, οι οποίες δεν μπορούσαν να θεωρηθούν αξιόπιστες για τον ορισμό της υπέρτασης. Ακόμη, ας μην ξεχνάμε ότι οι μεμονωμένες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στην Κλινική πιθανώς να επηρεάζονται από την λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή ή να αυξάνονται παροδικά εξαιτίας του “φαινομένου της λευκής ποδιάς” [357, 358].

## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την υπάρχουσα άποψη ότι, δηλαδή, μεταξύ του ΣΑΑΥ και της αρτηριακής υπέρτασης υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση.

Πιο συγκεκριμένα, τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας έρευνας μπορούν να συνοψιστούν στα ακόλουθα:

- Η πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης (Linear Discriminant Function Analysis), ώστε να προκύψει μια γραμμική συνάρτηση των συνεχών ανεξάρτητων μεταβλητών (προγνωστικών παραγόντων), η οποία να κατανέμει καλύτερα τους ασθενείς σε δύο φυσικώς διαχωρισμένες ομάδες, στα άτομα με ΑΥ και σε αυτά χωρίς ΑΥ.
- Επιβεβαιώθηκε το γεγονός ότι αρκετοί γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΑΑΥ, μεταξύ των οποίων η ηλικία και η παχυσαρκία, αποτελούν και παράγοντες κινδύνου για την ΑΥ.
- Η παρούσα μελέτη ανέδειξε ότι η ηλικία, η παχυσαρκία (ο δείκτης BMI), η συννοσηρότητα (ο δείκτης CCI) και η ημερήσια/νυκτερινή υποξία είναι οι πιο ακριβείς προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση υπέρτασης.
- Οι δείκτες AHI και DI, ενώ αποτελούν μέτρο της βαρύτητας του ΣΑΑΥ και κατ'επέκταση της διαλείπουσας υποξίας, λόγω της πολυπλοκότητάς τους είναι ευμετάβλητοι και δεν αντανακλούν επακριβώς την ημερήσια/νυκτερινή υποξία, και κατά συνέπεια δεν συμπεριλαμβάνονται στους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για ΑΥ.

- Επισημαίνεται, ουσιαστικά, ο ρόλος που διαδραματίζει η ημερήσια/νυκτερινή υποξαιμία, ως επακόλουθο της χρόνιας διαλείπουσας υποξίας, στη σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ υπέρταση.
- Ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου ( $\text{SaO}_2$ ) και οι δείκτες της υποξίας κατά τη διάρκεια του ύπνου θα πρέπει να αξιολογηθούν περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες ως πιθανοί δείκτες της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός της μελέτης:** Τα τελευταία έτη, αυξάνονται συνεχώς τα δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) και της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Παρόλες, όμως, τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, ήταν δύσκολο να αποσαφηνιστεί η σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ των δυο διαταραχών. Η χρόνια διαλείπουσα υποξία εκτιμάται ότι διαδραματίζει έναν κεντρικό ρόλο στη σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ υπέρταση. Σχεδιάσαμε, επομένως, μια αναδρομική μελέτη στην οποία αναλύσαμε τα δεδομένα από 1501 άτομα, τα οποία προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για τη διερεύνηση πιθανού ΣΑΑΥ, ώστε να καθορίσουμε παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΑΥ σε ασθενείς με ΣΑΑΥ.

**Μέθοδοι:** Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανεξαρτήτων δειγμάτων t-test όσον αφορά στις συνεχείς μεταβλητές, καθώς και τη μέθοδο  $\chi^2$  του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της γραμμικής διαχωριστικής ανάλυσης.

**Αποτελέσματα:** Παρατηρήθηκαν αρκετές στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με ΑΥ και αυτών χωρίς ΑΥ όσον αφορά την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), το δείκτη συννοσηρότητας CCI, το σκορ της κλίμακας υπνηλίας

Erworth (ESS), τα σπειρομετρικά δεδομένα, τον ημερήσιο κορεσμό οξυγόνου του αρτηριακού αίματος ( $\text{SaO}_2$ ), τη μέση τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, την ελάχιστη τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, τη μέση τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά το στάδιο REM του ύπνου, το δείκτη αποκορεσμού (DI), το δείκτη AHI και τον αριθμό των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Θέτοντας το 0.3 (απόλυτη τιμή) ως ένα όριο για την ερμηνεία των συντελεστών δομής (discriminant loadings) της συνάρτησης, η ηλικία, ο δείκτης BMI, ο δείκτης CCI, ο ημερήσιος κορεσμός οξυγόνου του αρτηριακού αίματος, η μέση τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, η ελάχιστη τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων και η μέση τιμή του  $\text{SaO}_2$  κατά το στάδιο REM του ύπνου αναδείχθηκαν ως οι πιο ακριβείς προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΑΥ. Αντιθέτως, οι δείκτες DI και AHI φάνηκε ότι δεν συμπεριλαμβάνονται στους κύριους προγνωστικούς παράγοντες της υπέρτασης. Με τη μέθοδο Wilks' lambda εκτιμήθηκε ότι η προκύπτουσα συνάρτηση ήταν στατιστικά σημαντική (Wilks' lambda=0.771,  $\chi^2=289.070$ ,  $p<0.0001$ ).

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι η ημερήσια και η νυκτερινή υποξία, ως επακόλουθα της χρόνιας διαλείπουσας υποξίας, διαδραματίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ υπέρταση και θα πρέπει να αξιολογηθούν περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες ως πιθανοί δείκτες της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ.

## ***ABSTRACT***

**Study Objectives:** A growing body of evidence links Obstructive Sleep Apnea (OSA) to hypertension. However, it had been difficult to clarify the cause-effect relationship between the two disorders. The chronic intermittent hypoxia is estimated that plays a pivotal role in OSA-related hypertension. We performed a retrospective cohort study using the University Hospital of Larissa Sleep Apnea Database (1501 individuals) to determine predictors of in-laboratory diagnosed OSA patients for development of hypertension.

**Methods:** Differences in continuous variables were assessed via independent samples T-Test, whereas discrete variables were compared by Pearson's Chi-Square Test. Multivariate analysis was performed via discriminant function analysis.

**Results:** There were significant differences between hypertensive and normotensive subjects in age, Body Mass Index (BMI), Charlson Comorbidity Index (CCI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), spirometric data, daytime mean oxygen saturation (daytime SaO<sub>2</sub>), mean oxygen saturation during respiratory events (mean SaO<sub>2</sub>), minimum oxygen saturation during sleep (minimum SaO<sub>2</sub>), mean saturation during REM (REM mean SaO<sub>2</sub>), Desaturation Index (DI), Apnea-Hypopnea Index (AHI) and Arousal Index (AI). By setting a cutoff of 0.3 (absolute value) for the discriminant function loadings, age, BMI, CCI, daytime SaO<sub>2</sub>, mean SaO<sub>2</sub>, minimum SaO<sub>2</sub> and REM mean SaO<sub>2</sub> were, whereas AHI and DI were not, deemed as the most accurate predictors of



hypertension. The single derived discriminant function was statistically significant (Wilks' Lamda=0.771,  $\chi^2=289.070$ ,  $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** Daytime and nocturnal hypoxia as consequences of chronic intermittent hypoxia play a central role in OSA-related hypertension and should be further evaluated as possible severity markers in OSA.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Kryger M, Roth T, Dement WC: Principles and Practice of Sleep Medicine, third edition. Philadelphia, Saunders, 2000.
2. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. NIH Publication No. 204. Washington, U.S. Government Printing Office, 1968.
3. American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:173–184.
4. Marthur R, Douglas NJ. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep* 1995;18:330–333.
5. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, et al. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 1998;21:351–357.
6. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA. Cardiac physiology: central and autonomic regulation; in Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): Principles and Practice of Sleep Medicine, ed 3. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 179–191.
7. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328: 303–307.
8. Krieger J, Maglasiu N, Sforza E, Kurtz D. Breathing during sleep in normal middle-aged subjects. *Sleep* 1990;13:143–154.
9. Bunde A, Havlin S, Kantelhardt JW, Penzel T, Peter JH, Voigt K. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Phys Rev Lett* 2000;85:3736–3739.

10. Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (eds). Sleep Apnea. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006, vol 35, pp 13–20.
11. Smith C. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev* 2001;5:491–506.
12. Straub NC. Respiratory System; in Berne RM, Levy MN (eds): Principles of Physiology, second edition, St. Louis, Mosby-Year Book, Inc, 1996.
13. Pillar G, Malhotra A, Fogel RB, Beauregard J, Slamowitz DI, Shea SA, White DP. Upper airway muscle responsiveness to rising PCO<sub>2</sub> during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2000;89:1275–1282.
14. Kimoff J, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:250–255.
15. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J Appl Physiol* 1991;70:2574–2581.
16. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983;54:773–777.
17. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
18. Park JG, K Ramar, EJ Olson. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011;86:549-54:quiz 554-5.

19. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965;18:140-159.
20. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
21. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
22. Jennum P, Sjørl A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnea in a Danish population, age 30-60. *J Sleep Res* 1992;1:240-244.
23. Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003;22:161-172.
24. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
25. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM: Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
26. Peppard P.E. et al., Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
27. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.

28. Alkhasna A, Bhat A, Ladesich J, Barthel B, Bohnam AJ. Severity of obstructive sleep apnea between black and white patients. *Hosp Pract (Minneap)* 2011;39:82-6.
29. Yamagishi K, Ohira T, Nakano H, Bielinski SJ, Sakurai S, Imano H, et al. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. *Eur Respir J* 2010;36:379-84.
30. Ralls FM, Grigg-Damberger M. Roles of gender, age, race/ ethnicity, and residential socioeconomic in obstructive sleep apnea syndromes. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:568-73.
31. Horner RL. Pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea. *JCRP* 2008;28:289-298.
32. Horner RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:827-853.
33. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:7-15.
34. Pae EK, Wu J, Nguyen D, Monti R, Harper RM. Geniohyoid muscle properties and myosin heavy chain composition are altered after short-term intermittent hypoxic exposure. *J Appl Physiol* 2005;98:889–894.
35. Bradford A, McGuire M, O'Halloran KD. Does episodic hypoxia affect upper airway dilator muscle function? Implications for the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;147:223–234.
36. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal

- resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(12):1378-83.
37. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1225-32.
38. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1135-9.
39. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-5.
40. Guilleminault C, A Tilkian, WC Dement. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-84.
41. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC 3rd, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984;2:1005-8.
42. Stradling J, RJ Davies. Sleep apnea and hypertension--what a mess! *Sleep* 1997;20:789-93.
43. Young T, PE Peppard, DJ Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
44. Konecny T, T Kara, VK Somers. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014;63:203-9.
45. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ:National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention,

- Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
46. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21: 1010–1053.
  47. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21(2):241-7.
  48. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58(5):811-7
  49. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
  50. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
  51. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Samet J, Shahar E. Prospective study of sleep-disordered

- breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-64
52. Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R, Martínez-Null C, de Miguel J, Egea C, Cancelo L, Alvarez A, Fernández-Bolaños M, Barbé F. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1299-304.
  53. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, Grote L, Hedner J, on behalf of the European Sleep Apnoea Database study collaborators. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014;44:931-41.
  54. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 81–86.
  55. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28: 596–602.
  56. Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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: 19–25.
  57. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O' Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352-360.



58. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003;124:936-41.
59. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004;27:129-33.
60. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary CT angiography study. *Eur Respir J* 2013;42:1263-70.
61. Javaheri S. Heart failure. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, P.1208-17.
62. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
63. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
64. Banno K, Shiomi T, Sasanabe R, Otake K, Hasegawa R, Maekawa M, et al. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy. *Circ J* 2004;68:338-42.
65. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive

- sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-31.
66. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart* 2009;95: 819–824.
67. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
68. Shepard Jr JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335-40.
69. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011;32: 61–74.
70. Bitter T, Langer C, Vogt J, et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106: 164–170.
71. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 910–916.
72. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with

- obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010;144:257–259.
73. Maeno KI, Kasai T, Kasagi S, Kawana F, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Narui K. Relationship between atrial conduction delay and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels* 2013;28:639–45.
  74. Lim HE, Kim YH, Kim SH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on the atrial electromechanical activation time. *Circ J* 2009;73:249–255.
  75. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:321–327.
  76. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589–2594.
  77. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012;110:369–372.
  78. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269–277.
  79. Artz M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447–1451.
  80. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317–2321.

81. Valham F, Mooc T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.
82. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003;26:293-297.
83. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252-259.
84. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Calberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008;168:297-301.
85. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Cox M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-1078.
86. Punjabi Nm, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:c1000132.
87. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
88. Marin JM, Carizzo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.

89. Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18:43-52.
90. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23(Suppl.4):S102-8.
91. Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ, Vela-Bueno A, Ruch LG, Mayers SD. Severe obstructive sleep apnea-II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chronic Dis* 1985;38:427-34.
92. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J* 2004;24:980-6.
93. Bedard MA, Montolaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100:367-370.
94. Briones B, Adams N, Strauss M, Rosenberg C, Whalen C, Carskadon M, et al. Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep* 1996;19:583-8.
95. Formas C, Ballester E, Arteta E, Ricou C, Diaz A, Fernandez A, et al. Measurement of general health status in obstructive sleep apnea hypopnea patients. *Sleep* 1995;18:876-9.
96. Veale D, Poussin G, Benes F, Pepin JL, Levy P. Indefication of quality of life concerns of patients with obstructive sleep apnoea at the time of initiation of continuous positive airway pressure: a discourse analysis. *Qual Life Res* 2002;11:389-99.

97. Engleman HM, Hirst WS, Douglas NJ. Under reporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res* 1997;6:272-75.
98. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
99. George CF, Smiley A. Sleep apnea and automobile crashes. *Sleep* 1999;22:790-795.
100. Ulfberg J, Carter N, Gislason T, Janson C. Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:237-242.
101. Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2031-35.
102. Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Adverse health effects among women living with heavy snorers. *Health Care Women Int* 2000;21:81-90.
103. Cartwright RD, Knight S. Silent partners: the wives of sleep apneic patients. *Sleep* 1987;10:244-8.
104. Reynolds 3<sup>rd</sup> CF, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry* 1984;45:287-90.
105. Millman RP, Fogel BS, McNamara ME, Carlisle CC. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry* 1989;50:348-51.

106. Aikens JE, Caruana-Montaldo B, Vanable PA, Tadimeti L, Mendelson WB. MMPI correlates of sleep and respiratory disturbance in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:362-9.
107. Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002;121:164-72.
108. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Gender differences in clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:309-24.
109. Philips BA, Berry DT, Lipke-Molby TC. Sleep-disordered breathing in healthy, aged persons. Fifth and final year follow-up. *Chest* 1996;110:654-8.
110. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest* 1998;114:697-703.
111. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
112. Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, et al. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* 2004;27:2464–2469.
113. Bjorkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L, et al. Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg. *Diabetes Care* 2005;28:2739–2744.

114. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–1595.
115. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008;31:1054–1060.
116. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521–530.
117. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals. *Diabetes Care* 2008;31:1001–1006.
118. Drager LF, Li J, Reinke C, et al. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. *Obesity* 2011;19:2167–2174.
119. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003;552:253–264.
120. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720–727.
121. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969–974.
122. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012;67:1081–1089.



123. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277–2286.
124. Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, et al. Long-term improvement of insulin sensitivity during cpap therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit* 2008;14:CR117–CR121.
125. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50–59.
126. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2007;25:141–146.
127. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007;102:557–563.
128. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59: 777–782.
129. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
130. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.

131. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
132. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
133. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29:381-401.
134. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29:375-80.
135. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2008;31:141-7.
136. Al-Barrak M, Shepertycky MR, Kryger MH. Morbidity and mortality in obstructive sleep apnea syndrome. 2.Effect of treatment on neuropsychiatric morbidity and quality of life. *Sleep Biol Rhythms* 2003;1:65-74.
137. Engleman HM, Cheshire KE, Deary IL, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway

- pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1993;48:911-4.
138. Shepertycky MR, Al-Barrak M, Kryger MH. Morbidity and mortality in obstructive sleep apnea syndrome. 1.Effect of treatment on cardiovascular morbidity. *Sleep Biol Rhythms* 2003;1:15-28.
  139. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
  140. Campos-Rondriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-33.
  141. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:1031-5.
  142. Pevernagie DA, Stanson AW, Sheedy PF 2nd, Daniels BK, Shepard JW Jr. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:179-85.
  143. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006;29:244-62.
  144. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006;29:240-3.
  145. Li KK. Surgical therapy for adult obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2005;9:201-9.

146. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19:156-77.
147. Littner M, Kushida CA, Hartse K, et al. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty: an update for 2000. *Sleep* 2001;24:603-19.
148. SAGES Guidelines Committee. Guidelines for clinical application of laparoscopic bariatric surgery: Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons: 2008.
149. Scheuller M, Weider D. Bariatric surgery for treatment of sleep apnea syndrome in 15 morbidly obese patients: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:299-302.
150. Rasheid S, Banasiak M, Gallagher SF, Lipska A, Kaba S, Ventimiglia D, et al. Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity. *Obes Surg* 2003;13:58-61.
151. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
152. Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006;29:1036-44.

153. Berry RB, Light RW. Effect of hyperoxia on the arousal response to airway occlusion during sleep in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:330-4.
154. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570–583.
155. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159- 2219.
156. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719–1742.
157. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012;98:254–261.
158. Dela Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:171–174.
159. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
160. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011;57:1076–1080.

161. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633–646.
162. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963–975.
163. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, Weiss IW. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990;69:2143-2148.
164. Levy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* 2013;22:333-52.
165. McNicholas WT, MR Bonsignore and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78.
166. Somers VK, White DP, Amin R, 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. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.

167. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82–93.
168. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995;79:455-460.
169. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;119:1827–1835.
170. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:231–238.
171. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-1591.
172. Usui K, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Ryan CM, Bradley TD. Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1170–1175.
173. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, Vrints C. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1433–1439.
174. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, Suzuki S. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left

- ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2317–2322.
175. Franz MR, Cima R, Wang D, Profitt D, Kurz R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretchactivated arrhythmias. *Circulation* 1992;86:968–978.
  176. Magder SA, Lichtenstein S, Adelman AG. Effect of negative pleural pressure on left ventricular hemodynamics. *Am J Cardiol* 1983;52:588–593.
  177. Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagales T, Evangelista A. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1528–1531.
  178. Phillipson EA, Bowes G. Control of breathing during sleep. In: Cherniack NS, and Widdicombe JG, editors. Handbook of physiology: Vol.2, Control of breathing. Bethesda. MD: Williams & Wilkins; 1986. P.649-689.
  179. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1995;79:151-162.
  180. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80:773-781.
  181. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Bradley TD. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:808-813.



182. Guyenet PG. Lower brainstem mechanisms of respiratory integration. In: Bradley TD, Floras JS, editors. Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease. New York: Marcel Dekker: 2000. p.61-98.
183. Lorenzi-Filho G, Dajani R, Leung RS, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1147-1154.
184. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904.
185. Ekstedt M, Akerstedt T, Soderstrom M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom Med* 2004;66:925-31.
186. Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* 1991;71:1112-8.
187. Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 1985;8:11-9.
188. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
189. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
190. Yu Y, Lu BS, Wang B, et al. Short sleep duration and adiposity in Chinese adolescents. *Sleep* 2007;30:1688-97.

191. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-19.
192. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678-83.
193. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119-26.
194. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2101–2106.
195. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:376–381.
196. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988;6:S529–S531.
197. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(12):2147-65.
198. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993;74:2969–2975.

199. Daly MdB, Scott MJ. The cardiovascular responses to stimulation of the carotid chemoreceptors in the dog. *J Physiol* 1963;165:179–197.
200. Sato F, Nishimura M, Shinano H, Saito H, Miyamoto K, Kawakami Y. Heart rate during obstructive sleep apnea depends on individual hypoxic chemosensitivity of the carotid body. *Circulation* 1997;96:274–281.
201. Bonsignore MR, Romano S, Marrone O, Chiodi M, Bonsignore G. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. *Sleep* 1997;20:1167–1174.
202. Kato H, Menon AS, Slutsky AS. Mechanisms mediating the heart rate response to hypoxemia. *Circulation* 1988;77:407–414.
203. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982;69:1286–1292.
204. Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:822–830.
205. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10: 35–44.
206. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18: 377–381.
207. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur Respir J* 2002;19: 511–517.

208. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, et al. Reduction in sympathetic activity after long-term cpap treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995;8: 222–229.
209. Ziegler MG, Mills PJ, Loredó JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001;120: 887–893.
210. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103: 1763–1768.
211. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100: 2332–2335.
212. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99: 106–109.
213. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992;19: 555–561.
214. Bao G, Metreveli N, Li R, et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: Role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997;83: 95–101.
215. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999;34: 309–314.

216. Fletcher EC, Lesske J, Culman J, et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992;20:612–619.
217. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011;37:119–128.
218. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;99:1183–1189.
219. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia—influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997;15:1593–1603.
220. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;97:943–945.
221. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490–1496.
222. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000;18:1257–1262.
223. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep

- in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:279–286.
224. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2007;30:669–676.
  225. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677– 685.
  226. 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;7:105-10.
  227. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulisanis K, Kouretas D, Zakynthinos E. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2013;17:549-55
  228. 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.
  229. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27(1):123- 8.
  230. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-70

231. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulialis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4(3):225-8.
232. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Vila M, Perez G, Pierola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006;27(4):756-60.
233. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *European heart journal* 2005;26(22):2435-9.
234. 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.
235. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162-7.
236. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003;124:1386-92.
237. Jordan W, Cohrs S, Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G, et al. Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2006;113(2):239-54.

238. Jurado-Gamez B, Fernandez-Marin MC, Gomez-Chaparro JL, Munoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37(4):873-9.
239. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127(5):1674-9.
240. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:644-7.
241. Vavougios G, Pastaka C, Tsilioni I, Natsios G, Seitanidis G, Florou E, Gourgoulanis KI. The DJ-1 protein as a candidate biomarker in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2014;18(4):897-900.
242. El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, Grant BJ, Berbary E, Miller N. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2006;27(5):997- 1002.
243. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):897-901.
244. Buchner NJ, Quack I, Woznowski M, Stahle C, Wenzel U, Rump LC. Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration* 2011;82(5):409-17.
245. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.



246. Hucking K, Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, Bergman RN. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *J Clin Invest* 2003;111:257-64.
247. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994;35:177-93.
248. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem* 2007;282:35279-92.
249. 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.
250. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(2):591-6.
251. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006;10(4):189-93.
252. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006;10(1):43-50.
253. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010;121(8):1014-21.

254. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(5):544-54.
255. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126(5):1473-9.
256. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(5):625-30.
257. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res* 2003;12(4):305-11.
258. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28(2):87-91.
259. Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, et al. The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. *Lung* 2014;192(2):289-95.
260. Kataoka T, Enomoto F, Kim R, Yokoi H, Fujimori M, Sakai Y, et al. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2004;204(4):267-72.

261. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313-6.
262. Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, et al. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1725-31.
263. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107(8):1129-34.
264. Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res* 2006;37(4):552- 5.
265. Ursavas A, Karadag M, Rodoplu E, Yilmaztepe A, Oral HB, Gozu RO. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007;74(5):525- 32.
266. Jurado-Gamez B, Bujalance Cabrera C, Caballero Ballesteros L, Marin Hinojosa C, Munoz Cabrera L, Perez-Jimenez F, et al. Association of cellular adhesion molecules and oxidative stress with endothelial function in obstructive sleep apnea. *Intern Med* 2012;51(4):363-8.
267. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Miyasaka M, Ohi M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000;109(7):562-7.

268. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL- 8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94(1):179-84.
269. Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, Guillaume M, Cauchie P, Brohee D, et al. Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respiration* 2006;73(2):243-6.
270. Yao M, Tachibana N, Okura M, Ikeda A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. The relationship between sleep-disordered breathing and high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men. *Sleep* 2006;29(5):661-5.
271. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax* 2010;65(6):523-7.
272. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit* 2012;18(12):CR747-51.
273. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64(1):67-73.
274. Barcelo A, Barbe F, Llompарт E, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med* 2004;117:118-21.

275. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respiration* 2004;71:24-9.
276. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008;9:149-56.
277. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
278. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33(6):1467-84.
279. Totoson P, Fhayli W, Faury G, Korichneva I, Cachot S, Baldazza M, Ribuot C, Pepin JL, Levy P, Joyeux-Faure M. Atorvastatin protects against deleterious cardiovascular consequences induced by chronic intermittent hypoxia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013;238:223–232.
280. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407–3412.
281. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613–618.
282. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea

- (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol* 2006;253:746–752.
283. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:354–360.
284. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348–353.
285. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1192–1199.
286. Reichmuth KJ, Dopp JM, Barcz SR, et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1143–1150.
287. Jun J, Reinke C, Bedja D, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010;209:381–386.
288. Arnaud C, Poulain L, Levy P, et al. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis* 2011;219:425–431.
289. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:227–235.

290. Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, et al. The inflammatory pre-atherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by rantes/ccl5 inhibition. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:724–731.
291. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gammadelta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:242–249.
292. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2166-71.
293. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003;21(1):57-63.
294. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, Sen CK, Roy S, Flavahan NA, et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(12):1540-5.
295. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120(3):900-8.
296. Monneret D, Tamsier R, Ducros V, Garrel C, Levy P, Baguet JP, et al. The impact of obstructive sleep apnea on homocysteine and carotid remodeling in metabolic syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;180(2-3):298-304.

297. Wang L, Li J, Xie Y, Zhang XG. Association between serum homocysteine and oxidative stress in elderly patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Biomed Environ Sci* 2010;23(1):42-7.
298. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102(21):2607-10.
299. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61(6):491-5.
300. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2010;79(5):363-9.
301. Butt M, Khair OA, Dwivedi G, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:417– 424.
302. Mannarino E, Pirro M. Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis. *Angiology* 2008;59:69S–72S.
303. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:909–20.



304. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124(5):1956-67.
305. von Kanel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733–739.
306. Shamsuzzaman AS, Somers VK. Fibrinogen, stroke, and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2018-20.
307. Barcelo A, Pierola J, de la Pena M, Frontera G, Yanez A, Alonso-Fernandez A, Ayllon O, Agusti AG. Impaired circadian variation of platelet activity in patients with sleep apnea. *Sleep Breath* 2012;16:355–360.
308. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972–1976.
309. von Kanel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006;10:139–146.
310. Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, Redline S. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: crosssectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:826–833.

311. Zamarron C, Ricoy J, Riveiro A, Gude F. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. *Lung* 2008;186(3):151-6.
312. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes care* 2012;35:1902–1906.
313. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92:67–78.
314. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735–741.
315. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252–259.
316. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):843-51.
317. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008;134(4):686-92.
318. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:50–55.

319. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens* 2012;26(5):281-7.
320. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453–459.
321. Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:189–195.
322. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24:532–537.
323. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, Oparil S, Calhoun DA. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest* 2013;143:978–983.
324. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012;126(12):1495-510.
325. Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, Bradley TD. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1970 –1974.
326. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients

- with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559 – 565.
327. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2013;61:240–245.
  328. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;175:390–393.
  329. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;184:1062–1066.
  330. Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest* 2011;140:991–997.
  331. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716–1722.
  332. Albuquerque FN, Calvin AD, Sert Kuniyoshi FH, Konecny T, Lopez-Jimenez F, Pressman GS, Kara T, Friedman P, Ammash N, Somers VK, Caples SM. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2012;141:967–973.

333. Arzt M, Young T, Peppard PE, Finn L, Ryan CM, Bayley M, Bradley TD. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:e129–e134.
334. Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, Ploch T, Hedner J, Peter JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens* 2000;13:1280–1287.
335. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718–26.
336. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
337. Bottini P, Taranto-Montemurro L, Novali M, Bettinzoli M, Roca E, Andreoli C, et al. Effects of CPAP on systemic hypertension in OSAH: a monocentric, observational, cohort study. *Respir Med* 2012;106:1329–34.
338. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, Tracy RP, Rueschman M, Blumenthal RS, Lewis EF, Bhatt DL, Redline S. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(24):2276-85.
339. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Redline S, Mehra R. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med* 2014;10(8):835-843.
340. Phillips B, Shafazand S. CPAP and hypertension in nonsleepy patients. *J Clin Sleep Med* 2013;9:181–2.

341. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013;31:352–60.
342. Andren A, Sjoquist M, Tegelberg A. Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance: a three-year follow-up. *J Oral Rehabil* 2009;36:719–725.
343. Lam B, Sam K, Lam JC, Lai AY, Lam CL, Ip MS. The efficacy of oral appliances in the treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011;15:195–201.
344. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004;4:94.
345. Burns RB, Burns RA (eds). *Business Research Methods and Statistics Using SPSS*. London: SAGE Publications Ltd, 2009. Additional advanced chapters on Companion Websites: Chapter 25- Discriminant analysis: 589-607.  
  
<http://www.uk.sagepub.com/burns/website%20material/Chapter%2025%20-%20Discriminant%20Analysis.pdf>. Accessed June 5, 2015.
346. Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Tzonou A. Logistic regression and linear discriminant analyses in evaluating factors associated with asthma prevalence among 10- to 12-years-old children: divergence and similarity of the two statistical methods. *Int J Pediatr* 2009;2009:952042.
347. Louw N, Steel SJ. Input Variable Selection in Kernel Fisher Discriminant Analysis. In: Spiliopoulou M, Kruse R, Borgelt C, Nuruberger A, Gaul W,

- eds. From Data and Information Analysis to Knowledge Engineering. Heidelberg: Springer, 2006:126–133.
348. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda3672.htm>. Accessed June 5, 2015.
  349. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singapore Med J* 2003;44:614–619.
  350. Field A. Multivariate Analysis of Variance (MANOVA). In: Carmichael M, ed. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*, 4th edn. London: SAGE Publications Ltd, 2013:623–664.
  351. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614–621.
  352. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939–949.
  353. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008;100:227–235.
  354. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al; for The Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7–14.

355. Fanfulla F, Grassi M, Taurino AE, et al. The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2008;31:249–255.
356. Jafari B, Mohsenin V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea – is it due to intermittent hypoxia? *J Cardiovasc Dis Res* 2013;4:87–91.
357. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505–1526.
358. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why is out-of-office blood pressure measurement needed? Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Hypertension* 2009;54:181–187.
359. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685–689.
360. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D’Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829–1836.



361. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289–2295.
362. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479–482.
363. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746–1752.
364. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD001106.
365. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185:67–72.
366. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417–423.
367. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers E. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757–764.

368. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Pena M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Mari'n JM, Garcia-Rio F, de Atauri JD, et al.; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718–726.
369. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Teran-Santos J, Aguirregomoscorta JI, Gonzalez M, Lloberes P, Masa JF, De La Pena M, et al.; Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5991.
370. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY and Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:569-576.
371. Gami AS, Caples SM and Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:869-894.
372. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-383.