



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Ζακυνθινός

Διδακτορική Διατριβή

**<<ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ>>**

υπό

ΜΕΛΠΟΜΕΝΗΣ Γ. ΝΤΑΛΑΠΑΣΧΑ

Καρδιολόγου

Λάρισα, 2021

0



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Ζακυνθινός

Διδακτορική Διατριβή

**<<ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ>>**

υπό

ΜΕΛΠΟΜΕΝΗΣ Γ. ΝΤΑΛΛΑΠΑΣΧΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2021

©2021 Μελπομένη Νταλαπάσχα

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

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επαμεινώνδας Ζακυνθινός	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης	Καθηγητής Πνευμονολογίας
Δημοσθένης Μακρής	Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Επαμεινώνδας Ζακυνθινός	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
-------------------------	-------------------------------

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επαμεινώνδας Ζακυνθινός	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης	Καθηγητής Πνευμονολογίας
Δημοσθένης Μακρής	Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Φίλιππος Τρυποσκιάδης	Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιωάννης Σκουλαρίγκης	Καθηγητής Καρδιολογίας
Γρηγόριος Γιαμούζης	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιωάννης Πανταζόπουλος	Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής

Στο σύζυγο και στον γιο μου

Στους γονείς μου

Στην αδερφή μου και την

ανηψιά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Επαμεινώνδα Ζακυνθινό για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου με την ανάθεση του θέματος της παρούσης διατριβής. Με την εμπειρία και τις γνώσεις του στήριξε κάθε βήμα αυτής της προσπάθειάς μου. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για τον πολύτιμο προσωπικό χρόνο που αφιέρωσε κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της έρευνας καθώς και για τη θερμή του στήριξη τόσο κατά τη συγγραφή των άρθρων όσο και της διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη και τον αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημοσθένη Μακρή για την συμπαράστασή τους και την ουσιαστική συμμετοχή τους στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη και χωρίς την βοήθειά τους δεν θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωσή της καθώς και όλους εκείνους που συνέβαλαν στην πραγματοποίησή της και που χωρίς την συνεργασία και υποστήριξη δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στους Καθηγητές κ.κ Φίλιππο Τρυποσκιάδη και Ιωάννη Σκουλαρίγκη και τους επίκουρους καθηγητές κ.κ. Γρηγόριο Γιαμούζη και Ιωάννη Πανταζόπουλο για την συμβολή τους στην ολοκλήρωση της διατριβής μου ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υπομονή και την υποστήριξη που μου παρείχε όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο Μελπομένη Νταλαπάσχα
Διεύθυνση Παναγούλη 88, Λάρισα, Τ.Κ. 41222
E-Mail m_ntala@yahoo.com
Ημερ. Γέννησης 04 Οκτωβρίου 1980
Οικ. Κατάσταση Παντρεμένη με τον Άγγελο Μόκα - Ένα τέκνο τον Σωτήρη

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2021 Διδακτορική διατριβή, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Θέμα διατριβής << Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και βιοχημικοί δείκτες σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας >>
2004 Απόφοιτος Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
1998 Απόφοιτος Λυκείου Πυργετού

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2018-σήμερα Διευθύντρια Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής Ιασώ Θεσσαλίας
2014-2018 Επιστημονικός συνεργάτης Καρδιολογικού Τμήματος Ιασώ Θεσσαλίας
2010-2013 Ειδικευόμενη, Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα
2009-2009 Ειδικευόμενη, Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Έδεσσας
2008-2009 Ειδικευόμενη, Παθολογική Κλινική, Γ. Ν. Έδεσσας
2005-2006 Υπηρεσία υπαίθρου. Π.Ι. Στομίου, Κ.Υ. Γόννων, Γ.Ν. Λάρισα

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2012 Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη Phaeton
2011 Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη Ran Cad
2010 Κλινικός ερευνητής στην κλινική μελέτη Epicor

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

Αγγλική γλώσσα Certificate of Proficiency In English (University of Michigan, University of Cambridge)

Γνώστης εξειδικευμένης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (πιστοποιητικό ALS)

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2000-2001 ΒΡΑΒΕΙΟ ΑΠΟ Ι.Κ.Υ.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2006-2008 Διδασκαλία ΙΕΚ Λάρισας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- 2013** **Oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome.**
Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K,
Gourgoulisanis K, Kouretas D, Zakyntinos E. Sleep Breath. 2013
- 2013** **The association between oxidative stress and obstructive sleep apnea syndrome.**
Makris D, Ntalapascha M, Zakyntinos E. Sleep Breath. 2013 May.
- 2010** **Cardiac systolic function in Greek children with obstructive sleep-Disordered breathing.**
Kaditis AG, Alexopoulos EI, Dalapascha M, Papageorgiou K, Kostadima E, Kaditis DG, Gourgoulisanis K, Zakyntinos E. Sleep Med. 2010
- 2005** **Mental health problem of Army personnel seen in medical outpatient clinics In Greece.**
Argyropoulos IT, Samakouri MA, Balascas DK, Dalapascha M, Pallas DP, Livaditis MD. Int J Psychiatry Med. 2005

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2021 3^η Επιστημονική υνάντηση <<Σύγχρονες προσεγγίσεις κλινικής καρδιολογίας>>
- Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Τι νεότερο υπάρχει;

- 2007 17^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, Αθήνα
- Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με σύνδρομο απνοιών στον ύπνο
- 2003 9^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
- Η ψυχοπροστατευτική σημασία του υποστηρικτικού περιβάλλοντος στους φοιτητές.
 - Νεότερα δεδομένα Για τα Drug eluting stents
- 2000 6^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας-
- Η ψυχοπροστατευτική σημασία του υποστηρικτικού περιβάλλοντος στους φοιτητές.
 - Νεότερα δεδομένα Για τα Drug eluting stents.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

<u>I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	12
ABSTRACT	14
Κατάλογος Πινάκων	16
Κατάλογος Εικόνων	17
Κατάλογος Σχημάτων	18
Κατάλογος Γραφημάτων	18
<u>II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
- Εισαγωγή.....	20
- Ιστορική αναδρομή.....	20
- Άπνοια.....	23
- Σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο.....	24
- Αποφρακτική υπνική άπνοια.....	25
- Αναπνοή Cheyne-Stokes.....	28
- Υπόπνοια.....	29
- Πρωτοπαθές ροχαλητό.....	30
- Υποσυνείδητη αφύπνιση.....	31
- Αφύπνιση σχετιζόμενη με την αναπνευστική προσπάθεια.....	32
- Ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων.....	33
- Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.....	34
- Δείκτες.....	35
- Επιδημιολογία.....	37
- Παθογένεια-Παθοφυσιολογία.....	39
- Συμπεριφορά του καρδιαγγειακού συστήματος σε ασθενείς με OSA.....	45

- Επιπλοκές των ασθενών με OSA.....	48
- Κλινική εικόνα.....	52
- Διαστολική δυσλειτουργία.....	54
- Διάγνωση.....	64
- Θεραπεία.....	66
- Πορεία-Πρόγνωση.....	76

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Σκοπός.....	78
- Μεθολογία.....	78
- Πνευμονική λειτουργική δοκιμή.....	80
- Πολυπνογραφία.....	80
- Οξειδωτικό στρες.....	81
- Στατιστική.....	82
- Ηχοκαρδιογραφία.....	82
- Αποτελέσματα.....	87
- Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	108

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....114

**<<ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ>>**

ΜΕΛΠΟΜΕΝΗ ΝΤΑΛΛΑΠΑΣΧΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Δρ Επαμεινώνδας Ζακυνθινός, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - **(Επιβλέπων)**
2. Δρ Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Δρ Δημοσθένης Μακρής, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου (obstructive sleep apnea syndrome-OSAS) είναι μια πολύ κοινή διαταραχή ύπνου. Η σοβαρότητά της χαρακτηρίζεται κυρίως από τα συνολικά επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου. Συνήθως συνυπάρχει με καρδιολογικά προβλήματα.

Σκοπός: Να μελετηθεί η επίδραση σοβαρής OSA στη συνολική λειτουργία της καρδιάς (και ιδίως στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας), καθώς και η επίδρασή της στο οξειδωτικό στρες. Τα δείγματα που συγκεντρώθηκαν ήταν ομάδα ασθενών και ομάδα control χωρίς συννοσηρότητες.

Μέθοδοι: Συγκεντρώθηκε ένα δείγμα από 42 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα σοβαρή OSA (δείκτη απνοιών-υποπνοιών, apnea hypopnea index, AHI>30) και 25 περιπτώσεις ελέγχου (AHI<5) από το Εργαστήριο Ύπνου του Νοσοκομείου ΠΓΝΛάρισας που υποβλήθηκαν σε εξετάσεις πολυπνογραφίας και υπερηχοκαρδιογραφήματος. Η υπερηχοκαρδιογραφία (και η διάγνωση και η σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας) στηρίχθηκε στις συστάσεις της Αμερικάνικης και Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (2016 ASE/EACVI). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα ύπνου Epworth και υποβλήθηκαν και σε σπιρομέτρηση. Κριτήρια εισόδου ήταν η ηλικία ανάμεσα 30 έως 65 έτη καθώς και η απουσία τόσο συννοσηροτήτων από το καρδιαγγειακό σύστημα όσο και παραγόντων που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες. Στους 18 από τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια και στις 13 από τις περιπτώσεις ελέγχου συλλέχθηκαν επίσης δείγματα αίματος και για την εκτίμηση του οξειδωτικού στρες. Μετρήθηκαν βιοδείκτες [πρωτεϊνικά καρβονύλια, ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG), 8-ισοπροστάδιο, ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS), η δραστηριότητα της καταλάσης, η Cu-Zn δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC), πριν και μετά την εξέταση της πολυπνογραφίας.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια παρουσίασαν πιο συχνά και μεγαλύτερο βαθμό διαστολικής δυσλειτουργίας (26/42;61.9%) συγκριτικά με τους υγιείς (7/25;28%) [p=0.007]. Επιπρόσθετα, ο AHI \geq 55 χαρακτηρίστηκε από μεγαλύτερη συχνότητα και βαθμό διαστολικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με τους

ασθενείς με $30 < \text{AHI} < 55$ [$p = 0.015$]. Στην υποομάδα με σοβαρή υπνική άπνοια, η ηλικία > 45 έτη, το ύψος < 1.745 m, ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) $> 27.76 \text{ kg m}^{-2}$, ο AHI > 57.35 , το οξειδωτικό στρες (η μείωση κατά τη διάρκεια της νύχτας του λόγου της ανηγμένης προς την οξειδωμένη γλουταθειόνη $< 18.44\%$), και ο λόγος BMI/ύψος $> 16.155 \text{ kg m}^{-3}$ παρουσίασαν σημαντική διαγνωστική χρησιμότητα στην ανίχνευση διαστολικής δυσλειτουργίας στη καμπύλη ROC [$0.697 \geq \text{AUC} \geq 0.855$, $0.001 \leq p \leq 0.018$]. Στο μοντέλο δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης η προχωρημένη ηλικία [OER 1.23, 95% CI 1.025-1.477; $p = 0.026$] και ο AHI [OR 1.123, 95% CI 1.007-1.253; $p = 0.036$] εμφάνισαν ανεξάρτητη συσχέτιση με την διαστολική δυσλειτουργία στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια. Η μεταβολή (%) κατά τη διάρκεια της νύχτας του λόγου της ανηγμένης γλουταθειόνης/οξειδωμένης γλουταθειόνης και της ανηγμένης γλουταθειόνης παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με υπνική άπνοια και στα υγιή άτομα ($p = 0.03$ και $p = 0.048$, αντίστοιχα). Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια, το 8-ισοπροστανίνο, τα TBARS, η δραστηριότητα της καταλάσης, η δισμουτάση του σουπεροξειδίου και η αντιοξειδωτική ικανότητα δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με υπνική άπνοια και στους υγιείς ($p > 0.05$).

Συμπέρασμα: Στην μελέτη φάνηκε ότι η σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια σχετίζεται με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έπασχαν από OSA παρουσίασαν αυξημένο οξειδωτικό στρες σε σχέση με το δείγμα ελέγχου.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, AHI, διαστολική δυσλειτουργία, Υπερηχοκαρδιογράφημα, Doppler, Ιστικό doppler, οξειδωτικό στρες.

Abstract

Introduction: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a very common sleep disorder. Its severity is characterized mostly from the total episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep. OSAS usually coexists with cardiovascular diseases.

Purpose: To evaluate the impact of severe OSAS to cardiac function (especially to left ventricular diastolic function) and to oxidative stress. Patients with OSAS and controls with no comorbidities were included in the study.

Methods: A total of 42 patients with first-diagnosed severe OSAS [apnea–hypopnea index (AHI) > 30] and 25 controls (AHI < 5), having been referred for snoring to the Sleep Laboratory Department of our tertiary Hospital, were enrolled in the study and underwent polysomnography and echocardiography. Echocardiography (diagnosis and grading of diastolic dysfunction) was based on the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (2016 ASE/EACVI). Patients were evaluated by the Epworth Sleepiness Scale questionnaire and underwent spirometry. Inclusion criteria were age between 30 and 65 years and the absence of any cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. Oxidative stress was measured in the 18 of the patients with severe OSAS and 13 controls. Blood samples were collected for evaluation of oxidative stress biomarkers [protein carbonyls, reduced (GSH) and oxidized (GSSG) glutathione, 8-isoprostane, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), catalase activity, Cu-Zn superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC)] before and after polysomnography.

Results: Severe OSAS was associated with significantly increased prevalence and degree of diastolic dysfunction (26/42; 61.9%) compared with controls (7/25; 28%) ($p = 0.007$). AHI ≥ 55 (dichotomous value of severe OSAS subset) was also characterized by greater prevalence and degree of diastolic dysfunction compared with $30 < \text{AHI} < 55$ patients ($p = 0.015$). In the severe OSAS subset, age >45 years-old, height <1.745 m, body-mass index (BMI) >27.76 kg m⁻², OSAS severity (AHI > 57.35), oxidative stress (overnight reduction of reduced to oxidized glutathione ratio < 18.44%), and BMI/height ratio > 16.155 kg m⁻³ (an index describing ‘dense’, short-heavy patients) presented significant diagnostic utility in identifying diastolic dysfunction in ROC-curve analysis ($0.697 \geq \text{AUC} \geq 0.855, 0.001 \leq p \leq 0.018$). In binary logistic regression

model, advanced age (OR 1.23, 95% CI 1.025–1.477; $p = 0.026$) and AHI (OR 1.123, 95% CI 1.007–1.253; $p = 0.036$) showed independent association with diastolic dysfunction in severe OSAS. The overnight (morning–night) change (%) of GSH/GSSG ratio and GSH was significantly different between OSAS and controls ($p = 0.03$ and $p = 0.048$, respectively). Plasma protein carbonyls, erythrocyte catalase activity, 8-isoprostane, SOD, TBARS, and TAC plasma values were not different between OSAS and controls ($p > 0.05$).

Conclusion: The present study suggests that severe OSAS is significantly associated with LV diastolic function. Furthermore, patients with obstructive sleep apnea syndrome had increased oxidative stress compared to controls.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, AHI, diastolic dysfunction, echocardiography, Doppler, Tissue Doppler, oxidative stress.

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Ποσοστό επίδρασης της OSA σε νευρολογικές ιδιότητες.....	52
Πίνακας 2. Κλασικά συμπτώματα και ευρήματα στην OSA.....	53
Πίνακας 3. Ερωτηματολόγιο STOP-BANG.....	65
Πίνακας 4. Κριτήρια επιλογής θεραπείας CPAP.....	68
Πίνακας 5. Θεραπεία της OSA σε σχέση με τη σοβαρότητά της.....	69
Πίνακας 6. Μη – CPAP θεραπείες.....	74
Πίνακας 7. Ανθρωπομετρικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.....	89
Πίνακας 8. Ανθρωπομετρικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με οξειδωτικό στρες και σε δείγματα ελέγχου.....	90
Πίνακας 9. Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με οξειδωτικό στρες και στα δείγματα ελέγχου.....	91
Πίνακας 10. Βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στους ασθενείς με σοβαρή OSAS (n=42) και σε δείγματα ελέγχου.....	92
Πίνακας 11. Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις στην υποομάδα με σοβαρή OSAS (n=42) με (n=26) και χωρίς (n=16) διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.....	95
Πίνακας 12. Δεδομένα πολυπνοκαταγραφικής μελέτης και βιοδείκτες στους ασθενείς με σοβαρή OSAS (n=42) με (n=26) και χωρίς (n=16) διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.....	100
Πίνακας 13. Διαγνωστική εφαρμογή διαφόρων κλινικών, πολυπνογραφικών και δεικτών οξειδωτικού στρες στην αναγνώριση υποκείμενης διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή OSA.....	103

Πίνακας 14. Το μοντέλο πολυπαραγοντικής δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης εξετάζει την επίδραση ποικίλων μονομεταβλητών που καθορίζουν την διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην υποομάδα με σοβαρή OSAS.....104

Πίνακας 15. Επίπεδα τιμών δεικτών οξειδωτικού στρες πριν την πολυ-υπνογραφία σε ασθενείς OSAS και στην ομάδα ελέγχου.....106

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Πολυγραφικές καταγραφές μιας αποφρακτικής άπνοιας. Η διακοπή της ρινικής κυκλοφορίας του αέρα κατά τις θωρακικές και κοιλιακές κινήσεις. Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνεται η διακύμανση του κορεσμού του οξυγόνου.....27

Εικόνα2. Η RERA στην πολυπυνογραφία.....33

Εικόνα 3. Η πορεία του ύπνου και οι εναλλαγές μεταξύ των διαστημάτων REM-noREM.....34

Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....40

Εικόνα 5. Πολυπυνοκαταγραφική εξέταση ενός ασθενή με OSA σοβαρής μορφής.....42

Εικόνα 6. Α. Σχηματική αναπαράσταση τυπικής παθοφυσιολογικής αλληλουχίας που συμβαίνει στην OSA και οι σχετικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Β. Σχηματική αναπαράσταση των πιθανών σημείων όπου εμφανίζεται κάθε ένα από τα παθοφυσιολογικά συμπτώματα.....43

Εικόνα 7. Προτεινόμενος αλγόριθμος εξέτασης ασθενών με OSA σε σχέση με την κατάσταση του καρδιαγγειακού τους συστήματος.....48

Εικόνα 8. Σχέση υπνικής άπνοιας και καρδιαγγειακών παθήσεων.....54

Εικόνα 9. Ηχοκαρδιογράφημα Doppler που απεικονίζει μια φυσιολογική διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (αριστερά). Ηχοκαρδιογράφημα Doppler που απεικονίζει τις μεταβολές της διαστολικής δυσλειτουργίας

της αριστερής κοιλίας.....61

Εικόνα 10. Η νευροενεργοποίηση πραγματοποιείται με τον ενεργοποιητή να τοποθετείται στην δεξιά ενδοθωρακική κοιλότητα. Ο ενεργοποιητής συνδέεται με το δεξιό υπογλώσσιο νεύρο για να ενεργοποιεί τον γενειογλωσσικό μυ.....73

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE.....60

Σχήμα 2. Ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE.....60

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1. Επίπτωση και σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με σοβαρή OSA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.....98

Γράφημα 2. Επίπτωση και σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με πιο σοβαρή OSA (AHI55, n=21) συγκριτικά με εκείνους με λιγότερο σοβαρή OSA (30<AHI<55 , n=21).....98

Γράφημα 3. Οι αλλαγές (%) στους ασθενείς με OSAS (σκούρες μπάρες) και στα δείγματα ελέγχου (ανοιχτές μπάρες). Οι μπάρες αντιπροσωπεύουν τον μέσο όρο και την τυπική απόκλιση (\pm τιμές).....107

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η OSAS είναι ένα κοινό σύνδρομο το οποίο συνυπάρχει με διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή αρρυθμία, η πνευμονική υπέρταση αλλά και άλλες παθήσεις όπως η παχυσαρκία, η χρόνια πνευμονοπάθεια και το εγκεφαλικό. Αποτελεί επίσης έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα από τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Η παχυσαρκία και το κάπνισμα, συσχετίζονται επίσης με τη διαστολική δυσλειτουργία μέσω πιθανής αθηροσκλήρωσης. Όλες αυτές οι καρδιακές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την καρδιακή δυσλειτουργία και ειδικότερα την διαστολική δυσλειτουργία (Shepard et al., 1992) ¹.

Ένας ακόμη παράγοντας παθογένειας που συσχετίζει την OSAS με τις καρδιακές παθήσεις είναι το οξειδωτικό στρες. Η υποξία και τα επεισόδια της υποξίας/επανοξυγόνωσης στους ασθενείς με OSAS μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη απελευθέρωση ελευθέρων ριζών τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν βλάβες στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων. Με αυτή τη λογική, το οξειδωτικό στρες υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να είναι μια παθοφυσιολογική διαδικασία που συνεισφέρει στο συσχετισμό μεταξύ του OSAS και των καρδιαγγειακών παθήσεων (Chung et al., 2011) ².

Ιστορική αναδρομή

Η πιο σημαντική ιατρική εξέλιξη σε σχέση με την ιστορία της ιατρικής του ύπνου ήταν η ανακάλυψη της άπνοιας το 1965. Για πολλά χρόνια, οι ειδικοί θεωρούσαν την υπνική άπνοια σαν μία απλή, κατά διαστήματα διακοπτόμενη έμφραξη των άνω αεραγωγών. Για το λόγο αυτό η αρχική θεραπεία επικεντρώνονταν στη διάνοιξη αυτών των αεραγωγών. Πριν από το 1980, η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία του OSA ήταν η τραχειοστομία, η οποία παρέκαμπτε την έμφραξη των άνω αεραγωγών. Το 1981 προτάθηκε μια νέα θεραπεία η οποία μπορεί να θεωρηθεί ορόσημο, η συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς (CPAP) μέσω ρινικής μάσκας (Young et al., 1993) ³.

Η OSA έχει παρατηρηθεί βάσει των συμπτωμάτων της από τα αρχαία χρόνια. Οι γιατροί παρατηρούσαν και κατέγραφαν τα συμπτώματά της όπως το βαρύ ροχαλητό, πάνω από 2000 χρόνια πριν. Ο όρος σύνδρομο Pickwickian υιοθετήθηκε κατά το τέλος του 19^{ου} αιώνα για να περιγράψει τα απνοϊκά συμπτώματα. Όμως η ιατρική επιστήμη επικεντρώνονταν στην παχυσαρκία του ασθενή και όχι στα απνοϊκά του συμπτώματα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Περαιτέρω έρευνα κατά τη δεκαετία του 1960 καθιέρωσε την επιστημονική γνώση ότι η παχυσαρκία δεν είναι απαραίτητη για την OSA.

Το 1970 ιδρύθηκε η πρώτη κλινική για του ασθενείς με διαταραχές ύπνου στο Stanford University στην Καλιφόρνια από τον William Dement. Το 1972 ο Christian Guilleminault συμπεριλήφθηκε στο δυναμικό της κλινικής και επικεντρώθηκε στις αναπνευστικές δυσλειτουργίες κατά τον ύπνο. Μαζί με τον συνεργάτη του, τον Colin Sullivan, συνέχισαν να δουλεύουν στους σκύλους σε πειράματα που είχαν σχέση με υποξία, υπερκαπνία, μηχανισμούς ελέγχου κατά την περίοδο REM αλλά και κατά την περίοδο μη – REM του ύπνου, τη διακύμανση κατά την αφύπνιση και τον ερεθισμό του λάρυγγα. Μέχρι την εποχή εκείνη, τα πειράματα στους σκύλους γινόταν με τραχειοτομή. Κατά παρόμοιο τρόπο, οι άνθρωποι οι οποίοι είχαν σοβαρό πρόβλημα με OSA θεραπεύονται με τραχειοτομή για να ξεπεραστεί η έμφραξη στη δίοδο του αέρα στους άνω αεραγωγούς και για να επιτραπεί η ελεύθερη αναπνοή. Ωστόσο, αναγνωρίστηκε ότι αυτή η λύση ήταν υπερβολική για μια τέτοια πάθηση (Schwab et al., 2003) ⁴.

Για το λόγο αυτό, εφαρμόστηκαν ειδικές μάσκες αρχικά πειραματικά στους σκύλους και αργότερα στους ανθρώπους. Στις συσκευές αυτές συνδέθηκαν σωλήνες για τη συνεχή διοχέτευση θετικής πίεσης αέρα η οποία μπορούσε να ρυθμιστεί. Οι παρατηρήσεις καταγράφηκαν και δημοσιεύτηκαν το 1981, και αφορούσαν ασθενείς οι οποίοι είχαν μακρύ ιστορικό με θορυβώδες ροχαλητό και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε τέτοιο βαθμό μάλιστα που επηρέαζε τη ζωή τους. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνεχής θετική πίεση του αέρα εμπόδιζε την έμφραξη των άνω αεραγωγών. Επομένως με τη μέθοδο αυτή, μπορούσε να αντιμετωπιστεί η υποτροπιάζουσα OSA αφού παρέχονταν μια διέξοδος στην ρινοφαρυγγική οδό (Barnes et al., 2007) ⁵.

Δώδεκα χρόνια αργότερα, έγινε η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη επιπολασμού της OSA από τους Young et al., και βρέθηκε ότι ανιχνεύεται στο 2% του

πληθυσμού των μεσήλικων γυναικών και στο 4% του πληθυσμού των μεσήλικων ανδρών. Επτά χρόνια αργότερα, το 2000, δημοσιεύτηκαν τέσσερις διαφορετικές μελέτες οι οποίες εστίαζαν στη συσχέτιση μεταξύ OSA και αρτηριακής υπέρτασης. Αυτές οι μελέτες αποτέλεσαν κλειδί για τη συνέχιση των ερευνών σχετικά με την υπνική άπνοια επειδή ήταν οι πρώτες μελέτες που είχαν επιστημονικό σχεδιασμό και μεγάλο δείγμα (Shahar et al., 2001) ⁶.

Από το χρονικό σημείο εκείνο και μετά, η θεραπεία της OSA δεν επικεντρώνονταν μόνο στην αντιμετώπιση της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας. Το 2001 αποδείχτηκε η αύξηση στον επιπολασμό της στεφανιαίας καρδιοπάθειας, αλλά και των εγκεφαλικών επεισοδίων στις περιπτώσεις στις οποίες υπήρχε δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας μεγαλύτερος από 5 ανά ώρα. Οι συνδέσεις μεταξύ ασθενειών και OSA συνεχίζουν να γίνονται ακόμη και σήμερα. Οι κλινικές συνέπειες της OSA φαίνεται ότι πηγάζουν από τους εξής παράγοντες: διαταραγμένος ύπνος, ενδοθωρακικές πιέσεις, υποξία, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και μηχανικές συνέπειες του ροχαλητού.

Σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια, η κατανόηση των χαρακτηριστικών και των συνεπειών της OSA έχει αυξηθεί σημαντικά και σήμερα αναγνωρίζεται σαν σημαντικό πρόβλημα υγείας. Η OSA είναι ένα κοινό πρόβλημα το οποίο επηρεάζει το 24% των μεσήλικων ανδρών και το 9% των μεσήλικων γυναικών. Η σύγχρονη πανδημία της παχυσαρκίας έχει αυξήσει το ρίσκο της OSA και αξίζει να αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω.

Άπνοια

Η άπνοια η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια του ύπνου, συμπεριλαμβάνει πολλές παθολογικές διαταραχές, από το πρωτοπαθές ροχαλητό, μέχρι πιο σοβαρές όπως το σύνδρομο υποαερισμού (Pickwickian syndrome). Το σύνδρομο Pickwick χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει βαριές περιπτώσεις ασθενών με παχυσαρκία που παρουσίασαν υπνική αποφρακτική άπνοια. Οι ασθενείς αυτοί, εκτός από παρατεταμένη υπνηλία είχαν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Κλινικά, οι ασθενείς με άπνοια έχουν μια σειρά από διαταραχές που συσχετίζονται με διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ή είναι υποενότητες ενός συνεχούς φάσματος (Arnold et al., 2017) ⁷.

Ορισμός: με τον όρο άπνοια ορίζεται η διακοπή της εισπνευστικής ροής αέρα ή η διακοπή της αναπνοής για περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα. Η άπνοια συνήθως υποδηλώνει την πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών του αναπνευστικού συστήματος (Ephros et al., 2010) ⁸. Οι άπνοιες διαχωρίζονται περαιτέρω ανάλογα με την αναπνευστική προσπάθεια που καταβάλλει ο ασθενής και πιο συγκεκριμένα, στις κεντρικές που δεν γίνεται προσπάθεια για αναπνοή και στις αποφρακτικές στις οποίες η αναπνευστική προσπάθεια αυξάνεται, αλλά η ροή αέρα μειώνεται λόγω της φραγής στην αναπνευστική οδό. Ένα μέτρο για την διαπίστωση της άπνοιας είναι η απουσία της ροής του αέρα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το φυσιολογικό μεταξύ των αναπνοών. Για τους ενήλικες το χρονικό αυτό διάστημα είναι 10 δευτερόλεπτα και 8 δευτερόλεπτα για τα παιδιά. Η μείωση του αέρα σε ένα τυπικό περιστατικό άπνοιας μπορεί να φτάσει >90% της αρχικής τιμής. Η ποσότητα του αέρα μετράται είτε με στοματικούς αισθητήρες θερμότητας είτε με αισθητήρες ρινικής πίεσης. Η μείωση στη ροή του αέρα γίνεται συνήθως στο 90% της χρονικής διάρκειας του επεισοδίου της άπνοιας για ασθενείς με σταθερή αναπνοή. Για τους ασθενείς με μη σταθερό ύπνο αναπνοής η διάρκεια συγκρίνεται με το μέσο όρο των 3 μεγαλύτερων αναπνοών τα προηγούμενα 2 λεπτά σε σχέση με το χρονικό σημείο του περιστατικού άπνοιας (Young et al., 1993) ³.

Βάσει της αναπνευστικής προσπάθειας οι άπνοιες ταξινομούνται σε :

- Αποφρακτική υπνική άπνοια: στην οποία παρεμποδίζεται μερικώς ή τελείως η ροή αέρα στους άνω αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του

ύπνου. Η παρεμπόδιση αυτή προκαλεί δυσκολία στη λειτουργία των θωρακικών μυών και του διαφράγματος οι οποίοι προσπαθούν να ανοίξουν τους μπλοκαρισμένους αεραγωγούς για να εισέλθει αέρας μέσα στην αναπνευστική οδό. Οι αλλαγές στις συνήθειες και τη συμπεριφορά πριν τον ύπνο (π.χ. αποχή από το αλκοόλ), απώλεια βάρους και η στάση του ύπνου έχει θετικά αποτελέσματα στη μη επεμβατική θεραπεία της νόσου.

- **Κεντρική υπνική άπνοια:** σε αυτή τη μορφή άπνοιας η παύση της αναπνευστικής προσπάθειας έχει σαν αποτέλεσμα την παύση των αναπνευστικών κινήσεων. Η κεντρική υπνική άπνοια συνήθως συσχετίζεται με σοβαρές παθήσεις, ειδικά με αυτές που επικεντρώνονται στον κατώτερο εγκέφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος το οποίο ελέγχει και τη λειτουργία της αναπνοής.
- **Μεικτή άπνοια:** παρουσιάζεται απουσία αναπνευστικής προσπάθειας αρχικά αλλά επανεμφάνιση της αναπνευστικής προσπάθειας σε δεύτερο χρόνο (Friedman et al., 2002) ⁹.

Σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο (SAHS)

Το σύνδρομο SAHS χωρίζεται σε δύο κατηγορίες. Αρχικά, μπορεί να συνδεθεί με την πλήρη ή μερική παρεμπόδιση του άνω αεραγωγού κατά τον ύπνο. Αυτή ονομάζεται σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας – υπόπνοιας (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS). Μπορεί, επίσης, να συσχετιστεί με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα και προκαλούν το σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας (central sleep apnea syndrome, CSAS). Αν και οι γνώσεις σχετικά με τις δυσκολίες της αναπνοής κατά τον ύπνο έχουν τις ρίζες τους στα αρχαία χρόνια, πρώτος ο Charles Dickens το 1836 παρουσίασε πρώτος τα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου, χωρίς να το γνωρίζει, περιγράφοντας τα χαρακτηριστικά ενός ανθρώπου (Szaboona et al., 2010) ¹⁰.

Η υπόπνοια δεν είναι ορισμένη με τόση σαφήνεια όπως η άπνοια και αναφέρεται στις περιπτώσεις που υπάρχει μη ολοκληρωμένη αλλά σημαντική μείωση στη ροή του αέρα η οποία συσχετίζεται με αποκορεσμό. Η σοβαρότητα του SAHS

κατηγοριοποιείται με βάση το συνολικό ποσό των απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στην πραγματικότητα υπάρχουν πολλοί δείκτες στη βιβλιογραφία, όμως κατά μεγάλη πλειοψηφία χρησιμοποιείται ο δείκτης AHI στον οποίο οι άπνοιες και οι υπόπνοιες ομαδοποιούνται. Το ήπιο SAHS ορίζεται στις περιπτώσεις που τα περιστατικά άπνοιας κυμαίνονται μεταξύ 5 και 15 κατά τη διάρκεια του ύπνου, το μέτριο OSAHS στις περιπτώσεις με 15-30 περιστατικά και το σοβαρό SAHS όταν παρατηρούνται πάνω από 30 περιστατικά ανά ώρα ύπνου. Όταν χρησιμοποιείται ένα αυστηρό σκορ AHI μεγαλύτερο του 5, παρατηρείται ένας επιπολασμός 4% για τους άνδρες και 2% για τις γυναίκες.

Η απώλεια της αναπνευστικής ικανότητας κατά τον ύπνο προκαλεί υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον, οι ασθενείς με SAHS παρουσιάζουν έντονο ροχαλητό χωρίς όμως το σύμπτωμα αυτό να αποτελεί αδιάσειστη ένδειξη της ύπαρξης του συνδρόμου (το ροχαλητό εμφανίζεται 60% στον υγιή γενικό πληθυσμό). Άλλα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν πονοκεφάλους, νυχτερινή εφίδρωση, απώλεια συγκέντρωσης, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και κατάθλιψη. Επιπλέον, η μείωση στην μερική πίεση του οξυγόνου του αίματος και ο αποκορεσμός προκαλεί υποξαιμία υπεύθυνη για υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις οι οποίες εμφανίζονται σε βάθος χρόνου (Farre et al., 2003) ¹¹.

Αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnea, OSA)

Η OSA είναι ένα κοινό χρόνιο σύνδρομο το οποίο επηρεάζει το 2-4% του ενήλικου πληθυσμού, με το μεγαλύτερο επιπολασμό να παρατηρείται ανάμεσα στους άντρες μέσης ηλικίας. Το σύνδρομο αυτό, χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους ή μερικής απόφραξης των άνω αεραγωγών (κυρίως του στοματοφαρυγγικού σωλήνα) κατά τη διάρκεια του ύπνου με συνέπεια την παύση/μείωση της ροής του αέρα. Τα αποφρακτικά γεγονότα (άπνοιες) προκαλούν μια προοδευτική ασφυξία που αυξάνει σταδιακά την προσπάθεια για αναπνοή, τυπικά μέχρι ο ασθενής να ξυπνήσει (**Εικόνα 1**).

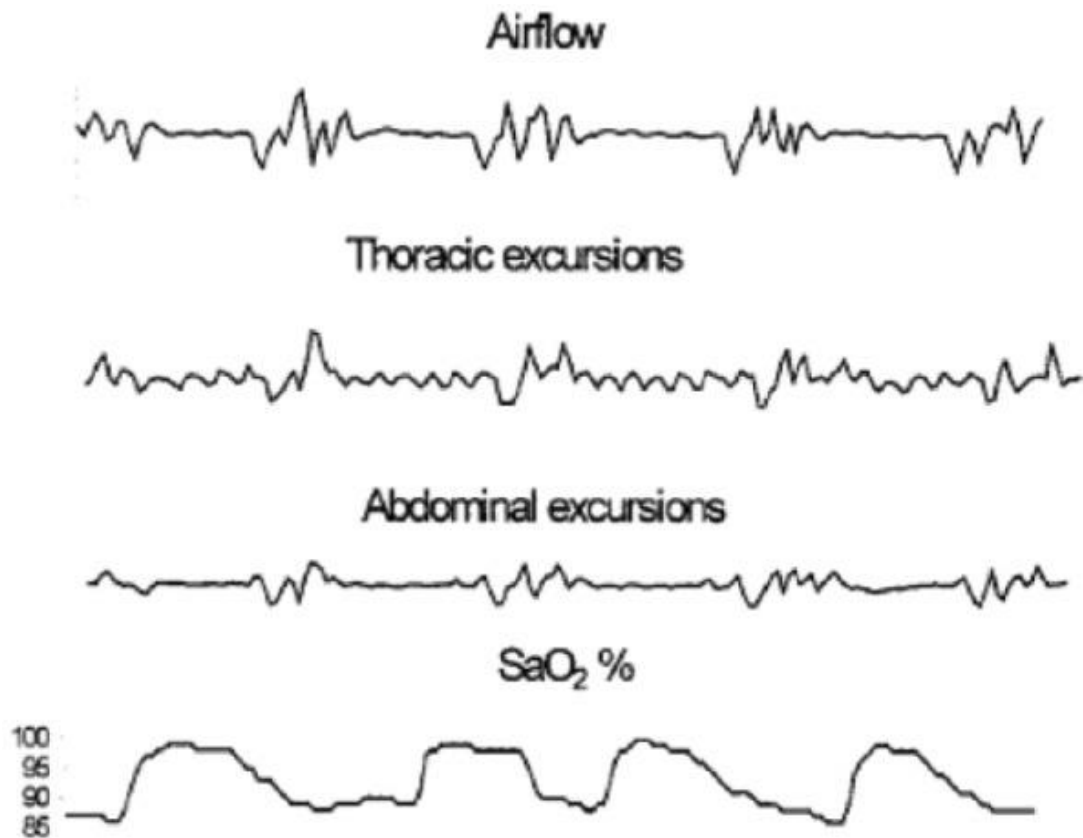
Ο ασθενής που υποφέρει από αποφρακτική υπνική άπνοια έχει επαναλαμβανόμενα επεισόδια στα οποία αποφράσσονται μερικώς ή πλήρως οι ανώτεροι αεραγωγοί κατά τη διάρκεια του ύπνου και ελαττώνεται ή διακόπτεται

τελείως η ροή του αέρα παρά τη συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια. Το επεισόδιο, προκειμένου να χαρακτηριστεί υποαπνοϊκό πρέπει να πληρεί μία η περισσότερες από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- I. Μείωση της ροής του αέρα ή του αναπνεόμενου όγκου μεγαλύτερη από 50%, τουλάχιστον για 10 δευτερόλεπτα
- II. Μέτρια μείωση της ροής του αέρα (<50%) με ταυτόχρονη μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (>3%).
- III. Μέτρια μείωση της ροής του αέρα με ενδείξεις αφύπνισης όπως αυτές απεικονίζονται σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

Η διάγνωση της OSA γίνεται μέσω διαφόρων επιπέδων παρακολούθησης της νυκτερινής αναπνοής αλλά και παραμέτρων του ύπνου και της καρδιακής λειτουργίας (πολυπνογραφία και νυκτερινή καρδιο-αναπνευστική πολυγραφία). Η παρακολούθηση επικεντρώνεται στην ανίχνευση των αποφρακτικών γεγονότων και των επακόλουθων αλλαγών στον κορεσμό του οξυγόνου στο αίμα (Berry et al., 2012)

12.



Εικόνα 1. Πολυγραφικές καταγραφές μιας αποφρακτικής άπνοιας. Η διακοπή της ρινικής κυκλοφορίας του αέρα κατά τις θωρακικές και κοιλιακές κινήσεις. Στο κάτω μέρος της εικόνας φαίνεται η διακύμανση του κορεσμού του οξυγόνου.

Η νόσος έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, η οποία αποτελείται από ένα σύνολο παραγόντων όπως ανατομικούς, νευρομυϊκούς και γενετική προδιάθεση ως προς τη νόσο. Οι παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν το ροχαλητό, το άρρεν φύλο, τη μέση ηλικία, τη γυναικεία εμμηνόπαυση, τα κρανιακά και στοματοφαρυγγικά μορφολογικά χαρακτηριστικά, τη ρινική παρεμπόδιση, τις μεγάλες παρωτίδες, τη μακρογλωσσία και την μαλακή υπερώα. Με το πέρασμα των χρόνων, επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας, μέτριας υποξίας και διαταραχής της ροής του ύπνου προκαλούν δυσλειτουργία σε αρκετά όργανα, κυρίως στον εγκέφαλο και στο καρδιαγγειακό σύστημα πράγμα το οποίο αλλάζει τη μεταβολική ισορροπία του οργανισμού (Bradley et al., 2009) ¹³.

Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μια ποικιλία από κλινικά συμπτώματα όπως το σύνδρομο OSA. Καθώς το σύνδρομο εξελίσσεται, η υπνηλία γίνεται προοδευτικά πιο

επικίνδυνη, ενώ πολλοί από τους ασθενείς έχουν νευροσυμπεριφορικές δυσλειτουργίες που οδηγεί στην μείωση της ποιότητας της ζωής τους. Επίσης, είναι δεδομένο ότι η μη έγκαιρη θεραπεία του OSA οδηγεί σε θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα νοσήματα αυτά είναι κυρίως η ανθεκτική σε φαρμακευτική αγωγή υπέρταση (>50% των ασθενών), η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η καρδιακή αρρυθμία και το εγκεφαλικό. Πρόσφατα η υποξία κατά τη διάρκεια του ύπνου συσχετίστηκε και με την οργανική φλεγμονή σε μικρό βαθμό η οποία βοηθάει το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (Vaessen et al., 2014) ¹⁴.

Αναπνοή Cheyne – Stokes (CSR)

Η αναπνοή Cheyne – Stokes είναι μια αναπνευστική ανωμαλία η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κεντρικές άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου οι οποίες εναλλάσσονται με αύξηση ή μείωση του αναπνεόμενου όγκου αέρα. Παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συνήθως κατά τα στάδια 1 και 2 του ύπνου, όταν δηλαδή η αναπνοή βρίσκεται κάτω από χημικό – μεταβολικό έλεγχο. Επειδή η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συμβαίνει στο 1% του ενήλικου πληθυσμού, και ο επιπολασμός της διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία άνω των 60 ετών, το Cheyne –Stokes σύνδρομο είναι κοινό αλλά συχνά δεν γίνεται διάγνωσή του (Naughton et al., 2013) ¹⁵.

Μελέτες πάνω στο συγκεκριμένο σύνδρομο, δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αναπνοή Cheyne-Stokes έχουν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστά θνησιμότητας, ειδικά εάν το σύνδρομο αναπνοής παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια που ο ασθενής είναι ξυπνητός σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν μόνο σύνδρομο Cheyne-Stokes. Ωστόσο, το σύνδρομο Cheyne-Stokes μπορεί να προέλθει σαν αποτέλεσμα της καρδιακής ανεπάρκειας, και όταν εμφανίζεται είναι πιθανόν να έχει δυσμενείς συνέπειες για την καρδιακή λειτουργία. Μία καρδιακή προσβολή, έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα που με τη σειρά της προκαλεί υπεραερισμό, αποσταθεροποιεί τον αναπνευστικό έλεγχο και καταλήγει σε αναπνοή Cheyne-Stokes. Μετά την καθιέρωση του αναπνευστικού αυτού μοτίβου, η υποξαιμία που προκαλείται από την άπνοια καταλήγει σε καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία. Η

υποξαιμία, αυξάνει περαιτέρω την συμπαθητική δραστηριότητα που μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες αρρυθμίες ή καρδιοτοξικότητα (Peters et al., 2009) ¹⁶.

Η υπέρπνοια είναι αποτέλεσμα της αυξημένης εργασίας των αναπνευστικών μυών και πιθανότατα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στα συμπτώματα της παροξυσμικής νυχτερινής δύσπνοιας, ενώ επιφορτίζει περισσότερο την ήδη επιβαρυνόμενη καρδιακή απόδοση. Τέλος, οι ασθενείς με σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας και σύνδρομο Cheyne-Stokes συχνά παραπονιούνται για κόπωση και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα δύο αυτά συμπτώματα συσχετίζονται με τον διαταραγμένο ύπνο λόγω της δυσκολίας στην αναπνοή (Peters et al., 2009) ¹⁶.

Υπόπνοια

Ως υπόπνοια ορίζεται η ελαττωμένη ροή του εισπνεόμενου αέρα και πιο συγκεκριμένα η ελάττωση αυτή πρέπει να είναι της τάξεως του 30-50% και με διάρκεια τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Η ελάττωση του εισπνεόμενου αέρα έχει σαν συνέπεια την ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου κατά 2-4%. Ουσιαστικά παρατηρείται μια ελάττωση στο εύρος ροής του αέρα κατά ένα ποσοστό 50% σε σχέση με αυτή που παρατηρείται στη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια του ύπνου, χωρίς όμως η αναπνοή να διακόπτεται και οδηγεί τελικά σε ελάττωση του οξυγόνου στο αίμα και σε αφύπνιση.

Η πρώτη προσπάθεια να οριστεί η υπόπνοια έγινε το 1999. Στην συγκεκριμένη μελέτη, αναφέρεται ότι «δεν υπάρχει ουσιαστική ανάγκη να διαχωρίζονται οι υπόπνοιες από τις αποφρακτικές άπνοιες διότι και τα δύο γεγονότα έχουν παρόμοια παθοφυσιολογία». Το 2001, δημοσιεύτηκε μια μελέτη από την Αμερικάνικη Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου η οποία πρότεινε για πρώτη φορά τα κριτήρια για τον ορισμό της υπόπνοιας. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, η υπόπνοια συμβαίνει όταν υπάρχει μια 30% μείωση στη ροή του αέρα και ή κίνηση των τοιχωμάτων του θώρακα με ταυτόχρονο αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης (>4%). Αν και ο ορισμός αυτός δεν αποδεικνύονταν με βάση κλινικά δεδομένα, ήταν λογικός με βάση τα ευρήματα της έρευνας (Meoli et al., 2001) ¹⁷.

Το 2007, δημοσιεύτηκε ένας τρόπος βαθμονόμησης του ύπνου και των συσχετιζόμενων με αυτόν γεγονότων. Στην βαθμολογία αυτή, η υπόπνοια ορίζεται στις

περιπτώσεις που υπάρχει > 50% μείωση στη ροή του αέρα ή > 3% μείωση στον κορεσμό. Η μελέτη από τους Won και τους συνεργάτες του, παρέχει τα κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα για τον ορισμό της υπόπνοιας διότι περιέχει τον κλινικό προσδιορισμό της, βασιζόμενη και στους δύο προηγούμενους κλινικούς δείκτες. Επίσης, στην ίδια μελέτη τονίζεται η ανάγκη για συλλογή δεδομένων από την πολυπνογραφία που μπορούν να συμπληρώσουν τους δύο δείκτες και να βοηθήσουν στην τελική διάγνωση της υπόπνοιας (Won et al., 2018)¹⁸.

Πρωτοπαθές ροχαλητό

Το ροχαλητό ορίζεται σαν ένας δυνατός ήχος ο οποίος συμβαίνει κατά την εισπνοή και λιγότερο συχνά κατά την εκπνοή. Οι παράγοντες οι οποίοι επιβαρύνουν το πρωτοπαθές ροχαλητό είναι η ρινική συμφόρηση, η στάση του σώματος και η αιθανόλη. Οι παράγοντες επικινδυνότητας σχετικά με το ροχαλητό συμπεριλαμβάνουν το φύλο (οι άντρες περισσότερο από τις γυναίκες), και το προχωρημένο της ηλικίας. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι το 60% των ανδρών και το 40% των γυναικών πάνω από 40 ετών έχουν πρωτοπαθές ροχαλητό μέχρι κάποια έκταση. Το πρωτοπαθές ροχαλητό είναι βασικό σύμπτωμα του OSA, ωστόσο δεν έχουν όλοι οι άνθρωποι που ροχαλίζουν OSA.

Το απλό ή πρωτοπαθές ροχαλητό, ορίζεται σαν η παρουσία ροχαλητού χωρίς συμπτώματα όπως η αϋπνία, η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας ή η διακοπή του ύπνου. Στις περιπτώσεις ύπαρξης πρωτοπαθούς ροχαλητού, η εξέταση πολυπνογραφίας δεν κρίνεται απαραίτητη, παρά μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχει υποψία OSA. Οι ενδείξεις του πρωτοπαθούς ροχαλητού στην πολυπνογραφία, είναι δόνηση στη ρινική περιοχή, και απουσία AHI. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι το βαρύ ροχαλητό (ορίζεται σαν η ύπαρξη ροχαλητού για περισσότερο από 50% της διάρκειας του ύπνου) συσχετίζεται με αυξημένο ρίσκο για αθηροσκλήρωση των καρωτίδων, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες επικινδυνότητας όπως η νυχτερινή υποξαιμία και η σοβαρότητα του OSA. Επιπλέον, τα άτομα με βαριές περιπτώσεις ροχαλητού, έχουν υψηλό ρίσκο ανάπτυξης OSA καθώς η ηλικίας τους προχωράει ή εάν αυξηθούν τα ποσοστά λίπους στον οργανισμό τους. Αν και δε χρειάζεται όλοι οι ασθενείς που έχουν πρωτοπαθές ροχαλητό να υποβληθούν σε πολυπνογραφία, η

εξέταση συνίσταται στο εάν ο ασθενής έχει και άλλους παράγοντες που αυξάνουν το ρίσκο εμφάνισης OSA (Berry et al., 2015)¹⁹.

Υποσυνείδητη αφύπνιση (arousal)

Ο έλεγχος της αναπνοής είναι πολύ σημαντικός στην παθογένεια της OSA, όμως η αστάθεια στην κατάσταση του ύπνου είναι λιγότερο σαφής. Κάποιοι πιστεύουν ότι η επαναλαμβανόμενη υποσυνείδητη αφύπνιση οδηγεί σε υποκαπνία και σε επακόλουθη υποτονία του διαστολέα μυ. Οι υποστηρικτές της συγκεκριμένης θεωρίας υποστηρίζουν ότι η επαναλαμβανόμενη αφύπνιση από μόνη της μπορεί να οδηγήσει σε OSA, με αιτιολογία τις διακυμάνσεις που συμβαίνουν στα επίπεδα του CO₂ (Cori et al., 2016)²⁰.

Η υποσυνείδητη αφύπνιση πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε κάποιες από τις επιπλοκές του OSA. Πιο συγκεκριμένα, συσχετίζεται με αυξήσεις στις κατεχολαμίνες που είναι σημαντικές στις καρδιομεταβολικές επιπλοκές. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η υποσυνείδητη αφύπνιση είναι ο καλύτερος δείκτης πρόβλεψης για τις διαταραχές μνήμης που οφείλονται στην OSA. Επομένως, αν και η υποξαιμία είναι σημαντική για τις επιπλοκές της OSA η επαναλαμβανόμενη υποσυνείδητη αφύπνιση παίζει επίσης, σημαντικό ρόλο. Το κατώφλι της αφύπνισης μπορεί να διαχειριστεί με φαρμακολογικούς τρόπους χρησιμοποιώντας υπνωτικούς παράγοντες. Οι φαρμακολογικοί παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κατώφλι αφύπνισης επιτρέπουν την συγκέντρωση αναπνευστικών ερεθισμάτων κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου. Τα ερεθίσματα αυτά, μπορούν να επιτρέψουν την ενεργοποίηση των φαρυγγικών διαστολέων και την επακόλουθη σταθεροποίηση των άνω αεραγωγών. Επομένως, οι παράγοντες αυτοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία των ασθενών με OSA στους οποίους το χαμηλό κατώφλι αφύπνισης παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του OSA. Από την άλλη πλευρά όμως, οι υπνωτικοί παράγοντες μπορεί να αποδειχτούν επιζήμιοι για κάποιους ασθενείς, ειδικά όταν προκαλούν παρατεταμένες άπνοιες και υποξαιμίες πριν την αφύπνιση. Επομένως, οποιαδήποτε θεραπεία με αυτούς, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (Edwards et al., 2014)²¹.

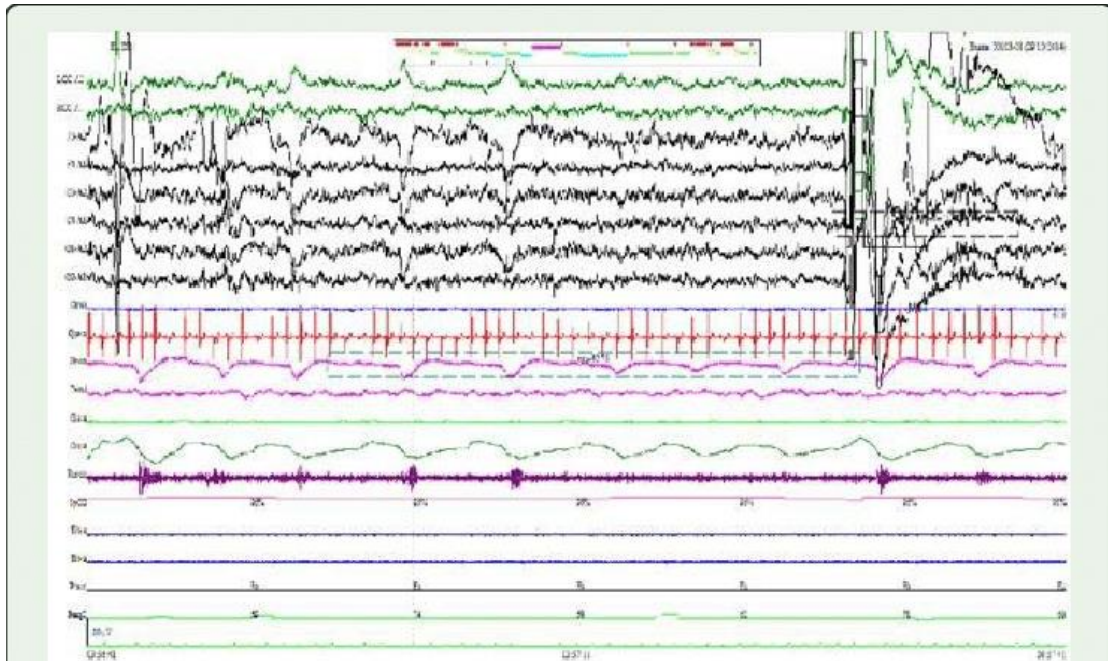
Τέλος πολλοί ασθενείς με OSA, ειδικότερα οι μεγαλύτεροι σε ηλικία, μπορεί να παρουσιάσουν αφύπνιση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η επαναλαμβανόμενη αφύπνιση

οφείλεται σε επαναλαμβανόμενα αναπνευστικά γεγονότα και ο ασθενής παραπονιέται για προβλήματα στον ύπνο (Gooneratne et al., 2006) ²².

Αφύπνιση σχετιζόμενη με την αναπνευστική προσπάθεια (Respiratory effort related arousal – RERA)

Η συγκεκριμένη αναπνευστική διαταραχή χαρακτηρίζεται από τη μείωση λόγω απόφραξης των άνω αεραγωγών (η οποία όμως δεν πληρεί τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί ως άπνοια/υπόπνοια). Η RERA συσχετίζεται με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και καταλήγει σε αφύπνιση. Συνήθως καταγράφεται με οισοφαγικό μανόμετρο αν και σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται ρινικά μανόμετρα. Τα κριτήρια διάγνωσης της RERA είναι :

- Μια σειρά από αναπνευστικούς κύκλους με αυξανόμενη/μειωμένη προσπάθεια ή όπως αυτή καταγράφεται από το ρινικό μανόμετρο. Η προσπάθεια αυτή καταλήγει σε αφύπνιση και δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως άπνοια/υπόπνοια **(Εικόνα 2)**.
- Έχει διάρκεια >10 δευτερόλεπτα (Tsara et al., 2009) ²³.



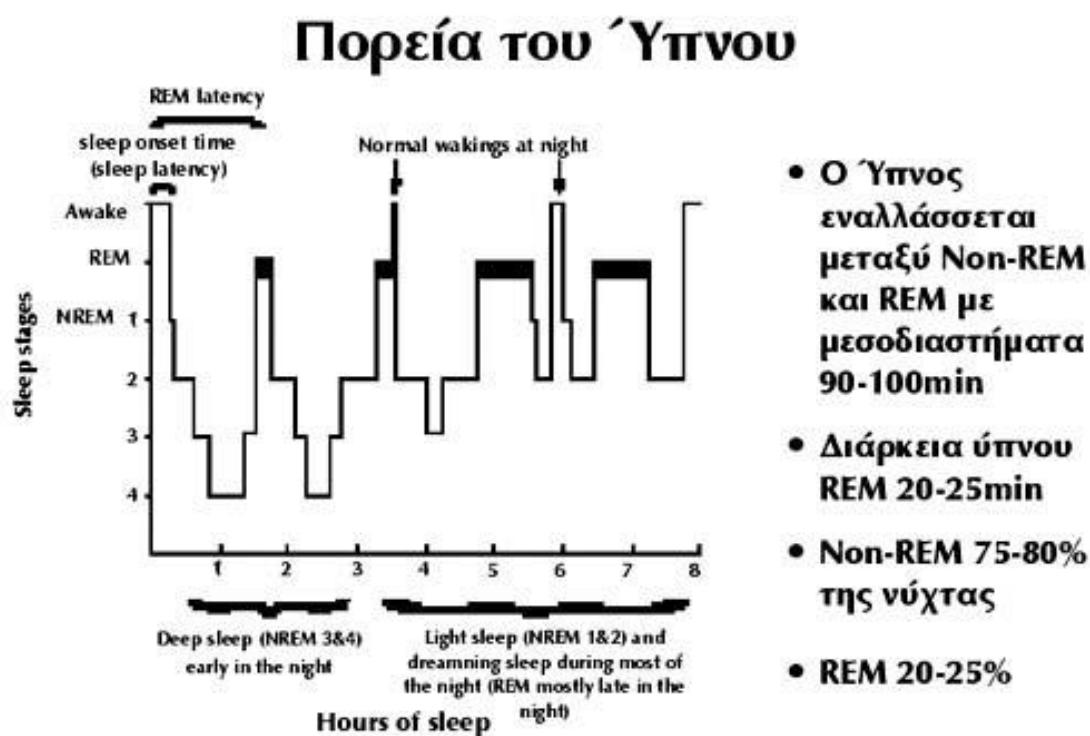
Εικόνα 2. Η RERA στην πολυπνογραφία.

Ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movement sleep – REM)

Η παρεμπόδιση των ανώτερων αναπνευστικών οδών μπορεί να συμβεί είτε στον ύπνο REM είτε στον ύπνο μη-REM (**Εικόνα 3**). Ωστόσο, υπάρχει η τάση να παρεμποδίζεται η κυκλοφορία του άνω αεραγωγού λόγω της μείωσης στον τόνο του γενειογλωσσικού μύος. Η αυξημένη συμπαθητική λειτουργία του νευρικού συστήματος θεωρείται πως είναι ο σημαντικότερος μηχανισμός για την αύξηση του κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις στην OSA. Στους ασθενείς με OSA, ο ύπνος REM συσχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και καρδιαγγειακή αστάθεια σε σχέση με τον ύπνο μη-REM. (Grace et al., 2013) ²⁴.

Επιπλέον, οι αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες στο REM έχουν υψηλότερη διάρκεια και συσχετίζονται με σημαντικά μεγαλύτερο αποκορεσμό του οξυγόνου. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω της μειωμένης υποξικής και υπερκαπνικής αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Ως εκ τούτου, αυτές οι οξείες αλλαγές στα αιμοδυναμικά και στον έλεγχο της αναπνοής κατά τη διάρκεια του REM, στους ασθενείς με OSA μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο σε ισχαιμικά γεγονότα (ειδικά σε ασθενείς που έχουν καρδιακές και αγγειακές νόσους). Επομένως, η OSA κατά τον ύπνο

REM μπορεί να έχει υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τον ύπνο μη REM (Peppard et al., 2009)²⁵.



Εικόνα 3. Η πορεία του ύπνου και οι εναλλαγές μεταξύ των διαστημάτων REM-noREM.

Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (polysomnography) σε ένα παρακολουθούμενο περιβάλλον (εργαστήριο ύπνου) χρησιμοποιείται σαν μέθοδος-πρότυπο για τη διάγνωση της OSA. Η πολυκαταγραφική μελέτη είναι μια ηλεκτροφυσιολογική καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, των οφθαλμών, των μυών, της καρδιάς και της αναπνευστικής δραστηριότητας. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου μετράει αρκετές μεταβλητές στον ύπνο, δύο από τις οποίες είναι ο AHI (Apnea Hypopnea Index) και ο δείκτης διαταραχής της αναπνοής (Respiratory Disturbance Index -RDI). Ο AHI ορίζεται σαν το άθροισμα των απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (άπνοια είναι η διακοπή της ροής του αέρα από το στόμα ή τη μύτη για 10 ή περισσότερα δευτερόλεπτα ενώ υπόπνοια είναι η ελάττωση της ροής του αέρα κατά 30%-50% για 10 δευτερόλεπτα και η οποία συνδέεται με

ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου κατά 2%-4%). Αντίστοιχα ο RDI ορίζεται σαν το άθροισμα των απνοιών, υποπνοιών και μη φυσιολογικών αναπνευστικών συμβάντων ανά ώρα ύπνου (Medical Advisory Secretariat, 2006)²⁶.

Οι δύο παραπάνω δείκτες συνήθως χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για τη διάγνωση της OSA, με διαφορετικές όμως τιμές απόρριψης. Γενικά για τον AHI ισχύουν τα 5 γεγονότα ανά ώρα ύπνου, μετά τα οποία ο ασθενής θεωρείται ότι έχει έναν μη φυσιολογικό ύπνο.

Δείκτες

Αρχικά, ο δείκτης άπνοιας ορίζεται ως ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας ανά ώρα ύπνου, ενώ αντίστοιχα, ο αριθμός επεισοδίων υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου ορίζεται ως δείκτης υπόπνοιας. Το άθροισμα και των δύο παραπάνω δεικτών ονομάζεται AHI και είναι ο δείκτης ο οποίος χρησιμοποιείται συνήθως για την αρχική εκτίμηση της OSA. Οι βελτιώσεις που ακολούθησαν τόσο σε συσκευές όσο και στις μεθόδους εξέτασης που μετράνε την έμφραξη των αεραγωγών έκαναν τη διαδικασία της κατηγοριοποίησης και ποσοτικοποίησης των εμφρακτικών γεγονότων περισσότερο πολύπλοκη. Η μερική έμφραξη (υπόπνοια) έχει παρόμοια αποτελέσματα και δημιουργεί αποκορεσμό στο οξυγόνο. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη δημιουργία του AHI με τη σημερινή του μορφή (Berry et al., 2012)²⁷.

Όταν ο AHI έχει τιμή ≥ 5 τότε η αποφρακτική υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται ως ήπια, ενώ σε περίπτωση που η τιμή είναι ≥ 30 έχουμε περίπτωση σοβαρής αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Οι μετρήσεις του AHI γίνονται με τη μελέτη ύπνου η οποία αποτελεί την τυπική μέθοδο διάγνωσης για τις διαταραχές του ύπνου και λαμβάνει χώρα σε εργαστήριο ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η OSA έχει σαν κύρια συμπτώματα τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια διακοπής της αναπνοής με διάρκεια > 10 sec με αριθμό επεισοδίων άπνοιας > 5 ανά ώρα ύπνου (apnea index, AI > 5 /ώρα). Στο σύνδρομο της υπόπνοιας παρατηρούνται επεισόδια μείωσης της ροής του εισερχόμενου αέρα στο 50% ή περισσότερο κατά τη διάρκεια του ύπνου με αριθμό επεισοδίων > 10 ανά ώρα ύπνου (AHI > 10 /ώρα) (Yalciner et al., 2017)²⁸.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι αν και ο ΑΗΙ χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση της OSA, ενέχει πολλούς περιορισμούς, ειδικά στον χαρακτηρισμό της σοβαρότητάς της. Ένας υψηλός ΑΗΙ μπορεί να αναγνωρίσει τον πληθυσμό που πάσχει από OSA όμως δεν αναγνωρίζει τις πληθυσμιακές ομάδες που πάσχουν από μέτριας σοβαρότητας άπνοια η διάγνωση των οποίων εξαρτάται κατά μεγάλο βαθμό από την κρίση του γιατρού.

Ένας ακόμη δείκτης που χρησιμοποιείται είναι ο RDI. Η μόνη διαφορά σε σχέση με τον ΑΗΙ είναι ότι περιλαμβάνει επιπλέον διαταραχές της αναπνοής που προκαλούν αφύπνιση αλλά δεν θεωρούνται, με βάση τα κριτήρια που έχουν οριστεί, σαν άπνοιες ή υπόπνοιες. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές ροχαλητό διακρίνονται από ροχαλητό που δεν προκαλεί νυχτερινές αφυπνίσεις ούτε υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για το λόγο αυτό δεν μπορεί να μετρηθεί συγκεκριμένη τιμή RDI. Οι ασθενείς στους οποίους εμφανίζονται νυχτερινές αφυπνίσεις είναι δυνατό να χαρακτηριστούν από το δείκτη RDI. Για παράδειγμα στο σύνδρομο αυξημένης αντίστασης ανώτερου αεραγωγού (Upper Airway Resistance Syndrome - UARS), παρουσιάζεται $RDI < 5$ και επιπλέον αρνητική πίεση στη θωρακική κοιλότητα κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Αντίστοιχα, στο σύνδρομο OSA, έχει $RDI > 5$ με νυχτερινά επεισόδια αφύπνισης και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (Anwar et al., 2007) ²⁹.

Όταν η τιμή του RDI κυμαίνεται μεταξύ 5 και 15 η πάθηση χαρακτηρίζεται σαν ήπιας σοβαρότητας, σε τιμές μέχρι 30 δίνεται ο χαρακτηρισμός μέτριας σοβαρότητας και σε τιμές πάνω από 30 η πάθηση θεωρείται σοβαρή. Για παράδειγμα στο σύνδρομο Pickwickian το οποίο συσχετίζεται με την παχυσαρκία και παρουσιάζει διαταραχές αναπνοής στον ύπνο αλλά και ημερήσια υπερκαπνία, ανιχνεύεται από τον RDI.

Είναι πιθανόν να χρησιμοποιηθούν και οι δύο δείκτες για τη διάγνωση κάποιας αναπνευστικής διαταραχής, εφόσον όμως διευκρινιστεί στην περιγραφή του πρωτοκόλλου της πολυυπνοκαταγραφικής μελέτης. Στην περίπτωση που δεν χρησιμοποιείται το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ο δείκτης RDI μετράει τον αριθμό απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα καταγραφής του ύπνου.

Επιδημιολογία

Η OSA είναι μία πολύ κοινή διαταραχή ύπνου. Η σοβαρότητά της χαρακτηρίζεται κυρίως από τα συνολικά επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου. Ο επιπολασμός της νόσου είναι 24% στους άνδρες και 9% στις γυναίκες ηλικίας 30-60 ετών. Ο επιπολασμός της OSA σε σχέση με υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι 3 με 7% στους ενήλικες άντρες και 2 με 5% στις ενήλικες γυναίκες. Ο επιπολασμός δεν παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις παγκοσμίως, γεγονός που υποδηλώνει ότι η OSA είναι μια κοινή ασθένεια τόσο στον αναπτυσσόμενο κόσμο όσο και στις δυτικές κοινωνίες (Kapur et al., 2010) ³⁰.

Η παχυσαρκία, είναι ένας από τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την OSA. Αν λάβουμε υπ' όψιν τα μοντέλα για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας τα οποία δείχνουν αύξηση του φαινομένου στις δυτικές κοινωνίες, καταλαβαίνουμε ότι θα υπάρχει και αντίστοιχη αύξηση στον επιπολασμό της OSA. Η παχυσαρκία, διαφοροποιεί τους μηχανισμούς των άνω αεραγωγών με διάφορους τρόπους. Η παραφαρυγγική εναπόθεση λίπους μπορεί να οδηγήσει σε μια μείωση της ισορροπίας και σε αλλαγή του σχήματος του άνω αεραγωγού προωθώντας την έμφραξη. Επίσης, η παχυσαρκία συσχετίζεται με μείωση του πνευμονικού όγκου, την λειτουργική χωρητικότητα και την αυξημένη αντίσταση των άνω αεραγωγών. Τέλος η παχυσαρκία, χαρακτηρίζεται από κεντρική αντίσταση στην ορμόνη λεπτίνη που οδηγεί σε μια καθυστερημένη αντίδραση του οργανισμού, στην υπερκαπνία και την αφύπνιση λόγω περιστατικών άπνοιας κατά τον νυχτερινό ύπνο (Steier et al., 2014) ³¹.

Ο επιπολασμός της OSA αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία στους ενήλικες. Αυτή η αναλογία της αύξησης του επιπολασμού της OSA με την ηλικία συσχετίζεται με την εναπόθεση λίπους στην παραφαρυγγική περιοχή και την αλλαγή των παραφαρυγγικών δομών. Οι επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της OSA σταθεροποιείται μετά την ηλικία των 60 ετών ενώ η συσχέτιση της OSA με το θάνατο από καρδιαγγειακές παθήσεις επικεντρώνεται στη μέση ηλικία και ειδικά στους άντρες. Κάποιοι ερευνητές υποθέτουν ότι η επικινδυνότητα της υπνικής άπνοιας πιθανόν να μειώνεται στην τρίτη ηλικία λόγω των καρδιοπροστατευτικών προσαρμογών σε χρόνια διαλείπουσα υποξία. Οι υπερήλικοι ασθενείς με και χωρίς υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι πιθανόν να αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς φαινότυπους που εξηγούν τα αμφιλεγόμενα δεδομένα ανάμεσα στον

κίνδυνο θανάτου και την αύξηση της ηλικίας σε ασθενείς με OSA (Gooneratne et al., 2011)³².

Είναι επίσης δεδομένο ότι ο επιπολασμός της OSA είναι μεγαλύτερος στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες και μάλιστα οι περισσότερες πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν διπλάσιο ή και τριπλάσιο επιπολασμό στους άντρες. Οι ορμόνες του φύλου παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της OSA. Για παράδειγμα είναι συχνότερη η εμφάνιση της νόσου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση σε σχέση με γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, ενώ η θεραπεία με ορμόνες στις γυναίκες με εμμηνόπαυση μπορεί να δρα προστατευτικά για τη νόσο (Evans et al., 2014)³³.

Λόγω της εξαιρετικής πολυπλοκότητας της ασθένειας, είναι δύσκολο να διακρίνουμε έναν μόνο γενετικό παράγοντα προδιάθεσης. Ωστόσο, οι μελέτες πάνω σε αυτόν τον τομέα δείχνουν ότι υπάρχει 40% γενετική προδιάθεση σε σχέση με τη νόσο. Η συχνότητα εμφάνισης της OSA σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών κυμαίνεται από 22-84%. Επιπλέον, οι ανατομικοί παράγοντες επικινδυνότητας όπως είναι η παχυσαρκία και η δομή των μαλακών ιστών των άνω αεραγωγών δείχνουν κληρονομικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι αθροιστικά από γενιά σε γενιά.

Έχουν επίσης μελετηθεί και μια σειρά από γονίδια που συσχετίζονται με την OSA όπως τα διαφορετικά αλληλόμορφα για την απολιποπρωτεΐνη E4 (ApoE4), ο TNF (Tumour Necrosis Factor), και το ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης. Ωστόσο, μόνο ένας γενετικός πολυμορφισμός του TNFA rs1800629) βρέθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νόσο (Varvarigou et al., 2011)³⁴.

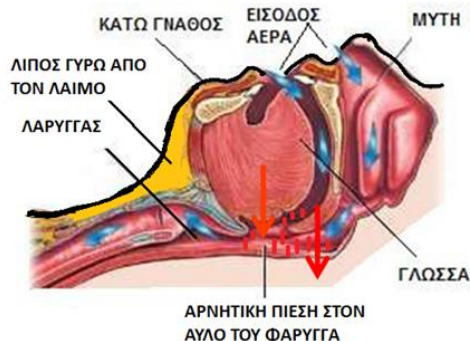
Η πιο ακράδαντη απόδειξη ότι η OSA προάγει δυσμενή καρδιαγγειακά συμπτώματα μπορεί να βρεθεί σε μελέτες που διερευνούν τη σχέση της με την υπέρταση. Υπάρχει ένας αριθμός από μελέτες οι οποίες ανιχνεύουν μια σχέση δόσης – απόκρισης μεταξύ της σοβαρότητας της OSA και της πιθανότητας για εμφάνιση υπέρτασης. Οι μελέτες αυτές προτείνουν ότι η διακοπτόμενη υποξαιμία μπορεί να είναι ένας παράγοντας-κλειδί για την συνύπαρξη της υπέρτασης.

Παθολογία – παθοφυσιολογία

Ο άνω αεραγωγός του ανθρώπου είναι μια δομή με πολλές λειτουργίες που εμπλέκεται σε πολλές λειτουργικές διαδικασίες όπως ο λόγος, η κατάποση στερεών/υγρών και η επαγωγή του αέρα κατά την αναπνοή. Η ανατομία και ο έλεγχος του άνω αεραγωγού έχουν εξελιχθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να βοηθούν τις λειτουργίες αυτές. Για το λόγο αυτό, ο αεραγωγός αποτελείται από πολλούς μύες και μαλακό ιστό αλλά δεν έχει οστική υποστήριξη. Το πιο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό του είναι ένα πτυσσόμενο τμήμα το οποίο εκτείνεται από την υπερώα μέχρι το λάρυγγα. Αν και η ικανότητα των άνω αεραγωγού να αλλάζει το σχήμα του στιγμιαία είναι απαραίτητη για το λόγο και την κατάποση κατά τη διάρκεια της ημέρας, είναι υπεύθυνη και για την δυσλειτουργία σε άκαιρες στιγμές όπως κατά τη διάρκεια του ύπνου (Eckert et al., 2008) ³⁵ (Εικόνα 4).

Από καθαρά ανατομικής οπτικής γωνίας, ένας στενός αεραγωγός είναι περισσότερο επιρρεπής σε αναδίπλωση σε σχέση με έναν μεγάλο αεραγωγό. Αντίστοιχα, η διατομή του άνω αεραγωγού μετράται σε ασθενείς με OSA όταν είναι ξυπνητοί με αξονική και μαγνητική τομογραφία και είναι μειωμένη σε σχέση με τον αεραγωγό ατόμων χωρίς OSA. Επιπλέον, στους ασθενείς με OSA φαίνεται ότι η διαρρύθμιση του περιβάλλοντος μαλακού ιστού φαίνεται να είναι αλλοιωμένη. Ωστόσο, η ερμηνεία των εικόνων που λαμβάνονται από τις εξετάσεις όταν ο ασθενής είναι ξυπνητός είναι δύσκολες στην ερμηνεία τους λόγω της μυϊκής δραστηριότητας στον άνω αεραγωγό και μπορεί να οδηγούν σε διαφορές ανάμεσα σε ομάδες εξαιτίας άλλων παραγόντων εκτός της ανατομίας (Patil et al., 2007) ³⁶.

Παθοφυσιολογία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας



Η αρνητική πίεση, που αναπτύσσεται κατά την εισπνοή εντός του φάρυγγα (κόκκινες κάθετες γραμμές), αλλά και το λίπος που είναι συσσωρευμένο γύρω από τον φάρυγγα (σκιαγραφείται με κίτρινο χρώμα), αναπτύσσουν δυνάμεις που έχουν την τάση να αποφράξουν τον φάρυγγα |

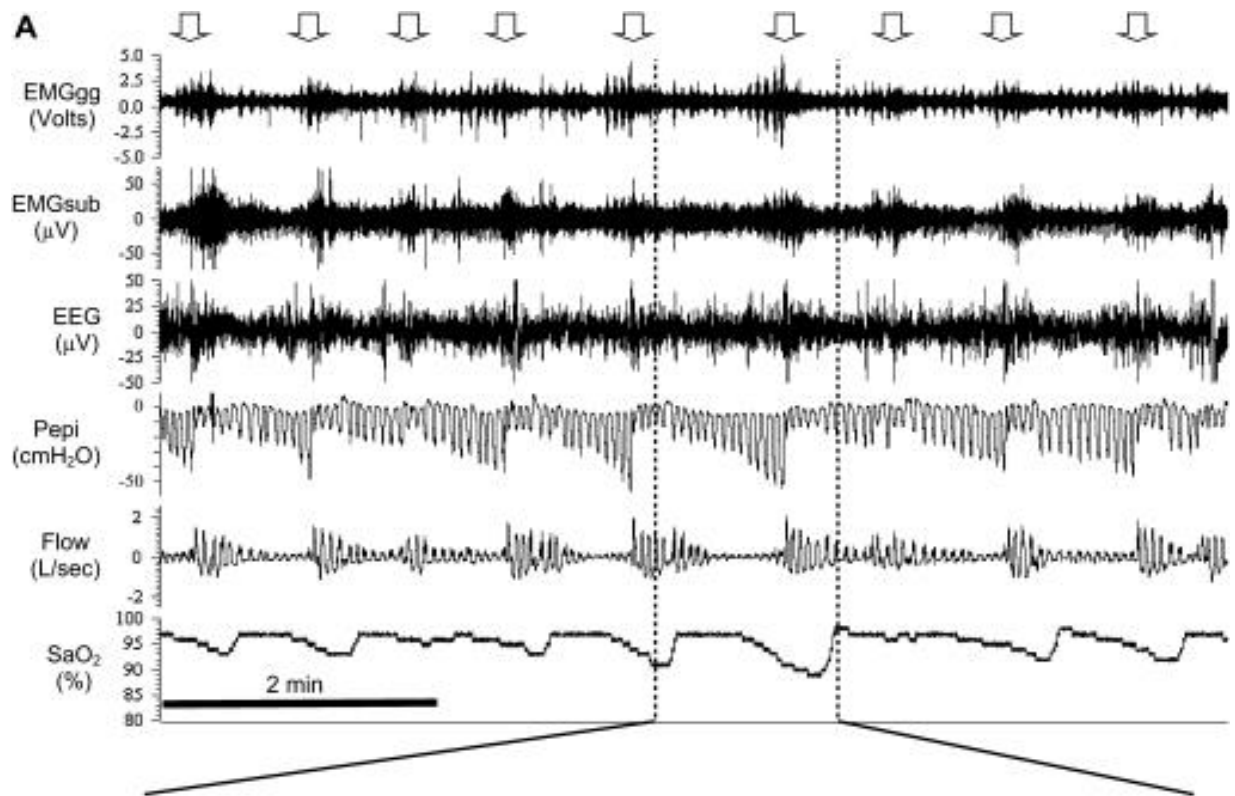
Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Σε αντίθεση με τους υγιείς που έχουν απώλεια μυϊκού τόνου κατά τη διάρκεια του ύπνου, κάποιος ο οποίος εξαρτάται αναπνευστικά από το μυϊκό τόνο λόγω ανατομικής ευπάθειας έχει εξαιρετικά μεγάλο ρίσκο στην ανάπτυξη OSA. Αντίστοιχα, άπνοιες και υπόπνοιες συμβαίνουν συχνά κατά τη μετάβαση από την ξυπνητή κατάσταση στον ύπνο. Κάθε τέτοιο γεγονός συσχετίζεται με αύξηση της φλοιώδους δραστηριότητας κατά τους κύκλους OSA μεταξύ ξυπνητής κατάστασης και ύπνου, κάνοντας δύσκολο για τον ασθενή να πέσει σε βαθύ ύπνο (England et al., 2019)³⁷.

Η αφύπνιση, κατά την παύση της υπόπνοιας ή κατά την άπνοια, πιστεύεται ότι είναι ένας σημαντικός προστατευτικός μηχανισμός για την επαναλειτουργία του αεραγωγού. Στην πραγματικότητα τα περισσότερα αναπνευστικά γεγονότα οδηγούν σε αύξηση της νευρικής δραστηριότητας στο φλοιό και τα γεγονότα με τη μεγαλύτερη σοβαρότητα οδηγούν σε διέγερση που κρατάει περισσότερο. Αυτές οι αντιδράσεις του νευρικού συστήματος φαίνεται ότι είναι παρόμοιες, τόσο στους ασθενείς με OSA όσο και στους υγιείς. Ωστόσο, οι ασθενείς με OSA δεν ήταν ικανοί να επαναφέρουν την αναπνευστική δραστηριότητα σε σχέση με τους υγιείς με τα ίδια νευρικά ερεθίσματα (Jordan et al., 2007)³⁸.

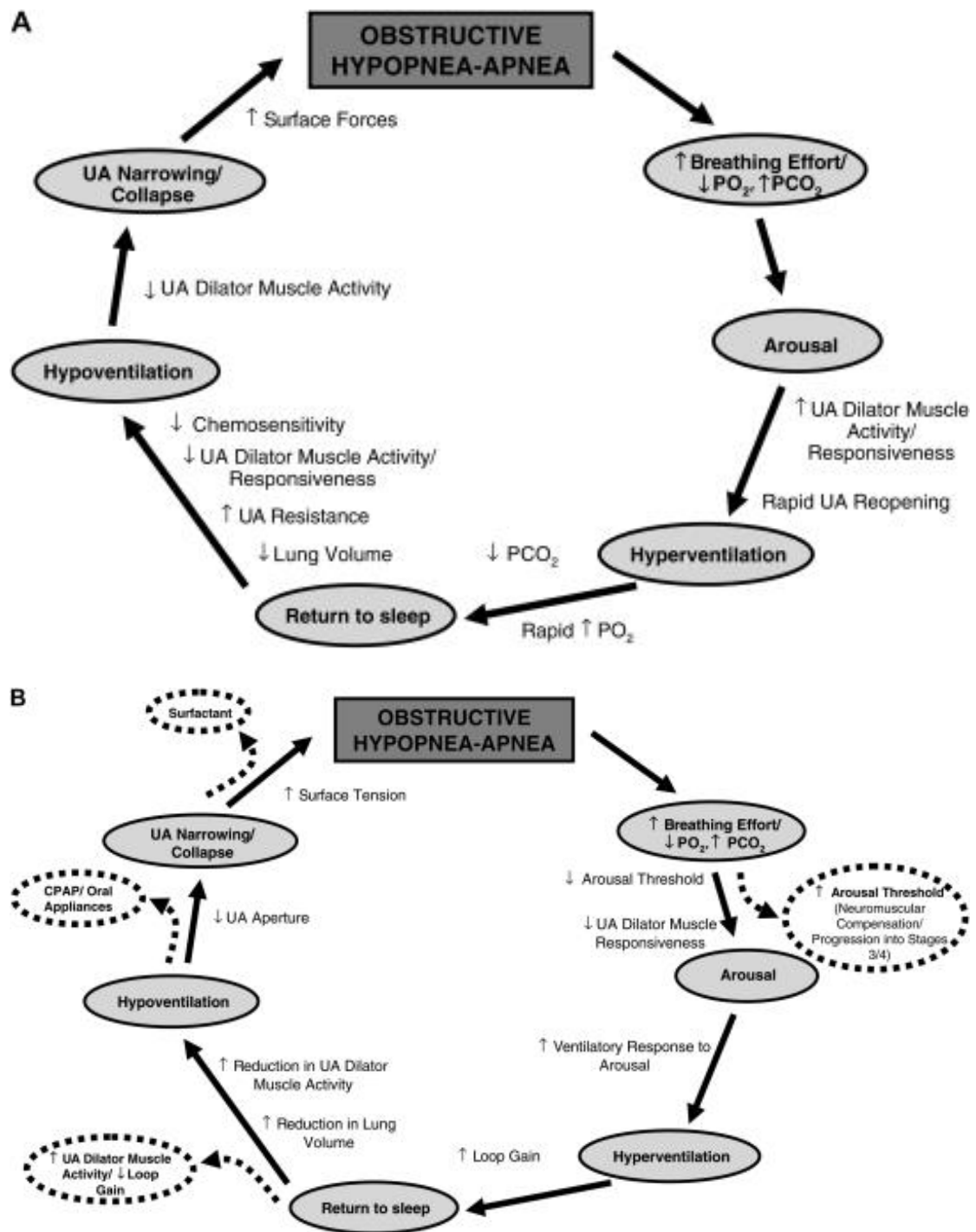
Όπως προαναφέρθηκε, ένα τυπικό χαρακτηριστικό της OSA είναι το μοτίβο κυκλικής αναπνοής όπου το άτομο συνδέει σκόπιμα την εισπνοή με την εκπνοή χωρίς παύσεις. Τα επιπλέον αποφρακτικά γεγονότα τείνουν να συμβαίνουν κατά τη διάρκεια περιόδων με χαμηλή αναπνευστική ώθηση. Επομένως, η σταθερότητα του ελέγχου της αναπνοής πιστεύεται ότι είναι σημαντικός παράγοντας συνεισφοράς στην παθογένεια της OSA (**Εικόνα 5**). Ο έλεγχος της αναπνευστικής σταθερότητας μπορεί να περιγραφεί χρησιμοποιώντας το πόσο μπορεί να ανταποκριθεί στο αναπνευστικό σύστημα σε μια διαταραχή της αναπνοής.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της διαπερατότητας του φάρυγγα και του πνευμονικού όγκου πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της OSA. Πράγματι, οι μηχανικές ιδιότητες του άνω αεραγωγού μπορεί να διαμορφωθούν από αλλαγές στον πνευμονικό όγκο κατά τη διάρκεια της ημέρας και του ύπνου σε ένα υγιές άτομο. (Heinzer et al., 2006) ³⁸.



Εικόνα 5. Πολυπνοκαταγραφική εξέταση ενός ασθενή με OSA σοβαρής μορφής (δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας = 56 συμβάντα/ώρα). EMGgg = ElectroMyoGraphy of genioglossus-ηλεκτρομυογραφία του γενειογλωσσικού μύος. EMGsub = ElectroMyoGraphy of submental του υποεγκεφαλικού μύος, EEG= Electroencephalogram- ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, papi = πίεση στο επίπεδο της επιγλωττίδας, flow = η εισαγωγή αέρα μετρημένη με ρινική μάσκα, SaO₂ = κορεσμός του αίματος στο οξυγόνο.

Υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί, οι οποίοι είναι σημαντικοί για την τάση του ασθενή προς την άπνοια. Η απολαβή ανοιχτού βρόγχου κατά τη διάρκεια της οποίας αναμένεται η αύξηση των ταλαντώσεων στα μοτίβα ενεργοποίησης του ΚΝΣ. Στην περίπτωση αυτή, η φαρυγγική έμφραξη συμβαίνει κατά το χρονικό σημείο που η μηχανική απόδοση της αναπνοής είναι στο ελάχιστο. Η απολαβή ανοιχτού βρόγχου μπορεί επίσης να αυξήσει την αναπνευστική απόκριση στη νευρική διέγερση και το γεγονός αυτό, οδηγεί τη χωρητικότητα του CO₂ κάτω από το κατώφλι της άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μία σχηματική απεικόνιση των τυπικών φυσιολογικών χαρακτηριστικών τα οποία συσχετίζονται με το κλείσιμο/μείωση του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου φαίνεται στην **Εικόνα 6** (Heinzer et al., 2006)³⁹.



Εικόνα 6. Α. Σχηματική αναπαράσταση τυπικής παθοφυσιολογικής αλληλουχίας που συμβαίνει στην OSA και οι σχετικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Β. Σχηματική αναπαράσταση των πιθανών σημείων όπου εμφανίζεται κάθε ένα από τα παθοφυσιολογικά συμπτώματα.

Μελέτες έχουν δείξει την κοινή κληρονομική βάση για την ανάπτυξη της OSA. Τα συγκεκριμένα ευρήματα, ισχύουν τόσο για τους ασθενείς με παχυσαρκία όσο και για αυτούς που δεν είναι παχύσαρκοι. Μελέτες κληρονομικότητας έδωσαν τα πρώτα στοιχεία σχετικά με συγκεκριμένα σημεία του γονιδιώματος και την παθογένεια του OSA. Οι μελλοντικές μελέτες που θα χρησιμοποιήσουν γονιδιακή ανάλυση και άλλες πρωτοπόρες τεχνολογίες μπορούν επίσης να δώσουν επιπλέον πληροφορίες στον τομέα αυτό. Η ανατομία (παχυσαρκία, κρανιοπροσωπική δομή) έχει ξεκάθαρα γενετική προδιάθεση. Επιπλέον, γενετική βάση έχουν και χαρακτηριστικά όπως η δομή των μαλακών ιστών του άνω αεραγωγού, οι ανωμαλίες στον έλεγχο της αναπνοής και οι αναπνευστικές αποκρίσεις στο φορτίο αυξημένης αντίστασης κατά τον ύπνο. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο ποιοι από τους παραπάνω γενετικούς παράγοντες θα είναι τροποποιήσιμοι σε θεραπευτικές μελέτες (Tanizawa et al., 2017) ⁴⁰.

Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι ασθενείς με OSA δεν υποφέρουν από αναπνευστικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στην πραγματικότητα, η πλειοψηφία των ασθενών με OSA έχει συστήματα ελέγχου της αναπνοής τα οποία ανταποκρίνονται με ακρίβεια στη ρύθμιση της κυψελιδικής αναπνοής και στα αέρια του αίματος με εξαιρετικά μικρές παραλλαγές όταν ο ασθενής είναι ξυπνητός. Επιπλέον, αυτά τα υγιή συστήματα ελέγχου έχουν αρκετή ευαισθησία ώστε να ρυθμίζουν τον συντονισμό των μυών του άνω αεραγωγού με απώτερο αποτέλεσμα την μεγιστοποίηση της διαμέτρου του αεραγωγού και τη μείωση των αντιστάσεων ανεξάρτητα από τις αναπνευστικές απαιτήσεις (Dempsey et al., 2010) ⁴¹.

Τα ηλεκτρικά ερεθίσματα από τους μυελώδεις νευρώνες, η ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος και των απαγωγών μυών δείχνουν μείωση κατά τη μετάβαση από την κατάσταση εγρήγορσης σε κατάσταση ύπνου NREM. Ο ύπνος προκαλεί αναλογικά μεγαλύτερες μειώσεις στη δραστηριότητα του άνω αεραγωγού σε σχέση με τους μύες του θωρακικού τοιχώματος. Μια γρήγορη και υψηλά μεταβαλλόμενη συχνότητα αναπνοής είναι τυπικό γνώρισμα του ύπνου REM, αν και οι αναπνευστικοί μύες είναι ουσιαστικά χωρίς τόνο. Επομένως στον ύπνο REM παρατηρείται ένα αυξημένο ερέθισμα για αναπνοή με επίσης αυξημένη διαφραγματική δραστηριότητα. Αυξημένη είναι και η δραστηριότητα των νευρώνων στο μυελό σε σχέση με τα επίπεδα αυτής κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM ή της κατάστασης εγρήγορσης (Oremet al., 2000) ⁴².

Τα αναπνευστικά προβλήματα κατά τον ύπνο οδηγούν σε επαναλαμβανόμενες περιόδους αυξημένης και μειωμένης αναπνευστικής δραστηριότητας και επακόλουθες διακυμάνσεις στα αέρια των αρτηριών και της αρτηριακής πίεσης. Η παθοφυσιολογία διακρίνεται στα κεντρικά γεγονότα, τα οποία επικεντρώνονται στην έλλειψη αναπνευστικής απόδοσης στους αναπνευστικούς μύες ή σε αποφρακτικά γεγονότα που είναι προσπάθεια του αναπνευστικού συστήματος να ξεπεράσει έναν αποφραγμένο άνω αεραγωγό. Με λίγα λόγια, η διαδικασία της OSA ξεκινάει επειδή κατά την κατάσταση εγρήγορσης παρέχεται νευρωνική ενεργοποίηση των διαστολέων μυών σε έναν ανατομικά αποφραγμένο άνω αεραγωγό. Κατά τη διάρκεια του ύπνου όμως, η συγκεκριμένη νευρωνική ενεργοποίηση χάνεται και ο αεραγωγός στενεύει ή αποφράσσεται τελείως (Young et al., 2003) ⁴³.

Συμπεριφορά του καρδιαγγειακού συστήματος σε ασθενείς με OSA

Από το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων που συσχετίζονται με την OSA, η πιο αποδεδειγμένη είναι η σχέση μεταξύ OSA και υπέρτασης. Πολλαπλές έρευνες έχουν αποδείξει τη συγκεκριμένη συσχέτιση και μάλιστα η μελέτη από τους Peppard και τους συνεργάτες του, έδειξε ότι υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της OSA με το σχετικό ρίσκο ανάπτυξης υπέρτασης. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ της OSA και της ανθεκτικής υπέρτασης είναι ισχυρή και ορίζεται συχνά ως η αδυναμία του ελέγχου της πίεσης του αίματος παρά τη χρήση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (Peppard et al., 2000) ⁴⁴.

Αρκετές ακόμη μελέτες ελέγχου απέδειξαν τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με θεραπεία για υπνική άπνοια. Αν και το εύρος αυτής της μείωσης είναι σχετικά μέτριο, έχει αποδειχτεί ότι ακόμη και μικρές μειώσεις στην αρτηριακή πίεση προκαλούν μείωση στον κίνδυνο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Με βάση αυτά τα δεδομένα, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι διαγνωστικές εξετάσεις είναι απαραίτητες σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, είτε αυτοί εμφανίζουν συμπτώματα αποφρακτικής άπνοιας είτε όχι (Turnbull et al., 2003) ⁴⁵.

Η OSA μπορεί να έχει σχέση με την πνευμονική υπέρταση και μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της. Περίπου το 10-20% των ασθενών με σοβαρή ή μέτρια OSA εμφανίζουν πνευμονική υπέρταση. Τόσο η υπερκαπνία όσο και τα νυχτερινά περιστατικά υποξίας προκαλούν σύσπαση των αρτηριών η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε αναστρέψιμη αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Τα μονοπάτια σήμανσης που εμπλέκονται στην υποξαιμική αγγειοσύσπαση συμπεριλαμβάνουν τους παράγοντες του νιτρικού οξέος, την ενδοθηλίνη, την αγγειοτενσίνη-1, τη σεροτονίνη και την NADPS-οξειδάση. Η χρόνια υποξία ενεργοποιεί επιπλέον μονοπάτια πρόκλησης φλεγμονής και οδηγεί σε επαναδιαμόρφωση των πνευμονικών αρτηριών και τελικά σε μη αναστρέψιμη αύξηση της αντίστασης των πνευμονικών αρτηριών (Wong et al., 2017)⁴⁶.

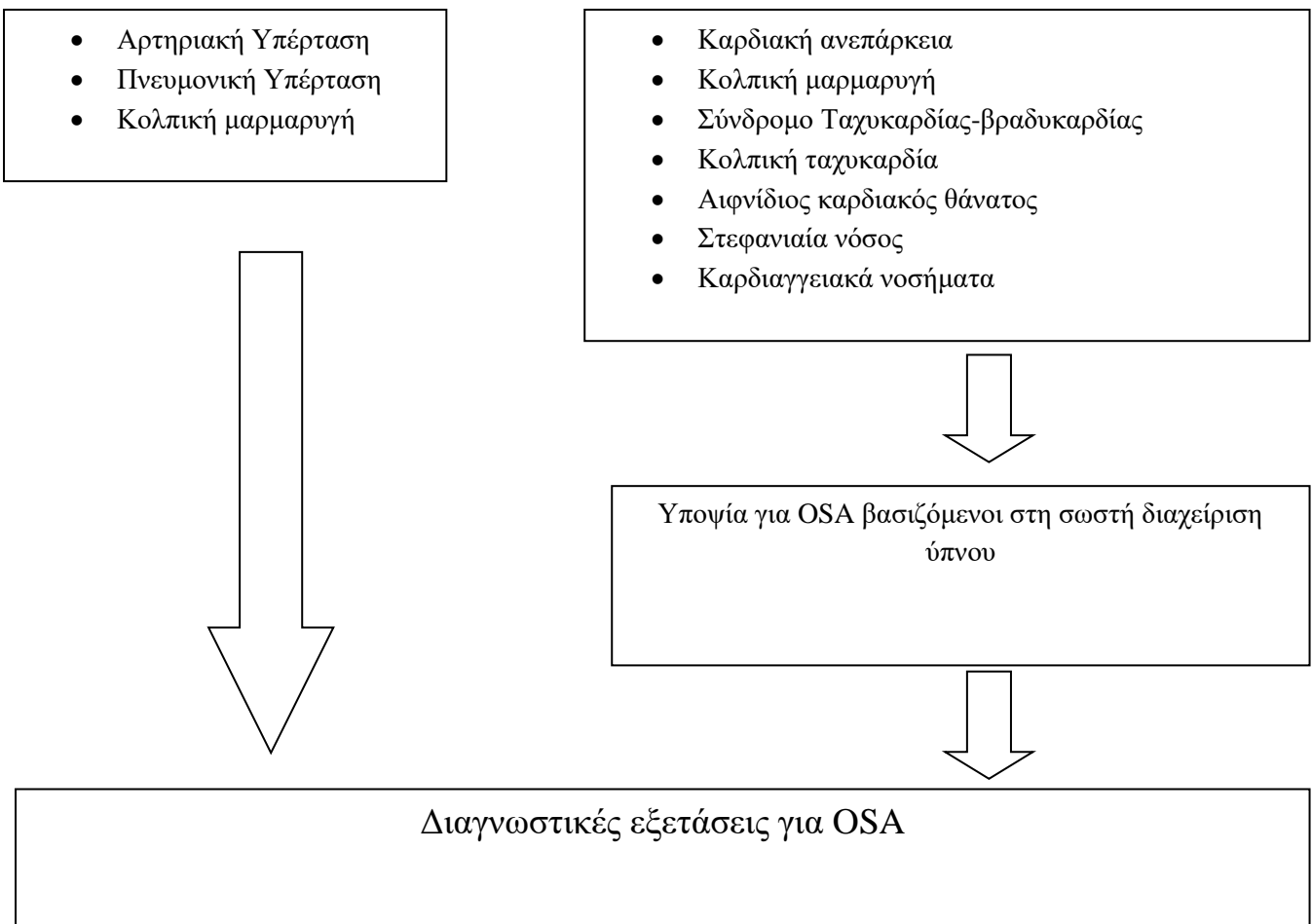
Η OSA είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με τις μελέτες να προτείνουν μια συχνότητα μεταξύ 50 – 70%. Έχει παρατηρηθεί μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της συχνότητας της OSA και της κλινικής σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, η υπνική άπνοια είναι συχνή στους ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με συχνότητα 66%. Η συνυπάρχουσα OSA έχει συνδυαστεί με αυξημένα ποσοστά δυσμενών συνεπειών, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αρκετά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά μπορούν να εξηγήσουν την συγκεκριμένη σχέση, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καθώς και την αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης λόγω αυξημένου φορτίου (Gami et al., 2013)⁴⁷.

Όπως και η OSA, η κολπική μαρμαρυγή είναι κοινή στο γενικό πληθυσμό με επιπολασμό 1 - 2%. Στους ασθενείς με OSA η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής είναι περίπου 5%, ενώ αντίστοιχα η συχνότητα της OSA σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με κολπική μαρμαρυγή είναι 32-39 %. Αν και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να δικαιολογήσουν τη συγκεκριμένη παθογένεια, ο πιο σημαντικός φαίνεται να είναι οι αυξήσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας στον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η υπέρταση και η δομική αναδιαμόρφωση, ειδικά των αρτηριών. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η OSA αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής (Li et al., 2014)⁴⁸.

Εκτός από την κολπική μαρμαρυγή, η OSA έχει συνδεθεί και με άλλες ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού καθώς και με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με σοβαρή OSA εμφανίζεται βραδυκαρδία με συχνότητα 22% . Οι ασθενείς αυτοί θεωρείται ότι έχουν « σύνδρομο ταχυκαρδίας- βραδυκαρδίας ». Επίσης, στους ασθενείς με OSA εμφανίζεται αυξημένος ο κίνδυνος για κοιλιακές αρρυθμίες (May et al., 2017) ⁴⁹.

Τέλος, συσχετίσεις έχουν παρατηρηθεί ανάμεσα στην OSA και την στεφανιαία νόσο, αλλά και τα εγκεφαλικά και αγγειακά επεισόδια. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις παθήσεις είναι η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό στρες και η προδιάθεση για ανεπιτυχή ρύθμιση της υπέρτασης. Βέβαια, τα τελευταία χρόνια, νεότερες μελέτες έχουν αποκαλύψει μια νέα σειρά από μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των νόσων όπως είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η προώθηση μιας προ-πηκτικής κατάστασης και η δυσλειτουργία του μεταβολισμού που χαρακτηρίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Phillips et al., 2012) ⁵⁰.

Με βάση τη παθοφυσιολογία της OSA σε σχέση με τις καρδιαγγειακές νόσους, προτείνεται στην **εικόνα 7** ένας αλγόριθμος για την εξέταση των ασθενών με OSA ο οποίος λαμβάνει υπ' όψιν την καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενή.



Εικόνα 7. Προτεινόμενος αλγόριθμος εξέτασης ασθενών με OSA σε σχέση με την κατάσταση του καρδιαγγειακού τους συστήματος.

Επιπλοκές των ασθενών με OSA

Τα επεισόδια άπνοιας έχουν σαν συνέπειες τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπόπνοιας και υποαερισμού, ενώ άλλες επιπλοκές που επίσης συναντάμε είναι ο υποαερισμός, η υπερκαπνία, η αναπνευστική οξέωση, η αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και η πολύ δυνατή εισπνοή με κλειστή την γλωττίδα (όπως δηλαδή στη δοκιμασία Muller). Όλες οι προηγούμενες παθολογικές καταστάσεις προκαλούν αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, βραδυαρρυθμίες όπως η φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ακόμη και μικρής διάρκειας ασυστολία και φλεβοκομβική παύση (με διάρκεια από 3 μέχρι 13 δευτερόλεπτα). Όταν η αναπνοή επανέλθει στη φυσιολογική της λειτουργία, παρατηρούνται σαν συνέπεια

ταχυαρρυθμίες, έκτακτες συστολές, διδυμίες, τριδυμίες, κολπική μαρμαρυγή ή και κοιλιακή ταχυκαρδία (Bonsignore et al., 1997) ⁵¹.

Δύο μελέτες ,επίσης, αναφέρουν συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της θεραπείας της OSA. Σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά θεραπεία CPAP για μια εβδομάδα με αποτέλεσμα τη βελτίωση της νόσου ή όχι παρατηρείται σημαντική μείωση στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας, ασχέτως της έκβασης της θεραπείας. Ωστόσο, η ίδια μελέτη αναφέρει ότι ο μέσος όρος της αρτηριακής πίεσης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας. Μια επιπλέον μελέτη, αξιολόγησε τα κirkάδια μοτίβα της αρτηριακής πίεσης σε άντρες ασθενείς με OSA. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν επιπλέον με βάση τη νυχτερινή διούρηση. Από τη συγκεκριμένη έρευνα εξάχθηκε το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία CPAP τριών ημερών είχαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας (Dimsdale et al., 2000, Akashiba et al., 1999) ^{52,53}.

Πρόσφατες έρευνες, έχουν επίσης ανακαλύψει μία στενή σχέση μεταξύ της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας και των δυσκολιών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε μια ανασκοπική μελέτη ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους έγινε εξέταση πολυυπνογραφίας, μελετήθηκαν πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την υπνική άπνοια. Και στη συγκεκριμένη μελέτη οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι απομονώθηκαν ήταν το φύλο, η ίνωση των κόλπων, η ηλικία (>60 έτη) και η υποκαπνία. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παράγοντες κινδύνου καθορίζονταν και από το φύλο. Πιο συγκεκριμένα, ο BMI είναι παράγοντας κινδύνου για τους άντρες πάνω από 35 έτη και για τις γυναίκες πάνω από 60 έτη (Sin et al., 1999) ⁵⁴.

Η υπνική άπνοια φαίνεται επίσης ότι συνδέεται και με τις αρρυθμίες. Πιο συγκεκριμένα, ο Koehler και οι συνεργάτες του , επισημαίνουν ότι οι νυχτερινές βραδυαρρυθμίες παρατηρούνται στο 7% των ασθενών και μάλιστα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, σε υπέρβαρους ασθενείς και σε ασθενείς με υψηλό RDI (Koehler et al., 2000) ⁵⁵.

Ακόμη μια πιθανή επιπλοκή της OSA είναι τα εγκεφαλικά και αγγειακά επεισόδια. Σε μια προοπτική μελέτη, εξετάστηκαν ασθενείς με τη μέθοδο της πολυυπνογραφίας οι οποίοι είχαν υποστεί οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συγκρίθηκαν με δείγματα ελέγχου. Στο 62,5% των ασθενών μετρήθηκε RDI

μεγαλύτερο από 10 σε σχέση με 12,5% στα δείγματα ελέγχου. Η συχνότητα και η σοβαρότητα του OSA ήταν παρόμοιες στους ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στους ασθενείς με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Η μελέτη αυτή απέδειξε ότι η συχνότητα της OSA είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς μετά από οξεία αγγειακά επεισόδια (Basseti et al., 1999)⁵⁶.

Όπως προαναφέρθηκε, η OSA αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτό επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς που πάσχουν από Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Η ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο ελαττώνεται και κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων. Το γεγονός αυτό μειώνει περαιτέρω την κυκλοφορία στις περιοχές του εγκεφάλου που παρατηρείται ελαττωμένη κυκλοφορία του αίματος. Έχει αναφερθεί ότι στις περιπτώσεις αυτές, ο κίνδυνος εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και κυρίως παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων είναι 8 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με άπνοιες, παχυσαρκία και ροχαλητό σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν απλό ροχαλητό.

Επιπλέον, οι ασθενείς με OSA οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις είναι περισσότερο πιθανόν να αναπτύξουν επιπλοκές σε σχέση με τη OSA για πολλούς λόγους συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του καπνίσματος, της μειωμένης τιμής της αλβουμίνης, της διάρκειας της επέμβασης, του τύπου της αναισθησίας, της στεφανιαίας νόσου και άλλων συμπαραγόντων (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία). Η συχνότητα των επιπλοκών είναι πολύ μεγαλύτερη στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε επέμβαση στην κοιλιακή χώρα καθώς και σε αυτούς που χειρουργούνται για την θεραπεία του αορτικού ανευρύσματος (Vasu et al., 2012)⁵⁷.

Στην έρευνα των Gupta και των συνεργατών του αποδείχτηκε ότι οι ασθενείς με OSA έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, υψηλότερη συχνότητα μεταφοράς στην μονάδα εντατικής θεραπείας και αυξημένο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο σε σχέση με ασθενείς χωρίς OSA αλλά με τον ίδιο δείκτη μάζας σώματος, φύλο και ηλικία. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία θετικής πίεσης μέσω ρινικής μάσκας είχαν μειωμένο ποσοστό σοβαρών επιπλοκών και τουλάχιστον μία μέρα μείωση στο χρόνο παραμονής τους στο νοσοκομείο. Σε μία ακόμη μελέτη βρέθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονταν σε επέμβαση ενώ είχαν OSA

είχαν 44% περισσότερες πιθανότητες για μετεγχειρητικές επιπλοκές σε σχέση με του ασθενείς χωρίς OSA (28 %) (Gurpta et al., 2001, Liao et al., 2009) ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές φαίνεται ότι είναι επίσης αυξημένες σε σχέση με τον νυχτερινό αποκορεσμό κατά την μέτρησή του στο σπίτι του ασθενούς. Ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού κατά τη νύχτα (ονομάζεται και δείκτης ODI-Oxygen Desaturation Index) υπολογίζεται για κάθε ασθενή από ένα νυχτερινό οξύμετρο το οποίο τοποθετείται στο σπίτι του. Οι ασθενείς με ODI 4% > 5/ώρα είχαν στατιστικά σημαντικότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ODI 4% < 5/ώρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών αυξάνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα του ODI (Hwang et al., 2008) ⁶⁰.

Κατά τη διάρκεια των νυχτερινών απνοιών, παρατηρείται επίσης ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η ελαττωμένη ροή επιδεινώνει την κυκλοφορία, ειδικά σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν ήδη ελαττωμένη αιματική ροή. Το τελικό αποτέλεσμα του συγκεκριμένου παθοφυσιολογικού μηχανισμού είναι η αύξηση των πιθανοτήτων για την εμφάνιση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (κυρίως των παροδικών ισχαιμικών) λόγω της υποξυγοναιμίας και της ελαττωμένης αιμάτωσης στον εγκέφαλο. Η συχνότητα είναι 8 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς που υποφέρουν από άπνοια, παχυσαρκία και ροχαλητό σε σχέση με 3.2 φορές σε ασθενείς με απλό ροχαλητό. Η πιθανότητα εμφάνισης OSA σε άτομα με ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι σημαντικά αυξημένη (Αυλωνίτου και συν, 2010) ⁶¹.

Στις πιο σύγχρονες μελέτες, παρουσιάζεται μια συσχέτιση ανάμεσα στην OSA και τα αυξημένα επεισόδια λοιμώξεων στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Μετρώντας έναν δείκτη οξειδωτικού στρες (εκπνεόμενο πεντάνιο) βρέθηκε αύξηση του δείκτη αυτού στους ασθενείς με OSA.

Σε σχέση με τις νευρολογικές επιπλοκές, οι ασθενείς με OSA είναι πιθανόν να εμφανίσουν μειωμένη μνήμη, απώλεια συγκέντρωσης, κατάθλιψη, διαταραχές της προσωπικότητας (αίσθημα απογοήτευσης, ευερεθιστότητα). Οι νευρολογικές αυτές επιπλοκές έρχονται σαν συνέπεια του διακεκομμένου νυχτερινού ύπνου. Πιο αναλυτικά, έχει αποδειχτεί ότι με AHI > 15 η νοητική λειτουργία των ασθενών επιβαρύνεται με 50% σε σχέση με τη δράση ενός κατασταλτικού φαρμάκου (Lal et al., 2012) ⁶².

Στον **Πίνακα 1** αναφέρεται συνοπτικά το ποσοστό επιρροής που έχει η OSA σε συγκεκριμένες νευρολογικές ιδιότητες

Πίνακας 1. Ποσοστό επίδρασης της OSA σε νευρολογικές ιδιότητες

Κατηγορία	Ορισμός	Βαθμός επιρροής από OSA
Ευφυΐα	Ικανότητα για δομημένη σκέψη και κατανόηση	Καμία επιρροή
Εκτελεστικές λειτουργίες	Εργασιακή μνήμη, σχεδιασμός, λύση προβλημάτων, αφαιρετική λογική	+++
Κινητικές λειτουργίες	Μία σειρά από κινήσεις για να εκτελέσουμε κάποιο έργο.	++
Προσοχή	Η ικανότητα να διατηρήσουμε αδιάσπαστη την προσοχή μας για μεγάλο χρονικό διάστημα	++++

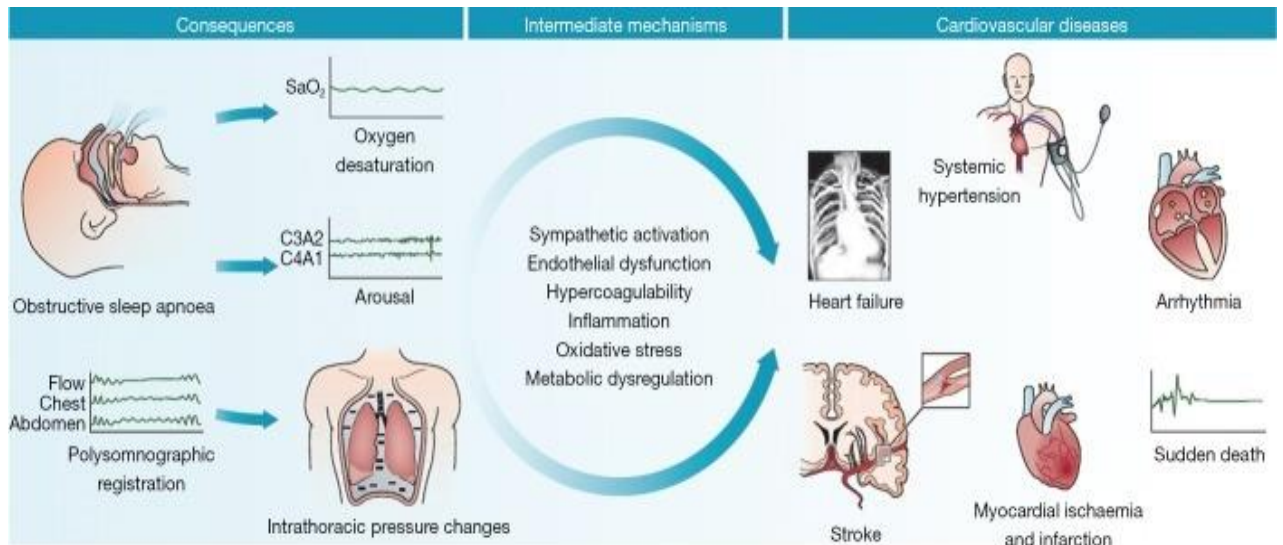
Κλινική εικόνα

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν μία σύνδεση μεταξύ της OSA και μιας σειράς από κλινικές εκδηλώσεις. Οι γιατροί πρέπει να υπολογίζουν την πιθανότητα ύπαρξης OSA σε ασθενείς με τις συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις και συμπτώματα OSA μετά από φυσική εξέταση (**Πίνακας 2**). Η εκτίμηση των συμπτωμάτων και της ανατομίας δεν είναι μόνο σημαντική για την διάγνωση της OSA στους ασθενείς, αλλά και σημαντικός παράγοντας στον προσδιορισμό των διαγνωστικών εξετάσεων και των θεραπειών που πρέπει να εφαρμοστούν (Mannarino et al., 2012)⁶³.

Πίνακας 2. Κλασικά συμπτώματα και ευρήματα στην OSA

Συμπτώματα της OSA	Κλινικές ενδείξεις μετά από εξέταση
Ροχαλητό	Παχυσαρκία
Υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας	Μεγάλη περιφέρεια του λαιμού
Αίσθηση πνιγμού κατά τη διάρκεια της νύχτας	Συμφόρηση των άνω αεραγωγών
Νυχτερινή εφίδρωση	Υπέρταση
Νευρολογικές βλάβες	Ρινική συμφόρηση
Κάψιμο στην περιοχή του στήθους	Μειωμένος κορεσμός του οξυγόνου
Πρωινοί πονοκέφαλοι	S3 καρδιακός ήχος
Στυτική δυσλειτουργία	Οίδημα κάτω άκρων (καρδιακή ανεπάρκεια)
Νυκτουρία	

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι ίσως οι περισσότερο μελετημένες συνέπειες της OSA. Αν και ένας μεγάλος αριθμός από παράγοντες κινδύνου (άρρεν φύλο, ηλικία, παχυσαρκία, υπέρταση, δυσανεξία στη γλυκόζη) βρίσκονται συχνά στον πληθυσμό των ασθενών με OSA, το αυξημένο ρίσκο συσχετίζεται ανεξάρτητα με την OSA. Η παθολογική σύνδεση μεταξύ της υπνικής άπνοιας και των καρδιαγγειακών παθήσεων απεικονίζεται στην **Εικόνα 8**.



Εικόνα 8. Σχέση υπνικής άπνοιας και καρδιαγγειακών παθήσεων. Στην πρώτη στήλη απεικονίζονται οι συνέπειες της άπνοιας. Παρατηρούμε τον αποκορεσμό του οξυγόνου, την νυχτερινή αφύπνιση και τις αλλαγές στην ενδοθωρακική πίεση. Μια σειρά από ενδιάμεσους μηχανισμούς (ενεργοποίηση συμπαθητικού, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, απορρύθμιση του μεταβολισμού) εμπλέκονται με τελικό αποτέλεσμα τις καρδιαγγειακές παθήσεις (υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό, ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, αιφνίδιος θάνατος).

Διαστολική Δυσλειτουργία

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι μια κατάσταση στην οποία διακρίνεται αυξημένη αντίσταση στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, η οποία οδηγεί σε παθολογική άνοδο του λόγου διαστολικής πίεσης – όγκου και παρουσιάζονται συμπτώματα πνευμονικής συμφόρησης στην ηρεμία και κυρίως κατά την άσκηση. Σε αντίθεση στην διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια τα κλινικά ευρήματα συμβαίνουν όταν ο ασθενής είναι σε ανάπαυση. Η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να μην συνοδεύεται από συμπτώματα και να αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια μιας υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας μπορεί να προβλέψει την θνητότητα τόσο σε μέσης ηλικίας όσο και σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς. Η ολοκληρωμένη εκτίμησή της θα πρέπει να περιλαμβάνει

τόσο την ταξινόμησή της όσο και την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμάται τόσο με παλμικό κύμα Doppler όσο και με ιστικό Doppler.

Η κυματομορφή της διαμυροειδικής ροής με το παλμικό Doppler γίνεται από την τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων με την τοποθέτηση ενός δείγματος όγκου 1-3 mm μεταξύ των γλωχίνων της μυροειδούς βαλβίδας . Λαμβάνονται δύο κύματα: το κύμα E που αντιπροσωπεύει την μέγιστη πρόιμη διαμυροειδική ταχύτητα πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και το κύμα A που αντιπροσωπεύει το έπαρμα της ταχύτητας ροής κατά την κολπική συστολή. Μελετώνται και μετρώνται το ύψος του κύματος E (σε m/sec), το ύψος του κύματος A (σε m/sec), ο λόγος E/A, ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (Decelaration Time-DT) { το χρονικό διάστημα από την κορυφή του επάρματος E μέχρι το σημείο που η επιβράδυνση της ροής συναντά το σημείο μηδέν και σχετίζεται με το χρόνο εξίσωσης των πιέσεων μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας (σε msec)}, ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (Iso Volumetric Relaxation Time-IVRT) σε msec (ο χρόνος ανάμεσα στο κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας έως την διάνοιξη της μυροειδούς, η μέτρηση του οποίου γίνεται με ταυτόχρονη καταγραφή του σήματος της ροής στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και του σήματος της διαμυροειδικής ροής, που επιτυγχάνεται καλύτερα από την κορυφαία τομή των πέντε κοιλοτήτων με τοποθέτηση μεγάλου όγκου δείγματος 3-5 χιλιοστών σε ενδιάμεση θέση μεταξύ αορτικής και μυροειδούς) και η διάρκεια του κύματος A (σε msec) ⁶⁴.

Άριστης ποιότητας κυματομορφές της διαμυροειδικής ροής μπορούν να καταγραφούν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η μορφή της κυματομορφής μπορεί να αναγνωρίσει διαστολική δυσλειτουργία και να περιγράψει τη βαρύτητά της (**Εικόνα 9**). Η πρόιμη ή ήπια διαστολική δυσλειτουργία (τύπος I) χαρακτηρίζεται από επιβράδυνση της χάλασης της αριστερής κοιλίας σε απουσία αυξημένων πιέσεων του αριστερού κόλπου με αποτέλεσμα η κλίση πίεσης αριστερού κόλπου - αριστερής κοιλίας κατά την πρόιμη διαστολική περίοδο να μειώνεται και υπερηχοκαρδιογραφικά να απεικονίζεται ως μια μειωμένη ταχύτητα του κύματος E με αύξηση της ταχύτητας του κύματος A και με μειωμένο το λόγο E/A (<0,8-1,0) και παρατεταμένο DT >240 ms και IVRT >90ms διότι καθυστερεί η πτώση της πίεσης της αριστερής κοιλίας και

αυτή η μορφή πλήρωσης αναφέρεται ως διαταραχή της χάλασης της αριστερής κοιλίας⁶⁴. Με την πρόοδο της διαστολικής δυσλειτουργίας και τη μείωση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας, η πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνεται και ανακάμπτει η πρώιμη κλίση πίεσης αριστερού κόλπου-αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα την “ψευδοφυσιολογικοποίηση” της μορφής της κυματομορφής της διαμιτροειδικής ροής. Για τη διαφορική διάγνωση από τη φυσιολογική συχνά χρησιμοποιούνται τεχνικές μείωσης του προφορτίου όπως η δοκιμασία Valsalva, όπου στη φυσιολογική καρδιά οι ταχύτητες E και A μειώνονται αντίστοιχα διατηρώντας σταθερό το λόγο E/A, ενώ στην ψευδοφυσιολογική μορφή πλήρωσης η μείωση της πίεσης του αριστερού κόλπου με τη δοκιμασία θα αποκαλύψει την υποκείμενη διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας με την καταγραφή μορφολογίας τύπου διαταραχής της χάλασης. Κριτήρια για την ψευδοφυσιολογική μορφή της πλήρωσης αποτελούν ο λόγος E/A < 1 ή μια αύξηση της ταχύτητας A⁶⁴. Στη σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία η πίεση του αριστερού κόλπου είναι ιδιαίτερα αυξημένη, με αποτέλεσμα ο τύπος της διαστολικής πλήρωσης που ονομάζεται περιοριστικός να χαρακτηρίζεται από λόγο E/A > 2 και μικρούς DT (< 160 msec) και IVRT (< 70 msec)⁶⁴.

Η δεύτερη Doppler μέτρηση που μελετάται είναι η ροή των πνευμονικών φλεβών, που λαμβάνεται τοποθετώντας το παλμικό Doppler πάνω στη δεξιά άνω πνευμονική φλέβα από την τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων⁶⁴. Λαμβάνονται τρία κύματα: το συστολικό (S) που είναι η μέγιστη συστολική πίεση στην πνευμονική φλέβα, το διαστολικό (D) που είναι η μέγιστη διαστολική πίεση στην πνευμονική φλέβα και το κολπικό ανάστροφο (AR) καθώς επίσης και η διάρκεια του τελευταίου (ARd). Η συστολική ταχύτητα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε παρατεταμένο PR διάστημα, να είναι διφασική (S1 και S2). Το αρχικό S1 εμφανίζεται πρώιμα στη συστολή και αποδίδεται στη χάλαση του αριστερού κόλπου, που προκαλεί μείωση της πίεσης του αριστερού κόλπου και αύξηση της φλεβοκολπικής κλίσης και συνεπώς αύξηση της ροής των πνευμονικών φλεβών. Το δεύτερο στοιχείο (S2) αντιστοιχεί στη μεσο-τελοσυστολή και οφείλεται στην φλεβοκολπική κλίση πίεσης. Η διαστολική ταχύτητα (D) συμπίπτει χρονικά με τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας και την παθητική κένωση του αριστερού κόλπου που ακολουθεί την ταχεία πλήρωση της αριστερής κοιλίας (κύμα E της διαμιτροειδικής ροής)^{64,65}. Η διαστολική ταχύτητα D είναι το κυρίαρχο στοιχείο σε νεαρά υγιή άτομα αλλά μειώνεται με την ηλικία ανάλογα με την πρώιμη διαμιτροειδική ταχύτητα E και επιπλέον εξαρτάται από τη

χάλαση της αριστερής κοιλίας, την ακαμψία των κοιλιών και τις πιέσεις του αριστερού κόλπου. Όταν η πίεση του αριστερού κόλπου είναι αυξημένη παρατηρείται μείωση του κύματος S λόγω αύξησης του μεταφορτίου του αριστερού κόλπου και αύξηση του κύματος D παράλληλα με την αύξηση του διαμυτροειδικού E, ενώ ο λόγος S/D είναι <1 ^{64,65}. Κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής, στην όψιμη διαστολική περίοδο η πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνεται και όταν ξεπεράσει την πίεση των πνευμονικών φλεβών προκαλεί μια μικρή ανάστροφη ροή από τον αριστερό κόλπο προς τις πνευμονικές φλέβες που καταγράφεται με το κύμα της ανάστροφης ταχύτητας (ARd) που συμπίπτει χρονικά με το κύμα της ταχύτητας A της διαμυτροειδικής ροής. Το ARd επηρεάζεται από τη συσπαστικότητα του αριστερού κόλπου, την ενδοτικότητα και την διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (κολπικό μεταφορτίο), την ενδοτικότητα του αριστερού κόλπου και το κολπικό προφορτίο. Σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας η ταχύτητα του ανάστροφου κύματος ARd καθώς και η διάρκειά του αυξάνονται, όπως αυξάνεται και η διαφορά μεταξύ της διάρκειας του ARd και της διάρκειας του κύματος A της διαμυτροειδικής ροής (ARd -A dur)^{66,67}. Η χρονική διαφορά ARd -A dur είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας, μιας και αποτελεί την μόνη ανεξάρτητη από την ηλικία ένδειξη αυξημένων πιέσεων κατά τη διάρκεια του κύματος A και μπορεί να διακρίνει τα άτομα με φυσιολογική χάλαση της αριστερής κοιλίας σε εκείνα με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης και σε αυτά με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αλλά φυσιολογικές μέσες πιέσεις αριστερού κόλπου. Μία χρονική διαφορά ARd -A dur >30 msec αποτελεί μία αξιόπιστη μέτρηση για την εκτίμηση αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας⁶⁴.

Μελετήθηκαν επίσης η διατριγωνική ταχύτητα ροής E και A και η μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας (TR).

Οι ιστικές ταχύτητες έφεραν επανάσταση στην διάγνωση και την ποσοτικοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Το ιστικό Doppler (TDI) αποτελεί μια νεότερη τεχνική στην οποία αποκλείονται τα χαμηλής έντασης και υψηλής ταχύτητας υψίσυχνα σήματα, όπως εκείνα που προκαλούνται από τα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος, με αποτέλεσμα να απεικονίζονται μόνο τα υψηλής έντασης σήματα, τα οποία προέρχονται από την κίνηση του μυοκαρδίου και των καρδιακών βαλβίδων. Αυτά τα σήματα αποδίδονται με τη μορφή κυματομορφών ταχύτητας με το παλμικό TDI, που κυρίως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη λόγω των πολλών

μελετών επικύρωσης της τεχνικής που υπάρχουν ή με τη μορφή έγχρωμων δισδιάστατων εικόνων με το έγχρωμο TDI, που βρίσκει όμως περιορισμένη εφαρμογή και δε συστήνεται. Το παλμικό TDI είναι μια απλή, ταχεία και άμεση καταγραφή των ταχυτήτων της καρδιακής κίνησης, που παρουσιάζει μεγάλη επαναληψιμότητα και υψηλή χρονική αλλά χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα, που επιτρέπει από τη μία τον ακριβή χρονισμό των καρδιακών φαινομένων αλλά περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια με τη μεμονωμένη χρήση της. Παρουσιάζει δε σχετικά μικρή εξάρτηση από το προφορτίο, τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Η καταγραφή του παλμικού TDI γίνεται από τις κορυφαίες τομές για να καταγραφούν οι ταχύτητες της κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου. Το δείγμα όγκου τοποθετείται στο επίπεδο ή 1 εκατοστό εντός της διαφραγματικής και της πλάγιας θέσης του μιτροειδικού δακτυλίου. Οι κυματομορφές του παλμικού TDI στον μιτροειδικό δακτύλιο μπορούν να καταγραφούν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (>95%), ανεξάρτητα από την ποιότητα της απεικόνισης στη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία. Η κυματομορφή περιλαμβάνει το κύμα της συστολικής ταχύτητας (S_m) και τα κύματα της πρόιμης (E_m) και της όψιμης (A_m) διαστολικής ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου. Για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας συστήνεται η καταγραφή της κυματομορφής τουλάχιστον από τη διαφραγματική και την πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου και να υπολογίζεται και η μέση τιμή των διαστολικών ταχυτήτων, με δεδομένο το ότι αυτές επηρεάζονται από την τμηματική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Άλλες παράμετροι που προκύπτουν από το παλμικό TDI είναι ο λόγος πρόιμης προς όψιμης διαστολικής ταχύτητας (E_m/A_m) και ο λόγος του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler προς το κύμα E_m του TDI (E/E_m). Επίσης, το χρονικό διάστημα από το σύμπλεγμα QRS μέχρι την έναρξη του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler αφαιρούμενο από το αντίστοιχο χρονικό διάστημα από το σύμπλεγμα QRS μέχρι την έναρξη του E_m του παλμικού TDI (ή από την έναρξη του E μέχρι την έναρξη του $E_m - T_{E-E_m}$) μπορεί να παρέχει επιπλέον πληροφορίες για τη διαστολική λειτουργία σε ειδικές ομάδες πληθυσμού. Συγκεκριμένα, όσο πιο παρατεταμένη είναι η χάλαση, τόσο πιο παρατεταμένο είναι και το χρονικό διάστημα T_{E-E_m} , σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα όπου τα κύματα χρονικά καταγράφονται σχεδόν ταυτόχρονα. Ο λόγος E/E_m εμφανίζει άριστη συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης. Λόγος $E/E_m \leq 8$ για τη διαφραγματική, πλάγια θέση ή για το μέσο όρο αποκλείει τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης με ειδικότητα 96%, ενώ ένας λόγος $E/E_m \geq 15$ για τη διαφραγματική ή ≥ 12

για την πλάγια ή ≥ 13 για το μέσο όρο σχετίζεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης ⁶⁸. Για ενδιαμέσες τιμές ο λόγος E/Em στην εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και επιπλέον παράμετροι πρέπει να προδιοριστούν.

Η διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στηρίχθηκε στις συστάσεις των ASE/ESE το 2016 ⁶⁹, και διακρίθηκαν 4 υπερηχοκαρδιογραφικά πρότυπα: ταχύτητα Em (μεσοκοιλακό Em ≥ 8 cm/sec, πλάγιο Em ≥ 10 cm/sec), μέσος όρος κλάσματος E/Em < 14 , δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου < 34 ml/m², και μέγιστη TR Ταχύτητα $< 2,8$ m/sec (αλγόριθμος για την εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας E/Em σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης) ⁶⁹. Η διαστολική δυσλειτουργία εκτιμήθηκε περαιτέρω και σταδιοποιήθηκε ως βαθμού I ή ήπιου βαθμού, βαθμού II ή μέτριου και βαθμού III ή σοβαρού ⁶⁹. Στην ήπια διαστολική δυσλειτουργία καταγράφεται Em στο μεσοκοιλακό < 8 , Em στο πλάγιο < 10 , δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου > 34 ml/m², E/A $< 0,8$, DT > 200 msec, μέσος όρος E/Em < 8 , η διάρκεια του Ar-A < 0 msec, IVRT ≥ 100 msec, S $> D$. Στην βαθμού II το Em στο μεσοκοιλακό < 8 , Em στο πλάγιο < 10 , δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου > 34 ml/m², ο λόγος E/A είναι 0,8-1,5, το DT είναι 160-200 msec, ο μέσος όρος E/Em είναι 9-12, η διάρκεια του Ar-A ≥ 30 msec, ο λόγος S/D < 1 . Στην βαθμού III διαστολική δυσλειτουργία καταγράφεται το Em στο μεσοκοιλακό < 8 , Em στο πλάγιο < 10 , δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου > 34 ml/m², ο λόγος E/A είναι ≥ 2 , το DT είναι ≤ 160 msec, ο μέσος όρος E/Em είναι ≥ 13 , η διάρκεια του Ar-A ≥ 30 msec, ο λόγος S/D < 1 και το IVRT ≤ 60 msec.

Για κάθε μια από τις μετρούμενες παραμέτρους υπολογίστηκαν 3 διαδοχικοί κύκλοι. Όλες οι μετρήσεις εκτιμήθηκαν ξεχωριστά από δύο καρδιολόγους οι οποίοι δεν είχαν πρόσβαση στις καταγραφές του ύπνου των εθελοντών και συλλέχτηκαν οι μέσοι όροι. Στα **σχήματα 1 και 2** παρουσιάζονται οι αλγόριθμοι για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, την ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας σύμφωνα με τις συστάσεις των ASE και ESE και την εκτίμηση των πιέσεων ⁶⁴.

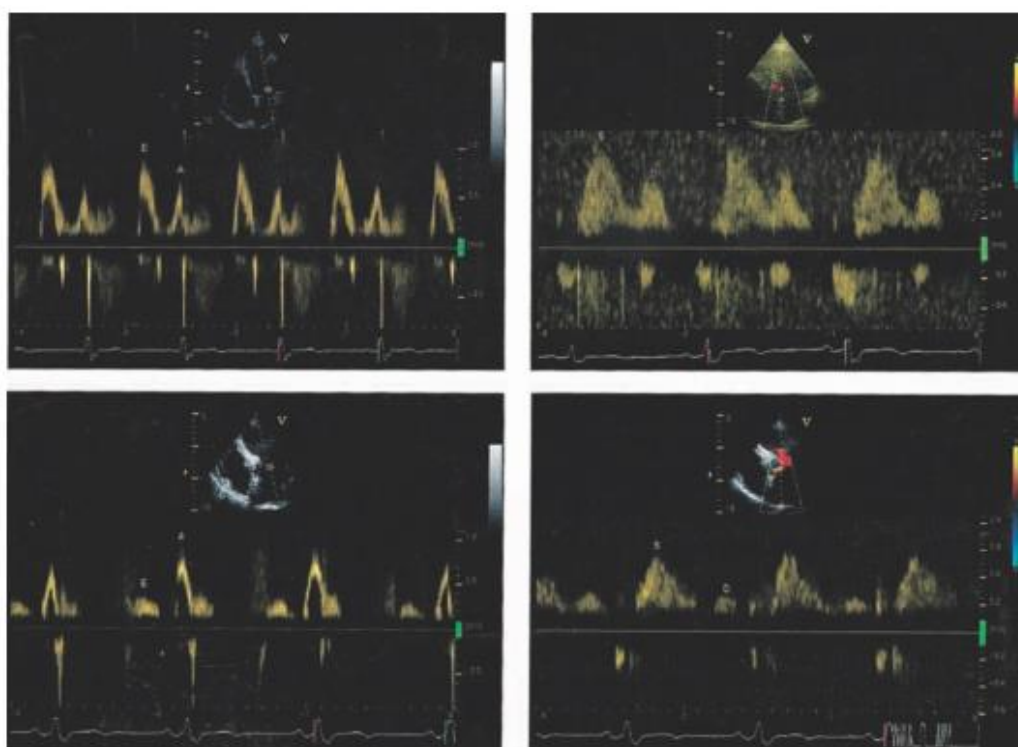


Σχήμα 1 : Υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE (*J Am Soc Echocardiogr 2009;22(2):107-33*)



Σχήμα 2: Ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τις συστάσεις των ASE και ESE (Προσαρμοσμένο από *J Am Soc Echocardiogr 2009;22(2):107-33*)

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι περισσότερο κοινή σε σχέση με την καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς με OSA. Πιο συγκεκριμένα, η ασυμπτωματική διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με OSA. Οι σοβαρότερες περιπτώσεις OSA όπως αντικατοπτρίζεται από το ελάχιστο SpO₂ και από τον AHI > 40, έχουν και χειρότερες παραμέτρους. Είναι πιθανότερο ότι η OSA, μέσω της υποξίας, της υπέρτασης και άλλων μηχανισμών που προαναφέρθηκαν, μπορεί να καταλήξει σε συμπτωματική διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια (Chatterjee et al., 2012)¹⁷.



Εικόνα 9. Ηχοκαρδιογράφημα Doppler που απεικονίζει μια φυσιολογική διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (αριστερά). Ηχοκαρδιογράφημα Doppler που απεικονίζει τις μεταβολές της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Οι πιθανοί μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν σε αλλαγές τις καρδιακής δομής και λειτουργίας στους ασθενείς με OSA έχουν μελετηθεί σε μοντέλα ζώων. Έχει αποδειχτεί ότι οι μικρές σε διάρκεια αλλά επαναλαμβανόμενες υποξίες στα ποντίκια οι οποίες συμβαίνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγούν σε υπέρταση και σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η ενδιάμεση αυτή, σοβαρή, υποξία μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση τον ασθενή σε χρονική διάρκεια μικρότερη των 35 ημερών.

Σε μεταγενέστερες έρευνες, όταν εισήχθηκε η τραχειοστομία, φάνηκε ότι η OSA μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη υπέρταση σε μια χρονική περίοδο περίπου 100 ημερών. Το ίδιο πειραματικό μοντέλο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε από άλλες ερευνητικές ομάδες απέδειξε ότι σε ασθενείς με χρόνια OSA, η απόφραξη του άνω αεραγωγού κατά τη διάρκεια της νύχτας συσχετίζεται με αύξηση του φορτίου της αριστερής κοιλίας και μείωση του κλάσματος εξώθησης, ενώ επιπλέον, η χρόνια OSA οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην περίπτωση αυτή, πιθανότατα δημιουργείται από την παρατεταμένη υπέρταση και/ή την παροδική αύξηση του φορτίου της αριστερής κοιλίας κατά τα επεισόδια απόφραξης του αεραγωγού. Ωστόσο, η παρατήρηση σε μοντέλα σκύλων ότι η OSA βαρέως μορφής μπορεί να λειτουργήσει σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας δεν είναι σίγουρο ότι αντιστοιχεί στα ανθρώπινα μοντέλα. Αυτό συμβαίνει επειδή η κλινική σοβαρότητα στους ανθρώπους είναι πολύπλοκη και τυπικά, εξελίσσεται μετά από πολλά χρόνια (Patel et al., 2018) ⁷⁰.

Άλλοι μηχανισμοί που παίρνουν μέρος στην δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συμπεριλαμβάνουν την αύξηση του φορτίου της κοιλίας μέσω της ανάπτυξης αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης κατά την άπνοια που μπορεί επίσης να καταστρέφει την διαστολική χάλαση. Η αύξηση του όγκου της δεξιάς κοιλίας, σε συνδυασμό με την πνευμονική υπέρταση που προκαλείται από την υποξία, πιθανόν εκτοπίζει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς τα αριστερά κατά τη διαστολή και επηρεάζει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Η υποξία και η υπερκαπνία, μειώνουν επίσης την μυοκαρδιακή σύσπαση (Mirmomen et al., 2019) ⁷¹.

Η ρινική θεραπεία CPAP αρχικά αντιμετωπίζει τα συμπτώματα όπως η υπνηλία, όμως εάν εφαρμοστεί συστηματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βελτιώσει τη διαστολική λειτουργία και να μειώσει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Επίσης μπορεί και να αυξήσει τα επίπεδα του νιτρικού οξέος σε ασθενείς που πάσχουν τόσο από OSA όσο και από καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η OSA και η αναπνοή Cheyne-stokes με κεντρική υπνική άπνοια (CSR – CSA) μπορεί να συνυπάρχει σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία. Ωστόσο, σε αντίθεση με την OSA, η κεντρική υπνική άπνοια είναι συνέπεια και όχι αιτία της διαστολικής δυσλειτουργίας (Babar et al., 2003) ⁷².

Η υπνική άπνοια συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία, πιθανότατα λόγω της υπέρμετρης διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που προέρχεται από τις νυχτερινές αφυπνίσεις (υποξία). Η ρινική CPAP μπορεί να μειώσει την αγγειακή ευερεθιστότητα, να βελτιώσει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και να μειώσει το ποσοστό θνησιμότητας/ καρδιακής μεταμόσχευσης στους συγκεκριμένους ασθενείς (Plante et al., 2017)⁷³.

Υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σε σχέση με τις συνέπειες της OSA στην καρδιακή δομή και λειτουργία των ανθρώπων. Σε ασθενείς με OSA, έχει παρατηρηθεί αυξημένο πάχος στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας, γεγονός ανεξάρτητο με την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με ασθενείς ελέγχου της ίδιας ηλικίας και σωματικού δείκτη και τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο πάχος της αριστερής κοιλίας, γεγονός που υποδεικνύει την απ' ευθείας εμπλοκή του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νυχτερινής υπέρτασης. Σε αντίθεση με τα παραπάνω σε μια μελέτη που διεξήχθη σε μικρό αριθμό ασθενών με OSA, οι οποίοι έπασχαν από ροχαλητό και αντίστοιχα άτομα ελέγχου το ίδιου φύλου, σωματικού δείκτη και με τις ίδιες συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πάχος των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας (Silaruks et al., 2018)⁷⁴.

Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι επίσης κοινό φαινόμενο σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οι οποίοι εμφανίζουν υποξία και νυχτερινή άπνοια. Στη συγκεκριμένη μελέτη, όμως, δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια σύνδεση με την OSA και την υπερτροφία των κοιλιών στους ασθενείς που είχαν προϋπάρχουσα υπέρταση. Επίσης, η θεραπεία με συνεχή θετική πίεση από τη ρινική οδό για πάνω από τρεις μήνες είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση τόσο της διαστολικής λειτουργίας όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ενώ αντίθετα, η συστολική λειτουργία και το πάχος της αριστερής κοιλίας έμειναν στα φυσιολογικά επίπεδα (Andreieva et al., 2017)⁷⁵.

Υπάρχουν επιδημιολογικές αποδείξεις που δείχνουν μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ OSA και υπέρτασης. Τα υψηλά επίπεδα AHI και ο κορεσμός του οξυγόνου κάτω από 90% κατά τη διάρκεια του ύπνου συνδέονται με αυξημένες πιθανότητες υπέρτασης. Το φορτίο της αριστερής κοιλίας αυξάνεται όταν συμβαίνουν

περιφερικές αγγειοσυσπάσεις σαν αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων αποφρακτικών αναπνευστικών συμβάντων και ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι αποφράξεις του αεραγωγού προκαλούν επίσης ενεργοποίηση των αρτηριακών χημειοϋποδοχέων (Witmans et al., 2019) ⁷⁶.

Διάγνωση

Για την εκτίμηση της OSA χρησιμοποιούνται τα παρακάτω κριτήρια:

- Ο ασθενής διαμαρτύρεται για υπνηλία, μη ξεκούραστο ύπνο, κόπωση και αϋπνία
- Ο ασθενής ξυπνάει με ασφυξία, ή κράτημα της αναπνοής
- Ο σύντροφος του ασθενή αναφέρει επαναλαμβανόμενο ροχαλητό ή απώλεια αναπνοής κατά τον ύπνο
- Ο ασθενής έχει υπέρταση, γνωστικές δυσλειτουργίες, στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό, καρδιακή ανεπάρκεια, ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II
- Εάν κατά τη διάρκεια της πολυ-υπνογραφικής εξέτασης καταγραφούν 5 ή περισσότερα γεγονότα έμφραξης της αναπνοής (εμφρακτικές άπνοιες, αφυπνίσης λόγω υποξίας) ανά ώρα παρακολούθησης
- Πέντε ή περισσότερα εμφρακτικά αναπνευστικά επεισόδια κατά τη διάρκεια ανά ώρα παρακολούθησης PSG

Τα πιο κοινά συμπτώματα τα οποία πρέπει να παρακολουθούνται είναι το ροχαλητό και η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Άλλα νυχτερινά συμπτώματα είναι συνήθως αυτά που παρατηρούνται από το σύντροφο του ασθενή και συμπεριλαμβάνουν τις άπνοιες, το ξύπνημα με ασφυξία, τον ανήσυχο ύπνο, τις συχνές αφυπνίσεις, τη νυκτουρία και τη στυτική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με OSA μπορεί επίσης να πάσχουν από πρωινούς πονοκεφάλους, έλλειψη ενέργειας, κακή συγκέντρωση, κόπωση και κακή διάθεση. Η OSA έχει επίσης συνδεθεί με έλλειψη προσοχής, απώλεια παραγωγικότητας και ατυχήματα κατά την ώρα εργασίας (Karimi et al., 2017) ⁷⁷.

Καθώς η παχυσαρκία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την OSA, πρέπει να γίνεται μέτρηση του BMI (Body Mass Index). Επίσης η περιφέρεια του λαιμού (>17 ίντσες για τους άντρες και >16 ίντσες για τις γυναίκες) είναι συνδεδεμένη με υψηλό ρίσκο OSA. Την ίδια συσχέτιση έχουν και οι ανατομικές ανωμαλίες που προκαλούν μείωση της χωρητικότητας του άνω αεραγωγού (μακρογλωσσία, μεγάλη αμυγδαλή, μεγάλη σταφυλή, ρετρογναθία, υπερτροφία ρινικής κόγχης).

Εκτός από τις κλινικές εξετάσεις υπάρχουν και διάφορα εργαλεία διάγνωσης των ασθενών με OSA όπως είναι το ερωτηματολόγιο Berlin και το ερωτηματολόγιο STOP – BANG. Επίσης, η κλίμακα υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale – ESS) είναι ένα υποκειμενικό μέτρο παρακολούθησης της υπνηλίας το οποίο χρησιμοποιείται όμως συχνά στη διάγνωση της OSA. Το ερωτηματολόγιο STOP – BANG είναι ένα εργαλείο που είναι ευρέως διαθέσιμο και έχει υψηλή ευαισθησία **(Πίνακας 3)**. Οι ασθενείς με βαθμολογία από 0 έως 2 έχουν χαμηλή πιθανότητα για OSA ενώ αυτοί με βαθμολογία 5 έως 8 έχουν μέτρια έως υψηλή πιθανότητα για μέτρια έως σοβαρή OSA (Chung et al., 2016)⁷⁸.

Πίνακας 3. Ερωτηματολόγιο STOP-BANG

	Ερώτηση	N/O
S	Δυνατό ροχαλητό	
T	Κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας	
O	Άπνοια ή ασφυξία κατά τον ύπνο	
P	Υπέρταση	
B	BMI	
A	Ηλικία	
N	Περιφέρεια λαιμού	
G	Φύλο	

Οι διαγνωστικές εξετάσεις κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τον αριθμό των παραμέτρων που μετρούνται κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η εξέταση τύπου I είναι η πολυπνογραφία σε εργαστήριο ύπνου, ενώ εξέταση τύπου III είναι η εξέταση ύπνου στο σπίτι, μία αποδεκτή λύση όταν η πολυπνογραφία δεν είναι εφικτή. Επίσης, η εξέταση στο σπίτι δεν συνίσταται στις περιπτώσεις που υπάρχουν επιπλέον επιβαρυντικοί παράγοντες όπως η υπέρταση, η πνευμονική υπέρταση ή άλλες υπνικές δυσλειτουργίες όπως η ναρκοληψία. Μία αρνητική ή ελλιπή εξέταση στο σπίτι πρέπει να ακολουθείται από πολύ-υπνογραφία στο εργαστήριο σε ασθενείς με συμπτώματα και υψηλό δείκτη επικινδυνότητας (Collop et al., 2007)⁷⁹.

Θεραπεία

Στην ήπια ή μέτριας σοβαρότητας OSA θα πρέπει πάντα να ακολουθείται κάποια μορφή θεραπείας λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων και των αυξημένων ποσοστών θνησιμότητας στους ασθενείς που δεν ακολουθούν κάποια μορφή θεραπείας. Η θεραπεία της ήπιας OSA θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητη στους συμπτωματικούς ασθενείς (αϋπνία, κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας) ή εάν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επιβαρύνουν τον ασθενή όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική καρδιακή πάθηση, η υπέρταση, το εγκεφαλικό, η πνευμονική υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης (Young et al., 2008)⁸⁰.

Στην περίπτωση που η στένωση του άνω αεραγωγού και του φάρυγγα έχει σαν αιτία κάποια νόσο των ενδοκρικών αδένων, όπως για παράδειγμα τον υποθυρεοειδισμό ή την μεγαλακρία, τότε πρωταρχικός στόχος είναι η αντιμετώπισή τους. Επιπλέον, η αλλεργική ρινίτιδα, φαίνεται ότι όταν συνυπάρχει με OSA επιβαρύνει την κλινική εικόνα του ασθενή και η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων βοηθάει στην θεραπεία της OSA. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, μετά από κλινική εξέταση διαπιστώνεται κάποια ανατομική ανωμαλία όπως μεγάλη σκολίωση στο ρινικό διάφραγμα, υπερτροφικές αμυγδαλές, αδενοειδείς εκβλαστήσεις, παραμορφώσεις στα οστά. Όλες αυτές οι ανατομικές ανωμαλίες μπορούν να διορθωθούν μέχρι ένα βαθμό χειρουργικά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων όμως δεν παρουσιάζονται τέτοιου είδους ανατομικές παραμορφώσεις και οι ασθενείς έχουν την τάση να αναζητούν άλλες λιγότερο

επεμβατικές μεθόδους θεραπείας. Η κυριότερη από αυτές τις μεθόδους είναι η χρήση συσκευών συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής συσκευής (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), και ορισμένες ορθοδοντικές συσκευές.

Η μέθοδος της συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (Nasal CPAP) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Sullivan και τους συνεργάτες του το 1981 και λόγω της αποτελεσματικότητάς της, του χαμηλού κόστους αλλά και της μη επεμβατικής φύσης της, είναι η θεραπεία που χρησιμοποιείται περισσότερο από κάθε άλλη στις μέρες μας. Η μάσκα φοριέται από τον ασθενή και εφαρμόζεται αεροστεγώς στη μύτη κατά τη διάρκεια του ύπνου ενώ είναι συνδεδεμένη με συσκευή που παρέχει συνεχή και σταθερή πίεση. Η πίεση αυτή χαρακτηρίζεται ως θετική και μεταβιβάζεται από τη μύτη στο φάρυγγα, κρατώντας τον με τον τρόπο αυτό ανοιχτό ενώ ο ασθενής κοιμάται. Με τη διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται η διατήρηση της διαπερατότητας του αεραγωγού και η μείωση ή σε πολλές περιπτώσεις η εξάλειψη των απνοιών (Myhill et al., 2012)⁸¹.

Με την εφαρμογή της CPAP οι ασθενείς έχουν καλής ποιότητας ύπνο και σταθεροποίηση του καρδιακού ρυθμού, ενώ παρατηρείται μείωση στις βραδυκαρδίες/ταχυκαρδίες που συνοδεύουν τις άπνοιες. Η συνήθης υπνηλία που παρατηρείται μειώνεται και εξαλείφεται σε μερικές ημέρες. Ωστόσο, η μέθοδος δεν στερείται μειονεκτημάτων. Το κυριότερο είναι ότι πρέπει να γίνεται μακροχρόνια χρήση, όμως η εξάλειψη των συμπτωμάτων του συνδρόμου αποτελεί σοβαρό κίνητρο για τη συνέχιση της θεραπείας από τους ασθενείς.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών, η συσκευή γίνεται καλά ανεκτή και για το λόγο αυτό αναφέρονται μεγάλα ποσοστά μακροχρόνιας χρήσης της (70-80%). Η χρήση της μάσκας μπορεί επίσης να δημιουργήσει προβλήματα στη ρινική οδό όπως ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, ξηρότητα στο ρινικό βλεννογόνο, ερεθισμό του δέρματος στα σημεία που εφαρμόζεται η συσκευή, ερεθισμούς και φλεγμονές στον επιπεφυκότα στην περίπτωση μη καλής εφαρμογής της μάσκας (διαφυγή αέρα προς τα μάτια) και γαστρική διάταση. Το σύνολο των επιπλοκών δεν εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα και όταν εμφανίζονται αντιμετωπίζονται με βάση τα συμπτώματα (Antic et al., 2012)⁸².

Ακόμη και στη θεραπεία της CPAP υπάρχουν ορισμένα κριτήρια για την ενσωμάτωσή της στη διαχείριση του συνδρόμου της OSA. Τα κριτήρια αυτά φαίνονται στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4. Κριτήρια επιλογής θεραπείας CPAP

Πληθυσμός	Ενήλικοι με μέτρια ή σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια (όπως αυτή έχει διαγνωστεί με κριτήρια AHI)
Επέμβαση	CPAP
Αποτελέσματα	Κλινική αποτελεσματικότητα (μετρήσιμη με ESS, δείκτη αφύπνισης ή αλλαγές στην αρτηριακή πίεση), ασφάλεια, κόστος και συστάσεις
Σχεδιασμός μελετών	Εκτίμηση τεχνολογίας της υγείας, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, οικονομικές αξιολογήσεις, και συστάσεις που βασίζονται σε κλινικές αποδείξεις.

Για όλες τις σοβαρές περιπτώσεις OSA συνίσταται η θεραπεία με θετική πίεση μέσω ρινικής μάσκας. Η CPAP χρησιμοποιείται σαν διαρκής θετική πίεση στον αεραγωγό, όμως υπάρχουν και άλλες μορφές αυτού του είδους θεραπείας που εφαρμόζονται σε μια μικρή ομάδα ασθενών όπως APAP και BPAP (Autotitrating και Bilevel). Εναλλακτικές θεραπείες της CPAP συμπεριλαμβάνουν την εφαρμογή στοματικών συσκευών, χειρουργικές επεμβάσεις και συμπεριφορικές θεραπείες. Πρόσφατα έχουν προταθεί και μια σειρά από καινοτόμες θεραπείες (**Πίνακας 5**).

Η θεραπεία με CPAP εφαρμόζεται στον άνω αεραγωγό σαν νάρθηκας και αποτρέπει την έμφραξη του άνω αεραγωγού κατά τη διάρκεια της αναπνοής. Η ρινική CPAP περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1981 και από τότε έγινε η θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας συνιστά την εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με μέτριας ή υψηλής σοβαρότητας OSA που έχουν παρουσιάσει τα συμπτώματα που προαναφέρθηκαν (CMS, 2015) ⁸³.

Πίνακας 5. Θεραπεία της OSA σε σχέση με τη σοβαρότητά της

	Ήπια OSA (AHI/RDI 5-14.9)	Μέτρια OSA (AHI/RDI 15-29.9)	Σοβαρή OSA (AHI/RDI > 30)
Πρωταρχική θεραπεία	Θεραπεία παρατήρησης θέσεως (ασυμπτωματική)	CPAP	CPAP
Δευτερεύουσα θεραπεία	CPAP	Στοματική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση	Χειρουργική επέμβαση
Συμπληρωματική	Απώλεια βάρους Θεραπεία θέσεως	Απώλεια βάρους Θεραπεία θέσεως	Απώλεια βάρους Θεραπεία θέσεως

Η κλασική εφαρμογή της θεραπευτικής μεθόδου της CPAP είναι εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω μιας ειδικά προσαρμοσμένης ρινικής μάσκας. Ωστόσο, έχουν προταθεί μέθοδοι που χρησιμοποιούν ρινοστοματική μάσκα ή μάσκα που καλύπτει όλο το πρόσωπο. Η πρώτη μελέτη που ανέφερε τη χρήση της CPAP ήταν από τους Sullivan και τους συνεργάτες του, ενώ η πρώτη μελέτη που εφάρμοξε CPAP σε ασθενείς με OSA και καρδιακή ανεπάρκεια ήταν από τους Bradley και τους συνεργάτες του το 1989. Ανατομικά η εφαρμογή της θετικής πίεσης δεν επιτρέπει το κλείσιμο του άνω αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου,

αντιμετωπίζοντας με τον τρόπο αυτό την παθοφυσιολογική αιτία της πάθησης. Η χρήση της CPAP και τα οφέλη της επικεντρώνονται σε τρεις βασικούς μηχανισμούς:

- Αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης και μείωση της διατοιχωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας με ταυτόχρονη βελτίωση της καρδιακής παροχής
- Περιορισμός στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας λόγω εξάλειψης των απνοιών
- Μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος μέσω της απαλοιφής των αφυπνίσεων και του κακού κορεσμού του οξυγόνου (υποξία)

Οι θεραπείες που επικεντρώνονται στη συμπεριφορά συμπεριλαμβάνουν την απώλεια βάρους, την θεραπεία θέσεως, την αποφυγή λήψης αλκοόλ ή / και ηρεμιστικών πριν τον ύπνο. Αυτές οι θεραπείες είναι επιπρόσθετες στη διαχείριση της OSA αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν σαν πρωταρχικές θεραπείες στην ήπια OSA. Το ποσοστό απώλειας βάρους που φαίνεται να έχει θετική επίπτωση στην OSA είναι τουλάχιστον το 10% του βάρους του ασθενή. Ιδανική θεωρείται επίσης και η απώλεια βάρους μέχρι BMI 25.

Η θεραπεία θέσεως είναι η αποφυγή του ύπνου σε ύπτια θέση ώστε να ακυρωθούν τα αποτελέσματα της βαρύτητας στη γλώσσα και η στένωση του αεραγωγού. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να προσπαθήσει κάποιος να αποφύγει την ύπτια θέση κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι στοματικές συσκευές είναι συσκευές που επανατοποθετούν την κάτω γνάθο και στοχεύουν στη θεραπεία της OSA μεγαλώνοντας τον άνω αεραγωγό. Αν και δεν είναι τόσο αποτελεσματικές όσο η CPAP, είναι αποδεκτές εναλλακτικές θεραπείες για το ροχαλητό, την ήπια OSA και σε μερικές περιπτώσεις στην OSA μέτριας σοβαρότητας. Ωστόσο, λόγω της περιορισμένης αποτελεσματικότητας πρέπει να χρησιμοποιείται σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής στους ασθενείς με μέτρια OSA μετά την αποτυχία της θεραπείας CPAP. Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με στοματικές συσκευές πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ενοχλήσεις στην άρθρωση της κάτω γνάθου, πονοκεφάλους, ερεθισμό στα ούλα και αλλαγές στην οδοντική σύγκλιση.

Υπάρχουν αρκετές επιλογές ως προς τη χειρουργική θεραπεία της OSA οι οποίες στοχεύουν στην παράκαμψη του εμφραγμένου τμήματος (τραχειοστομία), στην τροποποίηση του σημείου έμφραξης (πλειοψηφία των επεμβάσεων) και στην έμμεση θεραπεία της OSA (βαριατρική επέμβαση). Γενικά, σαν πρότυπη επέμβαση για τη θεραπεία της OSA θεωρείται η τραχειοστομία αλλά έχει κοινωνικές επιπτώσεις και δεν είναι επιθυμητή από την πλειοψηφία των ασθενών. Η ενδοπνευματοφαρυγγοπλαστική (UPPP) είναι η πιο συχνή επέμβαση. Συμπεριλαμβάνει αμυγδαλεκτομή και εκτομή της σταφυλής και μέρους της μαλθακής υπερώας. Η συγκεκριμένη επέμβαση διορθώνει την απόφραξη της υπερώας αλλά δεν διορθώνει την γλωσσική έμφραξη. Η επέμβαση είναι επιτυχημένη σε ποσοστό 40-50% (Capples et al., 2010)⁸⁴.

Αν και η CPAP είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, το ένα τέταρτο περίπου των ασθενών έχει εξαιρετική δυσκολία στο να ανέχεται τη CPAP. Λόγω της σημασίας που έχει η θεραπεία της OSA, έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από αρκετές πρωτοποριακές θεραπείες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την θεραπεία στοματικής πίεσης, την ρινική θετική θεραπεία του αεραγωγού και τον ερεθισμό του άνω αεραγωγού.

Η θεραπεία στοματικής πίεσης παρέχει μια ελαφριά θετική πίεση στη στοματική κοιλότητα μέσω ενός μαλακού στομίου που είναι συνδεδεμένο μέσω σωλήνα με κενό. Η συγκεκριμένη θεραπεία, αυξάνει την περιφέρεια της υπερώας και των αεραγωγών έλκοντας προς τα εμπρός την υπερώα και της γλώσσας (Colrain et al., 2013)⁸⁵.

Η θετική πίεση στον αεραγωγό είναι ακόμη μία καινούρια θεραπεία η οποία αποτελείται από αναλώσιμη συσκευή μιας χρήσης, που στηρίζεται στις ρινικές οδούς με μια υποαλλεργική συγκολλητική ουσία. Υπάρχει επίσης μια μονόδρομη βαλβίδα που επιτρέπει τη χαμηλή αντίσταση κατά την άπνοια και με τον τρόπο αυτό δημιουργεί θετική πίεση κατά τον κύκλο της εκπνοής. Η συσκευή ανοίγει επιπλέον τον άνω αεραγωγό, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό αντίσταση στην απόφραξη κατά την αναπνοή. Οι μελέτες αναφέρουν αποτελεσματικότητα στη θεραπεία όλων των OSA (Kryger et al., 2011)⁸⁶.

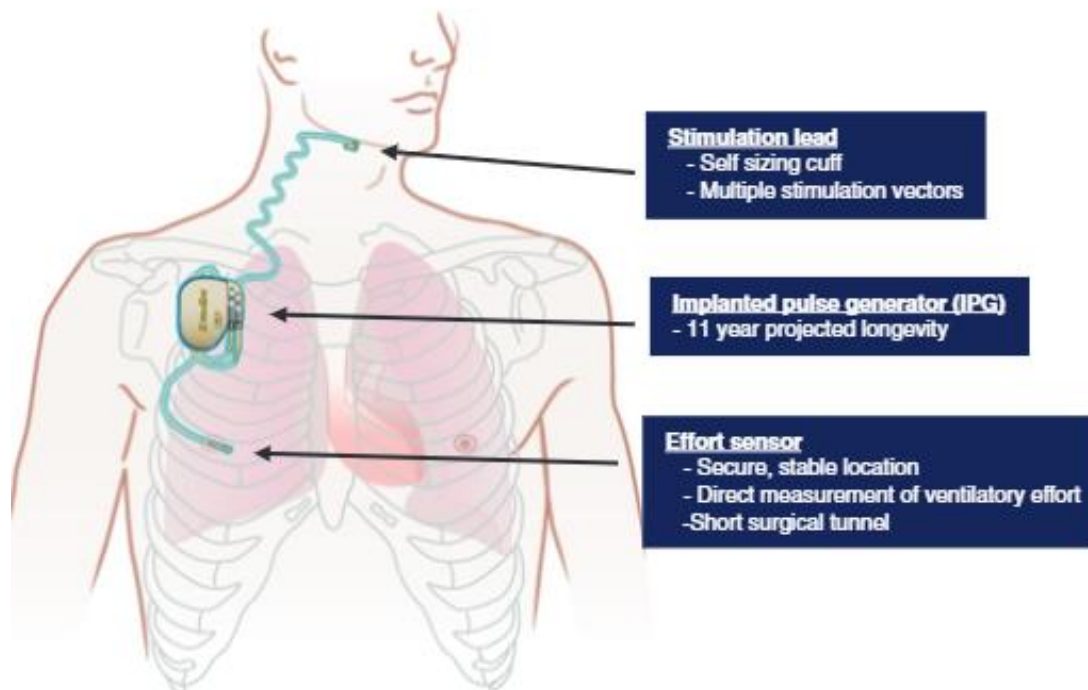
Αντίθετα με την CPAP η οποία διατηρεί ανοιχτό τον αεραγωγό, και τη στοματική θεραπεία η οποία μετατοπίζει μηχανικά τη γνάθο ανοίγοντας με τον τρόπο αυτό τον αεραγωγό και αυξάνοντας τον μυϊκό τόνο η ενεργοποίηση του άνω αεραγωγού αυξάνει τον νευρικό ερεθισμό ενεργοποιώντας το υπογλώσσιο νεύρο. Η

μοναδική συσκευή που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Υγείας των ΗΠΑ φαίνεται στην **Εικόνα 10** και παρέχει ουσιαστικά περιοδική ενεργοποίηση του υπογλώσσιου νεύρου μέσω ενός ηλεκτροδίου συνδεδεμένου σε ενσωματωμένη γεννήτρια παλμών .

Το σύστημα προγραμματίζεται από τον ασθενή και χρησιμοποιείται μόνο κατά τον ύπνο. Αν και ο κύριος μηχανισμός έχει σαν αποτέλεσμα την προς τα πρόσω κίνηση της γλώσσας, η μηχανική επίδραση στην υπερώα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του αεραγωγού.

Το σύστημα πρέπει να προστεθεί χειρουργικά και η επέμβαση πραγματοποιείται από ωτορινολαρυγγολόγους κυρίως λόγω της εμπειρίας τους με το υπογλώσσιο νεύρο, ώστε να τοποθετηθεί σωστά ο αισθητήρας ενεργοποίησης. Η ακεραιότητα του γλωσσικού νεύρου παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης ώστε η τοποθέτηση του αισθητήρα να γίνει με ακρίβεια για να ενεργοποιεί τους προεξέχοντες μύες (κυρίως τον γενειογλωσσικό και τον υογλωσσικό) (Heiser et al., 2016) ⁸⁷.

Η ενεργοποίηση της συσκευής γίνεται ένα μήνα μετά την επέμβαση ώστε ο ερεθισμός να μην επηρεάσει την εγχειρητική επούλωση. Η θεραπευτική τάση που εφαρμόζεται αποφασίζεται μετά από μία μελέτη ύπνου. Όπως και με τη ρύθμιση της CPAP, η τάση αυξάνεται σταδιακά μέχρι να φτάσουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα – την θεραπεία δηλαδή των αναπνευστικών δυσκολιών. Σε γενικές γραμμές η εφαρμοζόμενη τάση κυμαίνεται μεταξύ 33 και 90 Hz.



Εικόνα 10. Η νευροενεργοποίηση πραγματοποιείται με τον ενεργοποιητή να τοποθετείται στην δεξιά ενδοθωρακική κοιλότητα. Ο ενεργοποιητής συνδέεται με το δεξιό υπογλώσσιο νεύρο για να ενεργοποιεί τον γενειογλωσσικό μυ.

Στον **Πίνακα 6** αναφέρονται συνοπτικά οι μη CPAP θεραπείες που εφαρμόζονται στην OSA.

Πίνακας 6. Μη – CPAP θεραπείες

Θεραπεία	Ήπι α OSA	Μέτρι α OSA	Σοβαρ ή OSA	Αποδεικτικά στοιχεία	Περιορισμοί
Στοματική συσκευή	+++	+++	++	Καλά δοκιμασμένη και χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική	Υπολειπόμενα συμβάντα άπνοιας/υπόπνοιας , μαρκοπρόθεσμες αρνητικές συνέπειες στην οδοντοστοιχία
Ενεργοποίηση του άνω αεραγωγού	+	++	+++	Αποτελέσματα ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών	Επεμβατική, υψηλού κόστους
Στοματοφαρυγγικές ασκήσεις	+++	++	-	Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές μικρής έκτασης	Αφοσίωση στη θεραπεία
Ρινικό EPAP	+++	++	-	Αποτελέσματα ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών	Υψηλό κόστος μακροπρόθεσμα, υπολοιπόμενα συμβάντα άπνοιας/υπόπνοιας
Στοματική θεραπεία (Winx)	++	+++	-	Αποτελέσματα από περιορισμένες κλινικές δοκιμές	Αφοσίωση στη θεραπεία

Επειδή οι διαστολές μυς του άνω αεραγωγού παίζουν σημαντικό ρόλο στο να διατηρούν τον αεραγωγό ανοιχτό κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου, αρκετές πρόσφατες μελέτες, έχουν επικεντρωθεί στη σημασία των στοματοφαρυγγικών ασκήσεων στη διαχείριση της σοβαρότητας της OSA. Ο Guimaraes και οι συνεργάτες του σε μια κλινική δοκιμή με τυφλά δείγματα ελέγχου χρησιμοποίησαν ένα πρωτόκολλο θεραπείας με μέτριας έντασης στοματοφαρυγγικές ασκήσεις που είχαν τη βάση τους στη λογοθεραπεία. Οι ασκήσεις συμπεριλάμβαναν ισομετρικές και ισοτονικές ασκήσεις της γλώσσας, της υπερώας και του οπίσθιου φαρυγγικού τοιχώματος. Μετά από εφαρμογή του πρωτοκόλλου για τρεις μήνες οι ασθενείς βελτιώθηκαν κατά 39% (όπως αυτό φάνηκε από τον AHI και τον ελάχιστο κορεσμό οξυγόνου) κατά τη μέτρηση της πολυπνογραφίας (Guimaraes et al., 2009)⁸⁸.

Όλες οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι στιγμής, δείχνουν ότι οι στοματοφαρυγγικές ασκήσεις είναι ωφέλιμες στη θεραπεία της OSA και αμβλύνουν τα συμπτώματά της. Ωστόσο, πουθενά δεν παρουσιάστηκε πλήρης απαλλαγή των αναπνευστικών δυσχερειών αλλά υπάρχουν και αρκετά αναπάντητα ερωτήματα. Για παράδειγμα δεν είναι σαφές πως οι συγκεκριμένες ασκήσεις οι οποίες γίνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας επηρεάζουν την συμπεριφορά του άνω αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μία πιθανότητα είναι ότι το σύνολο των συγκεκριμένων ασκήσεων προάγει τον μετασχηματισμό του άνω αεραγωγού, ωστόσο αυτή η εξήγηση παραμένει σε θεωρητική βάση.

Μια ακόμη ασάφεια της συγκεκριμένης θεραπευτικής μεθόδου είναι ότι ο αριθμός των μυών και των ασκήσεων που χρησιμοποιούνται από τα θεραπευτικά πρωτόκολλα είναι ανομοιογενής ανάμεσα στις μελέτες. Οι στοματοφαρυγγικές ασκήσεις βασίζονται στο σύνολο όλων των ασκήσεων και για το λόγο αυτό δεν επιτρέπει να μελετηθούν μεμονωμένα οι ασκήσεις και τα αποτελέσματα αυτών. Το πιο σημαντικό είναι ότι οι ασκήσεις πρέπει να εκτελούνται από τον ασθενή με συγκεκριμένη συχνότητα (δύο με τρεις φορές την ημέρα) και αυτό μπορεί να περιορίζει την κλινική τους χρήση. Επομένως, το πώς αντιδρούν οι ασθενείς στη θεραπεία με στοματοφαρυγγικές ασκήσεις σε πραγματικές συνθήκες δεν είναι ακόμη σαφές (Ieto et al., 2015)⁸⁹.

Τέλος, έχει αναπτυχθεί και άλλη μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία της OSA, που συμπεριλαμβάνει την ενεργοποίηση του άνω αεραγωγού μέσω εμφυτεύματος. Η συσκευή ενεργοποιεί το υπογλώσσιο νεύρο και επομένως τον γενειογλωσσικό μυ κατά την αναπνοή του ασθενή, οδηγώντας σε εξώθηση της γλώσσας και της υπερώας. Η διαδικασία αυτή αυξάνει τη διάμετρο του αεραγωγού ενώ ταυτόχρονα τον διατηρεί ανοιχτό. Ωστόσο, αν και η χρήση της συσκευής έχει εγκριθεί, χρησιμοποιείται μόνο σε συγκεκριμένα κέντρα θεραπείας (Woodson et al., 2014)⁹⁰.

Πορεία - Πρόγνωση

Σε περίπτωση που η OSA δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, μπορεί να καταλήξει σε έντονη νοσηρότητα, ακόμη και θνητότητα. Τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνητότητα πιθανότατα προέρχονται από τις καρδιαγγειακές επιπλοκές αλλά και τα ατυχήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας λόγω υπνηλίας (π.χ. τροχαία, εργατικά).

Στις περιπτώσεις συννοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια, η εφαρμογή της CPAP έχει αρκετά μειονεκτήματα. Τα κυριότερα από αυτά είναι η μείωση της καρδιακής παροχής και η εμφάνιση της υπότασης. Οι δύο συγκεκριμένες επιπλοκές γίνονται εντονότερες με την εφαρμογή των υψηλών πιέσεων που εφαρμόζονται για την εξάλειψη της αναπνοής Cheyne – Stokes. Οι ασθενείς οι οποίοι χαρακτηρίζονται από αυτή την αναπνοή, παρουσιάζουν συνήθως μείωση στον ενδοαγγειακό όγκο αλλά λαμβάνουν και αγγειοδιασταλτικά φάρμακα ή β – αποκλειστές. Για το λόγο αυτό είναι δύσκολο να εξισορροπηθούν οι μεγάλες αυξήσεις στην ενδοθωρακική πίεση που προκαλούνται από τα επίπεδα CPAP, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να έχουν περισσότερες πιθανότητες για την εμφάνιση αρνητικών συνεπειών (Noda et al., 2008)⁹¹.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Ο σκοπός είναι να εξεταστούν τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με OSA χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα ή επιβαρυντικούς παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν διαστολική δυσλειτουργία. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από άνδρες ασθενείς με σοβαρές περιπτώσεις OSA και άνδρες χωρίς OSA σαν ομάδα ελέγχου. Μελετήθηκε η επίδραση της σοβαρής OSA στην επίπτωση του οξειδωτικού στρες, στην καρδιακή λειτουργία τόσο μέσω υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών όσο και βιοχημικών δεικτών.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 2007 μέχρι και το 2008 στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς του Εργαστηρίου ύπνου στο Τμήμα Πνευμονολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας στην Ελλάδα. Τα κριτήρια εισόδου για τους ασθενείς με OSA συμπεριλάμβαναν

- I. Διάγνωση πρωτοπαθούς ροχαλητού και δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας >30 σε πολυπνογραφία
- II. Καμία θεραπεία για την OSA
- III. Μη καπνιστές
- IV. Ιατρικό ιστορικό χωρίς ασθένεια που είναι δυνατόν να επηρεάζει την ισορροπία οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, ρινίτιδα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακές παθήσεις, καρδιακές αρρυθμίες, δυσλιπιδαιμία).
- V. Καμία ενεργός θεραπεία η οποία να επηρεάζει την ισορροπία οξειδωτικών/αντιοξειδωτικών (δηλαδή όχι στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα).

Τα δείγματα ελέγχου συγκεντρώθηκαν από ένα σύνολο ασθενών με πρωτοπαθές ροχαλητό οι οποίοι είχαν δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας < 5 και πληρούσαν τα κριτήρια ii έως v.

Αρχικά, όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά και υπολογίστηκε η βαθμολογία τους στο ερωτηματολόγιο Erworth και υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση και πολυπνογραφία.

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο 5 λεπτά σε ηρεμία σε καθιστή θέση τόσο πριν την πολυκαταγραφική μελέτη το βράδυ όσο και το επόμενο πρωί.

Αντίστοιχα τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: γυναικείο φύλο, ηλικία >65 ή < 30, λοίμωξη αναπνευστικού ή κάποια συστηματική λοίμωξη, ύπαρξη ήπιου ή μέτριου OSAS (AHI>5 και < 30 επεισόδια/ ώρα σε πολύ-υπνογραφία).

Πριν την πολυπνογραφία το σύνολο του δείγματος υποβλήθηκε σε σπιρομέτρηση.

Μετά την πολυπνογραφία το σύνολο του δείγματος υποβλήθηκε σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Στη συνέχεια συλλέχτηκαν δείγματα αίματος πριν και μετά την πολυπνογραφία για μέτρηση βιοχημικών δεικτών και του μεταβολικού τους προφίλ στο βιοχημικό εργαστήριο του ΠΓΝ Λάρισας. Μετρήθηκαν χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια, κρεατινίνη, ουρία, γλυκόζη. Επίσης μετρήθηκαν δείκτες φλεγμονής (C-reactive protein, CRP) καθώς επίσης και δείκτες καταπόνησης της αριστερής κοιλίας (B-type natriuretic peptide, BNP). Για τη μέτρηση του BNP χρησιμοποιήθηκε μία Biosite Triage ανοσοδοκιμασία (Biosite Diagnostics, San Diego, Ca, USA). Τέλος μετρήθηκαν παράγοντες αγγειογένεσης (vascular endothelial growth factor , VEGF-B) μέσω ανοσοενζυμικής δοκιμασίας (Biosource Europe SA, Nivelles, Belgium).

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση και η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του ιδρύματος.

Πνευμονική λειτουργική δοκιμή

Οι εξετάσεις της αναπνευστικής λειτουργίας έγιναν μια μέρα πριν την πολυπνογραφία. Μετρήθηκαν ο εξαναγκασμένος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο λεπτό (FEV1), η εξαναγκασμένη ζωτική χωρητικότητα (FVC) και ο λόγος FEV1/FVC. Όλες οι μετρήσεις έγιναν με σπιρόμετρο (Drager, Germany) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες⁹².

Πολυπνογραφία

Η εξέταση έγινε από τις 9 μ.μ μέχρι τις 6 π.μ το επόμενο πρωί από έμπειρο τεχνικό (Christou et al., 2009). Χρησιμοποιήθηκε μηχάνημα πολυπνογραφίας με ενσωματωμένο υπολογιστικό σύστημα (Alice 4 Diagnostics Device, Respironics, Marietta, Georgia, USA). Συνοπτικά έγινε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα και ηλεκτρομυογράφημα στους υπογνάθιους μύες. Επίσης έγινε ταυτόχρονη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της ροής του αέρα ρινικά και στοματικά. Τέλος, παρακολούθηθηκαν οι αναπνευστικές κινήσεις του θώρακα και της κοιλιάς με πληθυσμογραφία και ο κορεσμός του οξυγόνου μετρήθηκε με οξύμετρο το οποίο προσαρμόστηκε στο δάκτυλο του ασθενή. Η ανάλυση των σταδίων του ύπνου έγινε με τη μέθοδο των ενδιάμεσων διαστημάτων 30 δευτερολέπτων σύμφωνα με τα κριτήρια των Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen et al., 1968)⁹³.

Οξειδωτικό στρες

Μελετήθηκαν 18 ασθενείς με OSA και 13 υγείς. Συγκεντρώθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος από την κεφαλική φλέβα χρησιμοποιώντας τυπικές διαδικασίες φλεβοτομής. Το αίμα συλλέχτηκε σε δοκιμαστικούς σωλήνες που περιείχαν K₂EDTA σαν αντιπηκτικό παράγοντα και φυγοκεντρήθηκαν αμέσως στις 1370 g για 10 λεπτά. Το υπερκείμενο πλάσμα μεταγγίστηκε σε σωλήνες Eppendorf και αποθηκεύτηκε στους -80 °C για να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση θειοβαρβιτουρικών ευαίσθητων στο οξύ παραγόντων (TBARS), των πρωτεϊνικών καρβονυλίων και της συνολικής αντιοξειδωτικής χωρητικότητας (TAC). Τα συγκεντρωμένα ερυθροκύτταρα, λύθηκαν με αποσταγμένο νερό 1:1 (v/v), αναδεύτηκαν έντονα και φυγοκεντρήθηκαν στα 4020 g για 15 λεπτά. Στη συνέχεια, συλλέχτηκε η υπερκείμενη ερυθροκυτταρική λυσάτη σε σωλήνες eppendorf. Για την προετοιμασία για ανάλυση της καταλάσης και της γλουταθειόνης, η ερυθροκυτταρική λυσάτη επεξεργάστηκε με 5% τριχλωροξικό οξύ (TCA) (1:1 v/v), αναδεύτηκε έντονα και φυγοκεντρήθηκε στα 28.600 g για 5 λεπτά στους 4 °C. Το καθαρό υπερκείμενο μεταφέρθηκε στη συνέχεια σε σωλήνες Eppendorf και χρησιμοποιήθηκε για μέτρηση καταλάσης καθώς και της ανηγμένης (GSH) και οξειδωμένης (GSSG) γλουταθειόνης. Η λυσάτη του πλάσματος και των ερυθροκυττάρων αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι τη βιοχημική ανάλυση. Η ανηγμένη GSH και η οξειδωμένη GSSG μετρήθηκαν σύμφωνα με συγκεκριμένες μεθόδους (Reddy και οι συνεργάτες, 2004, Tietze και οι συνεργάτες., 2004)^{94,95}. Για τα TBARS χρησιμοποιήθηκε ένα τροποποιημένο πρωτόκολλο (Keles και οι συνεργάτες) ενώ τα πρωτεϊνικά καρβονύλια προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο των Patsoukis και των συνεργατών του⁹⁶.

Για τα TBARS χρησιμοποιήθηκε μια ελαφρώς τροποποιημένη μέθοδο του Keles (Keles και τους συνεργάτες) ενώ τα πρωτεϊνικά καρβονύλια ανιχνεύτηκαν με τη μέθοδο που προτάθηκε από τους Patsoukis και τους συνεργάτες του^{96,97}. Η δραστηριότητα της καταλάσης, και ο προσδιορισμός της TAC βασίστηκε στις μεθόδους που περιγράφηκαν προηγουμένως⁹⁸. Τα στοιχεία δ-ισοπροστάδιο και SOD μετρήθηκαν με ELISA (Biosource Europe, Nivelles, Belgium; Cayman Chemical, AnnArbor, MI, USA) (Janaszewska και οι συνεργάτες , 2002)⁹⁹.

Στατιστική

Οι μεταβλητές κατηγοριοποίησης εκφράστηκαν ως αριθμοί (n) και ποσοστά (%), και οι συνεχείς μεταβλητές ως μέσος όρος \pm σταθερή απόκλιση από το μέσο όρο. Για τις σταθερές κατηγοριοποίησης χρησιμοποιήθηκε το τεστ Chisquared ή Fischer's. Προκειμένου να συγκριθούν συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το t test ή Mann-Whitney U test. Χρησιμοποιήθηκε, επίσης, η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για να εκτιμηθεί η επίδραση διαφόρων παραμέτρων τόσο στους βιοδείκτες οξειδωτικού στρες όσο και στην ανάπτυξη διαστολικής δυσλειτουργίας.

Επιπρόσθετα, οι μεταβολές κατά τη διάρκεια της νύχτας της αρτηριακής πίεσης και διάφοροι βιοδείκτες εξετάστηκαν σε ασθενείς με σοβαρή υπνική άπνοια με και χωρίς διαστολική δυσλειτουργία με τη χρήση ANOVA. Τέλος, η ROC curve ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η διαγνωστική χρησιμότητα πολλών κλινικών παραμέτρων/βιοδεικτών στην ανεύρεση διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με σοβαρή υπνική άπνοια.

Το όριο της στατιστικά σημαντικής συσχέτισης τέθηκε σαν $p=0.05$ και τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS, εκδοχή 14 και 17 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Ηχοκαρδιογραφία

Μελετήθηκαν 67 ασθενείς, 25 από τους οποίους ήταν ασθενείς ελέγχου και 42 είχαν σοβαρή περίπτωση OSA.

Χρησιμοποιήθηκε υπερηχοτομογράφος Vivid 3 (System Vivid3/1,5-3,6 Mhz ηχοβολέας, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA).

Οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, το πάχος τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, η συνολική λειτουργικότητα της δεξιάς και αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας υπερηχοκαρδιογραφίας¹⁰⁰.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) εκτιμήθηκε από την δυσδιάστατη μέθοδο του Simpson. Ένα LVEF > 60 % θεωρήθηκε σαν φυσιολογικό. Η τελοδιαστολική επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας (EDA) και η τελοσυστολική επιφάνεια (ESA) υπολογίστηκαν για να εκτιμηθεί η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας $\{RVFAC(9\% = 100 \times (RVEDA - RVESA) / RVEDA\}$.

Οι τελοσυστολικοί και τελοδιαστολικοί όγκοι της αριστερής κοιλίας μετρήθηκαν με πλανιμέτρηση. Οι όγκοι των κόλπων μετρήθηκαν με την δυαδική μέθοδο επιφάνειας - μήκους: όγκος κόλπου - (Area 4-chamber) x (Area 2chamber) x 0,85/μήκος κόλπου¹⁰¹. Το μικρότερο μήκος του κόλπου είτε από την τεσσάρων κοιλοτήτων λήψη είτε από των δύο κοιλοτήτων χρησιμοποιήθηκε για αυτή την εξίσωση. Οι όγκοι των κόλπων υπολογίστηκαν στο τέλος της συστολής των κοιλιών (VOL_{max}), ακριβώς πριν από την συστολή των κόλπων (VOL_{bac}), και στο τέλος της διαστολής των κοιλιών. Οι δείκτες του όγκου των κόλπων υπολογίστηκαν διαιρώντας καθέναν από τους VOL_{max} , VOL_{min} , και VOL_{bac} μετά από αναγωγή ανά m^2 επιφάνειας σώματος μέσω της εξίσωσης Dubois.

Μέσω των ανωτέρω υπολογίστηκαν το κλάσμα παθητικής κένωσης του κόλπου $[(VOL_{max} - VOL_{bac}) \times 100\% / VOL_{max}]$ που αντιπροσωπεύει τη λειτουργία του αριστερού κόλπου ως αγωγού, το κλάσμα ενεργητικής κένωσης του κόλπου $[(VOL_{bac} - VOL_{min}) \times 100\% / VOL_{bac}]$ που αντιπροσωπεύει τη λειτουργία του αριστερού κόλπου ως αντλία προώθησης του αίματος, και το κλάσμα επέκτασης του αριστερού κόλπου $[(VOL_{max} - VOL_{min}) \times 100\% / VOL_{max}]$ που αντιστοιχεί στη λειτουργία του αριστερού κόλπου ως αποθήκη.

Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με την εξίσωση των Devereux και των συνεργατών και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε μετά από αναγωγή της μάζας της αριστερής κοιλίας ανά m^2 επιφάνειας σώματος¹⁰². Το σχετικό πάχος τοιχωμάτων (Relative Wall thickness-RWT) μετρήθηκε στο τέλος της διαστολής, ως το άθροισμα του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του πάχους του οπισθίου τοιχώματος διαιρεμένο με την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας¹⁰³.

Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εξετάστηκε τόσο με παλμικό κύμα Doppler όσο και με ιστικό Doppler.

Η κυματομορφή της διαμυτροειδικής ροής με το παλμικό Doppler γίνεται από την τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων με την τοποθέτηση ενός δείγματος όγκου 1-3 mm μεταξύ των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας . Λαμβάνονται δύο κύματα: το κύμα E που αντιπροσωπεύει την μέγιστη πρώιμη διαμυτροειδική ταχύτητα πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και το κύμα A που αντιπροσωπεύει το έπαρμα της ταχύτητας ροής κατά την κολπική συστολή. Μελετώνται και μετρώνται το ύψος του κύματος E (σε m/sec), το ύψος του κύματος A (σε m/sec), ο λόγος E/A, ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (Decelaration Time-DT), ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (Iso Volumetric Relaxation Time-IVRT) σε msec και η διάρκεια του κύματος A (σε msec)⁶⁴.

Η δεύτερη Doppler μέτρηση που μελετάται είναι η ροή των πνευμονικών φλεβών, που λαμβάνεται τοποθετώντας το παλμικό Doppler πάνω στη δεξιά άνω πνευμονική φλέβα από την τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων⁶⁴. Λαμβάνονται τρία κύματα: το συστολικό (S) που είναι η μέγιστη συστολική πίεση στην πνευμονική φλέβα, το διαστολικό (D) που είναι η μέγιστη διαστολική πίεση στην πνευμονική φλέβα και το κολπικό ανάστροφο (AR) καθώς επίσης και η διάρκεια του τελευταίου (ARd).

Μελετήθηκαν, επίσης, η διατριγλωχινική ταχύτητα ροής E και A και η μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας (TR).

Οι ιστικές ταχύτητες έφεραν επανάσταση στη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Το ιστικό Doppler (TDI) αποτελεί μια νεότερη τεχνική στην οποία αποκλείονται τα χαμηλής έντασης και υψηλής ταχύτητας υψίσυχα σήματα, όπως εκείνα που προκαλούνται από τα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος, με αποτέλεσμα να απεικονίζονται μόνο τα υψηλής έντασης σήματα, τα οποία προέρχονται από την κίνηση του μυοκαρδίου και των καρδιακών βαλβίδων. Αυτά τα σήματα αποδίδονται με τη μορφή κυματομορφών ταχύτητας με το παλμικό TDI. Το παλμικό TDI είναι μια απλή, ταχεία και άμεση καταγραφή των ταχυτήτων της καρδιακής κίνησης, που παρουσιάζει μεγάλη επαναληψιμότητα και υψηλή χρονική αλλά χαμηλή χωρική διακριτική ικανότητα, που επιτρέπει από τη μία τον ακριβή χρονισμό των καρδιακών φαινομένων αλλά περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια με τη μεμονωμένη χρήση της. Παρουσιάζει δε σχετικά μικρή εξάρτηση από το προφορτίο, τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Η καταγραφή του παλμικού TDI γίνεται από τις κορυφαίες τομές για να καταγραφούν οι

ταχύτητες της κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου. Το δείγμα όγκου τοποθετείται στο επίπεδο ή 1 εκατοστό εντός της διαφραγματικής και της πλάγιας θέσης του μιτροειδικού δακτυλίου. Οι κυματομορφές του παλμικού TDI στον μιτροειδικό δακτύλιο μπορούν να καταγραφούν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (>95%), ανεξάρτητα από την ποιότητα της απεικόνισης στη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία. Η κυματομορφή περιλαμβάνει το κύμα της συστολικής ταχύτητας (Sm) και τα κύματα της πρώιμης (Em) και της όψιμης (Am) διαστολικής ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου. Για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας συστήνεται η καταγραφή της κυματομορφής τουλάχιστον από τη διαφραγματική και την πλάγια θέση του μιτροειδικού δακτυλίου και ο υπολογισμός και της μέσης τιμής των διαστολικών ταχυτήτων, με δεδομένο το ότι αυτές επηρεάζονται από την τμηματική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Άλλες παράμετροι που προκύπτουν από το παλμικό TDI είναι ο λόγος πρώιμης προς όψιμης διαστολικής ταχύτητας (Em/Am) και ο λόγος του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler προς το κύμα Em του TDI (E/Em). Επίσης, το χρονικό διάστημα από το σύμπλεγμα QRS μέχρι την έναρξη του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής με παλμικό Doppler αφαιρούμενο από το αντίστοιχο χρονικό διάστημα από το σύμπλεγμα QRS μέχρι την έναρξη του Em του παλμικού TDI (ή από την έναρξη του E μέχρι την έναρξη του Em - TE-Em) μπορεί να παρέχει επιπλέον πληροφορίες για τη διαστολική λειτουργία σε ειδικές ομάδες πληθυσμού. Συγκεκριμένα, όσο πιο παρατεταμένη είναι η χάλαση, τόσο πιο παρατεταμένο είναι και το χρονικό διάστημα TE-Em, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα όπου τα κύματα χρονικά καταγράφονται σχεδόν ταυτόχρονα. Ο λόγος E/Em εμφανίζει άριστη συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης. Λόγος $E/Em \leq 8$ για τη διαφραγματική, πλάγια θέση ή για το μέσο όρο αποκλείει τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης με ειδικότητα 96%, ενώ ένας λόγος $E/Em \geq 15$ για τη διαφραγματική ή ≥ 12 για την πλάγια ή ≥ 13 για το μέσο όρο σχετίζεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης⁶⁸. Για ενδιαμέσες τιμές ο λόγος E/Em στην εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και επιπλέον παράμετροι πρέπει να προδιοριστούν.

Η διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στηρίχθηκε στις συστάσεις των ASE/ESE το 2016⁶⁹, και διακρίθηκαν 4 υπερηχοκαρδιογραφικά πρότυπα: ταχύτητα Em (μεσοκοιλακό $Em \geq 8$ cm/sec, πλάγιο $Em \geq 10$ cm/sec), μέσος όρος κλάσματος E/Em <14, δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου < 34 ml/m², και μέγιστη TR Ταχύτητα <2,8 m/sec (αλγόριθμος για

την εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας E/Em σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης) ⁶⁹. Η διαστολική δυσλειτουργία εκτιμήθηκε περαιτέρω και σταδιοποιήθηκε ως βαθμού I ή ήπιου βαθμού, βαθμού II ή μέτριου και βαθμού III ή σοβαρού ⁶⁹. Στην ήπια διαστολική δυσλειτουργία καταγράφεται Em στο μεσοκοιλιακό < 8, Em στο πλάγιο <10, δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου > 34ml/m², E/A < 0,8, DT > 200 msec, μέσος όρος E/Em < 8, η διάρκεια του Ar-A < 0 msec, IVRT ≥ 100 msec, S>D. Στην βαθμού II το Em στο μεσοκοιλιακό <8, Em στο πλάγιο <10, δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου >34ml/m², ο λόγος E/A είναι 0,8-1,5, το DT είναι 160-200 msec, ο μέσος όρος E/Em είναι 9-12, η διάρκεια του Ar-A ≥ 30 msec, ο λόγος S/D < 1. Στην βαθμού III διαστολική δυσλειτουργία καταγράφεται το Em στο μεσοκοιλιακό <8, Em στο πλάγιο <10, δείκτης μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου > 34ml/m², ο λόγος E/A είναι ≥ 2, το DT είναι ≤ 160 msec, ο μέσος όρος E/Em είναι ≥ 13, η διάρκεια του Ar-A ≥ 30 msec, ο λόγος S/D < 1 και το IVRT ≤ 60 msec.

Για κάθε μια από τις μετρούμενες παραμέτρους υπολογίστηκαν 3 διαδοχικοί κύκλοι. Όλες οι μετρήσεις εκτιμήθηκαν ξεχωριστά από δύο καρδιολόγους (MN, ΠΠ) οι οποίοι δεν είχαν πρόσβαση στις καταγραφές του ύπνου των εθελοντών και συλλέχτηκαν οι μέσοι όροι.

Οι δείκτες TEI (μυοκαρδιακή απόδοση) της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας από το ιστικό Doppler υπολογίστηκαν ως δείκτες της συνολικής λειτουργικότητας της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, αντίστοιχα. Ο δείκτης TEI υπολογίζεται από το πηλίκο της διαφοράς του αθροίσματος του χρόνου ισοογκωτικής συστολής και του χρόνου ισοογκωτικής χάλασης με τον χρόνο εξώθησης προς τον χρόνο εξώθησης ¹⁰⁴.

Αποτελέσματα

Καταγράφηκαν 42 ασθενείς με σοβαρή OSAS (AHI>30) που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και 25 υγιείς (AHI<5). Στους 18 ασθενείς με OSA και στα 13 άτομα στην ομάδα ελέγχου μετρήθηκαν και δείκτες του οξειδωτικού στρες. Τα βασικά χαρακτηριστικά φαίνονται στον **Πίνακα 7**. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με OSA και των δειγμάτων ελέγχου σε σχέση με την ηλικία, βέβαια οι ασθενείς με OSA εμφάνισαν μεγαλύτερο βάρος σώματος και αυξημένες τιμές δείκτη μάζας σώματος και δείκτη επιφάνειας σώματος. Τα άτομα στα οποία μελετήθηκε οξειδωτικό στρες δεν παρουσίασαν διαφορές ανάμεσά τους όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά, στις τιμές της σπιρομέτρησης και στις βιοχημικές παραμέτρους (**Πίνακας 8-9**).

Τα βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 10**. Δεν καταγράφηκαν διαφορές στις δύο ομάδες στον όγκο της αριστερής κοιλίας, τις διαστάσεις και το πάχος των τοιχωμάτων, ωστόσο καταγράφηκε μία τάση για συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (όπως φαίνεται από σημαντική αύξηση του πάχους του οπίσθιου τοιχώματος, $p=0,017$) στην ομάδα με OSA. Επιπρόσθετα, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, οι δομικές παράμετροι της δεξιάς κοιλίας καθώς και οι λειτουργικές μετρήσεις των κόλπων δεν εμφάνισαν διαφορές στις δύο ομάδες.

Η επίπτωση της διαστολικής δυσλειτουργίας ήταν σημαντικά αυξημένη στην σοβαρή OSA (26/42, 61,9%) συγκριτικά με τους υγιείς (7/25, 28%) ($p=0,007$). Το **Γράφημα 1** δείχνει συγκριτικά στους ασθενείς με OSA και στους υγιείς τους τύπους της διαστολικής δυσλειτουργίας. Η βαθμού I διαστολική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε σε 5 υγιείς και σε 24 ασθενείς με σοβαρή OSAS. Η βαθμού II διαστολική δυσλειτουργία καταγράφηκε σε 2 ασθενείς σε κάθε ομάδα (Fischer's exact test, $p=0,007$). Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν καταγράφηκε διαστολική δυσλειτουργία βαθμού III.

Πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση στην υποομάδα με σοβαρή OSAS. Η υποομάδα διχοτομήθηκε σε 2 ίσες υποομάδες των 21 ατόμων η καθεμία, χρησιμοποιώντας μία τιμή AHI 55 σαν όριο (**Γράφημα 2**). Σε $AHI \geq 55$ βρέθηκε πιο σοβαρός βαθμός διαστολικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με ασθενείς με

30≤AHI<55(Fischer's exact test, p=0.015) (**Γράφημα 2**). Οι βασικές υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία (n=26) και φυσιολογική διαστολική λειτουργία (n=16) καταγράφονται στον **Πίνακα 11**. Η ανάλυση της διαμυοειδικής ροής με το παλμικό Doppler και η εκτίμηση του μυοειδικού δακτυλίου με το TDI έδειξε σημαντικά μικρότερες ταχύτητες του E κύματος, μειωμένους λόγους E/A, αυξημένες ταχύτητες Am στο πλάγιο τοίχωμα και μειωμένους λόγους Em/Am στην υποομάδα με διαστολική δυσλειτουργία. Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σχετίστηκε επίσης με δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, συμπεριλαμβανομένων μειωμένο λόγο E/A στη τριγλώχινια, αυξημένο Am και μειωμένο Em/Am στο TDI στον τριγλωχινικό δακτύλιο (p≤0,019; **Πίνακας 11**). Οι δείκτες της διαστολικής λειτουργίας δηλαδή ο λόγος E/A, το Am και ο λόγος Em/Am ήταν σημαντικά συνδεδεμένοι (r=0.509, 0.552, 0.402, p=0.001 <0.001, 0.008, αντίστοιχα).

Ο **πίνακας 12** δείχνει παραμέτρους πολυπνογραφίας σε ασθενείς με σοβαρή OSAS με και χωρίς διαστολική δυσλειτουργία. Οι τιμές αναφοράς και οι % μεταβολές κατά τη διάρκεια της νύχτας (νύχτα-πρωί) των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης και αρκετοί βιοδείκτες παρουσιάζονται. Ηλικία >45 έτη, ύψος>1.745 m, BMI.27.76 kgm⁻², η σοβαρότητα του OSAS(AHI>5.35) και το οξειδωτικό στρες (όπως φαίνεται με μία μείωση κατά τη διάρκεια της νύχτας του λόγου της μειωμένης προς την αναχθείσα γλουταθειόνη <18.44%) ήταν άμεσα συνδεδεμένα με την ύπαρξη υποκείμενης διαστολικής δυσλειτουργίας (**Πίνακας 13**). Ο λόγος BMI/ύψος >16.155Kgrm⁻³ εμφάνισε συσχέτιση με την διαστολική δυσλειτουργία στην ROC-curve ανάλυση (**Πίνακας 13**). Αντιθέτως άλλες ανθρωπομετρικές μεταβλητές (όπως αυξημένο βάρος, BSA), εργαστηριακά (επίπεδα σακχάρου, λιπιδαιμικό προφίλ), δείκτες αντιφλεγμονώδεις ή υποξίας δεν σχετίστηκαν με διαστολική δυσλειτουργία (όλοι p>0.05). Οι προαναφερθείσες ανεξάρτητες μεταβλητές της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή OSA αναλύθηκαν περαιτέρω σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο (**Πίνακας 14**). Η προχωρημένη ηλικία (OR 1.23, 95% CI 1.025-1.477, p=0.026) και η σοβαρότητα του OSAS όπως φαίνεται με τον AHI (OR1.123, 95% CI 1.007-1.253, p=0.036) εμφάνισαν συσχέτιση με την διαστολική δυσλειτουργία σε αντίθεση με τους δείκτες οξειδωτικού στρες και συγκεκριμένα σωματομετρικά χαρακτηριστικά που δεν έδειξαν ανεξάρτητη συσχέτιση με την διαστολική δυσλειτουργία σε αυτή την συγκεκριμένη υποομάδα.

Πίνακας 7. Ανθρωπομετρικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (mean±SD).

	OSAS n=42	Δείγματα ελέγχου n=25	p value
Ηλικία (έτη)	49,64±11,34	44,88±10,63	0.084
Ύψος (m)	1.75±0.08	1.76±0.06	0.642
Σωματικό βάρος (kg)	92.59±8.38	87.8±8.7	0.029
BMI (kg·m ⁻²)	30,37±3.98	28.37±2.85	0.032
Δείκτης επιφάνειας σώματος (m ²)	2,09±0,14	2,01±0,17	0.024
Αρτηριακή πίεση (mmHg) (πριν την πολυπνογραφία)			
Συστολική	124.28±8.94	120.8±5.71	0.086
Διαστολική	84.28±11.07	82±5.4	0.339
Αρτηριακή πίεση (mmHg) (μετά την πολυπνογραφία)			
Συστολική	122.14±3.15	122±5	0.886
Διαστολική	86.54±11.6	83.8±4.85	0.265
Σφύξεις	73,9±9	69.1±13	0.083
<p>BMI = body mass index (δείκτης μάζας σώματος), BSA =δείκτης επιφάνειας σώματος OSAS = Σύνδρομο υπνικής αποφρακτικής άπνοιας, FEV1= δείκτης εξαναγκασμένης εκπνοής σε 1 δευτερόλεπτο, FVC= ζωτική χωρητικότητα. Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι, σταθερή απόκλιση, κατηγορικά δεδομένα ως n%.</p>			

Πίνακας 8. Ανθρωπομετρικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με οξειδωτικό στρες και σε δείγματα ελέγχου (mean±SD).

	OSAS n=18	Δείγματα ελέγχου n=13	p value
Ηλικία (έτη)	49±10	50±13	0.83
Υψος (M)	1.75±0.06	1.77±0.07	0.48
Βάρος σώματος (kg)	96±13	88±16	0.20
BMI (kgm ⁻²)	31±4.9	28±5.2	0.13
FEV1(%)	91±14	93±6	0.75
FVC(%)	91±13	93±6	0.73
Αρτηριακή πίεση (mmHg) πριν από την πολυπνογραφία			
Συστολική	128±4	120±6	0.11
Διαστολική	85±33	85±6	0.75
Αρτηριακή πίεση (mmHg) πριν από την πολυπνογραφία			
Συστολική	131±5	119±9	0.07
Διαστολική	87±6	85±6	0.60
Οι διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με OSAS και στα υγιά δείγματα αναλύθηκαν με τα Mann Whitney U test.			

Πίνακας 9. Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με οξειδωτικό στρες και στα δείγματα ελέγχου (mean±SD).

	OSAS n =18	Δείγματα ελέγχου n=13	p value
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	214±39	200±25	0,07
HDL Χοληστερόλη (mg/dL)	44±8.7	46±10	0,66
LDL Χοληστερόλη (mg/dL)	141±38	121±42	0,17
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	115±35	95±22	0,25
Γλυκόζη (mg/dL)	103±20	95±10	0,07
Ουρία (mg/dL)	32±8.6	33±8	0,74
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.96±0.14	0.96±0.0	0,96

Οι διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με OSAS και στα υγιή δείγματα αναλύθηκαν με τα Mann Whitney U test.

Πίνακας 10. Βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στους ασθενείς με σοβαρή OSAS (n=42) και σε δείγματα ελέγχου (mean±SD).

	Σοβαρή OSA (n=42)	Δείγματα ελέγχου (n=25)	P value
<i>Μετρήσεις αριστερής κοιλίας</i>			
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (EF%)	63±5.8	59.2±3.6	0.104
<i>IVSd, mm</i>	9.54±1.08	9.17±1	0.162
<i>PWd, mm</i>	8.87±1.17	8.46±0.8	0.132
<i>LVIDd, mm</i>	48.27±4.29	48.78±3.23	0.612
<i>LVmass, g</i>	145.87±35.69	136.67±24.97	0.261
LV mass index, gm ⁻²	69.62±16.77	67.96±10.95	0.661
RWT	0.36±0.05	0.34±0.05	0.017
E, ms ⁻¹	0.73±0.14	0.78±0.11	0.153
A, ms ⁻¹	0.76±0.19	0.67±0.13	0.028
E/A	0.99±0.2	1.22±0.28	<0.001
PV S-vel, cm s ⁻¹	0.54±0.09	0.56±0.09	0.432
PV D-vel cm s ⁻¹	0.41±0.08	0.47±0.11	0.022
PV S/D ratio	1.38±0.37	1.23±0.24	0.095
LV Sm cm s ⁻¹	9.77±2.43	9.17±1.35	0.262

LV Em	10.7±2.97	12.1±2.47	0.05
LV Am	11.63±2.87	9.37±2.48	0.002
E/Em average	8.05±2.18	7.68±1.32	0.447
LV Tei index	0.40±0.1	0.44±0.08	0.078
<i>Μετρήσεις αριστερού κόλπου</i>			
LA diameter,mm	35.11±3.9	33.39±2.83	0.06
LAV max,ml	45.33±18	41.66±12.1	0.370
LAV max/BSA, ml m ⁻²	21.62±8.5	20.94±7	0.739
Passive LAEF	0.25±0.11	0.29±0.11	0.125
Active LAEF	0.33±0.11	0.35±0.09	0.522
<i>Μετρήσεις δεξιάς κοιλίας</i>			
RVFAC,%	39.8±14.15	38.2±8.04	0.616
RV E/A	1.19±0.3	1.29±0.27	0.195
TV max velocity , m s ⁻¹	2.08±0.62	2.1±0.35	0.884
RVSP,mmHg	26±8.9	23.64±6.18	0.274
IVC, mm	14.5±3.68	13.14±2.33	0.191
RV Sm, cm s ⁻¹	13±2.94	12.5±2.32	0.472
RV Em, cm s ⁻¹	10.17±2.38	10.71±2.84	0.415
RV Am, cm s ⁻¹	13.49±3.54	13.49±4.2	0.995
RV Em/Am	0.79±0.26	0.85±0.29	0.406

RV Tei index	0.32±0.13	0.34±0.05	0.547
<i>Μετρήσεις δεξιού κόλπου</i>			
RAV max, ml	28.78±8	27.94±9.5	0,707
Passive RAEF	0.26±0.15	0.22±0.1	0.143
Active RAEF	0.25±0.09	0.29±0.12	0.088

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, LV : left ventricular;αριστερής κοιλίας, LVEF: LV ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, IVSd : interventricular septum thickness at end-diastole,πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο τέλος της διαστολής, LVIDd: LV internal diameter at end-diastole,εσωτερική διάμετρος της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής , PWd: posterior wall thickness at end-diastole, Πάχος οπισθίου τοιχώματος στο τέλος της διαστολής, RWT: relative wall thickness.σχετικό πάχος τοιχώματος, E,A: transmitral inflow early and late peak diastolic velocity, respectively, διαμυτροειδική πρόωμη και όψιμη μέγιστη διαστολική ταχύτητα, αντίστοιχα, PV: pulmonary vein, Πνευμονική φλέβα, RAEF: right atrial emptying fraction,κλάσμα εκκένωσης του δεξιού κόλπου, RAV: right atrial volume, όγκος δεξιού κόλπου, RV: right ventricular,δεξιάς κοιλίας, RWT: relative wall thickness, σχετικό πάχος τοιχώματος, S,D: systolic, diastolic flow respectively.συστολική,διαστολική ροή, αντίστοιχα, Sm,Em,Am, peak systolic, early and late diastolic TDI-derived mitral and tricuspid annular tissue velocities, respectively: μέγιστη συστολική, πρόωμη και όψιμη διαστολική διαμυτροειδική και διατριγωνική ταχύτητα με το ιστικό Doppler, TV: tricuspid valve, τριγλώχινα βαλβίδα, LA: left atrial, αριστερού κόλπου, LAV: LA volume, όγκος αριστερού κόλπου, BSA: body mass index, δείκτης μάζας σώματος, RV: right ventricular, δεξιάς κοιλίας, FAC: fractional area change, τμηματική μεταβολή περιοχής, IVC: inferior vena cava, κάτω κοίλη φλέβα, LAEF: LA emptying fraction, κλάσμα εκκένωσης του αριστερού κόλπου, RAEF: right atrial emptying fraction, κλάσμα εκκένωσης του δεξιού κόλπου

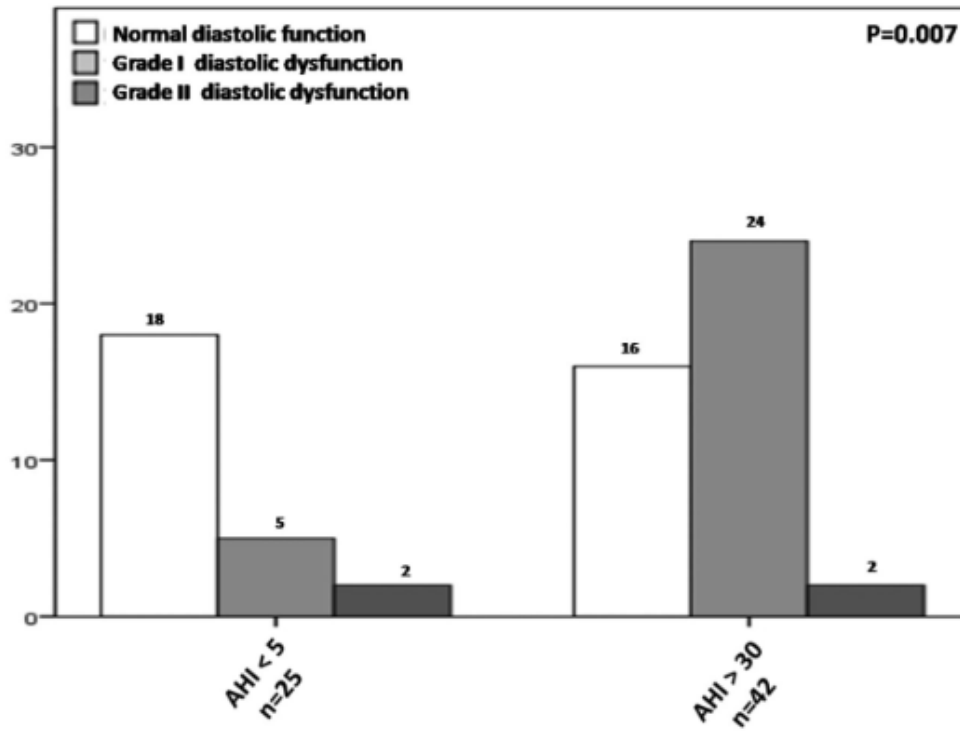
Πίνακας 11. Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις στην υποομάδα με σοβαρή OSAS (n=42) με (n=26) και χωρίς (n=16) διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

	Διαστολική δυσλειτουργία n =26	Φυσιολογική διαστολική λειτουργία n=16	P value
<i>Μετρήσεις αριστερής κοιλίας</i>			
<i>Κλάσμα εξώθησης</i>	58.92±3,87	65.6±5.18	0,031
<i>IVSd, mm</i>	9.46±1.1	9.68±1.1	0,527
<i>PWd, mm</i>	8.93±1.3	8.75±0.9	0,631
<i>LVIDd, mm</i>	48.19 ± 5	48.4±3	0,878
<i>LVmass,g</i>	145.2±39.4	147±29.7	0,879
LV mass index, gm ⁻²	69.11±18.4	70.43±14.21	0,808
RWT	0.36 ± 0.06	0.35±0.04	0,411
E,ms ⁻¹	0.7±0.13	0.79±0.14	0,05
A,ms ⁻¹	0.8±0.19	0.69±0.17	0,077
E/A	0.89±0.15	1.16±0.15	0,001
PV S-vel,cm s ⁻¹	0.54±0.1	0.54±0.09	0,99
PV D-vel cm s ⁻¹	0.39±0.08	0.44±0.09	0,043
PV S/D ratio	1.44±0.35	1.28±0.4	0,187
LV Sm (lateral), cm s ⁻¹	9.82±2.6	9.67±2.2	0,848
LV Em (lateral), cm s ⁻¹	10±2.9	11.8±2.8	0,057

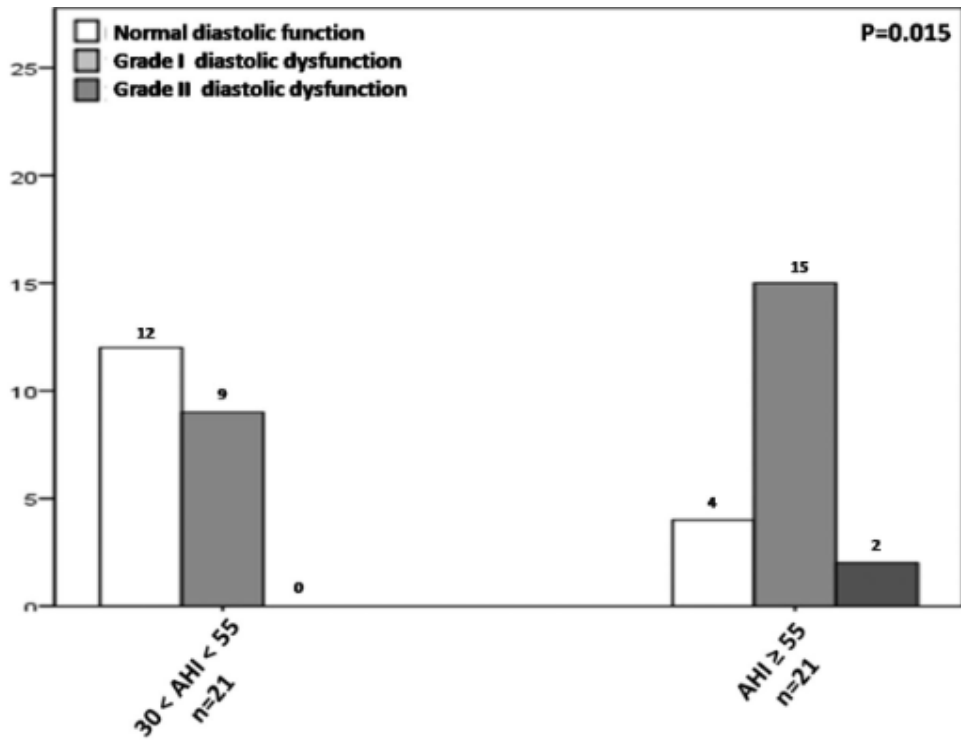
LV Em (septal), cm s ⁻¹	8±1.8	8.6±2.1	0,362
LV Am (lateral), cm s ⁻¹	12.6±2.58	10.1±2.75	0,006
LV Em/Am (lateral)	0.8±0.2	1.2±0.4	0,001
E/Em average	8.09±2.3	7.99±2.04	0,89
LV Tei index	0.4±0.12	0.4±0.6	0,94
<i>Μετρήσεις αριστερού κόλπου</i>			
LA diameter,mm	35.44±4.14	34.57±3.58	0,490
LAV max,ml	42.5±19.8	49.9±14	0,199
LAV max/BSA, ml m ⁻²	20.24±9.3	23.85±6.6	0,185
Passive LAEF	0.21±0.1	0.31±0.1	0,003
Active LAEF	0.33±0.12	0.33±0.08	0,996
<i>Μετρήσεις δεξιάς κοιλίας</i>			
RVFAC,%	51.4±13.7	48.8±16.5	0,603
RV E/A	1.09±0.27	1.36±0.28	0,004
TV max velocity , m s ⁻¹	2.1±0.69	2.05±0.5	0,847
IVC, mm	14.1±3.8	15.1±3.5	0,493
RV Sm, cm s ⁻¹	13.16±3.46	12.75±1.91	0,665
RV Em, cm s ⁻¹	9.77±2.55	10.82±1.99	0,168
RV Am, cm s ⁻¹	14.47±3.55	11.88±3.34	0,019

RV Em/Am	0.68±0.13	0.97±0.32	0,001
RV Tei index	0.3±0.15	0.35±0.1	0,301
<i>Μετρήσεις δεξιού κόλπου</i>			
RAV max, ml	29.15±7.7	28.24±8.7	0,731
Passive RAEF	0.27±0.15	0.26±0.16	0,939
Active RAEF	0.25±0.09	0.24±0.1	0,678

Συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση, BSA:body surface area, δείκτης επιφάνειας σώματος, DF: diastolic function, διαστολική λειτουργία, E,A, transmitral inflow early and late peak diastolic velocity, respectively: διαμυτροειδική πρόωμη και όψιμη μέγιστη διαστολική ταχύτητα, αντίστοιχα, FAC: fractional area change, τμηματική μεταβολή περιοχής, IVC: inferior vena cava, κάτω κοίλη φλέβα, IVSd: interventricular septum thickness at end-diastole, πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο τέλος της διαστολής, LA: left atrial, αριστερού κόλπου, LAV: LA volume, όγκος αριστερού κόλπου, LAEF: LA emptying fraction, κλάσμα εκκένωσης του αριστερού κόλπου, LV: left ventricular, αριστερής κοιλίας, LVEF: LV ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, LVIDd: LV internal diameter at end-diastole, εσωτερική διάμετρος της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής, OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, PV: pulmonary vein, Πνευμονική φλέβα, PWd: posterior wall thickness at end-diastole, Πάχος οπισθίου τοιχώματος στο τέλος της διαστολής, RAEF: right atrial emptying fraction, κλάσμα εκκένωσης του δεξιού κόλπου, RAV: right atrial volume, όγκος δεξιού κόλπου, RV: right ventricular, δεξιάς κοιλίας, RWT: relative wall thickness, σχετικό πάχος τοιχώματος, S,D, systolic, diastolic flow respectively: συστολική, διαστολική ροή, αντίστοιχα, Sm, Em, Am, peak systolic, early and late diastolic TDI-derived mitral and tricuspid annular tissue velocities, respectively : μέγιστη συστολική, πρόωμη και όψιμη διαστολική διαμυτροειδική και διατριγλωχινική ταχύτητα με το ιστικό Doppler, TV: tricuspid valve, τριγλώχινα βαλβίδα



Γράφημα 1: Επίπτωση και σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με σοβαρή OSA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Γράφημα 2: Επίπτωση και σταδιοποίηση της διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με πιο σοβαρή OSA (AHI \geq 55, n=21) συγκριτικά με εκείνους με λιγότερο σοβαρή OSA (30<AHI<55 , n=21).

Πίνακας 12. Δεδομένα πολυπνοκαταγραφικής μελέτης και βιοδείκτες στους ασθενείς με σοβαρή OSAS (n=42) με (n=26) και χωρίς (n=16) διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

	Διαστολική δυσλειτουργία n =26	Φυσιολογική διαστολική λειτουργία n=16	P value
Συστολική αρτηριακή πίεση(προ- Π.), mmHg	124.8±9.5	123.4±8.1	0.635
Συστολική αρτηριακή πίεση (μετα -Π), mmHg	121.7±3.4	122.8±2.6	0.285
Δ%SBP	2,02±6.44	0.15±6.11	0.339
Διαστολική αρτηριακή πίεση (προ-Π), mmHg	85±9.16	83.1±13.9	0.6
Διαστολική αρτηριακή πίεση (μετά- Π), mmHg	85.77±12.29	87.81±12.38	0.586
Δ%DBP	-1.06±9.26	-6.75±12.52	0.152
AHI	65.27±21.22	49.06±15.05	0.011
Apnea Index	29.6±21.9	19.07±10.33	0.08
Hypopnea Index	25.65±18.28	30±14.94	0.304
Desaturation index	70.12±24.9	54.28±18.33	0.064

%			
Average SaO ₂ ,%	89.76±3.6	91.5±3.27	0.124
Minimum SaO ₂ ,%	68.08±12.24	71.06±8.92	0.403
SaO ₂ nadir<75%	17(65.4)	9(56.2)	0.350
Duration SaO ₂ <90% min	132±92.9	86.12±80.42	0.110
TST-90>20%	16(61.54)	8(50)	0.538
Arousal Index	65.33±23.17	53.04±14.9	0.067
Epworth sleepiness scale	14.3±3.98	13.75±2.32	0.614
CRP(Prior-P)	0.045±0.027	0.039±0.025	0.468
CRP(Post-P)	0.045±0.031	0.046±0.041	0.939
Δ%CRP	-53.28±178.5	-30.53±142.42	0.568
VEGF-B (Prior-P)	70.25±37.72	65.43±37.8	0.819
VEGF-B (Post-P)	129.93±129	79.19±44.59	0.416
Δ%VEGF-B	-89.7±180.4	-38.7±142.42	0.463
BNP(prior-P)	12.44±13.24	10.47±7.62	0.653
BNP(post-P)	16.51±25.58	10.88±8.92	0.417
Δ%BNP	-49.35±168.42	-15.29±73.65	0.584
Ολική χοληστερόλη,mg/dl	215.27±34.66	205.43±29.2	0.350
HDL χοληστερόλη,mg/dl	42.65±6.97	43.31±7.68	0.776

LDL χοληστερόλη,mg/dl	144.42±29.53	132.31±29.86	0.206
τριγλυκερίδια, mg/dl	110.73±29	108.43±29.34	0.806
γλυκόζη,mg/dl	95.42±8.43	91.93±8.39	0.2
ουρία,mg/dl	36.84±7.28	33.68±9.06	0.221
κρεατινίνη,mg/dl	1.01±0.11	0.99±0.12	0.569
TBARS,μmol/l	6.65±0.69	6.29±0.81	0.171
TAC,mMDPPH	0.94±0.14	0.96±0.32	0.747
GSH,μmol/Hgb	1.43±0.62	1.69±0.77	0.283
GSSG,μmol/Hgb	0.65±0.21	0.6±0.19	0.494
GSH/GSSG	2.36±1.23	3.68±2.8	0.061
SOD,ng/ml	194.5±36.1	187±34.7	0.548

Συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση, κατηγοριακά δεδομένα ως n (%). AHI, apnea-hypopnea index; Δείκτης απνοιών-υποπνοιών, BNP, B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο; CRP, C-reactive protein; C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, DBP, diastolic blood pressure-διαστολική αρτηριακή πίεση; DF, diastolic dysfunction-διαστολική δυσλειτουργία ; GSH, GSSG, reduced and oxidized glutathione- ανηγμένη και οξειδωμένη γλουταθειόνη, αντίστοιχα; HDL, high-density lipoprotein-υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη; LDL, low-density lipoprotein;χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LV, left ventricular-αριστερής κοιλίας; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome-σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας; post-P, post-polysomnography- μετά την πολυπνογραφία; SaO₂, arterial oxygen saturation-κορεσμός αρτηριακού αίματος; SBP, systolic blood pressure-συστολική αρτηριακή πίεση; prior-P, prior to polysomnography-πριν την πολυπνογραφία; SOD, Cu-Zn superoxide dismutase-δισμουτάση του σουπεροξειδίου; TAC, total antioxidant capacity-ολική αντιοξειδωτική ικανότητα; TBARS, thiobarbituric acid-reactive substances-ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ ; TST-90, total sleep time spent with SaO₂<90%;συνολικός χρόνος ύπνου με κορεσμό<90%, VEGF-B, vascular endothelial growth factor beta, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας Β

Πίνακας 13: Διαγνωστική εφαρμογή διαφόρων κλινικών, πολυπνογραφικών και δεικτών οξειδωτικού στρες στην αναγνώριση υποκείμενης διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή OSA

	Cut-off value	Se(%)	Sp(%)	AUC	95%CI	p
Ηλικία, έτη	>45	81	63	0.772±0.07	0.628-0.915	0.003
Ύψος, μ	<1.745	81	69	0.697±0.086	0.529-0.866	0.034
BMI, kgrm ⁻²	>27.76	92	63	0.764±0.08	0.602-0.927	0.004
BMI/ΥΨΟΣ, kgrm ⁻³	>16.155	85	69	0.764±0.08	0.601-0.923	0.005
AHI	>57.35	65	81	0.719±0.078	0.563-0.874	0.018
%(Δ)GSH/GSSG	<18.44%	84.6	81.8	0.855±0.068	0.721-0.989	0.001

%(Δ)GSH/GSSG, % κατά τη διάρκεια της νύχτας μεταβολή του κλάσματος της ανηγμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη, AHI, apnea hypopnea index, δείκτης άπνοιας υπόπνοιας, AC, under the curve, κάτω από την καμπύλη, BMI, body mass index, δείκτης επιφάνειας σώματος, CI, confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης, OSAS, obstructive sleep apnea syndrome, σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, Se(%), sensitivity, ευαισθησία, Sp(%), specificity, ειδικότητα

Πίνακας 14: Το μοντέλο πολυπαραγοντικής δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης

εξετάζει την επίδραση ποικίλων μονομεταβλητών που καθορίζουν την διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην υποομάδα με σοβαρή OSAS.

	Φυσιολογική ή DF n=16	DD	p	B	Wald	OR(95%CI)	p
Ηλικία, έτη	43.2±9	53.6±11	0.003	0.207	4.949	1.23(1.025-1.477)	0.026
BMI/ΥΨΟΣ, kgm ⁻³	16±2.7	18.3±2.6	0.009	-0.040	0.034	0.961(0.625-1.476)	0.855
AHI	49±15	65.3±21.2	0.011	0.116	4.374	1.123(1.007-1.253)	0.036
%GSH/GSSGμεταβολή	28.16±26.8	-47.47±86.9	0.002	-0.041	3.120	0.969(0.917-1.005)	0.077

AHI, apnea hypopnea index, δείκτης άπνοιας υπόπνοιας, BMI, body mass index, δείκτης επιφάνειας σώματος, CI, confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης, OSAS, obstructive sleep apnea syndrome, σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, DD, diastolic dysfunction, διαστολική δυσλειτουργία, OR, odds ratio, GSH/GSSG, κλάσμα ανηγμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη

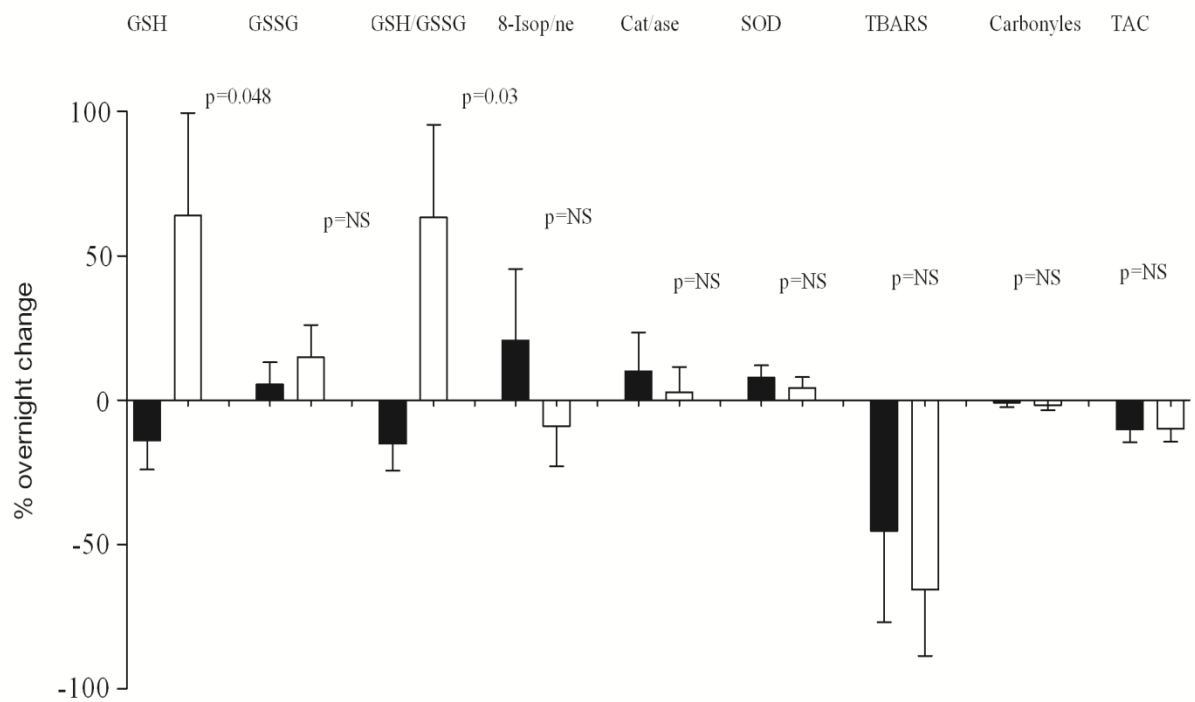
Στα άτομα που μετρήθηκε οξειδωτικό στρες δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες στις αρχικές τιμές (πριν την πολυυπνογραφία) των μετρούμενων δεικτών του οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια τάση για μεγαλύτερες τιμές πρωτεϊνικών καρβονυλίων και χαμηλότερης δραστηριότητας ερυθροκυτταρικής καταλάσης στις περιπτώσεις OSAS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (**πίνακας 15**).

Στο **γράφημα 3** φαίνονται οι αλλαγές (% ποσοστό) στους βιοδείκτες κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η αλλαγή (%) του λόγου GSH/GSSG ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της ομάδας με OSAS και της ομάδας ελέγχου {μέση (SD) -15.1(9)με 63.2(28) ($p=0.03$), αντίστοιχα}. Επίσης, οι αλλαγές ανάμεσα στις τιμές της GSH ήταν στατιστικά σημαντικές ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p=0.048$). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο δείγματα σε σχέση με τις τιμές για τις καρβονυλικές πρωτεΐνες, τη δραστηριότητα της ευθροκυτταρικής καταλάσης, το 8-ισοπροστάδιο, τη SOD, τα TBARS και την TAC ($p>0.05$). Τέλος, η ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές ή ανάμεσα στις αλλαγές στα επίπεδα των βιοδεικτών και των δεικτών AHI, αφύπνισης και αποκορεσμού.

Πίνακας 15. Επίπεδα τιμών δεικτών οξειδωτικού στρες πριν την πολυ-υπνογραφία σε ασθενείς OSAS και στην ομάδα ελέγχου (mean±SD).

	OSAS n=18	Δείγματα ελέγχου n=13	p value
TBARS (μmol/L)	6.82±0.32	6.45±1.02	0.19
TAC(mMDPPH)	0.92±0.16	0.98±0.19	0.41
Πρωτεϊνικά καρβονύλια(nmol/mgprotein)	0.23±0.10	0.19±0.08	0.06
GSH(μmol/g Hb)	1.56±0.80	1.30±0.64	0.33
GSSG(μmol/g Hb)	0.58±0.28	0.61±0.16	0.8
GSH:GSSG	3.81 ±3.1	2.8± 2.5	0.20
8-Ισοπροστάνιο (pg/ml)	60818±43390	54360±34068	0.65
Δραστηριότητα ερυθροκαταλάσης (U/mg Hb)	0.61±0.27	0.89±0.47	0.08
SOD (ng/ml)	191.26±33.31	195.31±39.13	0.76

OSAS= σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, TBARS= δραστικές ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ, TAC= ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, DPPH= 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl, SOD= Cu-Zn dysmoutase, δισμουτάση του Cu-Zn, GSH= Reduced Glutathione, ανηγμένη γλουταθειόνη, GSSG= Οξειδωμένη γλουταθειόνη. Οι διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με OSAS και στα υγιή δείγματα αναλύθηκαν με τα Mann Whitney U test.



Γράφημα 3. Οι αλλαγές (%) στους ασθενείς με OSAS (σκούρες μπάρες) και στα δείγματα ελέγχου (ανοιχτές μπάρες). Οι μπάρες αντιπροσωπεύουν τον μέσο όρο και την τυπική απόκλιση (\pm τιμές).

Συζήτηση - Συμπεράσματα

Στη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή ο στόχος είναι να εξετάσουμε τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με OSAS που δεν έχουν συνυπάρχοντα νοσήματα. Μελετήσαμε την διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε έναν αυστηρά επιλεγμένο πληθυσμό με OSAS ελεύθερο από συννοσηρότητες που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα και οξειδωτικό στρες. Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι η εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή OSAS (AHI>30) ήταν σημαντικά πιο συχνή από ό,τι σε ασθενείς με AHI<5. Ειδικότερα στην υποομάδα με σοβαρή OSAS, η σοβαρότητα της OSAS ασκεί επίδραση στην εμφάνιση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Μάλιστα ανάμεσα σε πολλές ανεξάρτητες μεταβλητές, η σοβαρότητα της OSAS έδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση με την διαστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με σοβαρή OSAS.

Τόσο η OSAS όσο και η διαστολική δυσλειτουργία είναι εγκατεστημένοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα. Παρά το γεγονός ότι η επίδραση της OSAS στην διαστολική δυσλειτουργία έχει μελετηθεί και έχει τονιστεί ιδιαίτερα, τα δεδομένα σχετικά με την πιθανή αιτιολογική σχέση ανάμεσα στις δύο οντότητες παραμένουν αμφιλεγόμενα. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν πληθυσμό με OSAS με συνυπάρχοντα νοσήματα που προδιαθέτουν σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στη μελέτη αυτή τόσο οι ασθενείς με σοβαρή OSAS όσο και οι υγιείς δεν πάσχουν από καρδιακά ή άλλα νοσήματα που να σχετίζονται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα έχουν αποκλεισθεί παθήσεις που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η δυσλιπιδαιμία) και οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την διαστολική λειτουργία μέσω πολλαπλών μονοπατιών. Στη συγκεκριμένη μελέτη ο στόχος μας ήταν η επιλογή ενός αυστηρά ομογενούς πληθυσμού με OSAS προκειμένου να οδηγηθούμε σε απόλυτα ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την σχέση της σοβαρότητας της OSAS και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Η διαστολική δυσλειτουργία ταξινομήθηκε σύμφωνα με πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (2016 ASE/EACVI). Αυτό είναι πολύ σημαντικό αφού η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να είχε υπερδιαγνωστεί σε προηγούμενες μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία μεγαλύτερη επικράτηση και βαθμό διαστολικής

δυσλειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένη OSAS (**Γράφημα 1, 2**). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών με σοβαρή OSAS παρουσιάζουν μικρό βαθμό διαστολικής δυσλειτουργίας (**Γράφημα 2**). Αυτό ταιριάζει με προηγούμενες σειρές ασθενών οι οποίοι δεν έπασχαν από συνυπάρχοντα νοσήματα ενώ αντίθετα πιο σοβαρές μορφές διαστολικής δυσλειτουργίας καταγράφονται σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα. Τα δεδομένα μας δείχνουν επίσης ότι εκτός από την προχωρημένη ηλικία (όπως είναι αναμενόμενο), η σοβαρότητα της OSA (όπως φαίνεται από τον αυξημένο δείκτη AHI) συνιστά έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (**Πίνακας 14**). Οποσδήποτε και άλλοι επιπρόθετοι δείκτες πολυπνογραφίας που μελετήθηκαν έδειξαν μία τάση συσχέτισης με την διαστολική δυσλειτουργία, αλλά ο ακριβής τους ρόλος πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω σε άλλες μελέτες στο μέλλον (**Πίνακας 12**).

Αντιθέτως, η T90 (Ολική διάρκεια του ύπνου με $SaO_2 < 90\%$) $> 20\%$ και το SaO_2 ναδύρ $< 75\%$ δεν έδειξαν άμεση συσχέτιση με την διαστολική δυσλειτουργία (**Πίνακας 12**), δείχνοντας πιθανόν μία χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια αυτών των δεικτών σε ασθενείς χωρίς συνυπάρχοντα καρδιαγγειακά ή νοσήματα που να σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι αυτή καθ'εαυτή η OSAS μπορεί να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και πιθανώς να καταδεικνύει την αναγκαιότητα της θεραπείας της OSAS. Οποσδήποτε η επίδραση της θεραπείας της OSAS στην βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας σε έναν τέτοιο πληθυσμό πρέπει να μελετηθεί στο μέλλον.

Η μελέτη μας έδειξε μία ήπια μείωση της συστολικής λειτουργίας στην υποομάδα με σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ελάχιστα μειωμένο, ωστόσο εντός φυσιολογικών ορίων) (**Πίνακας 11**). Αυτό ταιριάζει με μία προηγούμενη μελέτη της συστολικής λειτουργίας σε παιδιά με προβλήματα αναπνοής στον ύπνο και αυτό μπορούσε να εξηγηθεί μέσω πολλών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα, η υπέρταση, η αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών, και η μυοκαρδιακή ισχαιμία λόγω αποκορεσμού. Επίσης, τα αποτελέσματα δείχνουν λειτουργική αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου στην υποομάδα των ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία και με σοβαρή OSAS, όπως φαίνεται από το μειωμένο κλάσμα παθητικής εκκένωσης του αριστερού κόλπου. Μία πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι το υψηλό ποσοστό (24/26, 92%) βαθμού I διαστολικής

δυσλειτουργίας (παρατεταμένη χάλαση) σε αυτήν την υποομάδα (**Γράφημα 2**). Αξιοσημείωτα, δεν υπήρχε ένδειξη δομικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας στη διαστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με σοβαρή OSAS. Επιπρόσθετα, στην υποομάδα των ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία και με σοβαρή OSAS, δεν υπήρχαν ευρήματα ενδεικτικά ούτε αυξημένης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (μέσω των ταχυτήτων στην τριγλώχινα) ή αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (όπως φαίνονται με τους λόγους E/Em και την ανάλυση του BNP). Έτσι, τα ευρήματά μας μπορεί να δείχνουν μία πιθανή αναστρέψιμη φύση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών της διαστολικής δυσλειτουργίας σε σοβαρή OSAS. Δεδομένης της κλινικής σοβαρότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων, η αναγνώριση και η πιθανή αναστροφή αυτών των μηχανισμών μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας στην πρόληψη της εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με OSAS.

Στη μελέτη αυτή μελετήθηκαν πολλαπλά μονοπάτια που οδηγούν στην διαστολική δυσλειτουργία μελετώντας τις μεταβολές κατά τη διάρκεια του ύπνου πολλών δεικτών οξειδωτικού στρες που σχετίζονται με τον ύπνο και βιοδείκτες συστηματικής φλεγμονής (CRP) και αγγειογένεσης προκαλούμενης από την υποξία (VEGF-B).

Οι μεταβολές υποξίας - επαναξυγόνωσης σε ασθενείς με σοβαρή OSAS μπορεί να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές του κυτταρικού σήματος και στην γονιδιακή έκφραση και επομένως μεταβάλλουν την μηχανική της καρδιάς και τις ιδιότητες της διαστολικής λειτουργίας. Παρ'όλα αυτά, η πιθανή επίδραση του οξειδωτικού στρες στην διαστολική δυσλειτουργία στην σοβαρή OSAS παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη.

Για το λόγο αυτό εκτιμήσαμε το οξειδωτικό στρες σε έναν καθαρό πληθυσμό χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα ή παράγοντες γνωστούς να επηρεάζουν σημαντικά το οξειδωτικό στρες και σε ασθενείς με πρωτοπαθές ροχαλητό. Μελετήσαμε πολλά πιθανά μονοπάτια του οξειδωτικού στρες μετρώντας πολλούς βιοδείκτες που αντικατοπτρίζουν το οξειδωτικό στρες και την αντιοξειδωτική ικανότητα μετρώντας την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πριν και μετά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Οι μεταβολές κατά τη διάρκεια του ύπνου (%) στους βιοδείκτες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στους OSAS και στην ομάδα ελέγχου παρά μόνο ο

λόγος GSH/GSSG ($p=0.03$). Επιπρόσθετα, οι μεταβολές κατά τη διάρκεια της νύχτας της GSH και των TBARS παρουσίασαν μία τάση να διαφέρουν ανάμεσα σε ασθενείς με σοβαρή OSAS με φυσιολογική και με μη φυσιολογική διαστολική λειτουργία. Σύμφωνα με τα παραπάνω θα μπορούσε εύκολα κανείς να υποθέσει ότι το αυξημένο οξειδωτικό στρες που προέρχεται από την οξείδωση των πρωτεϊνών και την υπεροξείδωση των λιπιδίων μπορεί να εμπλέκεται στη παθογένεια της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή OSA. Τα άτομα στην ομάδα ελέγχου έχουν αυξημένα επίπεδα GSH κατά τη διάρκεια της νύχτας ενώ οι ασθενείς με OSAS δεν είχαν ($p=0,048$). Τα ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με OSAS χαρακτηρίζονται από μία σχετική ανεπάρκεια στο να αυξάνουν τα επίπεδα της GSH συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αυτό μπορεί να είναι σημαντικό για την φυσική εξέλιξη της OSAS αφού τα υψηλά επίπεδα GSH έχουν συσχετιστεί με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης σε ανθρώπους και ζώα.

Οι μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία έδειξαν διαφορεόμενα αποτελέσματα. Μία πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι είτε το γεγονός ότι οι προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικά μονοπάτια οξειδωτικού στρες είτε γιατί περιελάμβαναν καπνιστές ή πληθυσμούς με συνυπάρχοντα νοσήματα που μπορεί να αυξήσουν το οξειδωτικό στρες όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η ηλικία, η αρτηρική υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης που απαντώνται συχνά σε ασθενείς με OSAS. Οι πληθυσμοί στις προηγούμενες μελέτες ήταν σε μεγάλο βαθμό ανομοιογενείς. Πολλοί ασθενείς ήταν καπνιστές ή έπασχαν από συνοδά νοσήματα που αυξάνουν το οξειδωτικό στρες. Για παράδειγμα, ο Schultz και οι συνεργάτες του ανέφεραν αυξημένη απελευθέρωση υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα από τους ασθενείς με σοβαρή OSAS, αλλά ένας σημαντικός αριθμός καπνιστών έλαβε μέρος στη μελέτη. Αντίστοιχα, σε μία άλλη μελέτη, όπου στους ασθενείς με OSAS βρέθηκε χαμηλή ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, πολλοί ασθενείς είχαν αρτηριακή υπέρταση ή ήταν καπνιστές.

Στη μελέτη μας, μετρήσαμε οξειδωτικό στρες σε έναν ομογενή πληθυσμό με πρόσφατα διαγνωσμένο σοβαρό OSAS χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα. Δύο προηγούμενες μελέτες που διενεργήθηκαν τόσο από την Svatikova και τους συνεργάτες της όσο και από τους Alzoghaybi και Bahammam περιέλαβαν επίσης ομογενείς πληθυσμούς με OSAS χωρίς συνοδά νοσήματα. Και οι δύο μελέτες δεν βρήκαν αυξημένο οξειδωτικό στρες. Η διαφορά αυτής της μελέτης έγκειται στο

γεγονός ότι μελετήθηκε το οξειδωτικό στρες πιο επισταμένα και όχι μόνο μέσα από δείκτες υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Στους ασθενείς με OSAS διαπιστώθηκε μία τάση για υψηλότερα πρωτεϊνικά καρβονύλια ($p=0.06$) και μικρότερη δραστηριότητα της καταλάσης ($p=0.08$). Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι ο λόγος GSH/GSSG δεν αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της νύχτας στους ασθενείς με OSAS ενώ το μονοπάτι που σχετίζεται με την GSH/GSSG μπορεί να παίζει ρόλο στη παθογένεια αυτού του φαινομένου.

Συμπερασματικά, στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκε το οξειδωτικό στρες μέσω ποικίλων βιοδεικτών υπεροξειδωσης των πρωτεϊνών και των λιπιδίων και της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Οι ασθενείς με OSAS χωρίς συνοδά νοσήματα δεν παρουσίασαν σημαντικά διαφορετικά επίπεδα των βιοδεικτών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου όσο αφορά στις αρχικές τιμές. Εντούτοις οι μεταβολές κατά τη διάρκεια της νύχτας στην γλουταθειόνη και στον λόγο GSH/GSSG παρουσίασαν σημαντική διαφορά ανάμεσα στους OSAS και την ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τα παραπάνω η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό φορτίο μέσω του μονοπατιού της οξείδωσης των πρωτεϊνών-GSH/GSSG. Αυτή είναι μία πολύ σημαντική πληροφορία αφού η OSAS σχετίζεται με αξιολογούμενη νοσηρότητα περιλαμβάνοντας επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Επομένως, το αυξημένο οξειδωτικό στρες θα μπορούσε να αποτελεί μία πιθανή εξήγηση για τη σχέση ανάμεσα στην OSAS και την νοσηρότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Περιορισμοί

Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με $EF > 60\%$ ώστε να μειωθούν οι παράγοντες συννοσηρότητας που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική συστολική λειτουργία. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η OSA έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένο κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που δεν έχουν άλλες παθήσεις. Όμως, το μειωμένο κλάσμα εξώθησης μπορεί να αναστραφεί με την θεραπεία της OSAS και πιο αναλυτικά, ένα σχετικά χαμηλό κλάσμα εξώθησης έχει βρεθεί ακόμη και σε παιδιά με ήπια ή μέτρια OSAS. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας πιθανότατα προκαλείται από πνευμονική υπέρταση. Εν τούτοις, δεν βρέθηκαν ασθενείς με OSA με διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (και για το λόγο αυτό κανείς δεν εξαιρέθηκε) κατά τη διαδικασία συγκέντρωσης του δείγματος. Μπορούμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι αυτό μπορεί να είναι ένα σοβαρό εύρημα για τους ασθενείς με OSA χωρίς συννοσηρότητες. Τέλος, οι ασθενείς με υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση > 140 mmHg) εξαιρέθηκαν από τη μελέτη, καθώς η υπέρταση είναι ένας λόγος για διαστολική δυσλειτουργία. Με αυτή τη λογική, οι ασθενείς με OSAS και αρτηριακή υπέρταση δεν συμπεριλήφθηκαν στο δείγμα μας.

Εν συντομία, στη συγκεκριμένη μελέτη, η λειτουργία της αριστερής κοιλίας αξιολογήθηκε με συμβατικές μεθόδους και TDI Doppler. Είναι επίσης γνωστό ότι το μη φυσιολογικό πρότυπο ροής κατά τη χάλαση είναι κοινό στους ασθενείς με OSAS οι οποίοι δεν έχουν παράγοντες συννοσηρότητας. Το οξειδωτικό στρες πιθανόν να είναι αιτιολογικός παράγοντας στην εξέλιξη της OSAS σε κατά τα άλλα υγιή άτομα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shepard et al. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13:437-58.
2. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing* 2011; 15 :71–76.
3. 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.
4. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric MRI. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 522–30.
5. Barnes, CS. *ResMed Origins*. ResMed, 2007. 2. Remmers JE, De Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931–8.
6. Shahar E, Whitney, CW 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.
7. Arnold J, Sunilkumar M, Krishna V, Yoganand SP, Kumar MS, Shanmugapriyan D. Obstructive Sleep Apnea. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017; 9:26–28.
8. Ephros HD, Madani M, Yalamanchili SC. Surgical treatment of snoring; obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010; 131:267–76.
9. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 127:13–20.
10. Szaboova Eva, Tomori senior Zoltan, Szabó Peter, Gresova S, Donic Viliam. Severe nocturnal cardiac arrhythmias caused by sleep apnea-induced hypoxemia in males. *European journal of medical research*.2010; 15: 193-197.

11. Farré Ramon, Rigau Jordi, Montserrat Josep, Buscemi Lara, Ballester Eugeni, Navajas Daniel. Static and Dynamic Upper Airway Obstruction in Sleep Apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 168:659-63.
12. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. American Academy of Sleep Medicine Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8:597–619.
13. Bradley T., Floras J. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373: 82–93.
14. Vaessen T., Overeem S., Sitskoorn M. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2014; 19: 51–58.
15. Naughton, Matthew. (2013). Cheyne-Stokes Respiration. *Sleep Medicine Clinics*. 9. 10.1016/j.jsmc.2013.11.002.
16. Peters, Nils & Dichgans, Martin & Surendran, Sankar & Argilés, Josep & López-Soriano, Francisco & Busquets, Sílvia & Dittmann, Klaus & Rodemann, H. & Sindrilaru, Anca & Sunderkötter, Cord & Watanabe, Hiroshi & Roden, Dan & Feuerstein, Giora & Ruffolo, Robert & Knöll, Ralph & Sen-Chowdhry, Srijita & Ward, Deirdre & McKenna, William & Mogensen, Jens & Jaksch, Michaela. (2009). Cheyne-Stokes Breathing. 10.1007/978-3-540-29676-8_7656.
17. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep*. 2001; 24:469–470.
18. Won CH, Qin L, Selim B, Yaggi HK. Varying hypopnea definitions affect obstructive sleep apnea severity classification and association with cardiovascular disease. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14 :1987–1994.
19. Berry, R. B., Wagner, M. H. Obstructive Sleep Apnea in Adults: Epidemiology and Variants. *Sleep Medicine Pearls*. 2015; 226–229.
20. Cori J, O'Donoghue F, Rochford P, et al. Hypocapnia Induced Via Mechanical Hyperventilation Does Not Reduce Upper Airway Dilator Muscle Activity Following Arousal From Sleep. *Am J Respir and Crit Care Med* 2016; 193:63-68.
21. Edwards BA, Eckert DJ, McSharry DG, et al. Clinical predictors of the

respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1293-300.

22. Gooneratne NS, Gehrman PR, Nkwuo JE, et al. Consequences of comorbid insomnia symptoms and sleep-related breathing disorder in elderly subjects. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1732-8.

23. Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrakis MJ, Georgopoulos D, Liolios E. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults: different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia*. 2009; 13:187–191.

24. Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:311–9.

25. Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:788–93.

26. Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006; 6:1–38.

27. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. American Academy of Sleep Medicine Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8:597–619

28. Yalciner G, Babademez M, Gul F. Association of sleep time in swupine position with apnea-hypopnea index as evidenced by successive polysomnography *Sleep and Breathing* 2017; 21: 289–294.

29. Anwar, A., Phoncharoensri, D., Powell, E., Muehlbach, M., & Espiritu, J. R Diagnostic Implications of Apnea/ Hypopnea Index vs Respiratory Disturbance Index in patients with sleep breathing disorders *Chest*.2007 ;132: 464- 478.

30. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* 2010; 55:1155-67.

31. Steier J, Lunt A, Hart N, et al. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax* 2014; 69:752-9.
32. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep* 2011; 34:435-42.
33. Evans J, Skomro R, Driver H, et al. Sleep laboratory test referrals in Canada: sleep apnea rapid response survey. *Can Respir J* 2014; 21:4-10.
34. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, et al. A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep* 2011; 34:1461-8.
35. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5:144–153.
36. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007; 132:325–337.
37. England Sandra, Strobel Richard. (2019). Respiratory Changes During Sleep. 10.1201/9780429277740-15.
38. Jordan, Amy & Wellman, Andrew & Heinzer, Raphael & Lo, Yu-Lun & Schory, Karen & Dover, Louise & Gautam, Shiva & Malhotra, Atul & White, David. Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. *Thorax.* 2007; 62:861-7.
39. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Jordan AS, Patel SR, Lo YL, Wellman A, Schory K, Dover L, White DP. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006; 61:435–439.
40. Tanizawa Kiminobu, Chin Kazuo. Genetic factors in sleep-disordered breathing. *Respiratory Investigation.* 2018; 56:111-119.
41. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea [published correction appears in *Physiol Rev.*2010 Apr;90(2):797-8]. *Physiol Rev.* 2010; 90:47–112.
42. Orem J, Lovering AT, Dunin-Barkowski W, Vidruk EH. Endogenous excitatory drive to the respiratory system in rapid eye movement sleep in cats. *J Physiol.* 2000; 527: 365–376.
43. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit*

Care Med.2003; 167: 1181–1185.

44. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342:1378–1384.
45. Turnbull F; Collaboration BPLTT. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.*2003; 362:1527-35.
46. Wong HS, Williams AJ, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23:517–521.
47. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:610–616.
48. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace.* 2014; 16:1309–1314.
49. May Anna, Wagoner David, Mehra Reena, OSAS and Cardiac Arrhythmogenesis Mechanistics Insights. *Chest* 2017; 151:225-241.
50. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, Tofler GH, Grunstein RR. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax.* 2012; 67:639–644.
51. Bonsignore MR, Romano S, Marone O, Chiodi M, Bonsignore G. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. *Sleep* 1997; 20:1167-74.
52. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J: Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000, 35:144–147.
53. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, et al.: Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure “non-dippers” to “dippers” in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:849–853.

54. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al.: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:1101–1106.
55. Koehler U, Becker HF, Grimm W, et al.: Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000, 139:142–148.
56. Bassetti C, Aldrich MS: Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*. 1999, 22:217–223.
57. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 199–207.
58. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 897–905.
59. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth*. 2009; 56: 819–28.
60. Hwang D, Shakir N, Limann B, et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest*. 2008; 133:1128–34.
61. Αυλωνίτου Ε., Κούγιας Μ., Καψιμάλης Φ., Βαρουχάκης Γ., Βασιλείου Π. Μ., Μπεχράκης Κ. Π. Αποφρακτικό Σύνδρομο Απνοιών-Υποπνοιών κατά τον Ύπνο (Σ.Α.Υ.Υ.): Επιδημιολογία-συμπτώματα-συνέπειες. *Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδος*, 2010. Τόμος 6, Τεύχος 2, Σελ. 174-182.
62. Lal C., Strange C., & Bachman D. Neurocognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2012; 141:1601–1610.
63. Mannarino M, Filippo F, Pirro M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23:586-593.
64. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:107-33.
65. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards

committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002; 15:167-84.

66. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction : diagnosis and management . *Curr Opin Cardiol.* 2012; 27:281-7.

67. Shuai X-X, Chen Y-Y, Lu Y-X, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? *EurJHeartFail*2011;13:737-45.

68. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler - catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-94.

69. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314

70. Patel A, Patel A, Singh S, Singh S, Khawaja I. The association of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Cureus* 2019; 11: e4858.

71. Mirmomen Mojdeh, Bradley Andrew, Arai Andrew, Sirajuddin Arlene. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *BJR Case Rep.* 2020; 6:20190079.

72. Babar Sardar, Quan Stuart. Continuous Positive Airway Pressure. *Archives of Internal Medicine.* 2003.163. 519. 10.1001/archinte.163.5.519.

73. Plante, David & Hoyt, William. Outcomes of Positive Airway Pressure for Sleep Apnea. *JAMA.*2017. 318. 2042. 10.1001/jama.2017.16287.

74. Silaruks, S. & Sanlung, Thanachai & Sawanyawisuth, K. Obstructive Sleep Apnoea and Cardiovascular Disease: Determinants of Left Ventricular Hypertrophy. *Heart, Lung and Circulation.* 2018. 27. S68. 10.1016/j.hlc.2018.06.054.

75. Andreieva, Iana & Tokarenko, O. Left ventricular diastolic function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and obesity. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.*2017. 8. 389-396. 10.15421/021761.

76. Witmans, Manisha. Obstructive Sleep Apnea Syndrome.2019. 10.1007/978-3-030-13269-9_1

77. Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L. Sleep apnea related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive air way pressure: Swedish traffic accident registry data. *Sleep*. 2015; 38:341.
78. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *CHEST Journal*. 2016; 149:631–8.
79. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb D, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:737–47
80. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, Stubbs R, Hla M. Seep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen – Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31:1071-1078.
81. Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SA, Hillman D, Davis TM. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:4212-8
82. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011; 34:111-9.
83. CMS update March 2015. 2015. Available from: www.cms.gov.
84. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper air way for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010; 33:1396–407
85. Colrain IM, Black J, Siegel LC, Bogan RK, Becker PM, Farid–Moayer M, et al. A multicenter evaluation of oral pressure therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*. 2013;14:830–7
86. Kryger MH, Berry RB, Massie CA. Long-term use of a nasal expiratory positive air way pressure (EPAP) device as a treatment for obstructive sleep apnea (OSA) *J Clin Sleep Med*. 2011;7:449–53.

87. Heiser C, Hofauer B, Lozier L, Woodson BT, Stark T. Nerve monitoring-guided selective hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope* 2016; 126: 2852–8.
88. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, LorenziFilho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 962–6
89. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregório MG, Alencar AM, Drager LF, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on snoring: a randomized trial. *Chest* 2015; 148: 683–91
90. Woodson BT, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, De Vries N, Steward DL, et al. Randomized controlled withdrawal study of upper air way stimulation on OSA short-and long-term effect. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery.* 2014; 151:880–7
91. Noda, A., Okada, T., Yasuma, F., Sobue, T. , Nakashima, N. and Yokota, M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.*1998; 52: 79-85
92. Graham B, Steenbruggen I, Miller M, Barjaktarevic I, Cooper B, Hall G, Hallstrand T, Kaminsky D, McCarthy K, McCormack M, Oropez C. Standardization of Spirometry 2019 Update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement.
93. Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968) A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System of Sleep Stages of Human Subjects. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles.
94. Reddy Y, Murthy S, Krishna D, Prabhakar M. Role of freeradicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc.*2004;51:213–218.
95. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination ofnanogram amounts of total and oxidized glutathione: applicationsto mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem.* 1969; 27:502–522.
96. Keles M, Taysi S, Sen N, Aksoy H, Akcay F. Effect ofcorticosteroid therapy on serum and CSF malondialdehyde andantioxidant proteins in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28:141–143.
97. Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA. Thiol redox state (TRS) andoxidative stress in the

mouse hippocampus after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. *NeurosciLett.* 2004; 357:83–86.

98. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121–126.

99. Janaszewska A, Bartosz G . Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human bloodplasma. *Scand J ClinLab Invest.*2002; 62:231–236.

100. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American society of echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.

101. Lang Rm, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.

102. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.

103. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–1558.23.

104. Schaefer A, Meyer GP, Hilfiker-Kleiner D, et al. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei index. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 367–375.

