

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ
ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΡΙΣΑ 2007

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7601/1
Ημερ. Εισ.: 10-10-2009
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ
616.209
ΚΑΡ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083731

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ζωή Δανιήλ

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Χρυσή Χατζόγλου

Λέκτορας Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κ.Ι. Γουργουλιάνης

Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ζ. Δανιήλ

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Χ. Χατζόγλου

Λέκτορας Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Χ. Αποστολίδης

Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μ. Μελέκος

Καθηγητής Ουρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Π.Α. Μολυβδάς

Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ι. Σκουλαρίγκης

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

*Η παρούσα προσπάθεια αφιερώνεται
στους αγαπημένους μου γονείς, Άλκη και Σοφία*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κάθε στόχος που επιτυγχάνεται είναι πάντα το αποτέλεσμα της καλής και εποικοδομητικής συνεργασίας πολλών ανθρώπων. Ολοκληρώνοντας τη συγγραφή της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα από τη θέση αυτή να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους, που χωρίς την ουσιαστική συμμετοχή των οποίων, θεωρώ ότι η προσπάθεια αυτή δεν είχε ολοκληρωθεί. Πρωτίστως ευχαριστώ τον Καθηγητή Πνευμονολογίας Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη που μου εμπιστεύτηκε το θέμα της διατριβής αυτής και στάθηκε δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια προσφέροντας μου απλόχερα πολύτιμες συμβουλές και συνεχή καθοδήγηση.

Θερμές ευχαριστίες στον κύριο Κωνσταντίνο Κωστίκα, Λέκτορα Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για το ενδιαφέρον του και την αμέριστη βοήθεια του στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων και τη συγγραφή της παρούσας διατριβής. Θεωρώ ότι χωρίς την ενεργό συμβολή του η προσπάθεια αυτή δεν θα είχε ποτέ ολοκληρωθεί. Επιπλέον ευχαριστώ τις κυρίες Ζωή Δανιήλ, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Χρυσή Χατζόγλου, Λέκτορα Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Χάιδω Παστάκα, Επιμελήτρια Β΄ της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Λάρισας για τη βοήθεια τους, σε κάθε περίπτωση που τη χρειάστηκα.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους ιατρούς και συνεργάτες της Πνευμονολογικής κλινικής που συμμετείχαν στους σπιρομετρικούς ελέγχους στα ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης στη Θεσσαλία και ιδιαιτέρως τις κυρίες Θεοδώρα Κερενίδη, Βασιλική Κουλουμέντα, Βασιλική Τσολάκη και Ευαγγελία Παπαγεωργίου, που ήταν πάντοτε παρούσες. Επίσης ευχαριστώ τον κύριο Κωνσταντίνο Χρήστου για τη σημαντική βοήθεια του, ειδικά στο ξεκίνημα αυτής της προσπάθειας, τον κύριο Βασίλειο Μπαγιάτη για τη βοήθεια του σε θέματα στατιστικής ανάλυσης και την κυρία Ελένη Γιαννακοπούλου για τη φιλολογική επιμέλεια του κειμένου.

Τέλος ευχαριστώ θερμά την οικογένεια μου και το σύζυγο μου Αλέξη για την ηθική υποστήριξη, την υπομονή και την κατανόηση τους όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ-ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

1. Ορισμοί

2. Επιδημιολογία

3. Παράγοντες κινδύνου

i. Παχυσαρκία

ii. Φυλή

iii. Φύλο

iv. Ηλικία

v. Κάπνισμα

vi. Αλκοόλ

4. Κλινική εικόνα

i. Ροχαλητό

ii. Ημερήσια υπνηλία

iii. Διακοπές της αναπνοής στον ύπνο (άπνοιες)

iv. Συστηματικές εκδηλώσεις του ΣΑΑΥ

5. Ύπνος και Αναπνοή

6. Παθογένεια

7. Διάγνωση

i. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

ii. Παλμική οξυμετρία

iii. Ερωτηματολόγια

Berlin Questionnaire

8. Καρδιαγγειακές επιπτώσεις

9. Θεραπεία

B. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

1. Ορισμός

2.Επιδημιολογία

3. Παθοφυσιολογία

4. Κλινική εικόνα- Διάγνωση

5. Ταξινόμηση άσθματος

Γ. ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΑΠΝΟΙΩΝ-ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ

i. Φλεγμονή των αεραγωγών

ii. Παχυσαρκία

iii. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Δ. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1. Ορισμός

2. Επιδημιολογία

3. Παράγοντες κινδύνου

4. Παθοφυσιολογία

5. Κλινική εικόνα- Διάγνωση

6. Ταξινόμηση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Ε. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

- i. Επίδραση της καμπύλης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης
- ii. Κυψελιδικός υποαερισμός
- iii. Ανισοτιμία της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης (V/Q)

ΣΤ. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ ΧΑΠ

Ζ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑΣ ΣΤΟ ΣΑΑΥ

- i. Επαναλαμβανόμενες άπνοιες – Ελαττωμένη χημειοευαισθησία
- ii. Επίδραση της παχυσαρκίας

Η. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ- (OVERLAP SYNDROME)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ερωτηματολόγιο

Σπιρομέτρηση

Διαφορική διάγνωση άσθματος και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Στατιστική ανάλυση

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

SUMMARY

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ), περιγράφηκε ως κλινική οντότητα πριν από περίπου 30 έτη, χωρίς όμως να απασχολεί ιδιαίτερα τη βιβλιογραφία. Η κατάσταση άλλαξε δραματικά όταν αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης των διαταραχών του ύπνου, αλλά και με την πραγματοποίηση μεγάλων επιδημιολογικών μελετών που αποκάλυψαν μια μη αναμενόμενη αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου στους ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών ¹ και εκδηλώνεται συνήθως με ροχαλητό, διακοπές της αναπνοής, αναφερόμενες κυρίως από το οικογενειακό περιβάλλον και ημερήσια υπνηλία ². Συνήθως υποεκτιμάται, αφού σε ποσοστό < 10% των ασθενών με τη πάθηση τίθεται η διάγνωση ³. Τα αίτια υποδιάγνωσης περιλαμβάνουν την ελλιπή εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού στις διαταραχές του ύπνου, αλλά και τη δυσκολία των ασθενών να περιγράψουν τα συμπτώματά τους ⁴.

Το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με αρκετές παθολογικές καταστάσεις. Τα τελευταία χρόνια, επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν μια θετική συσχέτιση του συνδρόμου με τις καρδιαγγειακές παθήσεις ⁵. Συχνά συνυπάρχει με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), και αυτή η συνύπαρξη έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες ⁶. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι αποφρακτικές άπνοιες είναι συχνές και σε ασθενείς με συμπτώματα άσθματος ^{7,8}, αλλά η παρατήρηση αυτή δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες ⁹. Άτομα με ΣΑΑΥ και ειδικά αυτά με

σημαντική ημερήσια υπνηλία, συχνά εμπλέκονται σε εργατικά και τροχαία ατυχήματα, με αποτέλεσμα υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας και θνητότητας ¹⁰. Τα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο βρέθηκαν απροετοίμαστα να αντιμετωπίσουν τον εξαιρετικά μεγάλο αριθμό ατόμων που έχουν πιθανότητα να νοσούν από το σύνδρομο και η προσοχή στράφηκε στις επιπτώσεις που θα μπορούσε να έχει η έκθεση σε συχνά επεισόδια απνοιών–υποπνοιών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η εκτίμηση της επίπτωσης των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ) σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης με τη χρήση στανταρισμένων ερωτηματολογίων. Επιπρόσθετα σκοπός είναι να διερευνηθεί και η πιθανή συσχέτιση των συμπτωμάτων αυτών με καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ-ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

1) Ορισμοί

Άπνοια ορίζεται ως η διακοπή της ροής του αέρα για περισσότερα από 10 sec, ενώ υπόπνοια ως η μείωση της ροής του αέρα κάτω από το 50% του φυσιολογικού, συνήθως με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης (μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, (SatO₂), συνήθως στα πλαίσια άπνοιας ή υπόπνοιας) σε οξυγόνο $\geq 4\%$ ή/ και αφύπνιση. Η αποφρακτική άπνοια (ή υπόπνοια) κατά τον ύπνο, οφείλεται σε πλήρη (ή μερική, αντίστοιχα) σύμπτωση του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του, ενώ η κεντρική άπνοια (ή υπόπνοια) οφείλεται σε απουσία κεντρικής αναπνευστικής ώσης (drive) προς τους αναπνευστικούς μυς κατά τον ύπνο. Ως σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο χαρακτηρίζεται η παρουσία τουλάχιστον 10-15 απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, που σχετίζεται με ανάλογη συμπτωματολογία (ροχαλητό, νυχτερινό αίσθημα δύσπνοιας-πνιγμονής, πρωινή κεφαλαλγία, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας κλπ). Δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI) είναι ο αριθμός απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου και αποτελεί μέτρο της βαρύτητας του συνδρόμου. AHI>5-15 επεισόδια/ανά ώρα ύπνου, χαρακτηρίζει το ήπιας βαρύτητας σύνδρομο, AHI>15-30 το μέτριας βαρύτητας και AHI>30 το σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ^{11,12}.

2) Επιδημιολογία

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως με σκοπό να προσδιορίσουν την επίπτωση του συνδρόμου και χαρακτηρίζονται από ανομοιογένεια όσο αφορά τη μέθοδο διάγνωσης, τον ορισμό του συνδρόμου, τα δείγματα του πληθυσμού που μελετήθηκαν και τις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης. Στη διάγνωση έχει χρησιμοποιηθεί μια ποικιλία μεθόδων που περιλαμβάνει την πλήρη πολυκαταγραφική μελέτη σε εργαστήρια ύπνου, την κατ' οίκον μελέτη ύπνου, τη μερική καταγραφή -που περικλείει την εκτίμηση μερικών μόνο παραμέτρων- και μελέτες που βασίζονται μόνο στα αναφερόμενα από τον ασθενή συμπτώματα της νόσου.

Επίσης η τιμή του δείκτη απνοιών-υποπνοιών που χρησιμοποιείται στις διάφορες μελέτες ποικίλει και λαμβάνονται ως όριο οι τιμές 5, ή 10 ή 15 αντιστοίχως επεισόδια/ώρα, με εκτίμηση ή όχι και της ανάλογης συμπτωματολογίας. Διαφορές παρατηρούνται επίσης και στις διάφορες φυλές με αποτέλεσμα να καταγράφεται διαφορετικός δείκτης επίπτωσης στους δυτικούς λαούς, στους ασιατικούς και στους αφρικανο-αμερικανούς λαούς. Σε τρεις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό, μεθοδολογία και συγκρίσιμες πληθυσμιακές ομάδες κυρίως ατόμων της λευκής φυλής με μέσο όρο BMI (Δείκτης Μάζας Σώματος) από 25 έως 28 kg/m², η επίπτωση του συνδρόμου ήπιας βαρύτητας (AHI>5) κυμαίνεται από 17-26% για τους άνδρες και από 9-28% για τις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 20 ετών, ενώ αν πρόκειται για μέτριου και σοβαρού βαθμού σύνδρομο (AHI>15) η επίπτωση εκτιμάται στο 7-14% για τους άνδρες και στο 2-7% για τις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 20 ετών¹³⁻¹⁶.

3) Παράγοντες Κινδύνου

i. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ένα πλήθος ασθενειών που σχετίζονται με καρδιαγγειακές, μεταβολικές και αναπνευστικές δυσλειτουργίες. Εκτιμάται ότι υπάρχει μια αυξητική τάση παγκοσμίως καθώς ο αριθμός των παχύσαρκων ενηλίκων δείχνει να αυξήθηκε από 200 εκατομμύρια το 1995 σε 300 εκατομμύρια το 2000 ¹⁷. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 97 εκατομμύρια ενήλικες είναι υπέρβαροι (Δείκτη Μάζας Σώματος BMI > 25-29,9 kgf/m²) ή παχύσαρκοι (BMI >30 kgf/m²) ¹⁸, ενώ το 1/3 των παιδιών στην ηλικία των 16 είναι υπέρβαρα και το 15% παχύσαρκα ¹⁹. Ο αυξημένος δείκτης BMI αποτελεί σημαντικό παράγοντα για το ΣΑΑΥ, τόσο στα παιδιά ^{20,21} όσο και στους ενήλικες ^{14,22-25}.

Το αυξημένο σωματικό βάρος φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία της αναπνοής με διαφορετικούς πιθανούς μηχανισμούς, όπως αλλαγές στην ανατομική κατασκευή των αεραγωγών (π.χ αλλαγές στη γεωμετρία), ή και στη λειτουργικότητα, για παράδειγμα αύξηση στη συσταλτικότητα. Επιπλέον, έχουν καταγραφεί διαταραχές στη σχέση της αναπνευστικής ώσης και της αντιρρόπησης στο αυξημένο έργο αναπνοής, ενώ η πρόκληση των αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών μπορεί να προάγεται μέσω της ελάττωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) με παράλληλη αύξηση των απαιτήσεων του οργανισμού σε οξυγόνο, οφειλόμενες στην επίδραση της παχυσαρκίας ^{26,27}. Οι παραπάνω μηχανισμοί πιθανώς να υποδηλώνουν ότι η εναπόθεση λίπους σε

συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΑΑΥ.

Έχουν μελετηθεί διάφοροι παράμετροι που σχετίζονται με διαφορετικούς φαινότυπους παχυσαρκίας και τη συσχέτιση τους με το ΣΑΑΥ, όπως η αυξημένη περίμετρος λαιμού²⁸⁻³⁰ η κεντρικού τύπου^{14,25,31} και η γενικευμένη παχυσαρκία^{14,25,31}. Προς το παρόν δεν υπάρχει ομοφωνία ότι κάποιος συγκεκριμένος τύπος παχυσαρκίας εμφανίζει ισχυρότερη συσχέτιση με το σύνδρομο. Είναι πιθανό ότι ο διαφορετικός τρόπος εναπόθεσης λίπους παίζει σημαντικότερο ρόλο σε ορισμένες υποομάδες, αλλά στην έκβαση του συνδρόμου συντελούν και άλλοι παράγοντες, όπως το φύλο. Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί και στην επίδραση που θα μπορούσε να έχει η απώλεια βάρους, τόσο με υποθερμιδικές δίαιτες^{32,33}, όσο και με χειρουργικές επεμβάσεις^{34,35} στο δείκτη απνοιών- υποπνοιών. Σε όλες σχεδόν τις μελέτες φαίνεται ότι η μείωση του σωματικού βάρους έχει σαφώς θετική επίδραση, με ελάττωση του δείκτη απνοιών- υποπνοιών και με τις χειρουργικές μεθόδους να υπερτερούν συγκριτικά με τις υποθερμιδικές δίαιτες.

ii. Φυλή

Η επίπτωση του ΣΑΑΥ έχει μελετηθεί και σε διαφορετικούς πληθυσμούς εκτός από τους δυτικούς. Σε επιδημιολογικές μελέτες³⁶ η επίπτωση του συνδρόμου φαίνεται να είναι υψηλότερη στους αφρικανο –αμερικανούς συγκριτικά με τους λευκούς χωρίς όμως το αποτέλεσμα αυτό να επιβεβαιώνεται σε όλες τις έρευνες³⁷. Η μη ύπαρξη διαθέσιμων επιδημιολογικών στοιχείων από τις χώρες της Αφρικής δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Στους ασιατικούς πληθυσμούς

επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν ότι η συχνότητα του συνδρόμου κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με τις Ευρωπαϊκές χώρες ³⁸ (4% για τους άνδρες και 2% για τις γυναίκες). Το γεγονός αυτό είναι μάλλον παράδοξο, αφού η παχυσαρκία, ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την λευκή φυλή, δεν απαντάται συχνά στους ασιατικούς λαούς. Οι ερευνητές λοιπόν υπέθεσαν ότι κάποιος άλλος παράγοντας κινδύνου θα πρέπει να εξηγεί τη διαφορετικότητα αυτών των αποτελεσμάτων. Εκτιμούν ότι διαφοροποιήσεις στην ανατομία του σπλαγχνικού κρανίου που τροποποιούν την ανατομία των ανώτερων αεραγωγών, μπορεί να δικαιολογούν την αυξημένη συχνότητα ³⁸.

Ωστόσο στην Cleveland family study αναφέρεται ότι η συσχέτιση του BMI με το ΣΑΑΥ σε νέα άτομα είναι ισχυρότερη στην λευκή φυλή σε σχέση με τους αφρικανο-αμερικανούς, αλλά η ίδια ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε και για τις διαφορές του σπλαγχνικού κρανίου, εν αντιθέσει με τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών ³⁹. Είναι βέβαιο ότι περισσότερες πληροφορίες χρειάζονται για να κατανοηθεί η επίπτωση του συνδρόμου στις διάφορες φυλές. Επιπλέον οι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με το σύνδρομο μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δυτικών και των άλλων λαών . Μελέτες των ιθαγενών πληθυσμών και των απογόνων τους θα μπορούσαν να είναι διαφωτιστικές για το θέμα αυτό.

iii. Φύλο

Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες εκτιμάται ότι το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο στο ανδρικό φύλο συγκριτικά με το γυναικείο (2-3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος

στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες)⁴⁰. Ωστόσο μικρή πρόοδος έχει σημειωθεί στην κατανόηση αυτής της διαφορετικότητας. Μια αρχική υπόθεση ήταν ότι η διαφορά αυτή θα μπορούσε να σχετίζεται με την επίδραση των ορμονών του φύλου στην παθογένεια του συνδρόμου⁴¹. Η χορήγηση όμως οιστρογόνων και προγεστερόνης τόσο στους άνδρες, όσο και στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΑΑΥ δεν αποδείχθηκε να ελαττώνει το δείκτη απνοιών- υποπνοιών⁴².

Επιπλέον για την ερμηνεία της παρατήρησης αυτής έχουν προταθεί πιθανές διαφορές που θα μπορούσαν να υπάρχουν μεταξύ των δύο φύλων όσο αφορά το σχήμα των αεραγωγών, τη δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός στην εγρήγορση, την ανατομία του κρανίου, και το πρότυπο εναπόθεσης λίπους¹⁰. Παρόλα ταύτα, από τις λίγες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε μικρά δείγματα ανδρών και γυναικών δεν προκύπτουν ασφαλή συμπεράσματα για τις υποθέσεις αυτές^{43,44}. Αξιοσημείωτο επίσης είναι, ότι δεν έχουν μελετηθεί στα δύο φύλα εξωγενείς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε επαγγελματικούς παράγοντες κινδύνου, που πιθανόν να μπορούσαν να εξηγήσουν τη διαφορά της επίπτωσης του ΣΑΑΥ σε άνδρες και γυναίκες¹⁰.

iv. Ηλικία

Επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η επίπτωση του ΣΑΑΥ αυξάνεται σταθερά στη μέση ηλικία (45 έως 65 έτη) και μάλιστα η θετική αυτή συσχέτιση δεν παρατηρείται στις άλλες ηλικιακές ομάδες πχ στην εφηβεία ή στους ηλικιωμένους. Παραδόξως όμως, φαίνεται ότι η συχνότητα του συνδρόμου είναι σαφώς πιο υψηλή στους ηλικιωμένους (>65ετη) σε σύγκριση με τη μέση ηλικία, αλλά και ότι ο

κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου είναι αρκετές φορές μεγαλύτερος. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται σε αρκετές μελέτες που περιλαμβάνουν μεγάλα δείγματα πληθυσμών, και πολλές ηλικιακές ομάδες ανά δείγμα, έτσι ώστε να επιτρέπουν τη σύγκριση μεταξύ των ηλικιακών υποομάδων ^{13,15,16,37}. Η παρατήρηση αυτή έθεσε το ερώτημα αν το γήρας θα μπορούσε να έχει κάποια αιτιολογική συσχέτιση με την παθογένεια του συνδρόμου. Αν το γήρας οδηγούσε και σε μια αύξηση του δείκτη επιπολασμού της νόσου, θα ήταν αναμενόμενο και η επίπτωση να είναι σταθερά αυξημένη και στις μεγαλύτερες ηλικίες. Όμως οι προαναφερθείσες μελέτες δείχνουν ότι η αύξηση της επίπτωσης που σχετίζεται με την ηλικία συμβαίνει μόνο στη μέση ηλικία, και όχι στις άλλες ηλικιακές ομάδες.

Το παράδοξο αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί με την υπόθεση ότι το ΣΑΑΥ στους ηλικιωμένους είναι μια διαφορετική κατάσταση. Η υπόθεση είναι εν μέρει αληθής, καθώς η κλινική εμφάνιση του συνδρόμου είναι διαφορετική σε αυτές τις ηλικίες. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ηλικιωμένοι, δεν παρουσιάζουν υπνηλία, υπέρταση, έκπτωση των διανοητικών λειτουργιών, συμπτώματα που είναι τυπικά για το ΣΑΑΥ στη μέση ηλικία ⁴⁵. Επίσης προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι και οι αλλαγές στο BMI δεν σχετίζονται με μεταβολή του δείκτη απνοιών-υποπνοιών στους ηλικιωμένους ⁴⁶, αλλά και ότι η συσχέτιση του με την παχυσαρκία είναι σαφώς ασθενέστερη στην ηλικία αυτή συγκριτικά με τη μέση ηλικία ³⁷. Επιπλέον και η επίπτωση του αναφερόμενου ροχαλητού, ελαττώνεται μετά τη μέση ηλικία ¹⁵.

Είναι πιθανό οι ηλικιωμένοι να εμφανίζουν περισσότερες κεντρικού τύπου άπνοιες, παρά αποφρακτικές που δεν σχετίζονται με το ροχαλητό και την ημερήσια υπνηλία ¹⁵. Αν και υπάρχουν λίγα δεδομένα για την υπόθεση αυτή, ωστόσο

φαίνεται ότι τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται σε κάποιες μελέτες. Παρά την αυξημένη επίπτωση του δείκτη απνοιών- υποπνοιών σε άτομα μεγαλύτερα από τα 65 έτη, η επίπτωση του πλήρους συνδρόμου (δηλαδή AHI>10, ημερήσια υπνηλία και υπέρταση) είναι μικρότερη από ότι στη μέση ηλικία ¹⁵. Φαίνεται ότι η εκτίμηση του ΣΑΑΥ στους ηλικιωμένους είναι μάλλον ένα πολύπλοκο θέμα. Τα δεδομένα που υπάρχουν διαθέσιμα, δείχνουν πως η αρχική παρατήρηση ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου στις ηλικίες > 65 ετών δεν επιβεβαιώνεται, αλλά στην πραγματικότητα η επίπτωση είναι μειωμένη σε αυτές τις ηλικίες.

v. Κάπνισμα

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν μια θετική συσχέτιση του καπνίσματος με το ΣΑΑΥ ^{23,24,47}. Φαίνεται ότι οι καπνιστές έχουν περίπου τριπλάσιες πιθανότητες να έχουν το σύνδρομο συγκρινόμενοι με τους μη καπνιστές ⁴⁷. Η συσχέτιση αυτή πιθανώς να εξηγείται, εν μέρει τουλάχιστον από τη μείωση των επιπέδων νικοτίνης που συμβαίνει στους καπνιστές κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενισχύοντας τον ήδη διαταραγμένο ύπνο στο ΣΑΑΥ ⁴⁷. Επιπλέον η άμεση επίδραση που έχει η χρήση νικοτίνης στην ενίσχυση του τόνου των αεραγωγών στην εγρήγορση, πιθανόν κατά τη διάρκεια της νύχτας να αντιστρέφεται (rebound effect) εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων της ⁴⁷. Επίσης οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλεί το κάπνισμα στους ανώτερους αεραγωγούς να εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΑΑΥ ⁴⁷. Παρά τις πιθανές ενδείξεις το κάπνισμα δεν έχει τεκμηριωθεί ως παράγοντας κινδύνου.

vi. Αλκοόλ

Η σχέση κατανάλωσης αλκοόλ και ΣΑΑΥ είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Σε λίγες επιδημιολογικές μελέτες που υπάρχουν τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα ^{22-24,48}. Είναι γνωστό όμως ότι η χρήση αλκοόλ αυξάνει την αντίσταση των αεραγωγών στην εγρήγορση ⁴⁹. Κατά συνέπεια ήταν λογικό να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η δράση αυτή θα μπορούσε να επιδρά στην αναπνοή και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η πειραματική χορήγηση αλκοόλ σε υγιή άτομα ή σε άτομα με ΣΑΑΥ λίγο πριν τον ύπνο αποκάλυψε μια αρνητική επίδραση στη φυσιολογική αναπνοή με αύξηση του αριθμού, αλλά και της διάρκειας των απνοιών και υποπνοιών ^{50,51}. Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν επιβεβαιώθηκαν σε όλες τις μελέτες ⁵². Επιπλέον δεν είναι γνωστό αν η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ προδιαθέτει στην εμφάνιση του συνδρόμου.

4) Κλινική εικόνα του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών –Υποπνοιών στον Ύπνο

Τα κύρια συμπτώματα του ΣΑΑΥ είναι το ροχαλητό, η ημερήσια υπνηλία και οι αναφερόμενες από το σύντροφο διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου ².

i. Ροχαλητό

Το ροχαλητό είναι ένα συχνό και μη ειδικό σύμπτωμα στο γενικό πληθυσμό. Εκτιμάται ότι το 35% των ανδρών και το 15% των γυναικών ροχαλίζουν ¹⁴. Το δυνατό ροχαλητό που ενοχλεί το σύντροφο και το οικογενειακό περιβάλλον είναι

συχνός παράγοντας που οδηγεί σε διατάραξη των διαπροσωπικών σχέσεων και αναφέρεται, όχι σπάνια σαν συχνή αιτία διαζυγίων, αποτελεί δε, ένα από τους βασικούς λόγους που οδηγεί τον ασθενή στην αναζήτηση λύσης από τον ιατρό². Το ροχαλητό οφείλεται στη δόνηση των τοιχωμάτων των αεραγωγών⁵³ και είναι το συχνότερο σύμπτωμα του ΣΑΑΥ, καθώς το 70-95% των ατόμων με το σύνδρομο ροχαλίζει⁵⁴, ενώ λιγότερο από 6% των ασθενών με ΣΑΑΥ δεν αναφέρουν ροχαλητό⁵⁵. Επιπροσθέτως το 75% των ατόμων που αρνούνται ότι ροχαλίζουν αποδεικνύεται ότι ροχαλίζουν όταν ελεγχθούν με αντικειμενικές μεθόδους⁵⁶.

ii. Ημερήσια υπνηλία

Η ημερήσια υπνηλία οφείλεται σε διαταραχή στην αρχιτεκτονική του ύπνου εξαιτίας των επαναλαμβανόμενων αφυπνίσεων (arousals). Όπως και το ροχαλητό, είναι μη ειδικό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ αφού εκτιμάται ότι 21-30% του γενικού πληθυσμού μπορεί να αναφέρει ημερήσια υπνηλία μη συσχετιζόμενη όμως με το ΣΑΑΥ^{14,57}. Επιπλέον, οι ίδιοι οι ασθενείς μπορεί να υποεκτιμούν τα συμπτώματά τους, είτε γιατί δεν τα συνειδητοποιούν, είτε γιατί λόγω άλλων επαγγελματικών λόγων αναγκάζονται να τα αποκρύπτουν⁵⁸. Στην αρχή η υπνηλία δεν είναι ακατανίκητη και εκδηλώνεται όταν το άτομο αναπαύεται, παρακολουθεί τηλεόραση ή διαβάζει. Αργότερα εμφανίζεται και κατά τη διάρκεια της εργασίας, της συνουσίας, της οδήγησης. Πολλοί ασθενείς εμπλέκονται σε τροχαία και εργατικά ατυχήματα¹⁰.

Η ημερήσια υπνηλία μπορεί να εκτιμηθεί τόσο με αντικειμενικές, όσο και υποκειμενικές μεθόδους. Ο πιο εύχρηστος και εύκολος τρόπος είναι η κλίμακα Epworth (Epworth Sleepiness Scale)⁵⁹. Αποτελείται από οκτώ απλές ερωτήσεις

που αξιολογούν την πιθανότητα του ατόμου να εμφανίσει υπνηλία σε διάφορες καταστάσεις και δραστηριότητες της καθημερινότητας. Σύνολο βαθμών > 10 (max =24) αντιστοιχούν σε σημαντικό βαθμό ημερήσιας υπνηλίας. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι μια εύκολη, γρήγορη και οικονομική λύση για την εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας και τα αποτελέσματα της μπορούν να επαναληφθούν. Κύρια μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι υπεισέρχεται η υποκειμενικότητα τόσο του εξεταστή, όσο και του εξεταζόμενου στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων⁶⁰. Οι αντικειμενικές μέθοδοι έλεγχου της υπνηλίας είναι σαφώς πιο αξιόπιστες, αλλά είναι χρονοβόρες και απαιτούν εξειδικευμένα εργαστήρια². Σε αυτές περιλαμβάνονται το MSLT (Multiple Sleep Latency Test), το MWT (Maintenance of Wakefulness Test) και το Osler test.

iii. Διακοπές της αναπνοής στον ύπνο (άπνοιες)

Οι αναφερόμενες διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι το τρίτο από τα κύρια συμπτώματα του ΣΑΑΥ που οδηγεί τον ασθενή στο ιατρείο ύπνου. Οι γυναίκες με ΣΑΑΥ σπανιότερα αναφέρουν άπνοιες, ενώ και ποσοστό περίπου 6% του γενικού πληθυσμού μπορεί να αναφέρει διακοπές της αναπνοής χωρίς όμως να πρόκειται για πραγματικές άπνοιες⁶¹. Η διάρκεια των απνοιών μπορεί να είναι και 60'' και η λύση της συνοδεύεται από έντονο ροχαλητό. Κατά τη διάρκεια των απνοιών, ο SatO₂ ελαττώνεται σημαντικά και ο ασθενής είναι δυνατό να παρουσιάσει ακούσιες κινήσεις ή και σπασμούς. Ο ασθενής με ΣΑΑΥ μπορεί να αναφέρει ότι αφυπνίζεται εξαιτίας πόνου ή και αισθήματος πνιγμού². Τα επεισόδια αυτά μπορεί να διαρκούν ελάχιστα, άλλα προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία στον

ασθενή και σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα στον ιατρό. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από άλλα νοσήματα που εκδηλώνονται με παρόμοια συμπτωματολογία, όπως την παροξυσμική δύσπνοια της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, τους νυχτερινούς παροξυσμούς του άσθματος και την αναπνοή Cheyne-Stokes στην καρδιακή ανεπάρκεια ².

iv. Συστηματικές εκδηλώσεις του ΣΑΑΥ

Το ΣΑΑΥ αποτελεί μια πολυσυστηματική νόσο και μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα και σημεία από άλλες παθήσεις που σχετίζονται με αυτό ή είναι απότοκος των επιπτώσεων του σε άλλα όργανα, με αποτέλεσμα δυσκολία στη διάγνωση ^{2,40}. Συχνές είναι οι καρδιολογικές επιπλοκές του συνδρόμου, όπως η υπέρταση, η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, η νυχτερινή στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι αρρυθμίες και κυρίως οι βραδυκαρδίες, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική υπέρταση ⁶².

Ψυχιατρικές εκδηλώσεις που μπορεί να σχετίζονται με ΣΑΑΥ είναι η κατάθλιψη, διαταραχές της συμπεριφοράς με έκπτωση των ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών, απώλεια μνήμης, γενικευμένο άγχος και σπανιότερα οξύ παραλήρημα. Νευρολογικές παθήσεις που έχουν αναφερθεί ότι μπορεί να οφείλονται στο ΣΑΑΥ είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η πρωινή κεφαλαλγία. Από τις ενδοκρινολογικές διαταραχές έχουν αναφερθεί ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός και η μεγαλακρία. Τέλος άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου μπορεί να αποτελούν η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η πολυερυθραιμία, η νυχτουρία και διαταραχές της στύσεως ².

5) Ύπνος και Αναπνοή

Ο ύπνος από νευροφυσιολογική και ηλεκτροεγκεφαλογραφική άποψη αποτελεί ένα ανομοιογενές σύνολο. Διακρίνεται σε δύο ανεξάρτητες μεταξύ τους φάσεις: τη φάση non-REM και τη φάση REM. Ο REM ύπνος χωρίζεται σε δύο περιόδους, την τονική και τη φασική. Η φάση REM χαρακτηρίζεται από μυϊκή υποτονία, που ανιχνεύεται με το ηλεκτρομυογράφημα και είναι υπεύθυνη για σημαντική διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας. Στη φασική όμως περίοδο εμφανίζονται ταχείες κινήσεις των οφθαλμών (rapid eye movement). Στα φυσιολογικά άτομα, ο ύπνος αρχίζει με την non-REM φάση, η οποία διακρίνεται σε τέσσερα στάδια ανάλογα με το βάθος του ύπνου: στάδιο I και στάδιο II (ελαφρύς ύπνος), στάδιο III και στάδιο IV (βαθύς ύπνος ή ύπνος βραδένων κυμάτων). Μετά από μια περίοδο διάρκειας 90-120 λεπτών non-REM ύπνου εμφανίζονται διαστήματα ύπνου REM διάρκειας 10-30 λεπτών. Τον πρώτο υπνικό κύκλο ακολουθούν συνήθως άλλοι 3-5 κύκλοι. Στους ενήλικες η non-REM φάση αντιστοιχεί στο 85% της συνολικής διάρκειας ύπνου ⁶³.

Ο REM και non-REM ύπνος έχουν σημαντικές επιπτώσεις στον τύπο της αναπνοής, στην αναπνευστική ώση και στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, η αναπνευστική ώση παρουσιάζει διακυμάνσεις και η αναπνευστική απάντηση σε μηχανικά και χημικά ερεθίσματα ελαττώνεται ή και χάνεται ⁶⁴⁻⁶⁶ με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η αναπνευστική απάντηση στην υποξυγοναιμία και υπερκαπνία. Ως αποτέλεσμα αυτής της απάντησης ελαττώνεται ο αερισμός κατά 0.5-1 lit/min, η PaCO₂ αυξάνεται κατά 2-8

mmHg και η PaO₂ ελαττώνεται κατά 5-10 mHg και προκαλείται πτώση του SatO₂ κατά 2% ⁶³.

Επιπλέον στο στάδιο αυτό υπάρχει μειωμένη συνεισφορά του θωρακικού κλωβού ⁶⁴ στην αναπνοή λόγω ελάττωσης του τόνου κυρίως των μεσοπλευρίων αναπνευστικών μυών, ενώ η συσταλτικότητα του διαφράγματος επηρεάζεται λιγότερο ⁶⁵. Ταυτόχρονα και στα δυο στάδια του ύπνου παρατηρείται μείωση της FRC ⁶⁷ που όμως δεν προκαλεί διαταραχή στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης (V/Q). Οι μεταβολές αυτές έχουν ελάχιστες επιπτώσεις σε φυσιολογικά άτομα. Όταν όμως υπάρχει ελαττωμένη διάμετρος των ανώτερων αεροφόρων οδών, η ελάττωση του τόνου των μυών που εξασφαλίζουν τη βατότητα της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, είναι δυνατόν να προκαλέσει απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών.

6) Παθογένεια

Η σύγκλειση των ανώτερων αεροφόρων οδών οφείλεται στην οπίσθια παρεκτόπιση της μαλθακής υπερώας και της γλώσσας και στη σύμπτωση τους με το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής αναπτύσσονται στις ανώτερες αεροφόρες οδούς αρνητικές πιέσεις. Τα τοιχώματα των αεροφόρων οδών δεν συμπίπτουν, λόγω ανατομικής κατασκευής και λόγω του τόνου των μυών του στοματοφάρυγγα. Στους ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών, ο τόνος των μυών του στοματοφάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι ιδιαίτερα ελαττωμένος ^{68,69}. Στους περισσότερους ασθενείς εκτός από την απώλεια του τόνου των μυών υπάρχουν και ανατομικοί λόγοι που συμβάλλουν

στην απόφραξη. Η διάμετρος των αεροφόρων οδών ελαττώνεται λόγω μικρογναθίας, υπερτροφίας των αμυγδαλών ή μακρογλωσσίας και συχνά η αποκάλυψη των ανωμαλιών αυτών γίνεται με την αξονική τομογραφία ⁷⁰. Η παχυσαρκία είναι επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας, αφού οδηγεί στην εναπόθεση λίπους στα τοιχώματα του φάρυγγα και ελάττωση της διαμέτρου του ²⁹.

Η άπνοια έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της PaO₂ (υποξυγοναιμία) και την αύξηση της PaCO₂ (υπερκαπνία). Οι μεταβολές αυτές διεγείρουν τους χημειοϋποδοχείς και το αναπνευστικό κέντρο και έτσι το άτομο αφυπνίζεται, ενώ αποκαθίστανται οι τιμές των αερίων αίματος. Οι αφυπνίσεις είναι συνήθως ηλεκτροεγκεφαλογραφικές (arousals) και το άτομο δεν τις συνειδητοποιεί ⁷¹. Οι επαναλαμβανόμενες άπνοιες οδηγούν σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου (ελάττωση της διάρκειας των σταδίων III και IV του ύπνου και αφυπνίσεις), και έχουν ως αποτέλεσμα κακής ποιότητας ύπνο και για το λόγο αυτό ο ασθενής εμφανίζει ημερήσια υπνηλία και διαταραχές της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς ⁷². Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ η χρόνια έκθεση σε συνθήκες υποξυγοναιμίας, μπορεί να οδηγήσουν σε ελαττωμένη απάντηση των χημειοϋποδοχέων στα υποξυγοναιμικά και υπερκαπνικά ερεθίσματα και κυψελιδικό υποαερισμό, στην αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και στην εκδήλωση πνευμονικής υπέρτασης και πολυερυθραιμίας ⁷³.

7) Διάγνωση

i. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Η διάγνωση βασίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, αλλά και την αντικειμενική επιβεβαίωση των απνοιών. Η ASDA (American Sleep Disorders Association) στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση προτείνει ότι αυτή πρέπει να βασίζεται όχι εξ ολοκλήρου στην πιστοποίηση των απνοϊκών επεισοδίων, αλλά ταυτόχρονα θα πρέπει να συνεκτιμώνται και κλινικοί παράγοντες όπως η υπνηλία και η ανικανότητα του ατόμου να είναι επαρκής στις κοινωνικές και επαγγελματικές δραστηριότητες⁶⁰. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αποτελεί την ιδανική μέθοδο πιστοποίησης με αντικειμενικά κριτήρια του ΣΑΑΥ και πραγματοποιείται στα εργαστήρια ύπνου. Απαιτεί εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και παραμονή του τουλάχιστον για ένα βράδυ σε ειδικά διαμορφωμένους χώρους, ώστε η μελέτη του ύπνου να πραγματοποιείται υπό συνεχή παρακολούθηση από εξειδικευμένο προσωπικό. Περιλαμβάνει καταγραφή της λειτουργίας της αναπνοής με έλεγχο διαφόρων παραμέτρων, αλλά και έλεγχο της εγκεφαλικής λειτουργίας ώστε να διαπιστωθεί η ποιότητα του ύπνου και ελεγχθούν τα στάδια του². Απαιτεί μεγάλη ποικιλία εξοπλισμού και ειδικών τεχνικών και είναι αρκετά χρονοβόρα και ακριβή μέθοδος.

Σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νόσο η επαναληψιμότητα της μεθόδου μπορεί να είναι αρκετά αξιόπιστη χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές των αποτελεσμάτων⁷⁴. Σε ήπιας όμως βαρύτητας σύνδρομο η πραγματοποίηση μιας μόνο μελέτης μπορεί να μην είναι αρκετή να θέσει τη διάγνωση, ειδικά αν αρχικά υπάρχει αρνητικό αποτέλεσμα^{75,76}. Επιπλέον επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως η θέση

ύπνου, η δυσκολία έλευσης ύπνου σε μη οικείο περιβάλλον, συνυπάρχουσες παθήσεις του ανώτερου αναπνευστικού καθώς και χρήση φαρμάκων και αλκοόλ μπορεί να οδηγήσουν σε μη αξιόπιστα αποτελέσματα.²

Στη διάγνωση του συνδρόμου σημαντικό ρόλο παίζει η ανίχνευση μεταβολών στη ροή του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς (oronasal flow) και η μεταβολή στην αναπνευστική προσπάθεια (respiratory effort) για να καθοριστούν οι άπνοιες και οι υπόπνοιες. Η ανίχνευση των μεταβολών στη ροή του αέρα γίνεται με αισθητήρες θερμοκρασίας και αισθητήρες πίεσεως, όπου και τα δύο είδη αισθητήρων πιστοποιούν ικανοποιητικά τα επεισόδια των απνοιών ². Στην εντόπιση όμως των υποπνοιών, η ανίχνευση στην ελάττωση της ροής του αέρα και η ποσοτικοποίηση του που απαιτείται, εξαρτάται από τον τύπο του αισθητήρα που χρησιμοποιείται. Εφόσον οι υπόπνοιες συνιστούν και το μεγαλύτερο μέρος των αποφρακτικών επεισοδίων η ακρίβεια στη μέτρηση τους είναι ιδιαίτερης σημασίας ⁷⁷.

Κατά καιρούς για τον έλεγχο της ροής στους ανώτερους αεραγωγούς έχουν χρησιμοποιηθεί αισθητήρες θερμοκρασίας (thermistors) που ανιχνεύουν μεταβολές στη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της αναπνοής. ⁷⁸. Επιπλέον, η ακρίβεια στη μέτρηση εξαρτάται και από άλλες παραμέτρους όπως η θέση των αισθητήρων, η θέση του ασθενούς, η απόφραξη των αεραγωγών, αλλά και των στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν στην κατασκευή του ⁷⁸. Έτσι λοιπόν για τους λόγους αυτούς η σύσταση της ASDA είναι να μην χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των αποφρακτικών απνοιών ⁶⁰. Αντιθέτως, οι αισθητήρες μέτρησης πίεσης στους

ανώτερους αεραγωγούς θεωρείται ότι δίνουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα στην ανίχνευση των υποπνοιών ⁷⁹.

Η μεταβολή στην αναπνευστική προσπάθεια μπορεί να εκτιμηθεί με τη μεταβολή στην κινητικότητα των θωρακικών και κοιλιακών τοιχωμάτων με κατάλληλους μετρητές τάσεως (strain gauges) ή με επαγωγική πληθυσμογραφία (Respiratory Inductance Plethysmography RIP) ². Το σημείο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη διαφοροδιάγνωση των κεντρικών από τις αποφρακτικές άπνοιες. Οι κεντρικές άπνοιες χαρακτηρίζονται από ελάττωση της αναπνευστικής προσπάθειας (μηδενισμό του αναπνεόμενου όγκου) και απουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Αντιθέτως στις αποφρακτικές άπνοιες η αναπνευστική προσπάθεια εντείνεται και ενώ υπάρχει μηδενισμός του αναπνεόμενου όγκου, καταγράφονται παράδοξες και έντονες κινήσεις του θώρακος και της κοιλιάς. Καθώς το διάφραγμα κατεβαίνει το κοιλιακό τοίχωμα ωθείται προς τα έξω και εξαιτίας της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών ο θωρακικός κλωβός δέχεται μεγάλες αρνητικές πιέσεις και συμπιέζεται. Η χρησιμοποίηση της επαγωγικής πληθυσμογραφίας ανιχνεύει αλλαγές στους όγκους στο θώρακα και στην κοιλιά και με σωστό υπολογισμό των δύο αυτών παραμέτρων παρέχεται μια ικανοποιητική εκτίμηση του αναπνεόμενου όγκου ⁸⁰.

Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται με τη βοήθεια του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG). Η διάγνωση του ύπνου REM απαιτεί επιπλέον τη χρήση οφθαλμογραφήματος (EOG) για την καταγραφή της κινήσεως των οφθαλμών και μυογραφήματος του γενειογλωσσικού μυός (EMG) με κριτήρια που έχουν γίνει αποδεκτά από το 1960 ⁸¹. Η συνεχής καταγραφή του

ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος επιτρέπει τον προσδιορισμό των σταδίων του ύπνου, τις εναλλαγές τους καθώς και τα επεισόδια των αφυπνίσεων, στοιχεία δηλαδή που καθορίζουν την ποιότητα του ύπνου. Η καρδιακή λειτουργία ελέγχεται με συνεχή καταγραφή με ηλεκτροκαρδιογράφημα. Κατάλληλη επεξεργασία των παραμέτρων αυτών επιτρέπει τον έλεγχο των διαταραχών της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας σε κάθε στάδιο του ύπνου.

ii. Παλμική οξυμετρία

Η χρήση της νυχτερινής παλμικής οξυμετρίας είναι μια επιπλέον εύχρηστη και οικονομική μέθοδος για την αρχική διάγνωση του ΣΑΑΥ σε άτομα με ισχυρή κλινική υποψία⁸². Πρόκειται για συνεχή καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με ένα οξύμετρο. Τα οξύμετρα είναι όργανα που αναίμακτα (από το δάκτυλο ή το αυτί) μπορούν να υπολογίζουν και να καταγράφουν την τιμή της οξυαιμοσφαιρίνης με αρκετά μεγάλη ακρίβεια ($\pm 2\%$). Οι αποκορεσμοί της αιμοσφαιρίνης είναι συχνοί στο ΣΑΑΥ, αν και μπορεί να απουσιάζουν όταν υπάρχουν μόνο υπόπνοιες ή επεισόδια αυξημένης αντίστασης των αεραγωγών. Επιπλέον μπορεί να εμφανίζονται σε παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος ή και του αναπνευστικού που δεν σχετίζονται με άπνοιες οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα⁸².

Στη μέθοδο αυτή οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται ποικίλουν, συνήθως όμως καταγράφονται ο συνολικός αριθμός των αποκορεσμών, ο δείκτης αποκορεσμού του οξυγόνου (oxygen desaturation index), ο αριθμός των αποκορεσμών ανά ώρα, η μικρότερη, η υψηλότερη τιμή και ο μέσος όρος του αποκορεσμού και ο χρόνος που ο αποκορεσμός είναι $< 90\%$. Η τιμή του

αποκορεσμού που συνήθως εκτιμάται είναι 4% αν και έχουν χρησιμοποιηθεί και οι τιμές του 3% και 5%. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 31 έως 98% και η ειδικότητα από 41 έως και 100%. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής, στις διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες και στις διαφορετικές συσκευές που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες ⁸³. Η μέθοδος ίσως έχει θέση στην ανίχνευση ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία για ΣΑΑΥ ^{83,84}. Ο συνδυασμός ενός υψηλού δείκτη αποκορεσμού και κλινικών κριτηρίων διάγνωσης μπορεί να πιστοποιήσει τη νόσο σε ικανοποιητικό βαθμό. Ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία με αρνητική τη δοκιμασία και συνυπάρχουσα πάθηση του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος χρειάζονται επιπλέον έλεγχο ⁸². Επιπλέον η μέθοδος ίσως έχει θέση στον αποκλεισμό του ΣΑΑΥ σε άτομα που ροχαλίζουν, χωρίς να έχουν άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου ⁸⁵.

iii. Ερωτηματολόγια

Έχουν προταθεί κλινικά μοντέλα για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ στην πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη. Βασίζονται στη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων ερωτηματολογίων που αξιολογούν τα αναφερόμενα από τον ασθενή συμπτώματα του συνδρόμου σε συνδυασμό με την εκτίμηση δημογραφικών και ανθρωπομετρικών παραμέτρων και εκτιμούν την πιθανότητα του ασθενούς να πάσχει από το σύνδρομο. Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία (76-96%), αλλά χαμηλή ειδικότητα (13-54%) ⁸⁶. Ωστόσο, αν ληφθεί υπόψη η αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου σε συνδυασμό με τη συνεχώς αυξανόμενη ανάγκη

διαγνωστικών κέντρων, ίσως τα μοντέλα αυτά έχουν τη θέση τους στην επιλογή των ασθενών που θα οδηγηθούν σε περαιτέρω έλεγχο. Επιπρόσθετα υπάρχει μελέτη που υποστηρίζει ότι οι πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου που πραγματοποιούνται για την επιβεβαίωση του συνδρόμου, μπορεί να μειωθούν έως και 40%⁸⁶.

Berlin Questionnaire

Πρόκειται για ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που έχει χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες στην πρωτοβάθμια περίθαλψη^{87,88}. Ήταν το αποτέλεσμα των εργασιών ενός συνεδρίου στο οποίο συμμετείχαν 120 ιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης και πνευμονολόγοι από τις ΗΠΑ και τη Γερμανία, το οποίο πραγματοποιήθηκε στο Βερολίνο της Γερμανίας το 1996. Οι ερωτήσεις επιλέχθηκαν από τη βιβλιογραφία με σκοπό να εστιάσουν σε συμπτώματα και παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται βάσει μελετών, με το ΣΑΑΥ. Αποτελείται από τρεις κατηγορίες ερωτήσεων που αξιολογούν τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ, όπως ροχαλητό, αναφερόμενες άπνοιες από το σύντροφο, ημερήσια κόπωση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων αυτών, το ιστορικό υπέρτασης και/ή δείκτη μάζας σώματος $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Θετικές απαντήσεις σε δυο από τις τρεις κατηγορίες ερωτήσεων είναι ενδεικτικές για σημαντικά κλινικές άπνοιες, δηλαδή αν ο εξεταζόμενος υποβληθεί σε μελέτη ύπνου έχει σημαντικές πιθανότητες ο δείκτης άπνοιών- υποπνοιών να είναι παθολογικός ($AHI > 5$). Η προγνωστική αξία του αγγίζει το 89%.⁸⁷

8) Καρδιαγγειακές επιπτώσεις

Οι αποφρακτικές άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου προάγουν μια σειρά από μηχανικές, αιμοδυναμικές, χημικές, νευρικές, και φλεγμονώδεις απαντήσεις που έχουν αρνητικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Κατά τη διάρκεια της άπνοιας αυξάνεται η αναπνευστική προσπάθεια για την υπερνίκηση της σύγκλεισης των ανώτερων αεραγωγών, με αποτέλεσμα να προκαλείται μεγάλη μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης. Η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης οδηγεί σε αύξηση στη διατοιχωματική πίεση (διαφορά ενδοκαρδιακής και ενδοθωρακικής πίεσης) και αύξηση του μεταφορτίου ⁸⁹. Παράλληλα, ενισχύεται η φλεβική επαναφορά που οδηγεί σε διάταση της δεξιάς κοιλίας, μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά και ελάττωση του προφορτίου ⁹⁰. Ο συνδυασμός ελαττωμένου προφορτίου και αυξημένου μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε μείωση του όγκου παλμού ⁹¹.

Με ένα επιπρόσθετο μηχανισμό οι άπνοιες προκαλούν καταστολή της ανασταλτικής δράσης των τασεοϋποδοχέων των πνευμόνων στο συμπαθητικό σύστημα και έτσι η δράση του συμπαθητικού συστήματος ενισχύεται. Η δράση αυτή ενισχύεται ακόμα περισσότερο λόγω διέγερσης των χημειοϋποδοχέων από τις συνθήκες υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας που επικρατούν κατά τη διάρκεια των άπνοιών. Κατά συνέπεια αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα και οι περιφερικές αντιστάσεις με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής πίεσης. Η καρδιακή συχνότητα και το αυξημένο μεταφορτίο αυξάνουν και τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η παροχή λόγω της υπάρχουσας υποξυγοναιμίας είναι μειωμένη. Η κατάσταση αυτή προδιαθέτει σε εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου και

αρρυθμιών, ενώ μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία και ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας¹².

Η διαπίστωση ότι το ΣΑΑΥ συνδέεται με την αρτηριακή υπέρταση καταγράφηκε στη βιβλιογραφία από πολύ νωρίς, σχεδόν ταυτόχρονα με την περιγραφή του συνδρόμου ως κλινικής οντότητας. Έκτοτε στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνεται η σχέση αυτή, καθώς φαίνεται ότι η επίπτωση της υπέρτασης είναι υψηλότερη από την αναμενόμενη σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, αλλά και ότι άτομα με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερες πιθανότητες από το γενικό πληθυσμό να έχουν και υπέρταση. Ωστόσο, παρέμενε αναπάντητο το ερώτημα της πιθανής δράσης του ΣΑΑΥ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη υπέρτασης. Το γεγονός ότι τα δύο νοσήματα έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως παχυσαρκία, φύλο, ηλικία, κάπνισμα και αλκοόλ, που στις περισσότερες μελέτες ελέγχονταν ανεπαρκώς, οδηγούσαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Τελευταία όμως, μεγάλες προοπτικές μελέτες αποδεικνύουν ότι το ΣΑΑΥ είναι πράγματι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης, αν και η δράση του είναι μέτρια προς μικρή⁹²⁻⁹⁴. Ο μηχανισμός που πιθανώς εξηγεί τη σχέση αυτή περιλαμβάνει την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, την ελαττωμένη απάντηση των τασεοϋποδοχέων και τη δυσλειτουργία του επιθηλίου.

Αρκετές αποδείξεις φαίνεται να υπάρχουν για τη σύνδεση του ΣΑΑΥ με τη στεφανιαία νόσο. Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε ότι το ΣΑΑΥ είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου, και μάλιστα της ίδιας βαρύτητας με την παχυσαρκία, το κάπνισμα και την υπέρταση⁹⁵. Στη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο της Sleep Heart

Health Study, άτομα με ΣΑΑΥ σοβαρού βαθμού είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν και στεφανιαία νόσο συγκριτικά με άτομα χωρίς σύνδρομο ⁵, ενώ σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ισχαιμική νόσο και νυχτερινή στηθάγχη συνυπάρχει πολύ συχνά και σύνδρομο απνοιών ⁹⁶. Επιπλέον πάσχοντες από το σύνδρομο, παρουσιάζουν πτώση του ST-T διαστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου, που σχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου, αλλά και τις τιμές αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ^{97,98}. Πιθανολογείται ότι η ισχαιμία του μυοκαρδίου οφείλεται στις αυξημένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ιδιαίτερα στη μετά φάση άπνοια που ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι στις κατώτερες τιμές. Ωστόσο δεν έχει επιβεβαιωθεί αν το ΣΑΑΥ θα μπορούσε να προκαλέσει νυχτερινή ισχαιμία σε απουσία στεφανιαίας νόσου.

Μια ασυνήθιστα υψηλή επίπτωση του ΣΑΑΥ παρατηρείται και σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, που δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την αύξηση των κεντρικών απνοιών που εμφανίζονται στους ασθενείς αυτούς ⁹⁹. Άτομα με ιστορικό ΣΑΑΥ έχουν περισσότερες πιθανότητες για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μάλιστα ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου ^{5,100}. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το ΣΑΑΥ οδηγεί σε εμφάνιση υπέρτασης, γνωστό παράγοντα κινδύνου για τα εγκεφαλικά επεισόδια. Ωστόσο θα μπορούσε το ΣΑΑΥ να μην είναι μόνο αιτιολογικός παράγοντας, αλλά και αποτέλεσμα των εγκεφαλικών επεισοδίων μέσω αλλαγών στον τόνο και τη συσταλτικότητα των ανώτερων αεραγωγών να προδιαθέτει στην εμφάνιση απνοιών ¹⁰¹.

Στη Sleep Heart Health Study, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχουν περίπου τρεις φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για

εμφάνιση αποφρακτικών απνοιών⁵. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε δυο από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αναφέρονται στη βιβλιογραφία: σε μια προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν σε ποσοστό 11% αποφρακτικές άπνοιες¹⁰², ενώ σε αναδρομική μελέτη ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια το 37% των ασθενών εμφάνιζαν ΣΑΑΥ¹⁰³. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση των δυο καταστάσεων περιλαμβάνει τόσο μηχανικούς όσο και νευρογενείς μηχανισμούς, κυρίως με τη συμμετοχή του συμπαθητικού συστήματος.

9) Θεραπεία

Η θεραπεία των αποφρακτικών απνοιών είναι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airways pressure- CPAP) μέσω μιας ρινικής μάσκας (nasal CPAP, nCPAP), ενώ εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ρινοστοματική μάσκα ή μάσκα προσώπου (full face). Η εφαρμογή της CPAP παρεμποδίζει τη σύγκλιση των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, καταργώντας το βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της άπνοιας¹¹. Η θεραπεία με τη συσκευή βελτιώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου, κυρίως την ημερήσια υπνηλία, και την ποιότητα ζωής¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, ενώ φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση και στην υπέρταση¹⁰⁷. Πράγματι η εφαρμογή της CPAP σε ασθενείς με υπέρταση βελτιώνει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης τόσο στον ύπνο όσο και την ημέρα. Η μείωση στην τιμή της πίεσης συσχετίσθηκε με ελάττωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 20% και ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 15%.

B. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

1) Ορισμός

Το άσθμα είναι μια διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος που ορίζεται με βάση τα κλινικά, φυσιολογικά και παθοφυσιολογικά του χαρακτηριστικά. Χρησιμοποιώντας αυτές τις παραμέτρους η GINA (Global Initiative for Asthma) ¹⁰⁸ στην τελευταία αναθεώρηση των κατευθυντηρίων οδηγιών το 2006 για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου δίνει ένα περισσότερο περιγραφικό ορισμό βασιζόμενη ακριβώς σε αυτές τις παραμέτρους. Ως άσθμα λοιπόν, ορίζεται η χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών στην οποία πολλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία έχουν σημαντικό ρόλο. Η χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα η οποία οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, αισθήματος βάρους στο στήθος, και βήχα ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας και τις πρώτες πρωινές ώρες. Η απόφραξη των αεραγωγών παρουσιάζει διακυμάνσεις και είναι συνήθως αναστρέψιμη, είτε αυτόματα, είτε μετά από θεραπεία. Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα, δηλαδή η χαρακτηριστική ιδιότητα των ατόμων με βρογχικό άσθμα να παρουσιάζουν βρογχόσπασμο μετά την έκθεση τους σε διάφορα αντιγόνα ή κάτω από την επίδραση διαφόρων φυσικών αιτίων αποτελεί κύριο εύρημα στο άσθμα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντικειμενικός δείκτης μελέτης της νόσου.

2) Επιδημιολογία

Το άσθμα αποτελεί τις τελευταίες δεκαετίες αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μελέτης παγκοσμίως, τόσο εξαιτίας των υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και της συνεπαγόμενης οικονομικής επιβάρυνσης των υγειονομικών υπηρεσιών, όσο και της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης. Δεδομένα από το National Center of Health Statistics δείχνουν να υπάρχει μια αύξηση του άσθματος κατά 74% από το 1980 έως το 1996. Η αύξηση αφορά όλες τις ηλικίες ιδιαίτερα όμως παιδιά μικρότερα των 5 ετών ¹⁹. Η παγκόσμια επίπτωση του άσθματος είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, φαίνεται όμως ότι κυμαίνεται από 1-18%

109

3) Παθοφυσιολογία

Οι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση του άσθματος χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στους ενδογενείς, που αφορούν κυρίως το γονιδιακό υπόβαθρο και στους εξωγενείς, που σχετίζονται κυρίως με περιβαλλοντολογικά αίτια ¹¹⁰. Στους ενδογενείς παράγοντες περιλαμβάνονται οι γονιδιακοί μηχανισμοί καθώς σήμερα είναι γνωστό ότι υπάρχουν γονίδια που προδιαθέτουν σε ατοπία και γονίδια που προδιαθέτουν σε εκδήλωση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, η παχυσαρκία και το φύλο. Στους εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνονται τα ενδοοικιακά και εξωοικιακά αλλεργιογόνα, η έκθεση σε παράγοντες που σχετίζονται με τα επάγγελμα, η μόλυνση του περιβάλλοντος, το κάπνισμα και η διατροφή.

Σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια του άσθματος είναι η φλεγμονή των αεραγωγών, ενώ η έκταση της σχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα της νόσου

¹¹⁰. Αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων βρίσκονται στους ασθματικούς ασθενείς όπως ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και μακροφάγα. Όταν τα κύτταρα αυτά ενεργοποιηθούν εκκρίνουν τους μεσολαβητές της φλεγμονής που ευθύνονται για το βρογχόσπασμο, την αύξηση των εκκρίσεων, την βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τελικά ως απάντηση στη χρόνια φλεγμονή την αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών. Η ιστοπαθολογική απεικόνιση των βρόγχων εμφανίζει απογύμνωση του βρογχικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, παραγωγή βλέννας και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων ¹⁹. Οι φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στους ασθματικούς ασθενείς, δηλαδή η χρόνια φλεγμονή και τελικά η αναδιαμόρφωση των βρόγχων οδηγούν στους δυο κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς υπεύθυνους για την εμφάνιση του άσθματος, τη βρογχική απόφραξη και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

4) Κλινική εικόνα- Διάγνωση

Η διάγνωση του άσθματος τίθεται σε μεγάλο ποσοστό από το ιστορικό και βασίζεται στην παρουσία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της νόσου όπως τα επεισόδια δύσπνοιας, ο συριγμός, το αίσθημα βάρους στο στήθος και ο βήχας ¹¹¹. Επιπλέον στη διάγνωση της νόσου βοηθούν σημαντικά οι παροξυσμοί μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα, η εποχιακή διακύμανση των συμπτωμάτων, το θετικό οικογενειακό ιστορικό και η παρουσία ατοπίας. Το άσθμα που συσχετίζεται με αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να εμφανίζεται κατά περιόδους (διαλείπων), ενώ ο ασθενής στα μεσοδιαστήματα να παραμένει ασυμπτωματικός. Τη διάγνωση του

άσθματος επικουρικά ενισχύουν η διακύμανση των συμπτωμάτων, η συμμετοχή μη ειδικών παραγόντων όπως ο καπνός του τσιγάρου, οι έντονες μυρωδιές, η άσκηση, η επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας και η ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον σε ορισμένα ευαίσθητοποιημένα άτομα οι παροξυσμοί μπορεί να συμβαίνουν μόνο όταν υπάρχει αύξηση της συγκεντρώσεως ορισμένων αεροαλλεργιογόνων¹⁰⁸.

Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του άσθματος έχει και η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας με αντικειμενικές μεθόδους, που επιπρόσθετα παρέχουν μια εκτίμηση της σοβαρότητας της βρογχικής απόφραξης, της αναστρεψιμότητας και της διακύμανσης. Πολλές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για την εκτίμηση της βρογχικής απόφραξης, αλλά δύο τυγχάνουν ευρύτερης αποδοχής και χρησιμοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα¹⁰⁸. Η σπιρομέτρηση που περιλαμβάνει κυρίως τη μέτρηση του FEV₁ (δυναμικά εκπνεόμενου όγκου σε ένα δευτερόλεπτο) και της FVC (δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα), και η μέτρηση της PEF (μέγιστη εκπνευστική ροή). Οι προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων αυτών με βάση την ηλικία, το φύλο και το ύψος έχουν προσδιοριστεί από επιδημιολογικές κυρίως μελέτες και ενώ κατά περιόδους αναθεωρούνται, προσφέρουν μια εκτίμηση για το εύρος των παθολογικών τιμών.

Η σπιρομέτρηση είναι η προτεινόμενη μέθοδος για την εκτίμηση της βρογχικής απόφραξης, αλλά και της αναστρεψιμότητας της απόφραξης για να τεθεί η διάγνωση. Ο όρος αναστρεψιμότητα αναφέρεται στη βελτίωση του FEV₁ (ή της PEF) μετά από τη χορήγηση δόσης εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, συνήθως 200-400 mg σαλβουταμόλης. Η μεταβολή στην τιμή του FEV₁ που είναι

αποδεκτή για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος είναι μια αύξηση $\geq 12\%$ (ή $\geq 200\text{ml}$) από την πριν τη χορήγηση του φαρμάκου τιμή ¹¹². Ωστόσο η ευαισθησία της μεθόδου είναι μειωμένη αφού ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία δεν καταφέρνουν να ξεπεράσουν το όριο αυτό. Πολλές παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση του FEV₁, επομένως για την επιβεβαίωση της βρογχικής απόφραξης πρέπει να υπολογίζεται και ο λόγος FEV₁/FVC. Οι φυσιολογικές τιμές είναι μεγαλύτερες από 0.75-0.80, οπότε μικρότερες τιμές είναι ενδεικτικές απόφραξης.

Η διάγνωση του άσθματος, αλλά κυρίως η παρακολούθηση των διακυμάνσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη μέτρηση της PEF με τη χρήση του ροομέτρου. Η ύπαρξη όμως διαφορετικών τύπων ροομέτρων και η μεγάλη διακύμανση των προβλεπόμενων φυσιολογικών τιμών μπορεί να είναι αιτία υποεκτίμησης της σοβαρότητας της βρογχικής απόφραξης. Επιπλέον οι διακυμάνσεις στις τιμές της πρέπει να συγκρίνονται με προηγούμενες φυσιολογικές τιμές του ίδιου ασθενούς χρησιμοποιώντας το ίδιο ροόμετρο ¹¹³. Ως καλύτερη τιμή για σύγκριση λαμβάνεται αυτή που επιτυγχάνει ο ασθενής όταν είναι ασυμπτωματικός ή υπό πλήρη φαρμακευτική αγωγή. Βελτίωση στην τιμή της PEF μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού $\geq 20\%$ (ή 60 L/min) συγκριτικά με την προ της χορηγήσεως εισπνεόμενου τιμής μπορεί να θέσει τη διάγνωση του άσθματος ¹¹⁴. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι ασθενείς που συστηματικά καταγράφουν τις μετρήσεις της PEF για την παρακολούθηση των παροξυσμών έχουν καλύτερη έκβαση στην πορεία της νόσου ¹¹⁵.

Στη διάγνωση του άσθματος έχουν θέση και ειδικές δοκιμασίες, οι οποίες πραγματοποιούνται κατά περίπτωση. Η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας έχει ένδειξη σε ασθενείς με συμπτώματα άσθματος, αλλά με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία. Οι δοκιμασίες πρόκλησης με χορήγηση μεταχολίνης, ισταμίνης, μαννιτόλης ή με την άσκηση μπορεί να βοηθήσουν σημαντικά να τεθεί η διάγνωση ¹¹⁶. Η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας αντανακλά την ευαισθησία των αεραγωγών σε παράγοντες που προκαλούν συμπτώματα βρογχικής απόφραξης και αποτελεί μέθοδο με μεγάλη ευαισθησία, αλλά μικρή ειδικότητα. Θετική είναι η δοκιμασία όταν μετά από συνεχώς αυξανόμενες δόσεις των χορηγούμενων ουσιών προκαλείται μια πτώση στον FEV₁ >20%.

Υπό μελέτη βρίσκεται η μη επεμβατική μέτρηση δεικτών φλεγμονής που σχετίζονται με το άσθμα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στα πτύελα των ασθματικών ασθενών υπάρχει αύξηση ουδετεροφίλων και ηωσινόφιλων ¹¹⁷, ενώ αυξημένη ανευρίσκεται και η συγκέντρωση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) ¹¹⁸. Η πιθανή εισαγωγή της μεθόδου αυτής στην κάθε μέρα κλινική πράξη αναμένεται να προσφέρει πολλά στη διάγνωση αλλά και τη θεραπεία του άσθματος. Εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισης του άσθματος με αλλεργικές καταστάσεις και ειδικά με την αλλεργική ρινίτιδα, σε ορισμένες περιπτώσεις έχει ένδειξη ο έλεγχος της ατοπίας, με δερματικές δοκιμασίες ή προσδιορισμό ειδικών IgE στον ορό. Οι δοκιμασίες πρόκλησης έχουν ένδειξη και σε ισχυρή υποψία επαγγελματικού άσθματος που οφείλεται σε αλλεργιογόνα ή ευαισθητοποιημένους παράγοντες στο χώρο εργασίας. Ωστόσο πρέπει να πραγματοποιούνται σε

εξειδικευμένες περιπτώσεις διότι είναι δύσκολο να θέσουν από μόνες τους τη διάγνωση, απαιτούν μεγάλη εξειδίκευση και μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο απειλητικό για τη ζωή ¹¹⁹.

5) Ταξινόμηση άσθματος

Το άσθμα σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες ταξινομείται σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με τα συμπτώματα, τις αναπνευστικές δοκιμασίες και το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών, πριν από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ¹⁰⁸.

Διαλείπον

- Συμπτώματα λιγότερες από δύο φορές την εβδομάδα
- Μικρής διάρκειας παροξυσμοί
- Νυχτερινά συμπτώματα λιγότερες από δύο φορές το μήνα
- FEV_1 ή $PEF \geq 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του $FEV_1 < 20\%$

Ήπιο επιμένον

- Συμπτώματα περισσότερες από δύο φορές την εβδομάδα, αλλά λιγότερες από μια φορά το μήνα
- Παροξυσμοί που επηρεάζουν τη δραστηριότητα και τον ύπνο
- Νυχτερινά συμπτώματα περισσότερες από δύο φορές το μήνα
- FEV_1 ή $PEF \geq 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του $FEV_1 < 20\%-30\%$

Μέτριο επιμένον

- Συμπτώματα καθημερινά
- Παροξυσμοί που επηρεάζουν τη δραστηριότητα και τον ύπνο
- Νυχτερινά συμπτώματα περισσότερες από μια φορές την εβδομάδα
- Καθημερινή χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών βραχείας διάρκειας (β2-αγωνιστών)
- FEV₁ ή PEF στο 60-80% της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του FEV₁ > 30%

Σοβαρό επιμένον

- Συμπτώματα καθημερινά
- Συχνοί παροξυσμοί
- Συχνά νυχτερινά συμπτώματα
- Περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας
- FEV₁ ή PEF ≤ 60% της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του FEV₁ > 30%

Γ. ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για τη συσχέτιση των δυο νοσημάτων και τη μεγάλη πιθανότητα συνύπαρξής τους. Η αιτιολογική συσχέτιση αποδίδεται σε πλήθος παραγόντων όπως φλεγμονώδεις διεργασίες, ιδιαιτερότητες του φύλου, αλλαγές στο νευρομυϊκό έλεγχο της αναπνοής, επίδραση της παχυσαρκίας και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ).

ι. Φλεγμονή των αεραγωγών

Σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια του άσθματος είναι η φλεγμονή των αεραγωγών. Το άσθμα έχει την τάση να απορυθμίζεται και να χειροτερεύει κατά τη διάρκεια της νύχτας πιθανόν λόγω επίτασης της φλεγμονής των αεραγωγών και κατά συνέπεια αύξησης της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Οι Bohadana και συνεργάτες ¹²⁰ σε πρόσφατη ανασκόπηση για τις αιτίες που πιθανόν ευθύνονται για τους νυχτερινούς παροξυσμούς αναφέρονται σε πλήθος παραγόντων όπως η αυξημένη αντίσταση και η φλεγμονή των αεραγωγών, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το στάδιο του ύπνου, το ροχαλητό και το ΣΑΑΥ.

Όπως πολλές λειτουργίες του σώματος έτσι ο FEV₁ και η PEF παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του 24ωρου, ακολουθώντας κερκάρδιο ρυθμό, με μέγιστες τιμές στις 16:00 μμ και ελάχιστες τιμές στις 4:00 πμ τόσο σε ασθματικά, όσο και φυσιολογικά άτομα. Η ρύθμιση αυτής της διακύμανσης της αντιστάσεως των αεραγωγών βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο τριών δρόμων, του συμπαθητικού (αδρενεργικού) δρόμου, του παρασυμπαθητικού (χολινεργικού)

δρόμου και του μη αδρενεργικού - μη χολινεργικού δρόμου (NANC). Η αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού κατά τη διάρκεια της νύχτας είναι ένας από τους παράγοντες που σχετίζεται με την ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών και την αύξηση του βρογχόσπασμου τη νύχτα.

Στο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών, παρόλο που η απόφραξη των αεραγωγών αποδίδεται σε μηχανικές διαταραχές φαίνεται ότι στην παθογένεση της νόσου συμμετέχει και η φλεγμονή. Στα άτομα με ΣΑΑΥ βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του TNF-α καθώς και διαφορετικός κερκάδιος ρυθμός έκκρισης του. Η εφαρμογή της nCPAP για περίοδο 3 μηνών βελτιώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου, αλλά όχι το διαφορετικό ρυθμό έκκρισης, ενισχύοντας την υπόθεση της ταυτόχρονης συμμετοχής της φλεγμονής¹²¹. Επίσης αυξημένα ανευρίσκονται τα επίπεδα της CRP και οι τιμές της ιντερλευκίνης -6 που επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές μετά από 1 μήνα θεραπείας με nCPAP¹²¹.

Οι Lin και συνεργάτες αναφέρουν ότι άτομα με διαγνωσμένο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών παρουσιάζουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα η οποία όμως δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου καθώς η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να είναι αυξημένη και σε μη ασθματικούς με ΣΑΑΥ. Η εφαρμογή nCPAP για περίοδο 2-3 μηνών μπορεί να ελαττώσει την απάντηση μεταχολίνης στους ασθενείς αυτούς¹²². Επίσης οι Larsson και συνεργάτες καταλήγουν ότι τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ όπως ροχαλητό, άπνοιες και ημερήσια υπνηλία είναι πολύ συχνά σε άτομα με άσθμα, συριγμό, χρόνια βρογχίτιδα αλλά και ρινίτιδα στο γενικό πληθυσμό. Από τα άτομα που είχαν άσθμα το 17.9% δήλωσε ότι ροχαλίζει και το 14.3% ότι εμφανίζει άπνοιες⁷.

Η συσχέτιση άσθματος και συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών είναι ισχυρή και στην παιδική και εφηβική ηλικία. Οι Redline και συνεργάτες σε μελέτη 399 ατόμων ηλικίας 2-18 ετών αναφέρουν ότι υπάρχει σαφής σχέση του άσθματος, αλλά και των λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών. Η σχέση αυτή φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενη καθώς τα άτομα που περιστασιακά εμφανίζουν συριγμό είναι σε μικρότερο κίνδυνο από αυτά με επιμένοντα συριγμό ²⁰. Σε πρόσφατη μελέτη στην Κωνσταντινούπολη η συχνότητα εμφάνισης ροχαλητού στην παιδική ηλικία ήταν 7.0% ενώ η παρουσία άσθματος αλλά και αλλεργικής ρινίτιδας-επιπεφυκίτιδας ενισχύουν την πιθανότητα εμφάνισης καθημερινού ροχαλητού ¹²³. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία σε μεγάλη σειρά ατόμων, 0-17 ετών, βρέθηκε ότι το ροχαλητό και το ρουθούνισμα έχουν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σε παιδιά που παρουσίασαν συριγμό τους τελευταίους 12 μήνες ¹²⁴. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σιγκαπούρη σε παιδιά ηλικίας 4-7 ετών. Η ατοπία φαίνεται να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για το καθημερινό ροχαλητό αφού η πιθανότητα ενός παιδιού με τρία ατοπικά νοσήματα μαζί (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργική δερματίτιδα) να έχει ταυτοχρόνως και ροχαλητό είναι 7.45% ²¹.

Η συσχέτιση άσθματος και ΣΑΑΥ ενισχύεται ακόμα περισσότερο από την παρατήρηση ότι εφαρμογή της nCPAP βελτιώνει και τα συμπτώματα του άσθματος. Πράγματι η εφαρμογή του μηχανήματος σε 10 ενήλικες άνδρες με νυχτερινούς παροξυσμούς άσθματος και ΣΑΑΥ βελτίωσε όχι μόνο την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών και το ροχαλητό, αλλά και τα νυχτερινά συμπτώματα

του άσθματος. Ωστόσο η εφαρμογή της nCPAP δεν είχε καμία θετική επίδραση στα ημερήσια συμπτώματα του άσθματος ¹²⁵. Αντιθέτως, η εφαρμογή της nCPAP σε άτομα με νυχτερινά συμπτώματα άσθματος, αλλά χωρίς ροχαλητό ή άπνοιες, όχι μόνο δεν βελτίωσε τα συμπτώματα του άσθματος, αλλά διαταράχθηκε και η αρχιτεκτονική του ύπνου με περισσότερες αφυπνίσεις και ελάττωση του σταδίου REM. Επίσης καμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στις τιμές του FEV₁ ¹²⁶.

Η πιθανότητα συνύπαρξης των δυο νοσημάτων ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι στην παθογένεια τόσο του άσθματος όσο και του ΣΑΑΥ επιδρούν κοινοί παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

ii. Παχυσαρκία

Λίγες αντιφάσεις υπάρχουν στη βιβλιογραφία για την αιτιολογική συσχέτιση της παχυσαρκίας και συνδρόμου απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο. Σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι ο αυξημένος δείκτης BMI αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για το ΣΑΑΥ, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, αλλά και ότι η απώλεια βάρους οδηγεί σε σημαντική μείωση του δείκτη απνοιών-υποπνοιών και σε βελτίωση της κλινικής εικόνας του συνδρόμου. Η ταυτόχρονη διάδοση του άσθματος και της παχυσαρκίας οδηγεί στη σκέψη ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση των δυο νοσημάτων. Η συσχέτιση μεταξύ άσθματος και παχυσαρκίας ίσως είναι η συσχέτιση μεταξύ βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και μεταβολών στο BMI. Ενώ η επίδραση της παχυσαρκίας στο άσθμα είναι πιστοποιημένη οι πληροφορίες από τη βιβλιογραφία για την πιθανή σχέση παχυσαρκίας και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας είναι αντικρουόμενες.

Η ελάττωση του βάρους σώματος στους ασθματικούς ασθενείς φαίνεται ότι βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία μέσω της αύξησης του FEV₁ και της FVC. Επίσης βελτίωση σημειώνεται και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο δεν ελαττώθηκαν οι δόσεις των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων και αυτό ίσως υποδεικνύει ότι η ελάττωση του βάρους δεν έχει καμία επίδραση στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα ¹²⁷⁻¹²⁹. Αντίθετα οι Chinn και συνεργάτες θεωρούν ότι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα αυξάνει με την αύξηση του BMI στους άνδρες, αλλά στις γυναίκες η σχέση αυτή δεν είναι τόσο ισχυρή ¹³⁰. Η διαφορετικότητα των αποτελεσμάτων σε άνδρες και γυναίκες σύμφωνα με τους Litonjua και συνεργάτες ίσως εξηγείται από τους διαφορετικούς μηχανισμούς επίδρασης σε ισχνούς και παχύσαρκους άνδρες γεγονός που αντανακλά μια μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και BMI στους άνδρες ¹³¹.

Ωστόσο η παχυσαρκία φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στην επίπτωση του άσθματος στο γυναικείο παρά στο ανδρικό πληθυσμό. Οι Carmargo και συνεργάτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι γυναίκες που αύξησαν το βάρος τους μετά την ηλικία των 18 ετών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος μέσα στα επόμενα τέσσερα έτη παρακολούθησης ¹³². Οι Castro-Rodriguez και συνεργάτες βρήκαν ότι τα κορίτσια που πήραν βάρος από τα 6-11 έτη έχουν 5-7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άσθμα σε σχέση με αυτά που διατήρησαν σταθερό βάρος σώματος, ενώ τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στα αγόρια ¹³³. Στη NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) III μελέτη σε άτομα 4-17 ετών αναφέρεται ότι η αύξηση του BMI αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για το άσθμα και αυτή η σχέση είναι

ανεξάρτητη από το φύλο ¹³⁴. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και η έρευνα των Figueroa-Munoz και συνεργατών σε 14908 άτομα ηλικίας 4-11 ετών ¹³⁵.

Οι Schachter και συνεργάτες όμως θεωρούν ότι ο αυξημένος BMI είναι παράγοντας κινδύνου για το συριγμό, το βήχα και την ατοπία μόνο στα κορίτσια και δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το άσθμα ούτε σε αγόρια ούτε σε κορίτσια. Η διαφορά αυτή πιθανόν οφείλεται σε διαφορές στα επίπεδα των ορμονών, των δεικτών φλεγμονής και την κατανομή του λίπους στα δυο φύλα. Θεωρούν ότι μεν ο συριγμός και ο βήχας είναι συμπτώματα του άσθματος, αλλά διαγνωστική είναι μόνο η επιβεβαιωμένη απόφραξη των αεραγωγών. Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ¹³⁶.

Στη CAMP (Childhood Asthma Management Program) μελέτη αναφέρεται ότι αύξηση του BMI κατά πέντε μονάδες, προκαλεί αύξηση στη FVC κατά 60ml, αλλά ελάττωση του δείκτη FEV₁/FVC. Και η σχέση αυτή εξαρτάται από το φύλο. Μια πιθανή εξήγηση που δίνεται είναι ότι στην προεφηβική ηλικία η διάμετρος των αεραγωγών είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το μέγεθος των πνευμόνων στα κορίτσια, όχι όμως στα αγόρια. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να αντιστρέφεται στην εφηβεία ¹³⁷. Η διαφορετικότητα όμως αυτή μπορεί να αποδοθεί και σε ορμονικές επιρροές. Το ένζυμο αρωματάση που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα βρίσκεται στο λιπώδη ιστό. Επομένως ίσως η παχυσαρκία οδηγεί μέσω της αυξήσεως των οιστρογόνων σε πρόωμη έναρξη της εμμηναρχής, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την έναρξη του άσθματος ^{17,19}. Στην μελέτη Tuscon βρέθηκε ότι ο αυξημένος BMI στην αρχή της

εφηβείας είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τα συμπτώματα άσθματος που επιμένουν και στην εφηβεία, ενώ πιθανός παράγοντας κινδύνου για το άσθμα που επιμένει και μετά την εφηβεία είναι και η πρώιμη έναρξη της εφηβείας ¹³⁸.

Το αυξημένο BMI μπορεί να σχετίζεται με το άσθμα με αυτοάνοσο μηχανισμό που οδηγεί σε αύξηση της φλεγμονής ¹⁷. Ο Gold αναφέρει ότι ο αυξημένος δείκτης BMI μπορεί να εξηγεί την επίμονη του άσθματος μέσω της αύξησης της ιντερλευκίνης -6 και του TNF- α , της αύξησης της IgE και της αύξησης της λεπτίνης ¹³⁹. Η δράση της παχυσαρκίας στο άσθμα μπορεί να εξηγηθεί και μέσω μηχανικών επιδράσεων. Η κύρια πνευμονική διαταραχή που απαντάται στα παχύσαρκα άτομα είναι η μείωση της FRC που καταλήγει μέσω της μειωμένης ικανότητας των λείων μυϊκών ινών για επαρκή διάταση σε αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών και αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα ^{17,19}.

Αναφέρεται επίσης ότι η έλλειψη άσκησης στα ασθματικά άτομα μπορεί να οδηγήσει στην παχυσαρκία ¹⁹. Η πιθανότητα των ασθματικών να γίνονται παχύσαρκοι λόγω μειωμένης άσκησης ίσως δεν είναι τόσο πιθανή αφού η παχυσαρκία φαίνεται να προηγείται της ενάρξεως των συμπτωμάτων του άσθματος ^{130,132,133}. Τέλος στην κακοήθη παχυσαρκία ίσως εξαιτίας της δραστηκής μείωσης των δραστηριοτήτων του ατόμου να αναγκάζεται να παραμένει περισσότερο χρόνο σπίτι. Κατά συνέπεια βρίσκεται εκτεθειμένο για περισσότερο χρόνο στα ενδοοικιακά αλλεργιογόνα και έχει περισσότερες πιθανότητες για την εμφάνιση άσθματος ^{131,132}.

iii. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση αποτελεί κοινό παράγοντα κίνδυνου για το άσθμα και το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ¹⁴⁰. Η ομάδα μελέτης RHINE (Respiratory Health in Northern Europe) καταλήγει στο συμπέρασμα ότι συμπτώματα του αναπνευστικού όπως ο συριγμός, η νυχτερινή αφύπνιση λόγω δύσπνοιας, το αίσθημα βάρους στο στήθος, αλλά και η έναρξη του άσθματος είναι συχνότερα στα άτομα με αυξημένο BMI και ΓΟΠ και μάλιστα δρουν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου. Επίσης το ροχαλητό είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την έναρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων. Αυτό ίσως υποδεικνύει μια ταυτόχρονη απόφραξη στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς, αλλά οι μηχανισμοί δεν είναι ακόμα σαφείς. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν άνδρες και γυναίκες με τον ίδιο τρόπο ¹⁴¹. Οι Gislason και συνεργάτες βρήκαν ότι άτομα με συμπτώματα ΓΟΠ και άσθματος είχαν σημαντικά μεγαλύτερο BMI και μεγαλύτερη πιθανότητα συνύπαρξης συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ. Πιθανόν η ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών ή και η απόφραξη τους κατά τη διάρκεια του ύπνου, να οδηγεί σε περισσότερο αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις με αποτέλεσμα ΓΟΠ και αναπνευστικά συμπτώματα ¹⁴².

Οι ακριβείς διαδικασίες που συντελούνται με αποτέλεσμα τις αυξημένες πιθανότητες κοινής εμφάνισης των δυο νόσων δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Επιπλέον δεν είναι ξεκάθαρο αν το άσθμα οδηγεί σε σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ή αν συμβαίνει η αντίστροφη διαδικασία. Το άσθμα μπορεί να οδηγήσει σε ΣΑΑΥ διαταράσσοντας την αρχιτεκτονική του ύπνου εξαιτίας των συχνών αφυπνίσεων οφειλόμενες στην επίταση του βρογχόσπασμου τη νύχτα ¹²⁰. Άλλωστε

η πειραματική στέρηση του ύπνου σε άτομα που ροχαλίζουν φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα των απνοιών. Πιθανώς η στέρηση του ύπνου να έχει ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη δράση στον έλεγχο της αναπνοής ²⁰. Επιπλέον οι φλεγμονώδεις παράγοντες που ευθύνονται για την παθογένεια του άσθματος ίσως πυροδοτούν και τη γένεση του ΣΑΑΥ μια υπόθεση που δεν μπορεί εύκολα να απορριφθεί, αφού όπως αναφέρθηκε πρωτίτερα υπάρχουν ενδείξεις για συστηματική φλεγμονή και στο σύνδρομο απνοιών. Σε πρόσφατες μελέτες οι Goldbart και συνεργάτες εντόπισαν υποδοχείς των λευκοτριενίων LTR-1, LTR-2 στον ιστό των αμυγδαλών παιδιών με ΣΑΑΥ που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή ¹²¹ Οι υποδοχείς αυτοί είναι μεσολαβητές της φλεγμονής ειδικά στο άσθμα και στην αλλεργική ρινίτιδα προκαλώντας σύσπαση των βρόγχων. Η εντόπιση τους στον αμυγδαλικό ιστό γίνεται για πρώτη φορά και πιθανώς να συσχετίζονται με φλεγμονή στο ΣΑΑΥ, τουλάχιστον στα παιδιά.

Μπορεί όμως να λειτουργεί και ο αντίθετος δρόμος. Το ΣΑΑΥ να οδηγεί σε αύξηση του βρογχόσπασμου και να προκαλεί άσθμα. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η ελάττωση της ενδοθωρακικής πίεσης που συμβαίνει στο σύνδρομο απνοιών προάγει τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Κατά συνέπεια αυξάνει ο τόνος του πνευμονογαστρικού και προκαλείται βρογχόσπασμος ^{20,142} Άλλη εξήγηση είναι ότι οι μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσεως και η υποξυγοναιμία αυξάνουν το χολινεργικό τόνο και οδηγούν σε επίταση του βρογχόσπασμου με διαφορετικό μηχανισμό από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ^{20,120}. Επιπλέον το ΣΑΑΥ μπορεί να προκαλεί ανωμαλίες στους ανώτερους αναπνευστικούς μύς και αύξηση

της παραγωγής βλέννας με αποτέλεσμα την τροποποίηση των οροφαρυγγικών αντανακλαστικών και συσταλτική δράση επί των βρόγχων²⁰.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου συμβαίνει αύξηση του όγκου αίματος στα πνευμονικά αγγεία των ασθματικών ατόμων με νυχτερινούς παροξυσμούς. Η ενέργεια αυτή συμβάλλει στην ελάττωση του πνευμονικού όγκου και επίδεινωση του βρογχόσπασμου. Επομένως μπορεί να εικαστεί ότι με ανάλογο μηχανισμό, η αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης που αναπτύσσεται στο σύνδρομο απνοιών στον ύπνο μπορεί να αυξάνει τον όγκο αίματος στα πνευμονικά αγγεία και να προκαλούνται τα νυχτερινά συμπτώματα του άσθματος¹²⁰. Τέλος άλλοι κοινοί παράγοντες κίνδυνου που συμβάλλουν είναι αλλαγές στο νευρικό τόνο των αεραγωγών, οι αλλαγές στο μοντέλο της αναπνοής οφειλόμενες σε αλλαγή του τόνου των λείων μυϊκών ινών και η υποξυγοναιμία.¹⁹.

Η αλληλοεπικάλυψη των δυο νόσων είναι πολυπαραγοντική με πολλαπλές ερμηνείες για τον ακριβή τρόπο που οι παράγοντες αυτοί δρουν και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Ίσως χρειάζεται ακόμα πολύς δρόμος για να αρθούν οι περιορισμοί και να αποσαφηνισθεί η ακριβής αιτιολογική συσχέτιση των δύο νόσων.

Δ. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1) Ορισμός

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease),¹⁴³ ως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ορίζεται η παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών, που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Η κατάσταση αυτή είναι προοδευτικά επιδεινούμενη και σχετίζεται με παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Ασθενείς με πιθανή διάγνωση ΧΑΠ παρουσιάζουν συμπτώματα χρόνιου βήχα, απόχρεμψης, επεισόδια δύσπνοιας, και/ή ιστορικό έκθεσης σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Η διάγνωση της νόσου τίθεται με τη σπιρομέτρηση. Τιμή του $FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης σε συνδυασμό με λόγο $FEV_1/FVC < 70\%$ μετά τη χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού, επιβεβαιώνει την απόφραξη των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη.

2) Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας και θνητότητας. Σύμφωνα με δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, είναι η 4^η αιτία θανάτων παγκοσμίως, καθώς ευθύνεται για 2.74 εκατομμύρια θανάτους το 2000, ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί και άλλο τα προσεχή έτη. Τα επιδημιολογικά όμως δεδομένα προσφέρουν μια αδρή μόνο εκτίμηση του προβλήματος αφού η

νόσος συχνά υποδιαγνώσκεται και υποεκτιμάται. Στις ΗΠΑ η εκτιμώμενη επίπτωση σε άτομα ηλικίας 25-75 ετών, αγγίζει το 6.9% στην περίπτωση της ήπιας ΧΑΠ ($FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \geq 80\%$) και το 6.6% στην περίπτωση της σοβαρής μορφής της νόσου ($FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \leq 80\%$) σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη NHANES III ¹⁴⁴. Στην Ελλάδα λίγα επιδημιολογικά δεδομένα υπάρχουν για την επίπτωση της νόσου. Πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι η συνολική επίπτωση της νόσου είναι 8.4%. Η επίπτωση στους άνδρες είναι 11.6% και στις γυναίκες 4.8%¹⁴⁵.

3) Παράγοντες Κινδύνου

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι κληρονομικοί και περιβαλλοντολογικοί και η εκδήλωση της είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτών των παραγόντων. Σήμερα είναι παραδεκτό ότι ο κίνδυνος νόσησης σχετίζεται με κληρονομική δυσλειτουργία του ενζύμου α1-αντιθρυψίνης ¹⁴⁶. Η πρόωμη και επιταχυνόμενη ανάπτυξη πανλοβιδιακού εμφυσήματος και η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας εμφανίζεται σε καπνιστές και μη καπνιστές με τη δυσλειτουργία αυτή, ενώ το κάπνισμα αυξάνει κατά πολύ το κίνδυνο. Η επίδραση του φύλου στην ανάπτυξη της ΧΑΠ δεν είναι σαφής. Παλιότερες μελέτες αποκαλύπτουν μια αυξημένη επίπτωση της νόσου στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες ¹⁴⁷. Ωστόσο νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η επίπτωση είναι περίπου στα ίδια ποσοστά και στα δύο φύλα, πιθανώς αντανακλώντας τα αυξημένα ποσοστά καπνιστικής συνήθειας στο γυναικείο φύλο τις τελευταίες δεκαετίες ¹⁴⁴. Το άσθμα και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί παράγοντες στην εμφάνιση

της ΧΑΠ, ενώ στην επίδραση τους πιθανώς να εμπλέκονται γονιδιακοί και περιβαλλοντολογικοί μηχανισμοί¹⁴⁸. Επιπλέον η αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας πιθανόν να σχετίζεται με την καπνιστική συνήθεια.

Από τους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες τεκμηριωμένη είναι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου καθώς οι καπνιστές παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρυθμό έκπτωσης στην τιμή του FEV₁ ετησίως και υψηλότερα ποσοστά θανάτων από ΧΑΠ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Ωστόσο όλοι οι καπνιστές δεν αναπτύσσουν την πάθηση και αυτό πιθανώς να υποδηλώνει ότι γενετικοί παράγοντες τροποποιούν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε κάθε άτομο¹⁴⁹. Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το έμβρυο επηρεάζοντας τη φυσιολογική ανάπτυξη στη διάρκεια κύησης, τη φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμόνων και το ανοσοποιητικό σύστημα.¹⁵⁰ Το ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων στην παιδική ηλικία με έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να σχετίζεται με εκδήλωση αναπνευστικών συμπτωμάτων στην ενήλικη ζωή¹⁵¹. Όμως οι λοιμώξεις μπορεί να έχουν έμμεση δράση, προκαλώντας για παράδειγμα διαταραχές στην φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμόνων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Επιπρόσθετα εκτιμάται και ότι η ατελής ανάπτυξη των πνευμόνων οφειλόμενη σε διαταραχές κατά τη διάρκεια κύησης ή έκθεση σε παράγοντες κινδύνου κατά την παιδική ηλικία να έχει κάποιο αιτιολογικό ρόλο¹⁴⁸.

Εξωγενείς παράγοντες που επίσης έχουν ενοχοποιηθεί, είναι η έκθεση σε σκόνες και χημικούς παράγοντες στο χώρο εργασίας, η ενδοοικιακή μόλυνση και η μόλυνση του περιβάλλοντος. Όταν η έκθεση σε παράγοντες στο χώρο εργασίας είναι παρατεταμένης διάρκειας ή μεγάλης έντασης, αυξάνει ο κίνδυνος για ΧΑΠ

ανεξάρτητα από το κάπνισμα, ενώ οι πιθανότητες αυξάνουν κατά πολύ όταν συνυπάρχει και καπνιστική συνήθεια ¹⁵². Τα αυξημένα επίπεδα αστικής μόλυνσης είναι επιβαρυντικός παράγοντας όταν προϋπάρχει ιστορικό καρδιαγγειακής ή αναπνευστικής πάθησης. Η δράση της δεν είναι σαφής στην παθογένεια της ΧΑΠ, αλλά είναι σαφώς ασθενέστερη από την επίδραση του καπνού ¹⁵³. Η ενδοοικιακή μόλυνση οφειλόμενη σε χρήση βιομάζας ως καύσιμο για θέρμανση και μαγείρεμα έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου ¹⁵⁴.

Τέλος φαίνεται ότι στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες καθώς η επίπτωση είναι υψηλότερη στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες και στα κατώτερα κοινωνικά στρώματα. Υπάρχουν ερωτηματικά όμως για το αν το γεγονός αυτό αντανάκλα την επίδραση παραγόντων όπως η μόλυνση του περιβάλλοντος, τη φτωχή διατροφή, το συνωστισμό ή άλλους παράγοντες που συνδέονται με τα κοινωνικά και οικονομικά δεδομένα ¹⁵⁵.

4) Παθοφυσιολογία

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ΧΑΠ είναι η χρόνια φλεγμονή. Αυξημένες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυττάρων, όπως μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα (κυρίως CD8+) και ουδετερόφιλα ανευρίσκονται στους αεραγωγούς, το πνευμονικό παρέγχυμα και τα πνευμονικά αγγεία. Όταν τα κύτταρα αυτά ενεργοποιηθούν απελευθερώνουν ουσίες, τους μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως λευκοτριένια B4 (LTB4) ¹⁵⁶, ιντερλευκίνη-8 (IL-8) ^{157,158} και τον παράγοντα νέκρωσης των επιθηλίων (TFN-α), ^{158,159} ικανές να προκαλέσουν

βλάβες ή να προάγουν τη φλεγμονή από ουδετερόφιλα. Επιπρόσθετα στη φλεγμονή δυο άλλοι μηχανισμοί φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ. Μια διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ πρωτεασών και αντιπρωτεασών και το οξειδωτικό stress. Η φλεγμονή προκαλείται από συνεχή έκθεση σε εισπνεόμενους τοξικούς παράγοντες και αέρια. Σήμερα είναι παραδεκτό ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου οδηγεί στην έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας με άμεση επίπτωση στους πνευμονικούς ιστούς.^{160,161}

Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στη ΧΑΠ, αφορούν τα κεντρικά και περιφερικά τμήματα των αεραγωγών, το πνευμονικό παρέγχυμα και τα πνευμονικά αγγεία. Στα κεντρικά τμήματα (τραχεία, μεγάλους βρόγχους και βρογχιόλια διαμέτρου > 2-4mm), ανευρίσκεται διήθηση του επιθηλίου από φλεγμονώδη κύτταρα^{160,162} και υπερτροφία των βλεννογόνων αδένων, με αύξηση τόσο του μεγέθους όσο και του αριθμού των κυττάρων τους, με αποτέλεσμα υπερέκκριση βλέννας. Στα περιφερικά τμήματα των αεραγωγών (μικρούς βρόγχους και βρογχιόλια διαμέτρου < 2mm) η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια τραυματισμού και αναδόμησης των τοιχωμάτων τους¹⁶³. Οι διαδικασίες αυτές οδηγούν σε αναδιαμόρφωση των τοιχωμάτων (remodeling) που χαρακτηρίζεται από αυξημένη εναπόθεση ινών κολλαγόνου και συνδετικού ιστού με τελικό αποτέλεσμα τη στένωση και την απόφραξη¹⁶⁴.

Η βλάβη του παρεγχύματος στους ασθενείς με ΧΑΠ εξαιτίας της διάτασης και καταστροφής των αναπνευστικών βοτρυδίων εμφανίζεται με την τυπική εικόνα του κεντρολοβιδιακού εμφυσήματος¹⁶⁴. Στα αρχικά στάδια της νόσου οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στα άνω πνευμονικά πεδία, αλλά σε προχωρημένα στάδια της

νόσου καταλαμβάνουν ολόκληρο το πνευμονικό παρέγχυμα με συνοδό καταστροφή του αγγειακού δικτύου. Ο κύριος μηχανισμός που εικάζεται ότι οδηγεί στην εμφυσηματική καταστροφή είναι η διαταραχή στην ισορροπία των ενδογενών πρωτεασών και αντιπρωτεασών που μπορεί να προκαλείται είτε από την επίδραση γενετικών παραγόντων είτε από τη δράση των φλεγμονωδών κυττάρων και των μεσολαβητών της φλεγμονής. Επικουρικά μπορεί να συμβάλλει και το οξειδωτικό stress ¹⁶⁵. Αλλαγές παρατηρούνται και στα πνευμονικά αγγεία και μάλιστα από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Αρχικά παρατηρείται πάχυνση των τοιχωμάτων τους ¹⁶⁶ και στη συνέχεια αύξηση των λείων μυϊκών ινών και διήθηση των αγγειακών τοιχωμάτων με φλεγμονώδη κύτταρα ¹⁶⁷. Προοδευτικά καθώς η πάθηση εξελίσσεται, αυξάνεται η εναπόθεση πρωτεογλυκανών, ινών κολλαγόνου και λείων μυϊκών ινών με περαιτέρω πάχυνση των αγγείων.

Οι παθολογικές μεταβολές που συντελούνται στους πνεύμονες οδηγούν στις χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές μεταβολές της ΧΑΠ που περιλαμβάνουν την υπερέκκριση βλέννας, τη δυσλειτουργία της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης, την απόφραξη, την πνευμονική υπερδιάταση, τις διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων, την πνευμονική υπέρταση και την πνευμονική καρδιά. Οι διαταραχές εμφανίζονται με αυτή τη σειρά στη φυσική πορεία της πάθησης. Στην υπερέκκριση βλέννας και στη δυσλειτουργία της βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης οφείλεται η παρουσία χρόνιου βήχα και αυξημένης απόχρεμψης. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται αρκετά έτη πριν εκδηλωθεί οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα ή επιπλοκή της νόσου. Ο περιορισμός στην εκπνευστική ροή που εκτιμάται με τη σπιρομέτρηση αποτελεί την χαρακτηριστική παθοφυσιολογική μεταβολή που

εμφανίζεται στους ασθενείς με ΧΑΠ και θέτει τη διάγνωση. Προκαλείται πρωτίστως από τη στένωση και την απόφραξη των αεραγωγών και στη συνέχεια από την αυξημένη αντίσταση.

Στα προχωρημένα στάδια της πάθησης η απόφραξη των περιφερικότερων τμημάτων των αεραγωγών, η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και οι ανωμαλίες στα αγγεία έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας των πνευμόνων για επαρκή ανταλλαγή των αερίων με αποτέλεσμα εμφάνισης αρχικά υποξυγοναιμίας και αργότερα υπερκαπνίας. Η πνευμονική υπέρταση που αναπτύσσεται στα τελικά στάδια της ΧΑΠ (στάδια III-IV) είναι η σημαντικότερη καρδιαγγειακή επιπλοκή και σχετίζεται με την ανάπτυξη πνευμονικής καρδιάς και με την πτωχή πρόγνωση της νόσου. Ωστόσο για την επίπτωση και τη φυσική ιστορία της λίγα πράγματα είναι γνωστά¹⁶⁸.

5) Κλινική εικόνα- Διάγνωση

Ο χρόνιος βήχας είναι συνήθως το πρώτο σύμπτωμα που εμφανίζουν ασθενείς που θα αναπτύξουν ΧΑΠ. Στα αρχικά στάδια είναι διαλείπων, αργότερα καθημερινός, ενώ δεν είναι σπάνια η εκδήλωση του μόνο τη νύχτα. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, ακόμα και σοβαρού βαθμού απόφραξη δεν συνοδεύεται από βήχα. Αποβολή μικρής ποσότητας πτυέλων συνοδεύουν το βήχα. Η εμφάνιση δύσπνοιας είναι το κύριο σύμπτωμα που οδηγεί τον άρρωστο στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και συνδέεται με αυξημένο άγχος και υποβάθμιση στην ποιότητα ζωής. Καθώς η πάθηση εξελίσσεται η δύσπνοια επιδεινώνεται. Ο συριγμός και το

αίσθημα βάρους στο στήθος είναι μη ειδικά συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν, η απουσία τους όμως δεν αποκλείει τη διάγνωση της νόσου.

Στη διάγνωση της ΧΑΠ σημαντικό ρόλο κατέχει η λήψη του ιστορικού, όπου εκτιμάται κυρίως η έκθεση σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου, ενώ η κλινική εξέταση συνήθως δεν συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση. Η επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας τίθεται με τη χρήση αντικειμενικών μεθόδων ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας και ειδικά με τη χρήση σπιρόμετρου που αποτελεί μέθοδο εκλογής. Η μέθοδος έχει ένδειξη σε οποιαδήποτε ασθενή με ιστορικό έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου και συμπτώματα βήχα και απόχρεμψης, χωρίς απαραίτητα την εκδήλωση δύσπνοιας, έτσι ώστε η διάγνωση να τίθεται στα αρχικά στάδια. Η σπιρομέτρηση μετρά την FVC, ξεκινώντας από τη μέγιστη εισπνευστική θέση, τον FEV₁ και το λόγο των δύο αυτών τιμών (FEV₁/FVC).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν συνήθως έκπτωση και στις δύο τιμές. Η μετά βρογχοδιαστολή τιμή του FEV₁ < 80% της προβλεπόμενης τιμής σε συνδυασμό με λόγο FEV₁/FVC < 70%, πιστοποιεί τη βρογχική απόφραξη που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Ο λόγος FEV₁/FVC είναι πιο ευαίσθητος δείκτης της απόφραξης, αφού ανευρίσκεται ελαττωμένος στα πρώιμα στάδια της πάθησης και ενώ ο FEV₁ συνεχίζει να είναι φυσιολογικός (≥80%)¹⁴³.

6) Ταξινόμηση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της GOLD η ΧΑΠ ταξινομείται σε τέσσερα στάδια κυρίως με σπιρομετρικά κριτήρια. Η τιμή του FEV₁ είναι πάντα μετρήσιμη μετά βρογχοδιαστολή¹⁴³:

Στάδιο I : Ήπια ΧΑΠ

$FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 \geq 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής. Με ή χωρίς παρουσία χρόνιων συμπτωμάτων (βήχας, απόχρεμψη)

Στάδιο II : Μέτρια ΧΑΠ

$FEV_1/FVC < 70\%$

$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής

Με ή χωρίς παρουσία χρόνιων συμπτωμάτων (βήχας, απόχρεμψη και δύσπνοια)

Στάδιο III : Σοβαρή ΧΑΠ

$FEV_1/FVC < 70\%$

$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης τιμής

Με ή χωρίς παρουσία χρόνιων συμπτωμάτων (βήχας, απόχρεμψη και δύσπνοια)

Στάδιο IV : Πολύ σοβαρή ΧΑΠ

$FEV_1/FVC < 70\%$

$30\% < FEV_1$ της προβλεπόμενης τιμής ή αναπνευστική ανεπάρκεια ($PaO_2 < 60\text{mmHg}$ με ή χωρίς $PaCO_2 \geq 50\text{mm Hg}$) ή κλινικά σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας

Ε. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Η μελέτη ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και διαταραχές των αερίων αίματος (π.χ. υποξυγοναιμία: $PaO_2 = 50\text{mmHg}$, $SatO_2=85\%$ και υπερκαπνία: $PaCO_2 = 52\text{mmHg}$) αλλά χωρίς ΣΑΑΥ, που υποβλήθηκαν σε συνεχή καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης τη νύχτα με οξυμετρία, έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σοβαρά επεισόδια αποκορεσμού (πτώση του $SatO_2 \geq 4\%$) με πτώση της ελάχιστης τιμής $SatO_2$ κάτω από 60%. Τα επεισόδια των αποκορεσμών συμβαίνουν κυρίως στο στάδιο REM και η διάρκεια τους μπορεί να ξεπεράσει τα 15 λεπτά. Επεισόδια καταγράφονται και στα στάδια I και II, αλλά η διάρκεια τους είναι μικρότερη και η πτώση του $SatO_2$ είναι μικρότερη.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Οι κύριοι μηχανισμοί που εικάζεται ότι επιδρούν σχετίζονται με τη μορφολογία της καμπύλης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης, καθώς και με τον κυψελιδικό υποαερισμό και την ανισοτιμία της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης.

i. Επίδραση της καμπύλης αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης

Η σοβαρότητα της ημερήσιας υποξυγοναιμίας συσχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα των αποκορεσμών τη νύχτα. Οι αποκορεσμοί κατά τη διάρκεια του ύπνου REM στη ΧΑΠ δεν σχετίζονται με τις άπνοιες. Οι περισσότερο υποξυγοναιμικοί ασθενείς κατά την ημέρα εμφανίζουν και μεγαλύτερη υποξυγοναιμία τη νύχτα, φαινόμενο που εξηγείται από την καμπύλη αποκορεσμού

της αιμοσφαιρίνης¹⁶⁹. Η πτώση της PaO_2 λιγότερο από 10 mmHg που συμβαίνει και στα φυσιολογικά άτομα στο στάδιο REM και οφείλεται στον υποαερισμό⁶³, είναι λογικό να έχει διαφορετικές συνέπειες στους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς υποξυγοναιμία και με σοβαρή υποξυγοναιμία σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Το γεγονός αυτό εξηγεί πιθανώς γιατί και οι μεγαλύτεροι αποκορεσμοί συμβαίνουν στους καθ' υπερροχή χρόνιους βρογχιτιδικούς που εμφανίζουν σοβαρή υποξυγοναιμία την ημέρα σε αντίθεση με τους καθ' υπερροχή εμφυσηματικούς που δεν παρουσιάζουν ημερήσια υποξυγοναιμία¹⁷².

Σε μελέτες ασθενών με ήπια ΧΑΠ και ήπια ή και καθόλου υποξυγοναιμία την ημέρα, εμφανίζουν επίσης υποξυγοναιμία (mean $SatO_2$ <90%) τη νύχτα, αλλά μικρότερης βαρύτητας^{173,174}. Σε αυτούς τους ασθενείς οι παράγοντες που πιθανόν επηρεάζουν το βαθμό του αποκορεσμού τη νύχτα περιλαμβάνουν την ημερήσια διακύμανση της PaO_2 και την τιμή της $PaCO_2$ κατά την ημέρα. Φαίνεται ότι στα άτομα με ΧΑΠ με μικρού βαθμού υποξυγοναιμία, η παρουσία ημερήσιας υπερκαπνίας, σχετίζεται με το βαθμό της νυχτερινής υποξυγοναιμίας^{174,175}. Επίσης άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν την ελαττωμένη απάντηση του αερισμού στη $PaCO_2$ ¹⁷⁶, τη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών¹⁷⁵ και τον καθ' υπερροχή χρόνιο βρογχιτιδικό τύπο^{172,174}.

ii. Κυψελιδικός υποαερισμός

Ο κυψελιδικός υποαερισμός προκύπτει από μείωση στον κατά λεπτό αερισμό (V_E) και είναι ο κύριος μηχανισμός που επικρατεί στο στάδιο REM¹⁷⁷. Ακόμα και στα φυσιολογικά άτομα ο κατά λεπτό αερισμός (V_E) ελαττώνεται κατά 0.5-1 lit/min στον

ύπνο συγκριτικά με την εγρήγορση λόγω ελάττωσης του αναπνεόμενου όγκου, ενώ στους ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται μείωση του V_E κατά 31% στο στάδιο REM και κατά 16% στο non-REM ¹⁷⁸. Στα φυσιολογικά άτομα η ελάττωση του αερισμού έχει μικρή επίδραση, αλλά στους ασθενείς με ΧΑΠ έχει μεγάλη επίπτωση στα αέρια αίματος, εξαιτίας της διαφορετικής αρχικής θέσης της PaO_2 στην καμπύλη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης. Ο κυψελιδικός υποαερισμός στο στάδιο REM είναι υπεύθυνος για την επιδείνωση της υποξυγοναιμίας στη ΧΑΠ ¹⁷⁹.

Οι μηχανισμοί που επηρεάζουν τον κυψελιδικό αερισμό είναι διαφορετικοί στο REM και non REM στάδιο. Στο non REM στάδιο ο κυψελιδικός αερισμός ελαττώνεται εξαιτίας της ελάττωσης του βασικού μεταβολισμού, ¹⁸⁰, της ελάττωσης της αναπνευστικής ώσης ¹⁸¹ και της αύξησης στην αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών ¹⁸². Στο REM στάδιο υπάρχει ελαττωμένη απάντηση στη αναπνευστική ώση, συγκριτικά με την εγρήγορση, εξαιτίας της ελαττωμένης απάντησης στην υποξυγοναιμία και υπερκαπνία ¹⁸¹. Ο δεύτερος λόγος είναι η υποτονία των αναπνευστικών μυών που συμβαίνει στη φάση REM ⁶⁵ και οδηγεί σε ελαττωμένη συνεισφορά του θωρακικού κλωβού στον αερισμό ⁶⁴. Ο μηχανισμός αυτός έχει ιδιαίτερη επίδραση στη ΧΑΠ. Η επιπέδωση του διαφράγματος στους ασθενείς με υπερδιάταση οδηγεί σε μειωμένη συσταλτικότητα του ¹⁸³, ενώ παράλληλα υπάρχει υποτονία των μεσοπλεύριων μυών που οδηγεί σε μεγαλύτερο υποαερισμό.

iii. Ανισοτιμία της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q)

Οι μελέτες ασθενών με ΧΑΠ δείχνουν ότι εμφανίζουν παρόμοια επίπεδα υποαερισμού, ανεξάρτητα αν υπάρχουν μεγάλα ή μικρά επεισόδια αποκορεσμού

¹⁸⁴. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι οι διαταραχές στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης είναι σημαντικός μηχανισμός στη διαταραχή των αερίων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ανισοτιμία στη σχέση V/Q συμβαίνει και σε φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια του ύπνου και οφείλεται στην ελάττωση της υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας (FRC) ⁶⁷. Το αποτέλεσμα είναι η σύγκλιση σε μικρούς αεραγωγούς σε υποκείμενες πνευμονικές περιοχές που οδηγεί σε μια ελάττωση του V/Q στις περιοχές αυτές. Στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια παρατηρείται μια ελάττωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας σε όλα τα στάδια του ύπνου και η διαταραχή αυτή οδηγεί σε ανισοτιμία της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και υποξυγοναιμία ^{65,177}. Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με το φαινόμενο αυτό είναι η υποτονία των αναπνευστικών μυών και ειδικά στην REM φάση, η κεφαλική μετατόπιση του διαφράγματος στην κατάκλιση, και η ελάττωση της πνευμονικής ενδοτικότητας ¹⁸⁵.

ΣΤ. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ ΧΑΠ

Η ποιότητα του ύπνου στη σοβαρού βαθμού ΧΑΠ είναι επηρεασμένη. Η διαταραχή στην αρχιτεκτονική του ύπνου έχει άμεση σχέση με το μέγεθος των αποκορεσμών, ειδικά στο REM και αυξημένος αριθμός αφυπνίσεων συνδέεται άμεσα με το γεγονός αυτό ¹⁶⁹. Στους ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται ελάττωση της συνολικής διάρκειας του ύπνου (total sleep time), της διάρκειας του REM και του σταδίου των βραδέων κυμάτων και αυξημένος αριθμός αφυπνίσεων (ειδικά στο REM). Οι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την κακή ποιότητα ύπνου σε σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή, είναι οι διαταραχές των αερίων αίματος, η χρήση φαρμάκων και κυρίως της θεοφυλλίνης και η γενικευμένη καχεξία ¹⁸⁶. Οι επιπτώσεις της αποφρακτικής διαταραχής στην ποιότητα του ύπνου μελετήθηκαν πρόσφατα σε 5.954 άτομα, που υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και σπιρομέτρηση, εκ των οποίων 1132 είχαν ήπιου βαθμού ΧΑΠ ($FEV_1/FVC=63.81\pm 6.56\%$) ¹⁸⁷. Οι ασθενείς με ΧΑΠ, αλλά χωρίς ΣΑΑΥ είχαν ελάχιστα επηρεασμένο ύπνο. Επίσης καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην αρχιτεκτονική του ύπνου μεταξύ αυτών που είχαν τις μικρότερες και μεγαλύτερες εκπτώσεις στις τιμές στον FEV_1 . Κατά συνέπεια σε ασθενείς με ήπιου βαθμού αποφρακτική διαταραχή, η ελάττωση του συνολικού ύπνου και οι αφυπνίσεις δεν μπορούν να δικαιολογήσουν την ημερήσια υπνηλία, η παρουσία της οποίας είναι ενδεικτική της συνύπαρξης με ΧΑΠ (σύνδρομο επικάλυψης – overlap syndrome).

Z. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑΣ ΣΤΟ ΣΑΑΥ

Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ, δεν παρουσιάζουν διαταραχές των αερίων αίματος και η παρουσία υπερκαπνίας και υποξυγοναιμίας στη διάρκεια της ημέρας παρατηρείται σε ένα μόνο μικρό ποσοστό ασθενών. Σε μελέτες ασθενών με ΣΑΑΥ φαίνεται ότι η συχνότητα της ημερήσιας υπερκαπνίας κυμαίνεται από 10 έως 17%¹⁸⁸⁻¹⁹¹, ενώ εμφανίζουν μόνο υποξυγοναιμία σε αρκετά μεγαλύτερο ποσοστό¹⁹⁰. Παρόλο που οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση διαταραχών στα αέρια αίματος στους ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως, ωστόσο έχουν προταθεί διαφορετικοί μηχανισμοί που πιθανώς να δρουν συνεργικά: οι επαναλαμβανόμενες άπνοιες, η ελαττωμένη χημειοευαισθησία, η επίδραση της παχυσαρκίας και η συνύπαρξη ΧΑΠ (σύνδρομο επικάλυψης – overlap syndrome).

i. Επαναλαμβανόμενες άπνοιες - Ελαττωμένη χημειοευαισθησία

Κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών δημιουργούνται συνθήκες υποξυγοναιμίας, υπερκαπνίας και αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας, και μάλιστα όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της αποφρακτικής άπνοιας τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός της διαταραχής στα αέρια αίματος. Η αύξηση της PaCO₂ προκαλεί διέγερση στο αναπνευστικό κέντρο και αφύπνιση. Με την αφύπνιση αποκαθίσταται η απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών και επέρχεται λύση της

άπνοιας και αποκατάσταση των αερίων αίματος (νορμοκαπνία). Οι επαναλαμβανόμενες άπνοιες και αφυπνίσεις, οδηγούν σε διαταραχή στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Η χρόνια έκθεση στην υποξυγοναιμία και η διαταραχή του ύπνου μπορεί σε ορισμένα άτομα να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε ελαττωμένη απάντηση της αναπνευστικού κέντρου και κυψελιδικό υποαερισμό. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, θα ήταν αναμενόμενο να εμφανίζουν και μεγαλύτερο βαθμό διαταραχής.

Ωστόσο, σε μελέτες ασθενών με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση του δείκτη άπνοιών- υποπνοιών και του βαθμού της ημερήσιας υπερκαπνίας, αλλά στους ασθενείς με ΣΑΑΥ και ημερήσια υπερκαπνία παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στον ύπνο συγκριτικά με τους νορμοκαπνικούς, γεγονός που εξηγείται από τη καμπύλη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης^{189,192,193}. Οι Garay και συνεργάτες σε μελέτη ασθενών με ΣΑΑΥ παρατήρησαν ότι υπάρχει ελαττωμένη απάντηση σε υποξυγοναιμικά και υπερκαπνικά ερεθίσματα σε ασθενείς με υποξυγοναιμία και υπερκαπνία αντίστοιχα¹⁹⁴. Επιπλέον η αναπνευστική απάντηση στο CO₂ φαίνεται να βελτιώνεται σε ασθενείς με ΣΑΑΥ που υποβλήθηκαν σε τραχειοστομία¹⁹⁵ ή αντιμετωπίστηκαν με nCPAP¹⁹⁶.

Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ με επαναλαμβανόμενες αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες, βρίσκονται αρκετές ώρες σε συνθήκες υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας στον ύπνο, που θα μπορούσαν μακροπρόθεσμα να οδηγήσουν σε μια ελαττωμένη ευαισθησία των χημειούποδοχέων στην

υποξυγοναιμία και υπερκαπνία και να δικαιολογήσουν τη διαταραχή των αερίων αίματος την ημέρα.

ii. Επίδραση της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία οδηγεί σε υποξυγοναιμία και διαταραχή του κυψελιδικού αερισμού. Εφόσον ποσοστό 25% των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι παχύσαρκοι ($BMI > 35$)¹⁹⁰ θα μπορούσε να υποτεθεί ότι συμβάλλει στην εμφάνιση της υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας. Πράγματι σε ορισμένες μελέτες επιβεβαιώνεται ότι υπάρχει συσχέτιση του BMI με την εμφάνιση υπερκαπνίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ^{189,193}. Η εμφάνιση περιοριστικής διαταραχής στους παχύσαρκους, η μειωμένη ενδοτικότητα (compliance) των θωρακικών τοιχωμάτων και η ελαττωμένη δύναμη των αναπνευστικών μυών θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερκαπνίας στα άτομα με ΣΑΑΥ και αυξημένο BMI¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Η. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ (OVERLAP SYNDROME)

Ο όρος εισήχθη για πρώτη φορά το 1985 από τον David Flenley²⁰⁰ και αναφέρεται στη συνύπαρξη της ΧΑΠ με το ΣΑΑΥ, σε ασθενείς που οι διαταραχές των αερίων αίματος και τα συμπτώματά τους δεν μπορούσαν να εξηγηθούν μόνο από το βαθμό της απόφραξης των αεραγωγών. Η συχνότητα του συνδρόμου έχει προσδιορισθεί σε διάφορες μελέτες που περιλαμβάνουν πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε ασθενείς με ΧΑΠ και φαίνεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 11 και 16%^{190,201}. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι δύο νόσοι μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, καθώς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ όπως το κάπνισμα, το ανδρικό φύλο, η ηλικία και η αύξηση του βάρους σώματος, εμπλέκονται και στην παθογένεια του ΣΑΑΥ¹⁹⁰. Επίσης η διαταραχή της αναπνευστικής ώσης και η ελαττωμένη απάντηση στην υποξυγοναιμία και υπερκαπνία στη ΧΑΠ, ειδικά στους καθ' υπερροχή βρογχιτιδικούς, θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση απνοιών.¹⁹⁰

Συγκρίσεις υπερκαπνικών και νορμοκαπνικών ασθενών με ΣΑΑΥ έδειξαν ότι οι υπερκαπνικοί είχαν σαφώς χαμηλότερες τιμές FEV₁ και FEV₁/FVC¹⁸⁹. Οι μελετητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το ΣΑΑΥ δεν μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ημερήσιας υπερκαπνίας ακόμα και σε παχύσαρκους ασθενείς και ότι η απόφραξη των βρόγχων αποτελεί σημαντικό παράγοντα που προδιαθέτει σε χρόνια κυψελιδικό υποαερισμό στους ασθενείς αυτούς. Επίσης οι ασθενείς με overlap syndrome εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές PaO₂ και υψηλότερες

τιμές PaCO₂ σε σύγκριση με άτομα που εμφανίζουν αποκλειστικά ΣΑΑΥ¹⁹⁰. Στη ΧΑΠ όμως η εμφάνιση υπερκαπνίας παρατηρείται όταν ο FEV₁ είναι <1lit, ενώ στους ασθενείς με σύνδρομο επικάλυψης η υπερκαπνία εμφανίζεται σε λιγότερο σοβαρή απόφραξη (FEV₁>1.5lit)^{189,192}.

Η παρατήρηση αυτή αποτελεί μια ακόμα ένδειξη ότι η ΧΑΠ σε άτομα με ΣΑΑΥ προδιαθέτει στην εμφάνιση υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας. Οι ασθενείς με σύνδρομο επικάλυψης, πριν την έναρξη της άπνοιας βρίσκονται ήδη σε συνθήκες υποξυγοναιμίας, σε αντίθεση με ασθενείς που εμφανίζουν αποκλειστικά ΣΑΑΥ, οι οποίοι πριν την εκδήλωση της άπνοιας βρίσκονται σε συνθήκες νορμοκαπνίας¹⁸⁵. Η εκδήλωση της άπνοιας επιδεινώνει περαιτέρω τις συνθήκες υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας και αυξάνει τη συνεργική δράση των δύο νόσων στην ανταλλαγή των αερίων¹⁹⁰. Επίσης σημαντική επίδραση μπορεί να έχει η παχυσαρκία, καθώς στα παχύσαρκα άτομα προκαλείται περιοριστική διαταραχή με επιπλέον μείωση της FRC και επιδείνωση της υποξυγοναιμίας λόγω της ανισοτιμίας της σχέσης αερισμού αιμάτωσης^{189,202}.

Παρόλο που η συχνότητα του συνδρόμου δεν είναι υψηλή, υποστηρίζεται ότι όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτη ύπνου ή αντίστροφα ότι οι ασθενείς με διάγνωση ΣΑΑΥ θα πρέπει να ελέγχονται για τη συνύπαρξη αποφρακτικής διαταραχής του αερισμού¹⁹⁰. Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες, ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση έχουν οι ασθενείς με ΧΑΠ που εμφανίζουν μια από τις παρακάτω διαταραχές: 1) Παχυσαρκία και ροχαλητό, 2) Ημερήσια υπνηλία και πρωινή κεφαλαλγία, 3) Υπερκαπνία με μέτρια έκπτωση στον FEV₁ (>40% της προβλεπόμενης τιμής ή 1lit), 4) Πολυκυτταραιμία

ή/και πνευμονική καρδιά χωρίς ημερήσια υποξυγοναιμία, 5) Μη ανταπόκριση στη νυχτερινή οξυγονοθεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι) ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών- υποπνοιών στην πρωτοβάθμια βαθμίδα περίθαλψης, ίσως μπορεί να προσφέρει σημαντικά στην ελάττωση της συν-νοσηρότητας και κατά συνέπεια στην οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας. Στη διεθνή βιβλιογραφία, λίγες μελέτες έχουν εστιάσει στην πρώιμη ανίχνευση ασθενών με συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ (screening) και ακόμα λιγότερες διερευνούν την πιθανή σύνδεση των συμπτωμάτων αυτών με παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, όπως ΧΑΠ και άσθμα. Σκοπός λοιπόν, της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας των συμπτωμάτων που θέτουν τη διάγνωση του ΣΑΑΥ, αλλά και των πιθανών παραγόντων κινδύνου σε πληθυσμό ενήλικων ατόμων που προσήλθαν σε ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης για οποιοδήποτε λόγο, αλλά και να προσδιορισθεί αν τα σύμπτωμα είναι συχνότερα σε άτομα με διάγνωση ΧΑΠ και άσθματος, όπως τέθηκε από ομάδα ιατρών. Δευτερευόντως σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορισθεί αν υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών μεταξύ ανδρών και γυναικών, αλλά και ατόμων με ιστορικό υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

II) ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δέκα ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης της Θεσσαλίας στο διάστημα ενός έτους (από τον Ιανουάριο του 2004 έως το Φεβρουάριο του 2005). Στη χρονική αυτή περίοδο εξετάσθηκαν 1501 κάτοικοι ελληνικής καταγωγής, ηλικίας 19-90 ετών, που επισκέφθηκαν τους ιατρούς των κέντρων υγείας για οποιοδήποτε άλλο λόγο. Η ομάδα μελέτης επισκέφθηκε το κάθε ιατρείο τις πέντε πρώτες εργάσιμες ημέρες του κάθε μήνα. Το υπό μελέτη δείγμα ήταν ένα τυχαίο δείγμα από τα άτομα που συνολικά επισκέφθηκαν τα κέντρα υγείας. Σε σύνολο 1821 που ερωτήθηκαν αν θέλουν να συμμετέχουν, δέχθηκαν να συμμετέχουν 1501, επομένως ο δείκτης συμμετοχής ήταν 82.4%. Οι συμμετέχοντες απάντησαν σε τυποποιημένα ερωτηματολόγια. Ακολούθως υποβλήθηκαν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής με σπιρομέτρηση. Επιπλέον σε όλους τους εξεταζόμενους μετρήθηκε το ύψος και το βάρος σώματος και προσδιορίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), εκφρασμένος σε kg/m^2 . Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Ερωτηματολόγιο

Ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε για τη συγκέντρωση πληροφοριών που αφορούν τα δημογραφικά στοιχεία του κάθε εξεταζόμενου και το ατομικό αναμνηστικό. Περιλάμβανε ερωτήσεις που αφορούν την καπνιστική συνήθεια, το ιστορικό υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου (συμφορητική καρδιακή

Πίνακας 1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος

Χαρακτηριστικά	Δεδομένα	(%)
Φύλο	1501	
Ανδρες	892	59.4
Γυναίκες	609	40.6
Ηλικία (έτη)	60.7±14.3	
<45έτη	278	18.5
46-65έτη	522	34.8
>66έτη	701	46.7
BMI (kg/m²)	28.9±4.7	
<30 kg/m ²	951	63.4
≥30kg/m ²	550	36.6
Καπνιστική συνήθεια		
Καπνιστές	537	35.8
Πρώην καπνιστές	271	18.1
Μη καπνιστές	693	46.2
Υπέρταση	716	47.7
Καρδιαγγειακές παθήσεις*	270	17.1
ΑΕΕ	54	3.5
ΧΑΠ	323	21.5
Στάδιο I (FEV ₁ ≥80%)	93	6.1
Στάδιο II (FEV ₁ 50-79%)	172	11.4
Στάδιο III (FEV ₁ 30-49%)	49	3.2
Στάδιο IV (FEV ₁ <30%)	9	0.5
Άσθμα	218	14.5

*Οι καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη στεφανιαία νόσο, και τις αρρυθμίες.

ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, και αρρυθμιών), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και τη συνύπαρξη άλλων σημαντικών παθήσεων (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, κατάθλιψη, υποθυρεοειδισμός κ.α.). Σε όλους τους ασθενείς με κάποια αναφερόμενη πάθηση έγινε έλεγχος και χρήσης της ανάλογης φαρμακευτικής αγωγής. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε επίσης συγκεκριμένες ερωτήσεις που αφορούν τα συμπτώματα της ΧΑΠ και του άσθματος. Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν αν εμφάνισαν κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα κατά το προηγούμενο έτος: Βήχα, απόχρεμψη, δύσπνοια κατά την κόπωση ή την ηρεμία, και συριγμό. Επιπλέον ερωτήθηκαν για πιθανούς παροξυσμούς βρογχικού άσθματος, τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής για το άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα. Στη συνέχεια όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε συνέντευξη από ιατρικό προσωπικό εξειδικευμένο στις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και στις διαταραχές του ύπνου. Στην εκτίμηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ χρησιμοποιήθηκαν δύο διαγνωστικά εργαλεία.(1) Στην πιθανή διάγνωση του ΣΑΑΥ χρησιμοποιήθηκε το Berlin Questionnaire ⁸⁷. (2) Η εκτίμηση της ημερησίας υπνηλίας όπως υποκειμενικά την αντιλαμβάνεται ο ασθενής εκτιμήθηκε με την Epworth Sleepiness Scale (ESS). Μια συνολική βαθμολογία >10 (max=24) αντιστοιχεί σε σημαντικού βαθμού υποκειμενική ημερήσια υπνηλία ⁵⁹.

Σπιρομέτρηση

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ξηρού (dry) σπιρόμετρου (Koko Legend, Ferraris Louisville, CO, USA) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Thoracic Society.²⁰³ Μετρήθηκε ο (FEV₁), η

(FVC) και ο λόγος των δύο τιμών (FEV_1/FVC). Όλοι οι εξεταζόμενοι με τιμές του $FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής και/ή λόγο $FEV_1/FVC < 70\%$, υποβλήθηκαν σε επανάληψη της σπιρομέτρησης μετά τη χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD¹⁴³.

Διαφορική διάγνωση άσθματος και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Η διάγνωση του άσθματος ή ΧΑΠ τέθηκε από δυο ιατρούς, μέλη της ομάδας μελέτης που ήταν παρόντες κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η διάγνωση της ΧΑΠ βασίσθηκε στην παρουσία αποφρακτικής διαταραχής στη σπιρομέτρηση (π.χ τιμή της $FEV_1 < 80\%$ μετά τη βρογχοδιαστολή), σε άτομα με ιστορικό καπνιστικής συνήθειας > 30 πυς σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD. Η διαφορική διάγνωση άσθματος και ΧΑΠ βασίσθηκε στα ακόλουθα κριτήρια²⁰⁴: (α) οι ασθματικοί ασθενείς ανέφεραν ιστορικό βρογχικού άσθματος από την παιδική ή εφηβική ηλικία, ενώ οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν έναρξη των συμπτωμάτων τους σε μεγαλύτερη ηλικία και υπήρχε συσχέτιση με το ιστορικό καπνιστικής συνήθειας. (β) το ιστορικό ατοπίας (π.χ. εποχιακή εμφάνιση των συμπτωμάτων, αλλεργική ρινίτιδα) συνεκτιμήθηκε στη διάγνωση του άσθματος και (γ) αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών στη σπιρομέτρηση (π.χ. αύξηση στην τιμή της $FEV_1 > 12\%$ ή > 200 ml) μετά τη χορήγηση 400 μgr σαλβουταμόλης ήταν συμβατή με τη διάγνωση βρογχικού άσθματος.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS (v.12.0; SPSS, Inc.; Chicago, IL). Ο έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών έγινε με τη μη παραμετρική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για τη περιγραφή των δημογραφικών στοιχείων, των συχνοτήτων των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ και των άλλων παθήσεων χρησιμοποιήθηκαν για τις μη ποσοτικές μεταβλητές, κατανομές συχνοτήτων και ποσοστά, ενώ για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση ($mean \pm SD$). Οι συγκρίσεις μεταξύ των μη ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 , ενώ οι συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη δοκιμασία unpaired t-test ή Mann-Whitney U-tests, όπου κρίθηκε απαραίτητο. Τιμές $p < 0.05$ αντιστοιχούν σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα.

Οι πιθανές διαφορές στο BMI και στα συμπτώματα του ΣΑΑΥ μεταξύ των δύο φύλων, των ατόμων με διάγνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή άσθματος και των ατόμων με ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων (καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και αρρυθμιών) εκτιμήθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση. Η διχοτόμηση των μεταβλητών έγινε ως εξής: ροχαλίζουν συχνά: όσοι δήλωσαν ότι ροχαλίζουν σχεδόν "καθημερινά" ή "3-4 φορές/εβδομάδα", ενώ ροχαλίζουν περιστασιακά: όσοι δήλωσαν ότι ροχαλίζουν "1-2 φορές/εβδομάδα", "1-2 φορές/ μήνα" ή "ποτέ ή σχεδόν ποτέ", υποκειμενική υπνηλία: $ESS \geq 10$: σημαντική ημερησία υπνηλία, $ESS < 10$: χωρίς ημερησία υπνηλία· $BMI \geq 30 \text{ kgr/m}^2$: παχύσαρκοι, $BMI < 30 \text{ kgr/m}^2$: μη παχύσαρκοι, φύλο (άρρεν/θήλυ), ιστορικό υπέρτασης (ναι/όχι), ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (ναι/όχι), ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού

επεισοδίου (ΑΕΕ) (ναι/όχι), διάγνωση άσθματος (ναι/όχι), διάγνωση ΧΑΠ (ναι/όχι). Η ηλικία χωρίσθηκε σε τρεις ηλικιακές ομάδες, 19-45 έτη, 46-65 έτη και ≥ 66 έτη, έτσι ώστε να προκύψουν ισοδύναμες αριθμητικά υποομάδες. Οι στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι εκφρασμένες με λόγο πιθανοφάνειας (odds ratio-OR) και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα αξιοπιστίας τους (95% Confidence Intervals-CI).

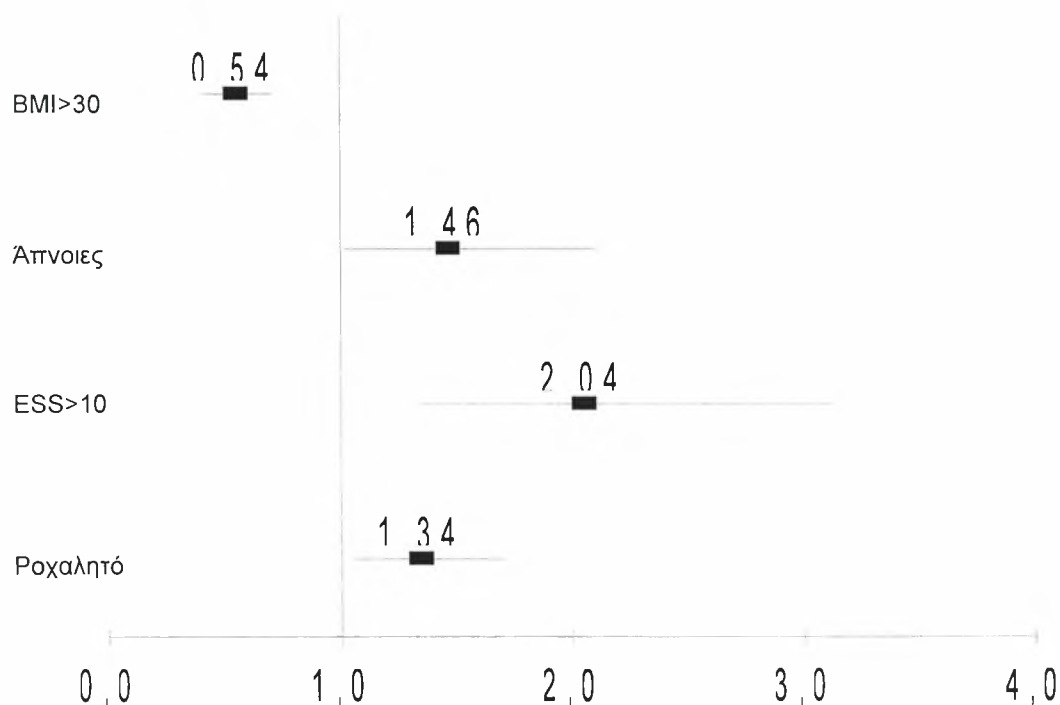
III) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά στοιχεία των εξεταζομένων παρουσιάζονται στον **πίνακα 1** και οι κατανομές των απαντήσεων στις τρεις ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα στον **πίνακα 2**.

Μεταξύ των ανδρών και των γυναικών δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσο αφορά την ηλικία (άνδρες 60.9 ± 15.4 έτη και γυναίκες 60.3 ± 12.6 έτη, $p=0.38$). Οι άνδρες αναφέρουν ότι καπνίζουν συχνότερα (48.7% vs 18.7% αντιστοίχως, $p<0.001$) και έχουν μικρότερο BMI ($28.4 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ vs $29.6 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$ αντιστοίχως, $p<0.001$) συγκριτικά με τις γυναίκες. Η διάγνωση της ΧΑΠ είναι συχνότερη στο ανδρικό φύλο σε σχέση με το γυναικείο φύλο (33% vs 4.3% αντιστοίχως, $p<0.001$), ενώ η διάγνωση άσθματος είναι συχνότερη στις γυναίκες (23.8% vs 8.2% αντιστοίχως, $p<0.001$). Στο αναφερόμενο ιστορικό υπέρτασης δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά στα δύο φύλα (45.8% vs 50.4% αντιστοίχως, $p=0.09$). Οι άνδρες αναφέρουν όμως συχνότερα ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων (20.6% vs 14.1% αντιστοίχως, $p=0.002$) και ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (4.7% vs 2.0% αντιστοίχως, $p=0,008$). Αναφέρουν ότι ροχαλίζουν συχνά (>3 φορές/εβδομάδα) το 45.6% των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, ενώ αναφερόμενες άπνοιες από το σύντροφο κατά τη διάρκεια του ύπνου παρατηρείται στο 11.0% και σημαντική ημερήσια υπνηλία ($ESS \geq 10$) στο 6.7% του υπό μελέτη δείγματος.

Πίνακας 2. Κατανομή απαντήσεων ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε αριθμούς και το αντίστοιχο επί τις % ποσοστό για υποομάδα μέσα στις παρενθέσεις.

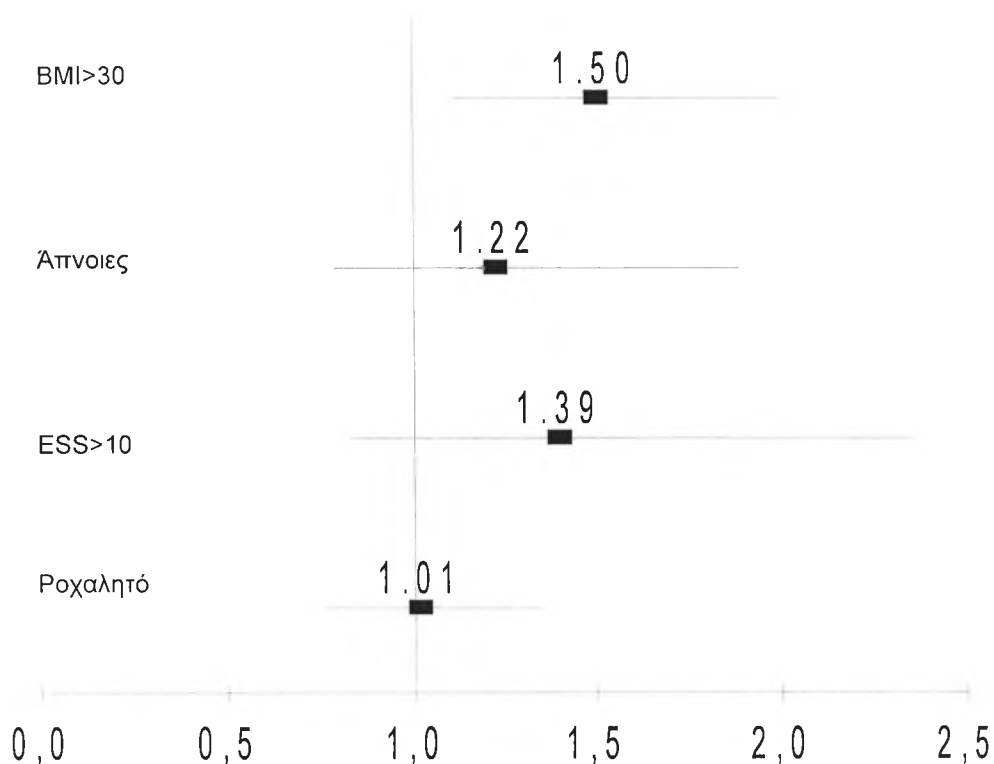
Ηλικιακές ομάδες	ΑΝΔΡΕΣ				ΓΥΝΑΙΚΕΣ			Σύνολο
	19-45	46-65	66+	Total	19-45	46-65	66+	
Συχνότητα ροχαλητού								
Σχεδόν κάθε μέρα	34(18.4)	81(30.9)	149(33.4)	264(29.5)	10(10.6)	66(25.3)	71(31.5)	147(24.1)
3-4 φορές/εβδ	33(17.9)	61(23.2)	80(17.9)	174(19.5)	15(15.9)	40(15.3)	45(20.0)	100(16.4)
1-2 φορές/εβδ	21(11.4)	16(6.1)	33(7.3)	70(7.8)	5(5.3)	19(7.3)	21(9.3)	45(7.3)
1-2 φορές/μηνα	26(14.1)	31(11.8)	46(10.3)	103(11.2)	16(17.0)	32(12.3)	29(12.8)	77(12.6)
Ποτέ ή πολύ σπάνια	70(38.0)	73(27.8)	138(30.9)	281(31.5)	48(51.0)	103(39.6)	89(39.5)	240(39.4)
ESS								
0-9	178(96.7)	240(91.6)	400(89.6)	818(91.7)	93(98.9)	249(95.7)	240(94.1)	582(95.5)
≥10	6(3.2)	22(8.3)	46(10.3)	74(8.2)	1(1.1)	11(4.2)	15(5.8)	27(4.4)
Αναφερόμενες άπνοιες								
ναι	19(10.3)	47(17.9)	57(12.7)	123(13.7)	5(5.3)	21(8.1)	17(6.7)	43(7.1)
όχι	165(89.6)	215(82.0)	389(87.2)	769(86.2)	89(94.6)	239(91.9)	238(93.3)	566(92.9)
BMI>30kg/m²								
ναι	49(26.6)	90(34.3)	146(32.7)	285(31.9)	26(27.6)	126(48.5)	126(49.4)	278(45.6)
όχι	135(73.4)	172(65.6)	300(67.2)	607(68.1)	68(72.3)	134(51.5)	129(50.6)	331(54.3)
Υπέρταση								
ναι	12(6.5)	93(35.4)	304(68.1)	409(45.8)	4(4.2)	112(43.0)	191(74.9)	307(50.4)
όχι	172(93.5)	169(64.5)	142(31.8)	483(51.4)	90(95.8)	148(56.9)	64(25.0)	302(49.6)
Ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων								
ναι	0(0.0)	37(14.1)	147(32.9)	184(20.6)	0(0.0)	18(6.9)	68(26.6)	86(14.1)
όχι	184(100.0)	225(85.8)	299(67.0)	708(79.3)	94(100.0)	242(93.1)	187(73.3)	523(85.9)
Ιστορικό ΑΕΕ								
ναι	1(0.5)	6(2.2)	35(7.8)	42(4.7)	0(0.0)	7(2.6)	5(1.9)	12(2.0)
όχι	183(99.5)	256(97.7)	411(92.1)	850(95.3)	94(100.0)	253(97.3)	250(98.0)	597(98.0)
ΧΑΠ								
ναι	19(10.3)	73(27.8)	205(80.3)	297(33.3)	3(3.2)	15(5.7)	8(3.1)	26(4.3)
όχι	165(89.6)	189(72.1)	241(94.5)	595(66.7)	91(96.8)	245(94.2)	247(96.8)	583(95.7)
Άσθμα								
ναι	9(4.9)	17(6.5)	47(10.5)	73(8.2)	13(13.8)	62(23.8)	70(27.4)	145(23.8)
όχι	175(95.1)	245(93.5)	399(89.4)	819(91.8)	81(86.2)	198(76.1)	185(72.5)	464(76.2)



Σχήμα 1 – Συγκρίσεις αποτελεσμάτων εκφρασμένες σε OR μεταξύ ατόμων με ΧΑΠ και χωρίς ΧΑΠ σε σχέση με τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και την παχυσαρκία

Συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ και παχυσαρκία σε ασθενείς με ΧΑΠ

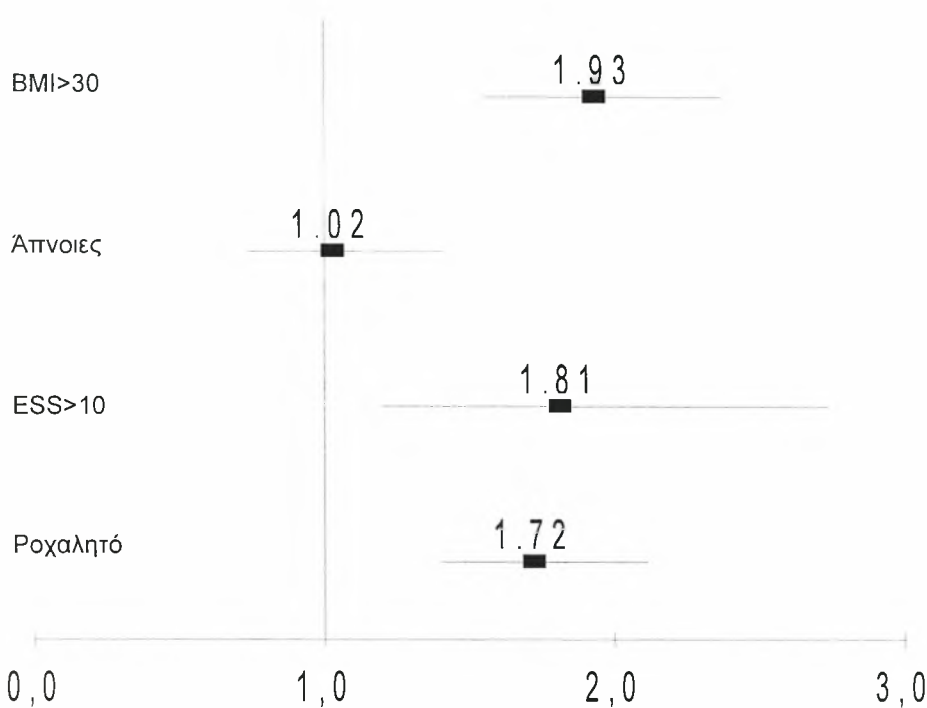
Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ ήταν συχνότερα σε ασθενείς με διάγνωση ΧΑΠ. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν περισσότερες πιθανότητες να ροχαλίζουν συχνά (OR=1.34, CI:1.04-1.71), να αναφέρουν διακοπές της αναπνοής (OR=1.46, CI:1.01-2.10) και έχουν σημαντική ημερήσια υπνηλία (OR=2.04, CI:1.33-3.14) σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΧΑΠ. Αυτά τα αποτελέσματα προκύπτουν παρότι οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν λιγότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι (OR=0.54, CI:0.41-0.71). **(Σχήμα 1)** Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συχνότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ στα διάφορα στάδια της ΧΑΠ.



Σχήμα 2 – Συγκρίσεις αποτελεσμάτων εκφρασμένες σε OR μεταξύ ατόμων με άσθμα και χωρίς άσθμα σε σχέση με τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και τη παχυσαρκία

Συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ και παχυσαρκία σε ασθενείς με άσθμα

Άτομα με διάγνωση άσθματος είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι, (OR=1.50, CI:1.12-2.04) αλλά καμιά συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με το ροχαλητό (OR=1.01, CI:0.76-1.35), τις διακοπές της αναπνοής (OR=1.22, CI:0.79-1.88) και την ημερήσια υπνηλία (OR=1.39, CI:0.83-2.35) στους ασθενείς αυτούς.(Σχήμα 2)

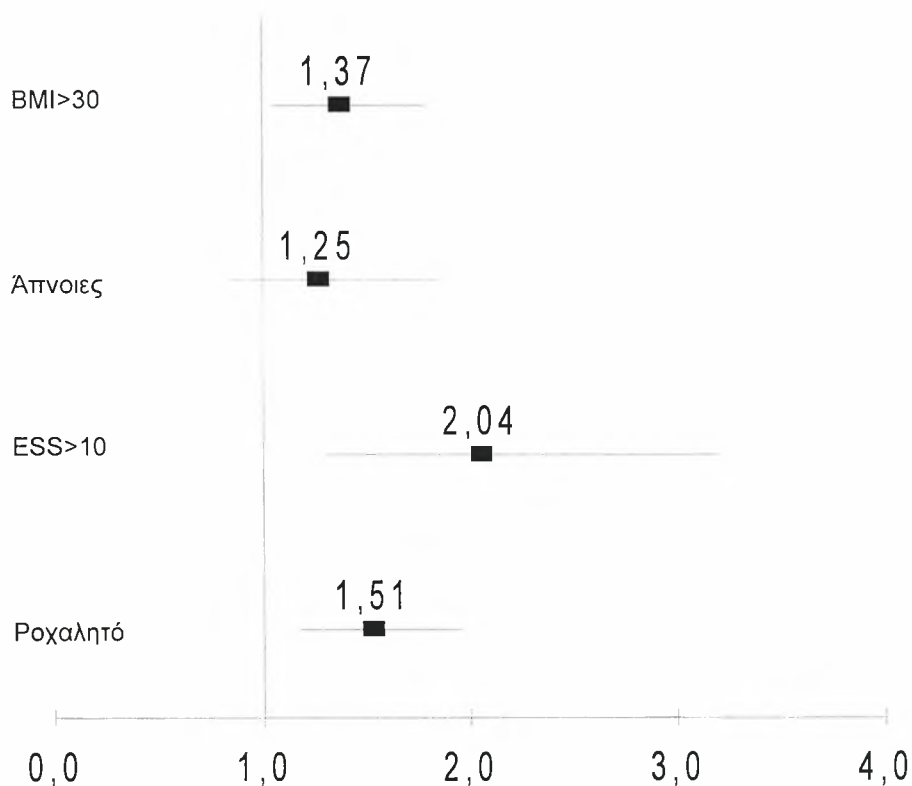


Σχήμα 3 – Συγκρίσεις αποτελεσμάτων εκφρασμένες σε OR μεταξύ ατόμων με υπέρταση και χωρίς υπέρταση σε σχέση με τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και τη παχυσαρκία

Συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ και παχυσαρκία σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

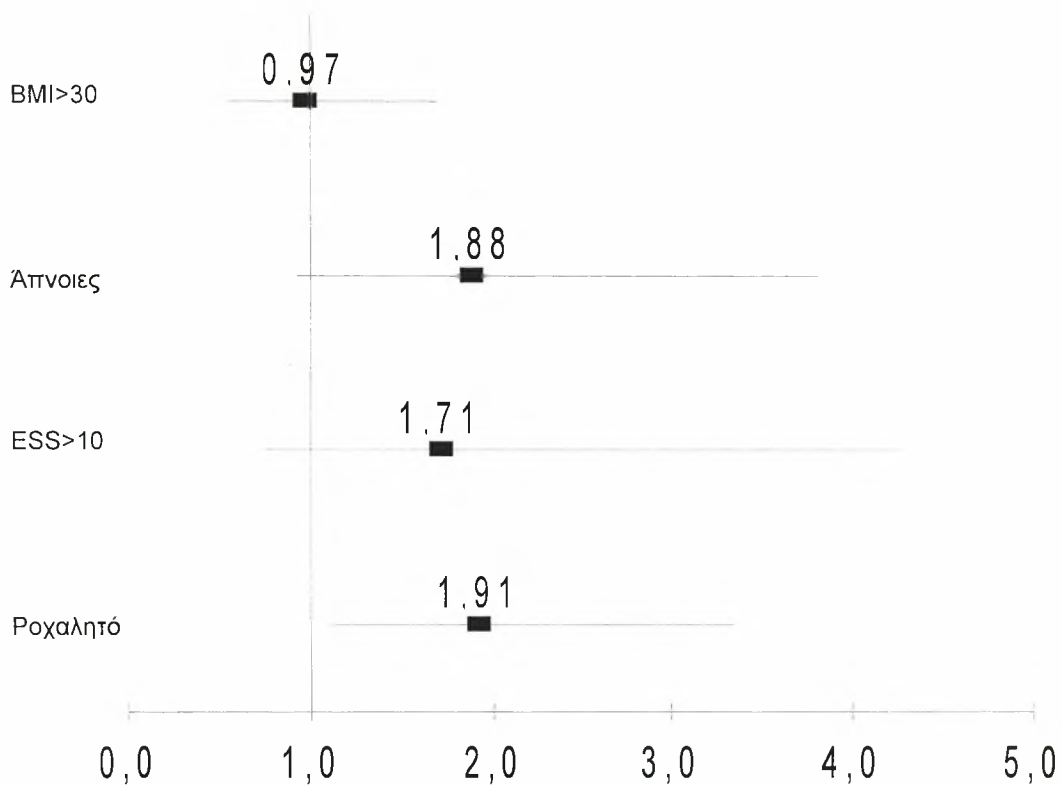
Ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να έχουν σημαντική ημερήσια υπνηλία (OR=1.81, CI:1.19-2.74). Επίσης είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να ροχαλίζουν συχνά (OR=1.72, CI:1.40-2.11) και να είναι παχύσαρκοι (OR=1.93, CI:1.56-2.38). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε καμία θετική συσχέτιση της υπέρτασης με τις διακοπές της αναπνοής (OR=1.02, CI:0.74-1.41).

(Σχήμα 3)



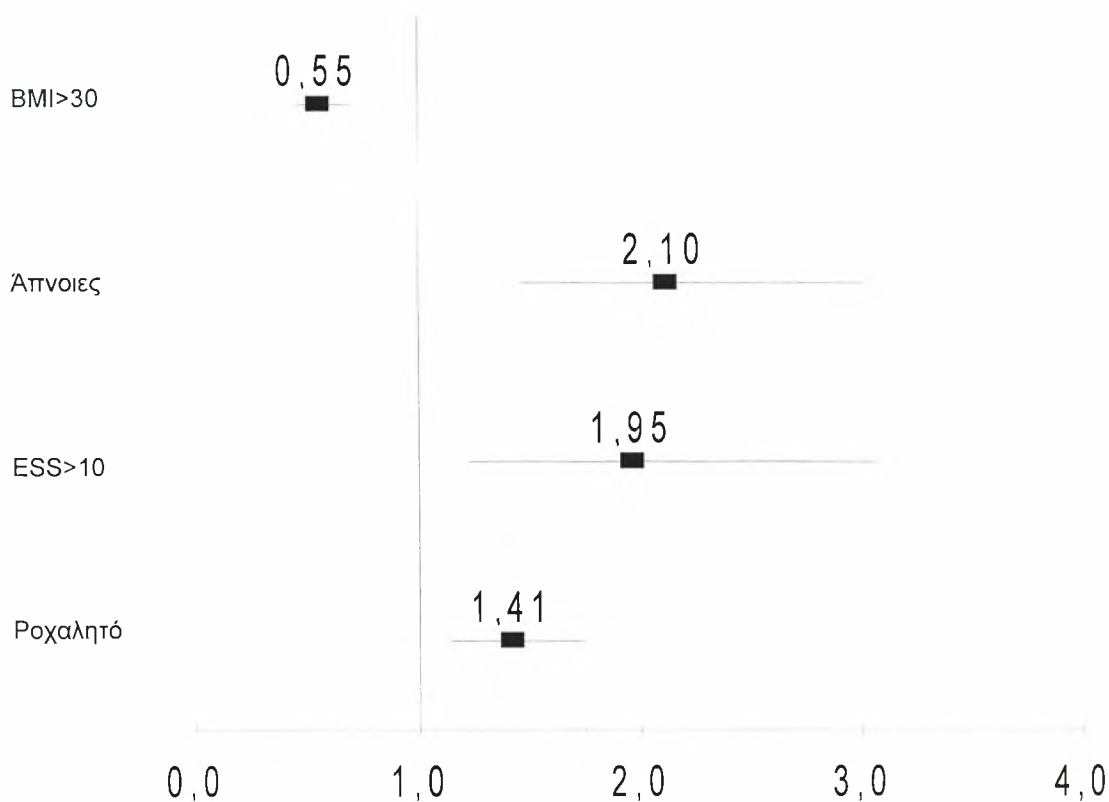
Σχήμα 4 – Συγκρίσεις αποτελεσμάτων εκφρασμένες σε OR μεταξύ ατόμων με καρδιαγγειακή νόσο και χωρίς σε σχέση με τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και τη παχυσαρκία

Ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είχαν σχεδόν δυο φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν σημαντική ημερήσια υπνηλία (OR=2.04, CI:1.30-3.19) και μεγαλύτερες πιθανότητες να ροχαλίζουν συχνά (OR=1.51, CI:1.16-1.96) και να είναι παχύσαρκοι (OR=1.37, CI:1.04-1.79). Το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου δεν συσχετίζεται με τις διακοπές της αναπνοής (OR=1.25, CI:0.83-1.86) στην παρούσα μελέτη. (**Σχήμα 4**)



Σχήμα 5 – Συγκρίσεις αποτελεσμάτων εκφρασμένες σε OR μεταξύ ατόμων με AEE και χωρίς AEE σε σχέση με τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και τη παχυσαρκία

Συμμετέχοντες με ιστορικό AEE είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν συχνό ροχαλητό (OR=1.91, CI:1.09-3.34). Ωστόσο το ιστορικό AEE δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την ημερήσια υπνηλία (OR=1.71, CI:0.74-4.26), τις διακοπές της αναπνοής (OR=1.88, CI:0.92-3.80) ή την παχυσαρκία (OR=0.97, CI:0.55-1.71). **(Σχήμα 5)**



Σχήμα 6 – Συγκρίσεις αποτελεσμάτων εκφρασμένες σε OR μεταξύ ανδρών και γυναικών σε σχέση με τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και την παχυσαρκία

Διαφορές στη συχνότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ και της παχυσαρκίας στα δυο φύλα

Οι διαφορές στην συχνότητα των συμπτωμάτων μεταξύ ανδρικού και γυναικείου φύλου παρουσιάζονται στον **πίνακα 2**. Οι άνδρες αναφέρουν ότι ροχαλίζουν συχνότερα συγκριτικά με τις γυναίκες (OR=1.41, CI:1.14-1.74). Επιπλέον οι άνδρες έχουν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίζουν διακοπές τις αναπνοής (OR=2.10, CI:1.46-3.02) και σημαντική ημερήσια υπνηλία (OR=1.95, CI:1.23-3.06) σε σχέση με τις γυναίκες. Αυτές οι διαφορές παρατηρούνται παρά το γεγονός ότι οι άνδρες

έχουν λιγότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι (OR=0.55, CI:0.45-0.69)
συγκριτικά με τις γυναίκες. **(Σχήμα 6)**

IV) ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα επιδημιολογική μελέτη στα ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης της Θεσσαλίας δείξαμε ότι τα συχνότερα συμπτώματα του ΣΑΑΥ (ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία και διακοπές της αναπνοής στον ύπνο), η παρουσία των οποίων ενισχύει την πιθανότητα διάγνωσης του συνδρόμου, είναι συχνότερα σε ασθενείς με διάγνωση ΧΑΠ, ενώ τέτοια συσχέτιση δεν βρέθηκε στους ασθενείς με διάγνωση άσθματος. Επιπρόσθετα δείξαμε ότι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να ροχαλίζουν συχνότερα, ενώ η σημαντική ημερήσια υπνηλία συσχετίστηκε μόνο με το ιστορικό υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου. Οι διακοπές της αναπνοής δεν είχαν καμία θετική συσχέτιση με την υπέρταση, την καρδιαγγειακή νόσο και το ΑΕΕ. Επιπλέον φαίνεται ότι τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ ήταν συχνότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Τα αποτελέσματα αυτά που προέκυψαν από τη μελέτη τυχαίου δείγματος πληθυσμού που επισκέφθηκε τα ιατρεία κατά το χρόνο διεξαγωγής της παρούσας μελέτης και σε συνδυασμό με τον σχετικά υψηλό δείκτη συμμετοχής 82.4%, πιθανόν να αντανakλούν την επίπτωση των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ στον πληθυσμό αυτό.

Από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που διερευνά τη σχέση των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ με τη ΧΑΠ και το άσθμα, που η διάγνωση τους τεκμηριώθηκε από ιατρούς εξειδικευμένους στις αναπνευστικές διαταραχές και στις διαταραχές του ύπνου. Οι ασθενείς με ΧΑΠ στο υπό μελέτη δείγμα εμφανίζουν μια υψηλή συχνότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ. Τα

αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενης επιδημιολογικής μελέτης που έγινε με αποστολή ερωτηματολογίων. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου είναι συχνότερα σε άτομα με συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας⁶. Σε αρκετές μελέτες που η διάγνωση του ΣΑΑΥ τέθηκε σε εργαστήριο με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, φαίνεται ότι συχνά συνυπάρχει με ΧΑΠ, το ονομαζόμενο σύνδρομο επικάλυψης (overlap syndrome). Η συχνότητα του συνδρόμου επικάλυψης κυμαίνεται από 11 έως 16%^{190,201}. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι όσοι έχουν διάγνωση ΧΑΠ έχουν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίζουν ημερήσια υπνηλία και περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν συχνό ροχαλητό και διακοπές της αναπνοής συγκριτικά με άτομα χωρίς ΧΑΠ. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα των συμπτωμάτων σε άτομα με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ. Η διαπίστωση αυτή πιθανώς να δικαιολογείται από το γεγονός ότι στη πλειοψηφία των ατόμων που τέθηκε η διάγνωση της ΧΑΠ είχαν ήπιου προς μέτριου βαθμού αποφρακτική διαταραχή. Επιπλέον είναι ενδιαφέρον ότι η αυξημένη συχνότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου ήταν εμφανής παρά το γεγονός ότι τα άτομα με ΧΑΠ είχαν λιγότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.

Οι συσχετίσεις αυτές πιθανώς να δικαιολογούνται από το γεγονός ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ εξαιτίας της νυχτερινής υποξυγοναιμίας, διαταράσσεται η ποιότητα ύπνου και επομένως εμφανίζουν υπνηλία την ημέρα. Ωστόσο τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν από τη συνύπαρξη μιας διαταραχής του ύπνου, και κυρίως του ΣΑΑΥ. Παρόλο που οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παραπονιούνται για κακή ποιότητα ύπνου, η Sleep Heart Health Study¹⁸⁷

αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με ήπιου βαθμού ΧΑΠ, χωρίς τη συνύπαρξη ΣΑΑΥ, έχουν ελάχιστα διαταραγμένο ύπνο. Επομένως φαίνεται ότι τουλάχιστον η ήπια αποφρακτική διαταραχή δεν μπορεί από μόνη της να επηρεάσει την ποιότητα του ύπνου στη ΧΑΠ. Αντιθέτως όταν η ΧΑΠ συνυπάρχει με το ΣΑΑΥ, τότε παρατηρούνται αυξημένοι αποκορεσμοί κατά τον ύπνο, που θα μπορούσαν να εξηγήσουν και την εμφάνιση συμπτωμάτων την ημέρα ¹⁸⁷. Επίσης οι δύο παθήσεις μπορεί να συνδέονται με ένα κοινό παθογενετικό μηχανισμό. Ο νυχτερινός βήχας και η δύσπνοια σε άτομα με ΧΑΠ με μέτριου και σοβαρού βαθμού αποφρακτική διαταραχή θα μπορούσαν να οδηγούν σε διαταραχή και αστάθεια στους ανώτερους αεραγωγούς και να προδιαθέτουν στην εμφάνιση απνοικών επεισοδίων ²⁰⁵. Τέλος το κάπνισμα πιθανόν να έχει κάποιο αιτιολογικό ρόλο, αφού αποτελεί κοινό παράγοντα κινδύνου και για τις δύο νόσους ⁴⁷.

Στην παρούσα μελέτη καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ και της διάγνωσης του άσθματος. Τα αποτελέσματα αυτά δεν συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης των Ekici και συν ⁸. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση του ροχαλητού και των διακοπών της αναπνοής σε άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα άσθματος. Οι Larsson και συν ⁷ σε ανάλογη μελέτη που πραγματοποιήθηκε με αποστολή ερωτηματολογίων στους συμμετέχοντες, συμπεραίνουν ότι τα άσθμα σχετίζεται με το ροχαλητό και τις διακοπές της αναπνοής, αλλά όχι την ημερήσια υπνηλία. Τα συμπεράσματα των μελετών αυτών δεν επιβεβαιώνονται ωστόσο και σε άλλες μελέτες ^{9,206}. Οι Klink και συν καταλήγουν ότι καμία σημαντική συσχέτιση δεν εντόπισαν μεταξύ άσθματος και ημερήσιας υπνηλίας. Σε έρευνες που στηρίζονται

στην αποστολή ερωτηματολογίων για τη συλλογή πληροφοριών, μη ειδικά συμπτώματα όπως βήχας και συριγμός θα μπορούσαν κάλλιστα να δικαιολογούνται από την ύπαρξη άλλων παθήσεων εκτός του άσθματος, συμπεριλαμβανομένης και της ΧΑΠ. Επιπλέον την εμφάνιση ροχαλητού στους ασθματικούς ασθενείς θα μπορούσε να δικαιολογήσει η φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών που υπάρχει στο άσθμα, χωρίς απαραίτητα να συνυπάρχει ΣΑΑΥ. Η σημαντική διαφορά της παρούσας μελέτης συγκριτικά με τις προαναφερθείσες είναι ότι στη μελέτη αυτή, η πιστοποίηση του άσθματος έγινε με αυστηρά κριτήρια και με την παρουσία ιατρικού προσωπικού εξειδικευμένου στις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον το γεγονός ότι μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποιος παθογενετικός μηχανισμός που να εξηγεί επαρκώς τη συνύπαρξη των δύο παθήσεων, να επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι μεταξύ των δύο παθήσεων δεν υπάρχει καμία σχέση.

Ωστόσο μια θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ άσθματος και παχυσαρκίας, τόσο σε άνδρες, όσο και γυναίκες. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα αποτελέσματα προηγούμενων επιδημιολογικών μελετών^{132,207}. Η συσχέτιση των δύο παθήσεων θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς αναγκάζονται να περνούν περισσότερο χρόνο στο σπίτι και κατά συνέπεια είναι περισσότερο εκτεθειμένοι σε οικιακά αλλεργιογόνα και κατά συνέπεια έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης άσθματος^{131,132}. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί, περιλαμβάνουν τη συχνή συνύπαρξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης¹⁴⁰, και την επίδραση της παχυσαρκίας στην έναρξη συμπτωμάτων άσθματος μέσω ορμονικών επιδράσεων^{17,19}.

Στην παρούσα μελέτη διαφορές στη συχνότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ παρατηρήθηκαν και μεταξύ των δύο φύλων, με τους άνδρες να έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναφέρουν συχνό ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία και διακοπές τις αναπνοής, συγκριτικά με τις γυναίκες. Ανάλογα αποτελέσματα με τη μελέτη αυτή παρουσιάζονται και σε επιδημιολογικές μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό που πραγματοποιήθηκαν σε ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης ^{4,88}. Οι Netzer και συν ⁸⁸ χρησιμοποιώντας το ίδιο διαγνωστικό εργαλείο, το Berlin Questionnaire, έδειξαν ότι άνδρες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με τις γυναίκες. Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν απόλυτα τις παρατηρήσεις των συγγραφέων, παρά το γεγονός ότι στο δείγμα πληθυσμού που μελετήσαμε οι γυναίκες είναι περισσότερο παχύσαρκες σε σχέση με τους άνδρες. Πιθανόν τα αποτελέσματα αυτά να μπορούν να εξηγηθούν από τα υψηλότερα ποσοστά καπνιστικής συνήθειας στο ανδρικό φύλο.

Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και καρδιαγγειακών παθήσεων έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίζουν ημερήσια υπνηλία και συχνό ροχαλητό. Τα συμπεράσματα μας αυτά, συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που επιβεβαιώνουν μια σχέση του ΣΑΑΥ με την υπέρταση, τόσο σε νέους όσο και ηλικιωμένους ^{93,94}. Επίσης και το συχνό ροχαλητό φαίνεται να σχετίζεται με το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες και μάλιστα με ανάλογες πιθανότητες με την παρούσα μελέτη ²⁰⁸⁻²¹⁰. Ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ έχουν επίσης μεγαλύτερες πιθανότητες να αναφέρουν συχνό ροχαλητό και τα συμπεράσματα αυτά συμφωνούν με τη Sleep Heart Health Study ⁵ και άλλες μελέτες ¹⁰⁰. Ωστόσο καμία σχέση δεν βρέθηκε μεταξύ υπέρτασης, καρδιαγγειακής

νόσου και ΑΕΕ, σε αντίθεση με τους Teculescu και συν²¹¹ που καταλήγουν ότι οι διακοπές της αναπνοής συνδέονται με το ιστορικό υπέρτασης και ΑΕΕ. Τα συμπεράσματα της τελευταίας μελέτης αυτής προκύπτουν από έρευνα σε εργαζόμενους άνδρες και όχι τυχαίο δείγμα πληθυσμού και μόνο σε ποσοστό 5.4% δηλώνουν διακοπές της αναπνοής. Επίσης 46.6% του δείγματος ήταν οδηγοί λεωφορείων και αυτό μπορεί να οδηγεί τους συμμετέχοντες σε μια υποεκτίμηση των συμπτωμάτων τους. Στη μελέτη μας 13.7% των ανδρών και 7.1% των γυναικών δηλώνουν ότι παρουσιάζουν διακοπές της αναπνοής κατά τον ύπνο. Παρόλα ταύτα ένας περιορισμός της μελέτης είναι ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι διακοπές της αναπνοής είναι αναφερόμενες από τους συμμετέχοντες και δεν επιβεβαιώνονται από τους συντρόφους τους.

Ένας ακόμα πιθανός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ότι για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη ύπνου. Παρόλο που η μελέτη ύπνου είναι η μέθοδος εκλογής για την επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας του συνδρόμου, είναι μια ακριβή μέθοδος που δεν είναι κατάλληλη για εφαρμογή σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Σε μια εποχή που οι απαιτήσεις για διάγνωση στα εργαστήρια ύπνου συνεχώς αυξάνονται, ο προσδιορισμός ομάδων κινδύνου με τη χρήση απλών ερωτηματολογίων ίσως έχει να προσφέρει πολλά. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής προσφέρουν αποδείξεις ότι εκτός από τους ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές και οι ασθενείς με ΧΑΠ αποτελούν μια ομάδα κινδύνου οι οποίοι οφείλουν να ελέγχονται για το ΣΑΑΥ. Ένας τελευταίος περιορισμός είναι το γεγονός ότι το ιστορικό των συνυπαρχόντων παθήσεων είναι αναφερόμενο από τους συμμετέχοντες. Όμως στην πλειοψηφία των περιπτώσεων

έγινε έλεγχος της φαρμακευτικής αγωγής που ο ασθενής ελάμβανε έτσι ώστε να πιστοποιηθεί η αναφερόμενη πάθηση.

Συμπερασματικά αυτή είναι η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην περιφέρεια της Θεσσαλίας, με σκοπό να εκτιμηθεί η συχνότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ και να διερευνηθεί η συσχέτιση τους με τη διάγνωση του άσθματος και της ΧΑΠ, όπως αυτή τεκμηριώθηκε από τους ιατρούς της ομάδας μελέτης. Στη μελέτη αυτή πιστοποιήθηκε μια μάλλον υψηλή συχνότητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ η παρουσία των οποίων αυξάνει την κλινική υποψία για πιθανό σύνδρομο. Οι αυξημένες πιθανότητες που έχουν οι ασθενείς με ΧΑΠ να εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, σε αντίθεση με τους ασθματικούς, τους κατατάσσει σε μια ομάδα υψηλού κινδύνου που οφείλουν να ελέγχονται για το ΣΑΑΥ, τουλάχιστον σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

V) ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης είναι:

1. Τα συμπτώματα που θέτουν τη διάγνωση του ΣΑΑΥ εμφανίζουν υψηλή συχνότητα στον πληθυσμό που μελετήθηκε και πιθανόν αντανακλούν την επίπτωση του συνδρόμου στον πληθυσμό αυτό
2. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ είναι συχνότερα σε ασθενείς με διάγνωση ΧΑΠ
3. Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ και της διάγνωσης άσθματος
4. Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και ΑΕΕ έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν συχνό ροχαλητό
5. Η σημαντική ημερήσια υπνηλία στην παρούσα μελέτη σχετίζεται με το ιστορικό υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου
6. Οι αναφερόμενες διακοπές της αναπνοής δεν σχετίζονται με το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης ή ΑΕΕ
7. Οι ασθενείς με διάγνωση άσθματος εμφανίζουν περισσότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι συγκριτικά με τους μη ασθματικούς
8. Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου εμφανίζουν περισσότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι συγκριτικά με τους υγιείς
9. Τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ είναι συχνότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες

10. Εκτός από τους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις και οι ασθενείς με ΧΑΠ αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου που οφείλουν να ελέγχονται για το ΣΑΑΥ, τουλάχιστον σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της επίπτωσης των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ) στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και η συσχέτιση των συμπτωμάτων αυτών με καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις. Σε χρονικό διάστημα ενός έτους εξετάσθηκαν σε δέκα ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης 1501 άτομα (ηλικία 60.7 ± 14.3 έτη, γυναίκες 40.6%) που προσήλθαν για οποιοδήποτε αιτία. Οι εξεταζόμενοι απάντησαν σε ερωτηματολόγιο που περιλάμβανε ερωτήσεις συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ, καθώς και με αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις και υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση. Ποσοστό 49.1% των ανδρών και 40.5% των γυναικών αναφέρει ότι ροχαλίζει συχνά, 11% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει διακοπές της αναπνοής κατά τον ύπνο και 6.7% του πληθυσμού αναφέρει σημαντική ημερήσια υπνηλία (Epworth Sleepiness Scale >10). Οι άνδρες ροχαλίζουν συχνότερα (OR=1.41, CI:1.14-1.74) και εμφανίζουν συχνότερα άπνοιες (OR=2.10, CI:1.46-3.02) και ημερήσια υπνηλία (OR=1.95, CI:1.23-3.06) σε σχέση με τις γυναίκες. Επιπλέον, όσοι ροχαλίζουν συχνά έχουν συχνότερα ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (OR=1.72, CI:1.40-2.11), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (OR=1.91, CI:1.09-3.34) και καρδιαγγειακών παθήσεων (OR=1.51, CI:1.16-1.96). Ασθενείς με ημερήσια υπνηλία αναφέρουν συχνότερα ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (OR=1.81, CI:1.19-2.74) και καρδιαγγειακών παθήσεων (OR=2.04, CI:1.30-3.19). Τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ ήταν συχνότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ στους

ασθενείς με άσθμα δεν παρατηρήθηκε ανάλογη συσχέτιση. Οι αυξημένες πιθανότητες που έχουν οι ασθενείς με ΧΑΠ να εμφανίζουν συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ, σε αντίθεση με τους ασθματικούς, τους κατατάσσει σε μια ομάδα υψηλού κινδύνου που οφείλουν να ελέγχονται για το ΣΑΑΥ, τουλάχιστον σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης

ABSTRACT

The aim of this study is to estimate the prevalence of symptoms and risk factors related to obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome (OSAHS) and clarify the association between (OSAHS)-related symptoms and respiratory and cardiovascular diseases. During a year 1501 subjects (mean age 60.7 ± 14.3 years, women 40.6%) completed a structured questionnaire and underwent spirometry and respiratory physician assessment in 10 primary care centres. Frequent snoring was reported in 49.1% of men and 40.5% of women, breathing pauses during sleep in 11.0% and excessive daytime sleepiness in 6.7% of the sample. Men were more likely to report frequent snoring (OR=1.41, CI:1.14-1.74), breathing pauses (OR=2.10, CI:1.46-3.02) and excessive daytime sleepiness (OR=1.95, CI:1.23-3.06) compared to women. Furthermore frequent snorers were more likely to report a history of hypertension (OR=1.72, CI:1.40-2.11), stroke (OR=1.91, CI:1.09-3.34) and cardiovascular disease (OR=1.51, CI:1.16-1.96). Subjects with excessive daytime sleepiness were more likely to report a history of hypertension (OR=1.81, CI:1.19-2.74) and CVD. (OR=2.04, CI:1.30-3.19). (OSAHS)-related symptoms were common in patients with COPD. In contrast, in patients with asthma no significant associations were observed with OSAHS-related symptoms. The increased likelihood for OSAHS-related symptoms in COPD patients in contrast with asthmatics designates them as a target group for the screening of OSAHS in primary practice.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004; 59:73-78
- 2 Schlosshan D, Elliott MW. Sleep. 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59:347-352
- 3 Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705-706
- 4 Kushida CA, Nichols DA, Simon RD, et al. Symptom-Based Prevalence of Sleep Disorders in an Adult Primary Care Population. *Sleep Breath* 2000; 4:9-14
- 5 Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25
- 6 Larsson LG, Lundback B, Jonsson AC, et al. Symptoms related to snoring and sleep apnoea in subjects with chronic bronchitis: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Respir Med* 1997; 91:5-12

- 7 Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, et al. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med* 2001; 95:423-429
- 8 Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest* 2005; 128:3358-3363
- 9 Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91:540-546
- 10 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-1239
- 11 Strollo PJ, Jr., Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99-104
- 12 Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678
- 13 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:608-613
- 14 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235

- 15 Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144-148
- 16 Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:685-689
- 17 Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 Suppl 2:ii64-73
- 18 Elamin EM. Asthma and obesity: a real connection or a casual association? *Chest* 2004; 125:1972-1974
- 19 Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:963-968
- 20 Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532
- 21 Chng SY, Goh DY, Wang XS, et al. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:210-216
- 22 Enright PL, Newman AB, Wahl PW, et al. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996; 19:531-538
- 23 Jennum P, Hein HO, Suadcani P, et al. Cardiovascular risk factors in snorers. A cross-sectional study of 3,323 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Chest* 1992; 102:1371-1376

- 24 Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, et al. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150:597-601
- 25 Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:50-59
- 26 Barvaux V, Aubert G, Rodenstein D. CLINICAL REVIEW ARTICLE: Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 4:435-452
- 27 Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19:104-115
- 28 Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:711-716
- 29 Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:280-283
- 30 Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992; 47:101-105
- 31 Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107:362-366

- 32 Smith PL, Gold AR, Meyers DA, et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103:850-855
- 33 Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:494-498
- 34 Charuzi I, Ovnat A, Peiser J, et al. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery* 1985; 97:535-538
- 35 Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994; 106:1702-1704
- 36 Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, et al. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1946-1949
- 37 Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893-900
- 38 Ip MS, Lam B, Laufer IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119:62-69

- 39 Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:186-192
- 40 Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:279-289
- 41 Krystal AD, Edinger J, Wohlgemuth W, et al. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev* 1998; 2:243-253
- 42 Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9:109-118
- 43 Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84:1055-1062
- 44 Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, et al. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54:323-328
- 45 Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep* 1994; 17:77-83
- 46 Ancoli-Israel S, Gehrman P, Kripke DF, et al. Long-term follow-up of sleep disordered breathing in older adults. *Sleep Med* 2001; 2:511-516
- 47 Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154:2219-2224
- 48 Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46:85-90

- 49 Robinson RW, White DP, Zwillich CW. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1238-1241
- 50 Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:353-359
- 51 Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, et al. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16:909-913
- 52 Scrima L, Hartman PG, Hiller FC. Effect of three alcohol doses on breathing during sleep in 30-49 year old nonobese snorers and nonsnorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13:420-427
- 53 Koskenvuo M, Partinen M, Kaprio J. Snoring and disease. *Ann Clin Res* 1985; 17:247-251
- 54 Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, et al. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q J Med* 1989; 72:659-666
- 55 Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115:356-359
- 56 Hoffstein V, Mateika S, Anderson D. Snoring: is it in the ear of the beholder? *Sleep* 1994; 17:522-526
- 57 Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, et al. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1512-1517

- 58 Engleman HM, Hirst WS, Douglas NJ. Under reporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res* 1997; 6:272-275
- 59 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545
- 60 Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667-689
- 61 Young T, Hutton R, Finn L, et al. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996; 156:2445-2451
- 62 Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1036-1046
- 63 Gay PC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. *Respir Care* 2004; 49:39-51; discussion 51-32
- 64 Millman RP, Knight H, Kline LR, et al. Changes in compartmental ventilation in association with eye movements during REM sleep. *J Appl Physiol* 1988; 65:1196-1202
- 65 Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:909-939
- 66 Gothe B, Altose MD, Goldman MD, et al. Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981; 50:724-730

- 67 Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 57:1319-1322
- 68 Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:895-898
- 69 Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181:856-858
- 70 Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 19:33-54
- 71 Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:295-300
- 72 Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321:249-279
- 73 Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol* 1982; 53:855-858
- 74 Chediak AD, Acevedo-Crespo JC, Seiden DJ, et al. Nightly variability in the indices of sleep-disordered breathing in men being evaluated for impotence with consecutive night polysomnograms. *Sleep* 1996; 19:589-592
- 75 Littner M. Polysomnography in the diagnosis of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: where do we draw the line? *Chest* 2000; 118:286-288
- 76 Le Bon O, Hoffmann G, Tecco J, et al. Mild to moderate sleep respiratory events: one negative night may not be enough. *Chest* 2000; 118:353-359
- 77 Redline S, Kapur VK, Sanders MH, et al. Effects of varying approaches for identifying respiratory disturbances on sleep apnea assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:369-374

- 78 Berg S, Haight JS, Yap V, et al. Comparison of direct and indirect measurements of respiratory airflow: implications for hypopneas. *Sleep* 1997; 20:60-64
- 79 Series F, Marc I. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 1999; 54:506-510
- 80 Cantineau JP, Escourrou P, Sartene R, et al. Accuracy of respiratory inductive plethysmography during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 102:1145-1151
- 81 Hori T, Sugita Y, Koga E, et al. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:305-310
- 82 Bennett JA, Kinnear WJ. Sleep on the cheap: the role of overnight oximetry in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 1999; 54:958-959
- 83 Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, et al. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest* 2001; 120:625-633
- 84 Golpe R, Jimenez A, Carpizo R, et al. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:932-937
- 85 Rauscher H, Popp W, Zwick H. Model for investigating snorers with suspected sleep apnoea. *Thorax* 1993; 48:275-279

- 86 Rowley JA, Aboussouan LS, Badr MS. The use of clinical prediction formulas in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2000; 23:929-938
- 87 Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131:485-491
- 88 Netzer NC, Hoegel JJ, Loube D, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest* 2003; 124:1406-1414
- 89 Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119:1827-1835
- 90 Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61:626-633
- 91 Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1888-1896
- 92 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384
- 93 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160:2289-2295

- 94 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 2000; 283:1829-1836
- 95 Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264
- 96 Schafer H, Koehler U, Ploch T, et al. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111:387-393
- 97 Peled N, Abinader EG, Pillar G, et al. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1744-1749
- 98 Koehler U, Dubler H, Glaremin T, et al. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69:474-482
- 99 Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26:293-297
- 100 Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22:1021-1025
- 101 Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004; 34:420-426

- 102 Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154-2159
- 103 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
- 104 Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, et al. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998; 53:341-345
- 105 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343:572-575
- 106 Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, et al. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1993; 48:911-914
- 107 Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359:204-210
- 108 Global Initiative for Asthma. GINA workshop report, Global strategy for Asthma Management and prevention. Revised 2006, Available on <http://www.ginasthma.org>.

- 109 Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1139-1146
- 110 Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344:350-362
- 111 Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15:20-34
- 112 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968
- 113 Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59:922-924
- 114 Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, et al. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47:162-166
- 115 Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59:94-99
- 116 Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:19-26
- 117 Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:866-869
- 118 Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10:1683-1693

- 119 Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, et al. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy* 1985; 55:36-37
- 120 Bohadana AB, Hannhart B, Teculescu DB. Nocturnal worsening of asthma and sleep-disordered breathing. *J Asthma* 2002; 39:85-100
- 121 Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look at thee? *Chest* 2004; 126:1-2
- 122 Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173:117-126
- 123 Ersu R, Arman AR, Save D, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004; 126:19-24
- 124 Valery PC, Masters IB, Chang AB. Snoring and its association with asthma in Indigenous children living in the Torres Strait and Northern Peninsula Area. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:461-465
- 125 Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988; 1:902-907
- 126 Martin RJ, Pak J. Nasal CPAP in nonapneic nocturnal asthma. *Chest* 1991; 100:1024-1027
- 127 Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *Bmj* 2000; 320:827-832

- 128 Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125:2046-2052
- 129 Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56:4-8
- 130 Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002; 57:1028-1033
- 131 Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57:581-585
- 132 Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582-2588
- 133 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1344-1349
- 134 von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56:835-838
- 135 Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001; 56:133-137

- 136 Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; 58:1031-1035
- 137 Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-1041
- 138 Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:78-85
- 139 Gold DR. Less childhood obesity--less persistence of wheeze in teenage girls and boys? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:8-9
- 140 Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest* 2002; 121:1730-1733
- 141 Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24:116-121
- 142 Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121:158-163
- 143 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National

Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (www.goldcopd.com). Date updated: 1 July 2003.

- 144 Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51:1-16
- 145 Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, et al. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125:892-900
- 146 Laurell CB. Electrophoretic Microheterogeneity Of Serum Alpha-1-Antitrypsin. *Scand J Clin Lab Invest* 1965; 17:271-274
- 147 Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, et al. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9-18
- 148 Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life--is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16:117-120
- 149 Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241-249
- 150 Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689-690
- 151 Tager IB, Segal MR, Speizer FE, et al. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:837-849
- 152 Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, et al. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8:201-212

- 153 Tao X, Hong CJ, Yu S, et al. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127:57-67
- 154 Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part II. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:221-242
- 155 Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:737-741
- 156 Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:893-898
- 157 Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112:505-510
- 158 Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-534
- 159 Mueller R, Chanez P, Campbell AM, et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85
- 160 Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, et al. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1235-1239

- 161 Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:833-838
- 162 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:301-306
- 163 Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-826
- 164 Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957; 12:219-235
- 165 Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-357
- 166 Wright JL, Lawson L, Pare PD, et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:702-707
- 167 Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605-1611
- 168 MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158-1168

- 169 Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:24-29
- 170 Douglas NJ, Calverley PM, Leggett RJ, et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979; 1:1-4
- 171 Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, et al. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am J Med* 1979; 66:573-579
- 172 DeMarco FJ, Jr., Wynne JW, Block AJ, et al. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "Blue and Bloated" syndrome. *Chest* 1981; 79:621-625
- 173 Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5:301-307
- 174 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10:1730-1735
- 175 Bradley TD, Mateika J, Li D, et al. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. *Chest* 1990; 97:308-312
- 176 Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J* 1995; 8:74-77

- 177 Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37:840-844
- 178 Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:112-118
- 179 Catterall JR, Calverley PM, MacNee W, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59:1698-1703
- 180 White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59:384-391
- 181 Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:286-289
- 182 Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, et al. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54:773-777
- 183 Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984; 57:1011-1017
- 184 Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996; 109:387-394
- 185 McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117:48S-53S
- 186 Fleetham JA. Is chronic obstructive pulmonary disease related to sleep apnea-hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:3-4

- 187 Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:7-14
- 188 Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:835-839
- 189 Bradley TD, Rutherford R, Lue F, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:920-924
- 190 Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:82-86
- 191 Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:345-349
- 192 Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96:729-737
- 193 Leech JA, Onal E, Baer P, et al. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92:807-813
- 194 Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, et al. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:451-457

- 195 Aubert-Tulkens G, Willems B, Veriter C, et al. Increase in ventilatory response to CO₂ following tracheostomy in obstructive sleep apnea. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16:587-593
- 196 Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:144-147
- 197 Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med* 1974; 57:402-420
- 198 Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, et al. The Total Work Of Breathing In Normal And Obese Men. *J Clin Invest* 1964; 43:728-739
- 199 Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15:377-382
- 200 Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6:651-661
- 201 Resta O, Foschino Barbaro MP, Brindicci C, et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath* 2002; 6:11-18
- 202 Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, et al. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:525-533
- 203 Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136

- 204 Kostikas K, Gaga M, Papatheodorou G, et al. Leukotriene B4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma. *Chest* 2005; 127:1553-1559
- 205 Guilleminault C. Sleep apnea syndromes: impact of sleep and sleep states. *Sleep* 1980; 3:227-234
- 206 Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994; 105:151-154
- 207 Ford ES, Mannino DM, Redd SC, et al. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004; 24:740-744
- 208 Koskenvuo M, Kaprio J, Heikkila K, et al. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:643
- 209 Hu FB, Willett WC, Manson JE, et al. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:308-313
- 210 Hu FB, Willett WC, Colditz GA, et al. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 1999; 150:806-816
- 211 Teculescu DB, Hannhart B, Benamghar L, et al. Witnessed breathing pauses during sleep: a study in middle-aged French males. *Respir Med* 2005; 99:1268-1274

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟΗΛΙΚΙΑ.....

ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ.....ΤΗΛ.....

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.....

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ..... ΑΣΦΑΛΕΙΑ.....

ΒΑΡΟΣ (kgr).....ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΒΑΡΟΥΣ (kgr).....

ΥΨΟΣ (m).....ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΛΑΙΜΟΥ(cm).....

BMI (Kgr/m²).....

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ.....ΣΦΥΞΕΙΣ.....SatO₂.....

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

1. Ιστορικό Αγγειακών Νόσων (Υπέρταση.....ΑΕΕ.....Στεφ. Νόσος.....Έμφραγμα.....Αρρυθμία.....Καρδιακή ανεπάρκεια.....)
2. Ιστορικό Σακχ. Διαβήτη.....
3. Ιστορικό Υποθυρεοειδισμού.....
4. Ιστορικό Έλκους.....Γαστρίτιδας.....ΓΟΠ.....
5. Ιστορικό Ηπατοπάθειας (Λιπώδες ήπαρ....Κίρρωση.....)
6. Ιστορικό Πνευμονοπάθειας (Φυματίωση.....Πνευμονία.....Ca Πνεύμονος.....Άσθμα.....ΧΑΠ.....)
7. Ιστορικό Αλλεργίας (Αλλεργική Ρινίτιδα.....Κνίδωση.....Έκζεμα....)
8. Ιστορικό Ιγμορίτιδας

9. Ιστορικό Ψυχιατρικής Νόσου (Κατάθλιψη.....Σχιζοφρένεια.....)
10. Ιστορικό Χειρουργικών Επεμβάσεων (Αδενοειδεις Εκβλαστήσεις.....Αμυγδαλές.....Άλλο.....)
11. Λοιπές παθήσεις

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών.....Άσθματος.....ΧΑΠ.....
- Φυματίωση.....Ca ΠνεύμονοςΆλλο.....

ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

A. Αναπνευστικό Σύστημα

1.
2.
3.
4.
5.

B. Λοιπά Συστήματα

1.
2.
3.
4.
5.
6.

ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ

Έναρξη καπνίσματος.....Διακοπή καπνίσματος.....

Αριθμός τσιγάρων ημερησίως.....PYS.....

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Αναφέρατε αν παρουσιάζετε κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τους τελευταίους 12 μήνες.

	Καθόλου	Τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας	Σχεδόν κάθε μέρα της εβδομάδας	Κάποιες μέρες το μήνα	Μόνο κατά τη διάρκεια λοίμωξης
Βήχας					
Συριγμός					
Απόχρεμψη					
Δύσπνοια					
Αιμόπτυση					

- **Αν εμφανίζετε απόχρεμψη, αυτό συμβαίνει κυρίως κατά τις πρωινές ώρες;**

ΝΑΙ..... ΟΧΙ

- **Αν εμφανίζετε δύσπνοια αυτή εμφανίζεται κατά την προσπάθεια ή και στην ηρεμία;**

A. Δύσπνοια στην προσπάθεια

B. Δύσπνοια στην ηρεμία

- Χρονικό διάστημα σε έτη που πάσχετε από τα παραπάνω συμπτώματα.....έτη

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

1. Ακρόαση Πνευμόνων.....
.....
.....
2. Άλλα ευρήματα από την κλινική εξέταση
.....
.....
3. Ακτινογραφία θώρακος ή CT scan.....
.....
.....

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

1. Εμφανίσατε ποτέ κατά το παρελθόν συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας;

α. ναι β. όχι

Έτη με αλλεργική ρινίτιδα

2. Υπήρχε συσχέτιση με ορισμένη εποχή του χρόνου;

α. όλο το χρόνο β. χειμώνας γ. άνοιξη δ. καλοκαίρι ε. φθινόπωρο

3. Πόσο συχνά εμφανίζετε παροξυσμούς δύσπνοιας;

α. 1-2 φορές το χρόνο β. κάποιες μέρες το μήνα γ. κάποιες μέρες την εβδομάδα δ. καθημερινά

4. Πότε εμφανίζεται η δύσπνοια συχνότερα;

α. μετά την πρωινή έγερση β. κατά την νυχτερινή κατάκλιση γ. κατά την διάρκεια του ύπνου (αφύπνιση)

5. Αν εμφανίζετε δύσπνοια μετά την πρωινή έγερση, πόσος χρόνος εκτιμάτε ότι χρειάζεται μέχρι να υποχωρήσει.....

6. Πόσο άσχημα είναι το πρωί τα συμπτώματά σας ;

α. ελαφρά συμπτώματα β. μέτρια συμπτώματα γ. πολύ σοβαρά συμπτώματα

7. Αν ο ύπνος σας διακόπτεται από παροξυσμούς δύσπνοιας πόσο συχνά συμβαίνει αυτό κατά τη διάρκεια της νύχτας;

α. 1- 2 φορές β. 3-4 φορές γ. 5-7 φορές δ. ο ύπνος είναι αδύνατος (ορθόπνοια)

8. Έχετε κατά τη διάρκεια της δύσπνοιας συρρίτουσα αναπνοή;

α. ναι β. όχι

9. Πόσες μέρες κατά την προηγούμενη εβδομάδα είχατε συρρίτουσα αναπνοή;

α. καθόλου β. κάποιες μέρες (1-3) γ. κάθε μέρα (4-7)

10. Υπάρχει συνοδός ταχυκαρδία (>120 σφύξεις /min);

α. ναι β. όχι

11. Συνοδεύονται οι κρίσεις δύσπνοιας από βήχα;

α. ναι β. όχι

12. Αν ναι, τι χαρακτήρα έχει ο βήχας;

α. ξηρός β. παραγωγικός με πτύελα

13. Οι παροξυσμοί δύσπνοιας υποχωρούν:

α. αυτόματα β. μόνο μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού γ. δεν υποχωρούν
ακόμα και μετά την χορήγηση βρογχοδιασταλτικού

**14. Πόσες εισπνοές από το φάρμακο χρειάζεστε για άμεση ανακούφιση από
τα συμπτώματα;**

α. 1-2 εισπνοές β. 3- 4 εισπνοές γ. 5-8 εισπνοές δ. > 9 εισπνοές

15. Υπάρχει περιορισμός στην εκτέλεση των καθημερινών καθηκόντων;

α. κανένας περιορισμός(1A) β. μικρού βαθμού περιορισμός (1B) γ. μεγάλου
βαθμού περιορισμός (2A ,2B) δ. καθήλωση στο κρεβάτι (3,4)

**16. Είναι οι κρίσεις δύσπνοιας συχνότερες όταν συνυπάρχει λοίμωξη του
αναπνευστικού;**

α. ναι β. όχι

**17. Αν έχετε κρίσεις δύσπνοιας λιγότερο από δυο φορές το χρόνο υπάρχει
συσχέτιση με ορισμένη εποχή του χρόνου;**

α. ναι β. όχι

18. Αν ναι, με ποια εποχή;

α. άνοιξη β. καλοκαίρι γ. φθινόπωρο δ. χειμώνα

19. Σε ποια ηλικία εμφανίστηκαν τα παραπάνω συμπτώματα

.....

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ ΠΡΟ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΣ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΟΥ

ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΤΙΜΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
FEV1	
FVC	
FEV1/FVC	
PEF	
MEF	

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΟΥ

ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΤΙΜΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
FEV1	
FVC	
FEV1/FVC	
PEF	
MEF	

Πόσο πιθανό είναι να αποκοιμηθείτε στις παρακάτω καταστάσεις; Ακόμη και αν δεν έτυχε να βρεθείτε σε κάποια από τις καταστάσεις αυτές (πρόσφατα) προσπαθήστε να σκεφτείτε τις πιθανότητες να αποκοιμηθείτε εάν βρισκόσαστε στην κατάσταση αυτή.

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS)					
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΝΑ ΜΕ ΠΑΡΕΙ Ο ΥΠΝΟΣ				ΒΑΘΜΟΙ
	<u>ΚΑΜΙΑ</u> 0	<u>ΜΙΚΡΗ</u> 1	<u>ΜΕΤΡΙΑ</u> 2	<u>ΜΕΓΑΛΗ</u> 3	
Διαβάζοντας καθισμένος					
Παρακολουθώντας T.V.					
Καθισμένος σε δημόσιο χώρο χωρίς να κάνω τίποτε (π.χ. στο θέατρο ή σε μία ομιλία)					
Επιβάτης αυτοκινήτου για διαδρομή 1 ώρας χωρίς στάση					
Ξαπλωμένος το απόγευμα για ξεκούραση					
Καθισμένος συζητώντας με κάποιον					
Καθισμένος μετά από γεύμα χωρίς αλκοόλ					
Σε αυτοκίνητο όταν σταματά για λίγα λεπτά λόγω κυκλοφορίας					
ΣΥΝΟΛΟ					

Φυσιολογικές τιμές : (5.9 ± 2.2)

Berlin Questionnaire

Κατηγορία 1

1. Ροχαλίζετε;

α. ναι β. όχι

2. Πόσο δυνατό είναι το ροχαλητό;

α. όσο η αναπνοή β. όσο η ομιλία γ. δυνατότερο από ομιλία δ. πολύ δυνατό

3. Πόσο συχνά ροχαλίζετε;

α. σχεδόν καθημερινά β. 3-4 φορές/εβδ γ. 1-2 φορές /εβδ γ 1-2 φορές/μήνα δ ποτέ
ή σχεδόν ποτέ

4. Το ροχαλητό σας ενοχλεί άλλους ανθρώπους;

α. ναι β. όχι

5. Πόσο συχνά διακόπτεται η αναπνοή σας κατά τον ύπνο;

α. σχεδόν καθημερινά β. 3-4 φορές/εβδ γ. 1-2 φορές /εβδ γ 1-2 φορές/μήνα δ ποτέ
ή σχεδόν ποτέ

Κατηγορία 2

1. Πόσο συχνά νιώθετε ότι δεν σας ξεκουράζει ο ύπνος;

α. σχεδόν καθημερινά β. 3-4 φορές/εβδ γ. 1-2 φορές /εβδ γ 1-2 φορές/μήνα δ ποτέ
ή σχεδόν ποτέ

2. Πόσο συχνά νιώθετε κουρασμένος κατά τη διάρκεια της αφύπνισης;

α. σχεδόν καθημερινά β. 3-4 φορές/εβδ γ. 1-2 φορές /εβδ γ 1-2 φορές/μήνα δ ποτέ
ή σχεδόν ποτέ

3. Έχετε αποκοιμηθεί ποτέ ενώ οδηγείτε;

α. ναι β. όχι

4. Πόσο συχνά σας συμβαίνει να έχετε αποκοιμηθεί ενώ οδηγείτε;

α. σχεδόν καθημερινά β. 3-4 φορές/εβδ γ. 1-2 φορές /εβδ δ 1-2 φορές/μήνα ε ποτέ
ή σχεδόν ποτέ

Κατηγορία 3

1. Έχετε υπέρταση;

α. ναι β. όχι

2. Δείκτης μάζας σώματος (BMI) >30 kg/m²

α. ναι β. όχι

3. Έχετε παρατηρήσει κάποια μεταβολή στο βάρος σας το τελευταίο διάστημα;

α. αυξήθηκε β. ελαττώθηκε γ. καμία μεταβολή

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Καραχάλιου Φωτεινή του Αλκιβιάδη

Ημερομηνία Γέννησης: 5 Ιανουαρίου 1976

Τόπος Γέννησης: Αθήνα

Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμη

Διεύθυνση Κατοικίας: Τρωάδων 4, Νέα Δημητριάδα, Βόλος

Τηλ. Επικοινωνίας: 2421054672, 6978945935

e-mail: fkarahaliou@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ιούνιος 1993: **Απόφοιτος 2^ο Γενικού Λυκείου Βόλου με βαθμό "Άριστα"**

Ιούλιος 2002: **Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) με βαθμό "Λίαν καλώς"**

- Ξένες Γλώσσες

Δεκέμβριος 1988: **Απόκτηση του τίτλου First Certificate in English**

Φεβρουάριος 1990: **Απόκτηση του τίτλου Michigan Proficiency in English**

- Η/Υ

Μάιος 2004 **Πρόγραμμα εκπαίδευσης Η/Υ με θέμα "Βασικές έννοιες πληροφορικής" σε ιδιωτική σχολή**

Δεκέμβριος 2005: **Συμμετοχή σε πρόγραμμα επιμόρφωσης του Π.Γ.Ν. Λάρισας με θέμα "Χρήση Η/Υ"**

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

7/2/2003-6/5/2003: Τρίμηνη άσκηση για την υπηρεσία υπαίθρου στη Χειρουργική κλινική, στη Β΄ Παθολογική κλινική και στη Στεφανιαία Μονάδα του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου

7/5/2003-20/8/2003 (υποχρεώτική παραίτηση για δήλωση ειδικότητας Γενικής Ιατρικής): Υπηρεσία υπαίθρου ως Αγροτικός Ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Γλώσσας –Κέντρο Υγείας Σκοπέλου

1/10/2003-31/12/2004: Συνεργάτης ιατρός στο πρόγραμμα πρωτοβάθμιας περίθαλψης του ΔΟΥΚΑΠ του Δήμου Αγριάς Μαγνησίας

8/10/2003-10/1/2005: Ιατρός ιδιωτικής Νευρολογικής/ Ψυχιατρικής κλινικής στο Βόλο

7/2/2005-εως σήμερα: Ειδικευόμενη Ιατρός Γενικής Ιατρικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες, Θεσσαλονίκη, 12-14 Οκτωβρίου 2000

Ημέρες Πνευμονολογίας 2005 της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λίμνη Πλαστήρα, 2-4 Σεπτεμβρίου 2005

1st World Congress of Thoracic Imaging and Diagnosis in Chest Disease, 7-10 Μαΐου 2005, Φλωρεντία

19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Αθήνα, 4-8 Μαΐου 2006

9^ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα, 6-8 Οκτωβρίου 2006

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο **"Πρ ᾠληψη και Ἐγκαιρη διάγνωση της ΧΑΠ"** στις Ημέρες Πνευμονολογίας 2004 της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Τρίκαλα, 24-26 Σεπτεμβρίου 2004

Ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο **"Ιδιαίτερ ᾠτητες σε νευρολογική κλινική με ανοϊκούς ασθενείς τελικού σταδίου"**, 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας-Γηριατρικής, Αθήνα, 22-24 Ιανουαρίου 2004

Αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο **"Quality of life for patients in the final stages of dementia"**, 2nd World Congress Quality in clinical practice, Χαλκιδική, 3-6 Ιουνίου 2004

Συμμετοχή σε συμπόσιο με θέμα **"Άνοια και κατάγματα ισχίου- Κριτήρια χειρουργικής αντιμετώπισης"**, στο 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, 28-30 Ιανουαρίου 2005

Ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο **"Επίπτωση υπνηλίας και ροχαλητού στον πληθυσμό - Συσχέτιση με καρδιαγγειακές παθήσεις"** στις Ημέρες Πνευμονολογίας 2006 της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006

Ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο **"Επίπτωση υπνηλίας και ροχαλητού στον πληθυσμό - Συσχέτιση με αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις"** στο 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Ηράκλειο Κρήτης, 2-5 Οκτωβρίου 2006

Ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο **"Τα συμπτώματα του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας είναι συχνά σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αλλά όχι άσθμα"** στο 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Ηράκλειο Κρήτης, 11-15 Απριλίου 2007

Ελεύθερη ανακοίνωση με τίτλο **"Διερεύνηση των επειγόντων περιστατικών στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Λάρισας. Ποσοστά ατόμων με αναφερμένα στερητικά συμπτώματα από ναρκωτικές ουσίες"** στο 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Ηράκλειο Κρήτης 11-15/4/2007

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

Λειτουργία Ιατρείων Διακοπής Καπνίσματος, Λάρισα, 10-12 Ιουνίου 2005

Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης",
Αθήνα, 5-9 Φεβρουάριου 2007

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ

Εκπαιδευτικό Μάθημα στους ειδικευόμενους Καρδιολογικής κλινικής με τίτλο
"Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας και καρδιαγγειακές επιπλοκές", 7-2-2006,
Αίθουσα σεμιναρίων Καρδιολογικής κλινικής ΠΓΝΛ

Εκπαιδευτικό Μάθημα στους ειδικευόμενους Γενικής Ιατρικής Θεσσαλίας με τίτλο
"Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο, διάγνωση και θεραπεία", 20-3-2006, Αίθουσα
σεμιναρίων Πνευμονολογικής κλινικής ΠΓΝΛ

Εκπαιδευτικό Μάθημα στους ειδικευόμενους Πνευμονολογικής κλινικής με τίτλο
**"Επίπτωση υπνηλίας και ροχαλητού και συσχέτιση με το αναπνευστικό και
καρδιαγγειακό σύστημα"**, 12-2-2007, Αίθουσα σεμιναρίων Πνευμονολογικής
κλινικής ΠΓΝΛ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Φωτεινή Καραχάλιου, Χαίδω Παστάκα, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης,
"ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ
ΑΠΝΟΙΩΝ", PNEUMON Number 3, Vol 19, July- September 2006

Foteini Karachaliou, Konstantinos Kostikas, Chaido Pastaka, Vassilios Bagiatis,
and Konstantinos I. Gourgoulianis "PREVALENCE OF SLEEP-RELATED
SYMPTOMS IN A PRIMARY CARE POPULATION - THEIR RELATION TO
ASTHMA AND COPD", Primary Care Respiratory Journal 2007;16(4):222-228

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΑΑΥ: Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο

ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΑΗΙ: Δείκτης απνοιών υποπνοιών

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

ΓΟΠ: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

FRC: Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα

FEV₁: Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος σ'ένα δευτερόλεπτο

FVC: Δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα

PEF: Μέγιστη εκπνευστική ροή

ATS: American Thoracic Society

ASDA: American Sleep Disorders Association

CI: 95% Confidence Intervals, Διαστήματα αξιοπιστίας

ESS: Epworth Sleepiness Scale

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease

GINA: Global Initiative for Asthma

OR: Odds Ratio

nCPAP: nasal Continuous Positive Airways Pressure

SatO₂: Κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο