



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μελέτη των διαταραχών ύπνου σε ασθενείς με υπέρταση:
εφαρμογή της κλίμακας Epworth.**

Λάμπρου Σταματίνα
Ειδικευόμενη Γενικής Ιατρικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γουργουλιάνης Ι. Κωνσταντίνος, Καθηγητής Πνευμονολογίας ..Επιβλέπων
Καθηγητής
Γκαλιαγκούση Ευγενία, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας ΑΠΘ.. Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής
Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας.. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ



**Assessment of Sleep Disorders in Patients with
Hypertension: Applying the Epworth Scale**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1 Ο ΥΠΝΟΣ	8
1.1 Εισαγωγικά περί ύπνου	8
1.2 Αρχιτεκτονική του ύπνου	9
1.3 Ο κύκλος ύπνου-εγρήγορσης	12
1.4 Ύπνος και νευροορμόνες	13
2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ	15
2.1 Πρωτοπαθείς διαταραχές ύπνου	15
2.2 Διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με άλλη ψυχική διαταραχή.	18
2.3 Άλλες διαταραχές ύπνου	18
3 ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ	18
3.1 Ορισμός	18
3.2 Κλινική εικόνα – συμπτωματολογία	19
3.3 Διάγνωση	20
3.4 Παράγοντες κινδύνου	22
3.5 Θεραπεία	24
4 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	25
5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Σκοπός	36
Πληθυσμός της μελέτης και μέθοδος	36
Αποτελέσματα	38
Συζήτηση	48
Περιορισμοί	54
Συμπεράσματα	55
Βιβλιογραφία	56

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι να υπολογιστεί η πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου σε ασθενείς με υπέρταση με χρήση της κλίμακας Epworth. Επίσης, θα αναζητηθεί η πιθανή συσχέτιση με παράγοντες όπως το φύλο η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και οι συνοδές καρδιομεταβολικές παθήσεις (σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία).

Μέθοδος: Συνολικά συμμετείχαν 120 άτομα που επισκέφθηκαν το εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης του ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης κατά την χρονική περίοδο Φεβρουάριος-Μάιος 2017. Όλοι οι ασθενείς απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο που αποτελούνταν από δύο μέρη: το ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth μεταφρασμένο στα ελληνικά και ένα σύντομο ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, σύντομο ατομικό αναμνηστικό και ερωτήσεις για τα χαρακτηριστικά του ύπνου. Στο τέλος ο ιατρός που έπαιρνε τη συνέντευξη συμπλήρωνε την τιμή της αρτηριακής πίεσης που είχε ο κάθε ερωτώμενος στο τέλος της επίσκεψης και τον υπολογιζόμενο BMI.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμμετείχαν 70 άνδρες (58.3%) και 50 γυναίκες (41.7%) με μέσο όρο ηλικίας τα $62,22 \pm 0,83$ έτη. Από τους 120 ασθενείς, 36 (30%) είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου. Στην ομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ως προς το φύλο ($P=0.043$), την καπνιστική συνήθεια ($P=0.011$), το BMI ($P=0.000$) και τον αριθμό των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου ($P=0.000$). Συγκεκριμένα στην ομάδα αυτή σημειώθηκε υπεροχή του γυναικείου φύλου, των μη καπνιζόντων, των ατόμων με μεγαλύτερο BMI και όσων είχαν περισσότερες αφυπνίσεις. Δεν βρέθηκε σημαντική στατιστικά σχέση αναφορικά με την ηλικία και τις συνοδές νόσους (σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία).

Συμπεράσματα: Οι διαταραχές ύπνου στους υπερτασικούς ασθενείς σχετίζονται κυρίως με τον μεγαλύτερο BMI ενώ φαίνεται ότι συμμετέχουν και άλλοι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι καρδιομεταβολικοί παράγοντες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αποφρακτική υπνική άπνοια, αρτηριακή υπέρταση, κλίμακα Epworth, διαταραχές ύπνου, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to estimate the likelihood of sleep disorders in hypertensive patients applying the Epworth Sleepiness Scale. Moreover, it will be searched out if there is any correlation with factors such as sex, age, body mass index (BMI) and other comorbidities (diabetes mellitus, hyperlipidemia).

Method: In total, 120 individuals attended the Outpatient Hypertension Clinic of General Hospital of Thessaloniki during the period February- May 2017. All patients answered a questionnaire that consisted of two parts: the Epworth Sleepiness Scale translated into Greek and a short questionnaire which consisted of demographic and somatometric features, a brief medical history and some questions about the characteristics of sleep. In the end, the doctor supplemented the blood pressure measurement and the calculated BMI.

Results: 70 male (58,3%) and 50 female (41,7%) subjects (age $62,22 \pm 0,83$ years) participated in the study. 36 out of 120 patients (30%) were more likely to develop sleep disorders. There was a statistically significant relationship between the group of patients who experienced sleepiness during the day with sex ($P= 0.043$), smoking ($P= 0.011$), BMI ($P=0.000$) and the number of awakenings during the sleep ($P=0.000$). More specifically, in this group there was a superiority of the female gender, the no-smokers, those with higher BMI and those with more awakenings. No statistical significant relationship was found regarding age and comorbidities (diabetes mellitus, hyperlipidemia).

Conclusions: Sleep disorders are mainly associated with higher BMI in hypertensive patients and it seems to be involved with other modifiable and non-modifiable cardiometabolic factors.

KEY WORDS

Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, Epworth sleepiness scale, sleep disorders, cardiovascular risk factors

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαταραχές ύπνου αφορούν ένα σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού και επιφέρουν ποικίλες επιπτώσεις σε ψυχικό και οργανικό επίπεδο. Βάσει της αιτιολογίας τους διακρίνονται σε πρωτοπαθείς που περιλαμβάνουν τις δυσυπνίες και παραϋπνίες και αφορούν διαταραχές στην ποιότητα και ποσότητα του ύπνου, σε δευτεροπαθείς που αφορούν διαταραχές ύπνου που συνοδεύουν ψυχικές νόσους και τέλος σε αυτές που οφείλονται σε άλλα αίτια (φάρμακα ή σωματική κατάσταση/ πάθηση όπως επιληπτική κρίση, καρδιακή ανεπάρκεια κ.α).

Η πιο συχνή και καλύτερα μελετημένη διαταραχή ύπνου είναι η Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (OSA: Obstructive Sleep Apnea) η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή ολικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα τα επεισόδια άπνοιας. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι το δυνατό ροχαλητό, η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι νυχτερινές αφυπνίσεις και οι εναλλαγές της διάθεσης. Η διάγνωση της OSA γίνεται με τη μελέτη ύπνου κατά τη διάρκεια της οποίας καταγράφονται τα στάδια του ύπνου, οι αφυπνίσεις, τα επεισόδια αποκορεσμού καθώς και τα επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας. Ως άπνοια ορίζεται η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, ενώ υπόπνοια ορίζεται η μείωση της ροής του αέρα που ακολουθείται από αφύπνιση ή αποκορεσμό. Η διάγνωση της νόσου τίθεται όταν ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (AHI: Apnea Hypopnea Index) δηλαδή ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου είναι μεγαλύτερος από 5 με συνοδά συμπτώματα ή όταν ο δείκτης είναι μεγαλύτερος από 15 ανεξαρτήτως των συμπτωμάτων.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαταραχών ύπνου θεωρούνται η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, το ανδρικό φύλο και οι ανατομικές ιδιαιτερότητες του κρανίου και της προσωπικής χώρας. Η θεραπευτική προσέγγιση της OSA βασίζεται κυρίως στην εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP: Continuous Positive Airway Pressure) καθώς και στην απώλεια βάρους.

Έχει υπολογιστεί ότι το 30-40% των υπερτασικών ασθενών έχουν OSA. Βιβλιογραφικά σημειώνεται πλήθος αναφορών για τη σχέση μεταξύ των διαταραχών ύπνου και της υπέρτασης. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στη σχέση αυτή δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι αλλά φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η ενεργοποίηση του συμπαθητικού, ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης και οι μηχανισμοί οξειδωτικού στρες που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την αλλαγή της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας, την αύξηση του μεταφορτίου και τελικά την διαστολική δυσλειτουργία.

Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία διαπιστώνεται ότι έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες σύνδεσης της σχέσης αυτής μεταξύ των δύο διαταραχών με τροποποιήσιμους και μη καρδιομεταβολικούς παράγοντες καθώς και με παθήσεις που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να μελετηθεί η πιθανότητα παρουσίας διαταραχών ύπνου σε υπερτασικούς ασθενείς και να αναζητηθεί πιθανή συσχέτιση με δυνητικούς παράγοντες κινδύνου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ο ΥΠΝΟΣ

1.1 Εισαγωγικά στοιχεία περί ύπνου

Βάσει ενός απλού ορισμού, ο ύπνος είναι η αναστρέψιμη κατάσταση αντιληπτικής αποδέσμευσης από το περιβάλλον και μη απόκρισης στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα που συνοδεύεται από απουσία συνείδησης [1].

Οι άνθρωποι ξοδεύουν περίπου το ένα τρίτο της ζωής τους στον ύπνο αλλά η λειτουργία αυτής της συμπεριφοράς δεν έχει γίνει ακόμα καλά κατανοητή.

Παρ' όλα αυτά, μελέτες στέρησης ύπνου καταδεικνύουν ότι ο ύπνος είναι προαπαιτούμενο για όλες τις γνωστικές, κινητικές και φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού[2].


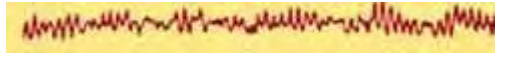
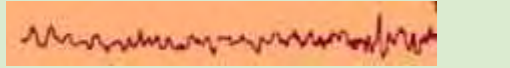

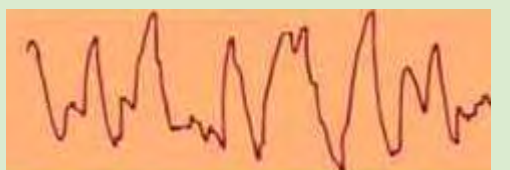
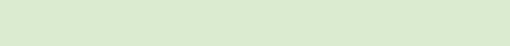

Ο ύπνος, ως βιολογική διαδικασία, είναι αναγκαίος για τη ζωή.

Ο ρόλος του στην εγκεφαλική, ενδοκρινική, καρδιαγγειακή καθώς και την ενδοκρινική λειτουργία του οργανισμού, όπως επίσης και στη ρύθμιση του μεταβολισμού είναι πλέον επαρκώς τεκμηριωμένος [3].

Παραδοσιακά, ο φυσιολογικός ύπνος διακρίνεται σε δύο φάσεις: τη φάση των γρήγορων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movement, REM) και τη φάση χωρίς γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις (NREM) η οποία με τη σειρά της διακρίνεται σε τέσσερα στάδια (Στάδια 1-4).

Το στάδιο 1 σχετίζεται με τον ρηχό ύπνο, στον οποίο φυσιολογικά καταγράφονται χαμηλού ύψους και αυξημένης συχνότητας φλοιώδη κύματα. Τα στάδια βαθύτερου ύπνου (Στάδια 3 και 4) αναφέρονται από κοινού ως δραστηριότητα ύπνου βραδέων κυμάτων (Slow Wave Sleep, SWS). Αυτά τα στάδια θεωρείται πως είναι τα περισσότερα «εποικοδομητικά» στάδια ύπνου και τυπικά, λαμβάνουν χώρα στο πρώτο τρίτο της νύχτας (Πίνακας 1) [4].

Προϊούσης της νύχτας, κυριαρχεί η φάση REM, με αποτέλεσμα οι περίοδοι βαθέως ύπνου να ελαττώνονται και η αφύπνιση να είναι ευκολότερη.

Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές στα διάφορα στάδια του ύπνου.		
Αφύπνιση	Χαμηλή τάση, τυχαία, πολύ γρήγορα Συχνότητα 12-30Hz	
Υπνηλία	Κύματα άλφα. Τυχαία και γρήγορα. Συχνότητα 7,5-12Hz	
Στάδιο 1 NREM ύπνου	Κύματα θήτα. Ελαφρά επιβράδυνση. Συχνότητα 4-7,5 Hz	
Στάδιο 2 NREM ύπνου	Περαιτέρω επιβράδυνση. Αρχίζει ο πραγματικός ύπνος. Τριφασικά συμπλέγματα κ.	
Στάδιο 3 NREM ύπνου	Κύματα δ. Υψηλού εύρους, βαθέα κύματα συχνότητας 0,5-4Hz	
Στάδιο 4 NREM ύπνου	Τουλάχιστον κατά 50% κύματα δ.	
REM ύπνος	Πριονωτά κύματα παρόμοια με αυτά της υπνηλίας.	

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές διαταραχές στα διάφορα στάδια του ύπνου.

1.2 Αρχιτεκτονική του ύπνου

Το υγιές άτομο χρειάζεται 15 με 20 λεπτά για να κοιμηθεί. Αυτός είναι και ο λανθάνων χρόνος ύπνου. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 45 λεπτών, το άτομο περνά από τα στάδια 1 και 2 στα στάδια 3 και 4.

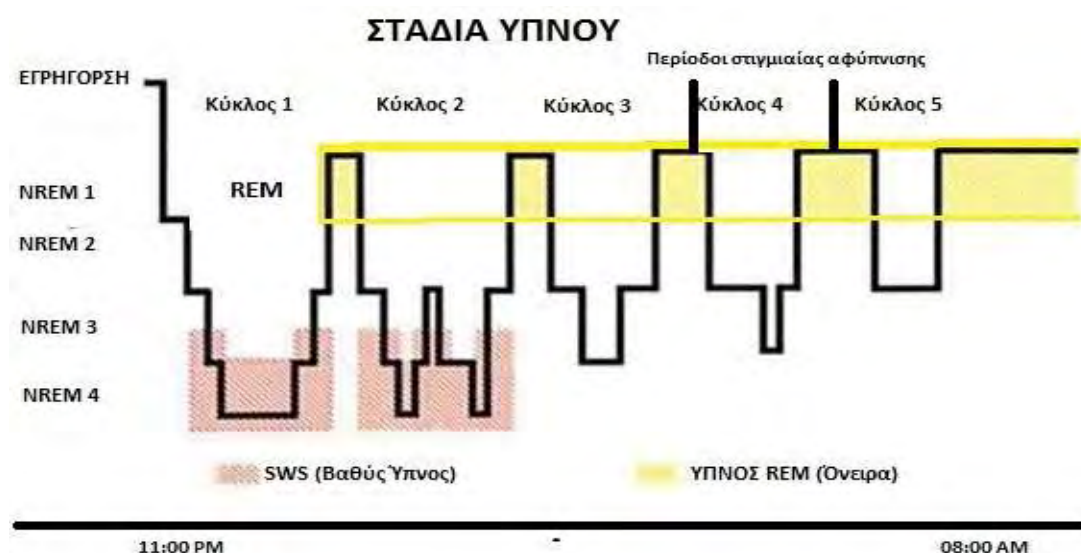
Από τη στιγμή που ο ενήλικας άνθρωπος αρχίζει να κοιμάται, η δραστηριότητα του φλοιού μειώνεται, στο εγκεφαλογράφημα καταγράφονται βραδέα κύματα, υποφλοιώδους προέλευσης και ο μυϊκός τόνος εκπίπτει.

Περίπου 45 λεπτά από την έναρξη του σταδίου 4 αρχίζει η πρώτη περίοδος REM. Σε αυτό το στάδιο αν και καταγράφεται έντονη φλοιώδης δραστηριότητα, ο μυϊκός τόνος είναι σχεδόν μηδενικός, εξαιρουμένων των οφθαλμοκινητικών μυών. Επίσης, παρατηρείται έντονη δραστηριότητα του αυτονόμου νευρικού συστήματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εφίδρωση, τρόμο, στύση στους άνδρες και διόγκωση της κλειτορίδας στις γυναίκες .

Μετά ο ύπνος επανέρχεται στην πρότερη φάση, αυτή των βραδέων κυμάτων.

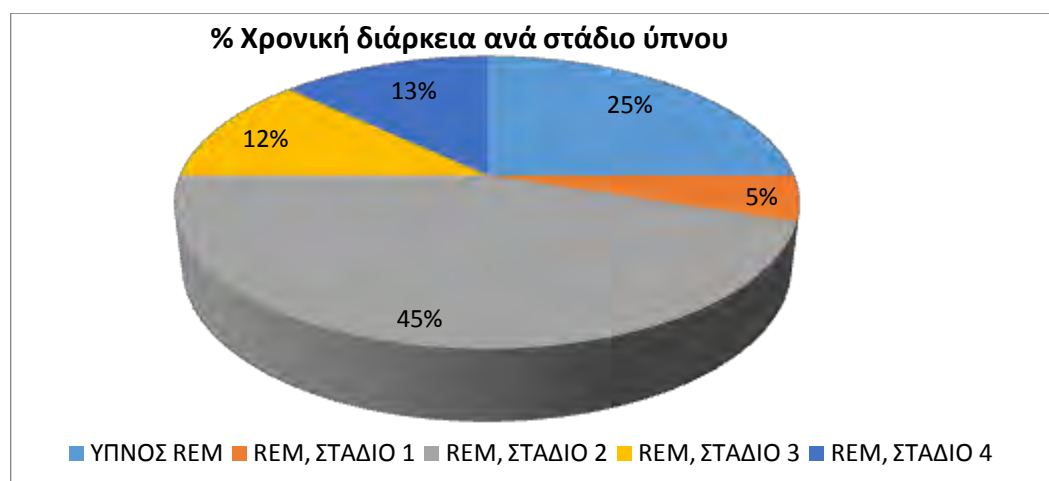
Καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας, το άτομο διέρχεται κυκλικά μέσα από τα τέσσερα στάδια, που ακολουθούνται από τον ύπνο REM. Καθώς προχωρά η νύχτα, κάθε περίοδος REM μεγαλώνει σε χρονική διάρκεια, υπερτερώντας των σταδίων 3 και 4 (Εικόνα 1). Επομένως, αργότερα μέσα στη νύχτα και προσεγγίζοντας την αφύπνιση, το άτομο κοιμάται πιο ελαφρά και βλέπει όνειρα (κυρίως ύπνος REM).

Τα διάφορα στάδια του ύπνου ποικίλουν ως προς τη χρονική τους διάρκεια αλλά και ως προς το ποσοστό που καταλαμβάνουν επί ενός επεισοδίου ύπνου. (Εικόνα 2) [5].



Εικόνα 1: Τα κλασικά στάδια του Ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας. Καθώς εξελίσσεται η νύχτα το στάδιο SWS συρρικνώνεται και ο ύπνος REM υπερτερεί, οδηγώντας σε ευκολότερη αφύπνιση.

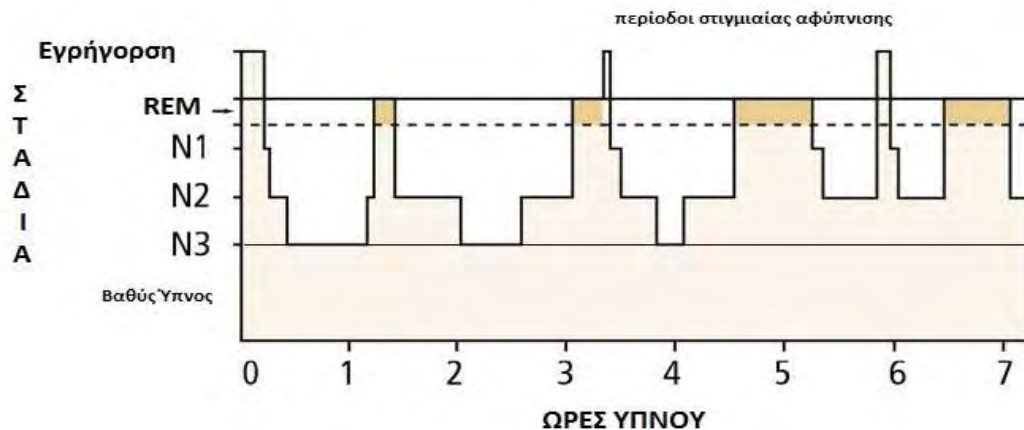
Μία νεότερη ταξινόμηση προτάθηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine) και περιλαμβάνει μόνο 3 στάδια NREM ύπνου : Τον «ελαφρύτερο» ύπνο (στάδια N1 και N2) και τον βαθύτερο ύπνο ή δραστηριότητα ύπνου βραδέων κυμάτων (Slow Wave Sleep, SWS) ή στάδιο N3 [6].



Εικόνα 2: % ποσοστά των σταδίων του ύπνου σε έναν φυσιολογικό ενήλικα.

Τροποποιημένο από KaplanandSadock's, Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχιατρικής, 2007

Αρχιτεκτονική του Ύπνου, βάσει των νεότερων σταδίων N1, N2, N3 της NREM φάσης



Εικόνα 3: Νεότερη ταξινόμηση, βάσει της American Academy of Sleep Medicine.

1.3 Ο κύκλος Ύπνου – Εγρήγορσης

Το μοντέλο δύο διεργασιών περιγράφει τον κύκλο ύπνου – εγρήγορσης μέσω της αλληλεπίδρασης της διεργασίας προαγωγής του ύπνου (διαδικασία S, Process S) και της διατήρησης του συστήματος εγρήγορσης (διαδικασία C, Process C).

Η διεργασία S είναι μία ομοιοστατική διεργασία που εξαρτάται άμεσα από τη διάρκεια της προηγούμενης εγρήγορσης και την ποιότητα του ύπνου. Εκφράζει το «χρέος» ύπνου ή διαφορετικά την επιθυμία για ύπνο, που αυξάνεται σταδιακά από τη στιγμή της αφύπνισης ενώ μειώνεται με την έλευση του ύπνου.

Όσο περισσότερο μένει κάποιος σε κατάσταση εγρήγορσης, τόσο αυξάνεται το «χρέος» ύπνου. Κατά συνέπεια, όταν η S πλησιάζει το ανώτερο όριό της επέρχεται ο ύπνος. Αντιθέτως, όταν η S πλησιάσει το κατώτερο όριό της τότε πυροδοτείται η αφύπνιση [7].

Όμως ακόμα και αν το «χρέος» ύπνου είναι αρκετά υψηλό, αυτό δεν συνεπάγεται πως ο οργανισμός θα περιπέσει με ευκολία σε ύπνο.

Υπάρχει μία άλλη διαδικασία η οποία ρυθμίζει την τάση προς ύπνο και σχετίζεται με τον κερκάρδιο ρυθμό (διαδικασία C, Process C), ακολουθώντας έναν ημερήσιο βηματοδότη που εδράζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα και εξαρτάται από τον κύκλο φωτός-σκότους.

Το κινκάρδιο ρολόι ρυθμίζεται κάθε πρωί με τη μεταφορά φωτός από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού στον υπερχιασματικό πυρήνα και με τη σειρά του συγχρονίζει μία πληθώρα φυσιολογικών διαδικασιών (π.χ. έκκριση κορτιζόλης, μελατονίνης, θερμορύθμιση) που παίζουν ρόλο στην έλευση του ύπνου.

Επομένως, ο κύκλος φωτός-σκότους βοηθά στο συγχρονισμό του κινκάρδιου ρολογιού με τον ομοιοστατικό μηχανισμό, έτσι ώστε οι συνθήκες χαμηλού «χρέους» ύπνου να αντιστοιχούν σε κινκάρδιες διαδικασίες που προάγουν την εγρήγορση (Εικόνα 4) [8,9].



Εικόνα 4: Το μοντέλο ύπνου - εγρήγορσης. Η διαδικασία S περιγράφει τον ομοιοστατικό μηχανισμό, ο οποίος περιγράφει το "χρέος" ύπνου. Η διαδικασία C περιγράφει τον κινκάρδιο ρυθμό. Όταν η απόσταση μεταξύ S και C μεγιστοποιείται, η ροπή προς τον ύπνο μεγιστοποιείται και αυτή.

1.4 Ύπνος και Νευροορμόνες

Η μελατονίνη (5-μεθοξυ-N-ακετυλ-τριπταμίνη) είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από την επίφυση του εγκεφάλου. Η σεροτονίνη αποτελεί πρόδρομό της. Παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ύπνου και του κιρκάδιου ρυθμού. Η σύνθεσή της εξαρτάται από την έκθεση στο φως μέσω σημάτων που αποστέλλονται στον υπερχιασματικό πυρήνα. Στον άνθρωπο το φως αναστέλλει τη μελατονίνη κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αντίθετα, η σύνθεσή της αυξάνει τις νυχτερινές ώρες. Η νυχτερινή μέγιστη αύξηση των επιπέδων μελατονίνης σχετίζεται αναλογικά με τα επίπεδα μέγιστης κόπωσης, ελάχιστης εγρήγορσης, ελάχιστης φυσικής και διανοητικής κατάστασης και ελάχιστης θερμοκρασίας σώματος [10].

Η αυξητική ορμόνη είναι μία άλλη ορμόνη που σχετίζεται ισχυρά με τον ύπνο. Απελευθερώνεται με παλμικό τρόπο, με τη μεγαλύτερη αύξηση να συμβαίνει στον πρώτο κύκλο του ύπνου και μάλιστα στον ύπνο βραδέων κυμάτων. Οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι μόνο μικρή εξάρτηση υπάρχει μεταξύ της παραγωγής αυξητικής ορμόνης και του κιρκάδιου ρυθμού [11].

Σε πειραματικά μοντέλα, η έγχυση εκλυτικής ορμόνης της αυξητικής ορμόνης (ή σωματοεκλυτίνη, GHRH) προκαλούν μείωση της διάρκειας τόσο του REM όσο και του σταδίου 4 NREM ύπνου, ιδίως στις γυναίκες [12].

Η θυρεοτροπίνη, η ορμόνη που είναι υπεύθυνη για την έκλυση των θυροειδικών ορμονών, βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της ημέρας και φτάνει τη μέγιστη συγκέντρωσή της στην αρχή του ύπνου. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, η συγκέντρωσή της σταδιακά μειώνεται. Ο ρυθμός έκκρισης της ακολουθεί τον κιρκάδιο ρυθμό. Η μερική στέρηση ύπνου δε φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα της θυρεοτροπίνης και των θυροειδικών ορμονών [13].

Η εξωγενής χορήγηση εκλυτικής ορμόνης της θυρεοτροπίνης σε υγιείς άνδρες δε φάνηκε να έχει σημαντική επίπτωση στους άνδρες πλην μίας ελάχιστης μείωσης στην ολική διάρκεια του ύπνου [14].

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος με πρωταρχικό ερέθισμα τη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα. Υπάρχουν, όμως, ενδείξεις ότι ο κιρκάδιος ρυθμός ενέχεται και αυτός στη ρύθμισή της. Τα επίπεδα ινσουλίνης αυξάνουν νωρίς το πρωί και φτάνουν το μέγιστο επίπεδο νωρίς το

απόγευμα. Κατά τη διάρκεια της νύχτας μειώνονται. Πρόσφατα αποδείχτηκε πως η μελατονίνη έχει ανασταλτική επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης μέσω δέσμευσης σε ειδικούς υποδοχείς των β παγκρεατικών κυττάρων [15]. Η στέρηση ύπνου έχει συσχετιστεί με μειωμένη παγκρεατική ανταπόκριση στη γλυκόζη οδηγώντας σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη [16].

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό και ρυθμίζει την όρεξη ελαττώνοντάς την. Η έκκριση λεπτίνης φαίνεται ότι σχετίζεται με τον κερκάδιο ρυθμό. Η μέγιστη συγκέντρωση λεπτίνης εμφανίζεται μεταξύ 22:00 και 03:00, ενώ η ελάχιστη μεταξύ 08:00 και 17:40. Σε περίπτωση στέρησης ύπνου, συνεχίζει να παρατηρείται έκκριση λεπτίνης που ακολουθεί έναν κερκάδιο ρυθμό αλλά σε μειωμένα επίπεδα [17].

Η αλλαγή στα επίπεδα της προλακτίνης κατευθύνεται ουσιαστικά από τον ίδιο τον ύπνο. Τα επίπεδά της γρήγορα αυξάνουν μετά την έναρξη του ύπνου για να φθάσουν τη μέγιστη συγκέντρωσή τους στη μέση του ύπνου, ανεξάρτητα από τον κερκάδιο συγχρονισμό, επιβεβαιώνοντας έτσι την ομοιοστατική επίδραση του ίδιου του ύπνου, ανεξάρτητα από την ώρα της ημέρας. Το ναδίρ συνήθως καταγράφεται το μεσημέρι. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει μία ασθενής κερκάδια ρύθμιση. Τα μέγιστα επίπεδα προλακτίνης επιτυγχάνονται όταν το ομοιοστατικό σύστημα και ο κερκάδιος ρυθμός συγχρονίζονται [18].

2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

Στα κλασικά συγγράμματα, οι διαταραχές ύπνου ταξινομούνται με βάση κλινικά και διαγνωστικά κριτήρια και την εικαζόμενη αιτιολογία τους. Οι τρεις κυριότερες κατηγορίες είναι:

A) Πρωτοπαθείς διαταραχές ύπνου

B) Διαταραχές ύπνου σχετιζόμενες με ψυχική διαταραχή

Γ) Άλλες διαταραχές ύπνου (προκαλούμενες από μία σωματική κατάσταση ή από λήψη ουσιών)

2.1 Οι πρωτοπαθείς διαταραχές ύπνου

Οφείλονται σε παθολογικό μηχανισμό ύπνου – εγρήγορσης και διακρίνονται σε δυσυπνίες και παραϋπνίες.

- Οι **δυσυπνίες** χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην ποιότητα, την ποσότητα ή το χρόνο του ύπνου. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι ακόλουθες :
 - ✓ Η **πρωτοπαθής αϋπνία** διαγιγνώσκεται όταν το κύριο ενόχλημα είναι η δυσκολία στην έλευση ή τη διατήρηση του ύπνου ή ο μη αναζωογονητικός ύπνος για διάστημα ενός μηνός.
 - ✓ Η **πρωτοπαθής υπερυπνία** διαγιγνώσκεται όταν δεν υπάρχει άλλο αίτιο υπνηλίας (υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας) για διάστημα άνω του μηνός ή η διάρκεια του ύπνου είναι υπερβολική. Συνήθως ξεκινά από την παιδική ηλικία.
 - ✓ Η **ναρκοληψία** συνίσταται στα παρακάτω χαρακτηριστικά: (α) υπέρμετρη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, (β) καταπληξία, δηλαδή σύντομα επεισόδια μυϊκής αδυναμίας ή παράλυσης χωρίς απώλεια συνείδησης (γ) συχνά πυροδοτείται από γέλιο, θυμό, αθλητική δραστηριότητα, διέγερση ή υπερθυμία, φόβο, ντροπή, συνουσία (δ) σε ορισμένους ασθενείς αναπτύσσεται επιπέδωση του συναισθήματος ή απουσία ανταποκρισιμότητας στην προσπάθεια ελέγχου των συναισθημάτων. Η καθ' ύπνο παράλυση είναι μία προσωρινή, μερική η πλήρης παράλυση κατά τη μετάβαση από τον ύπνο στην εγρήγορση. Ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του αλλά είναι ανίκανος να ανοίξει τα μάτια του ή να μετακινηθεί. Συνήθως, παρατηρείται κατά την αφύπνιση, προκαλώντας φόβο και άγχος. Οι υπναγωγικές και υπνοπομπικές ψευδαισθήσεις είναι ζωντανές ακουστικές ή οπτικές ψευδαισθήσεις ή παραισθήσεις κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο και αντίστροφα. Οι περίοδοι REM κατά την έναρξη του ύπνου (Sleep Onset REM Periods – SOREMPs) είναι η έλευση ύπνου REM εντός των 15 πρώτων λεπτών από την έναρξη του ύπνου.
 - ✓ Η **διαταραχή του ύπνου σχετιζόμενη με την αναπνοή** χαρακτηρίζεται από τη διάσπαση της συνέχειας του ύπνου που οφείλεται σε διαταραχή της αναπνοής και οδηγεί σε υπέρμετρη υπνηλία, αϋπνία ή υπερυπνία.
 - Η άπνοια μπορεί να είναι αποφρακτικής, κεντρικής ή μικτής αιτιολογίας.
 - Ο κεντρικός κυψελιδικός υποαερισμός είναι ελλειμματικός αερισμός που εμφανίζεται ή επιδεινώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του ύπνου χωρίς να υπάρχουν σοβαρά επεισόδια άπνοιας.

- ✓ Οι **διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού του ύπνου** περιλαμβάνουν μία μεγάλη ποικιλία καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από δυσαρμονία μεταξύ των επιθυμητών και πραγματικών περιόδων ύπνου.
- ✓ **Άλλες δυσυπνίες** που περιλαμβάνουν:
 - το νυκτερινό μυόκλωνο: Πρόκειται για στερεότυπες περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων κάθε 20 με 60 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου (τουλάχιστον πέντε κινήσεις των κάτω άκρων την ώρα) χωρίς να ανευρίσκεται επιληπτική δραστηριότητα.
 - το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών: Αισθητικά βιώματα στα κάτω άκρα κατά την ηρεμία που προκαλούν δυσφορία. Μπορεί να παρεμβληθεί στην επέλευση ύπνου και το άτομο αισθάνεται ανακούφιση με την κίνηση των άκρων.
 - το σύνδρομο που συνδέεται με την εμμηνορρυσία: Έντονη διαλείπουσα υπερυπνία κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την εμμηνορρυσία.
 - τη μέθη ύπνου: Ανικανότητα πλήρους εγρήγορσης για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την αφύπνιση. Παρατηρείται σε άτομα με μεγάλη στέρση ύπνου ή άπνοια ύπνου.
 - την αϋπνία από μεγάλο υψόμετρο
 - το σύνδρομο Kleine-Levine ή σύνδρομο της Ωραίας Κοιμωμένης : Είναι μία περιοδική διαταραχή επεισοδιακής υπερυπνίας. Τα άτομα εμφανίζουν επεισόδια υπερυπνίας και αλλαγές στη διάθεση και τη γνωσιακή δομή. Οι πάσχοντες μπορεί να κοιμούνται υπερβολικά επί εβδομάδες και να ξυπνούν μόνο για να τραφούν. Σχετίζεται με εκρήξεις υπερσεξουαλικότητας, ακραίας επιθετικότητας και περιστασιακών ψευδαισθήσεων. Μετά τα επεισόδια ακολουθεί αϋπνία.
- Οι **παραϋπνίες** χαρακτηρίζονται από ασυνήθιστα ή ανεπιθύμητα φαινόμενα κατά τη διάρκεια του ύπνου ή σχετικά με τον ουδό αφύπνισης.
 - ✓ **Διαταραχή με εφιάλτες.** Έντονα όνειρα κατά τη διάρκεια του REM ύπνου στα οποία κάποιος ξυπνά τρομαγμένος.
 - ✓ **Διαταραχή ενύπνιου τρόμου.** Ξαφνική αφύπνιση ,συνήθως σε καθιστή θέση, με έντονο άγχος. Παρατηρείται υπερδιέγερση του αυτόνομου, κινήσεις, ταχυκαρδία, κραυγές, εφίδρωση. Ο ασθενής δε θυμάται το επεισόδιο το επόμενο πρωί.

- ✓ **Διαταραχή υπονοβασίας.** Σύνθετη δραστηριότητα με σύντομα επεισόδια έγερσης από την κλίνη και βάδισης, χωρίς συνείδηση. Ακολουθεί αμνησία για το επεισόδιο. Αρχίζει κατά το πρώτο 1/3 της νύχτας και απαντάται στη διάρκεια του βαθέως ύπνου.
- ✓ **Άλλες παραϋπνίες**
 - Τριγμός δοντιών. Κυρίως απαντάται στον ελαφρύ ύπνο, σε ποσοστό >5% του γενικού πληθυσμού.
 - Διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM. Πρόκειται για κατάσταση εκδραμάτισης των ονείρων. Χάνεται η φυσιολογική κατάργηση του μυϊκού τόνου και εμφανίζονται σύνθετες, συχνά βίαιες κινήσεις.
 - Ομιλία κατά τον ύπνο. Απαντάται σε όλα τα στάδια του ύπνου και ορισμένες φορές συνοδεύει την υπονοβασία και τους ενύπνιους τρόμους.
 - Ρυθμική κινητική διαταραχή. Ρυθμική ταλάντωση της κεφαλής ή του κορμού, μόλις πριν ή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συνήθως, περιορίζεται στην παιδική ηλικία.
 - Παράλυση ύπνου μη σχετιζόμενη με ναρκοληψία. Μεμονωμένα συμπτώματα και διακοπή του επεισοδίου όταν το άτομο έρχεται σε επαφή με θόρυβο ή με κάποιο απτικό ερέθισμα.

2.2 Διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με άλλη ψυχική διαταραχή.

Ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη, διαταραχή πανικού, σχιζοφρένεια, διαταραχή προσωπικότητας, αποσυνδεδετικές διαταραχές και σωματόμορφες διαταραχές έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν διαταραχές στον ύπνο. Επίσης, το πένθος αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών στον ύπνο.

2.3 Άλλες διαταραχές ύπνου.

- ✓ Διαταραχές ύπνου που οφείλονται σε γενική σωματική κατάσταση. Τέτοιες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να είναι οι επιληπτικές κρίσεις, οι κεφαλαλγίες και η ημικρανία, το άσθμα, η καρδιακή ανεπάρκεια, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η αιμόλυση που σχετίζεται με τον ύπνο (παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία) και επώδυνες καταστάσεις όπως η αρθρίτιδα.

- ✓ Φάρμακα/ουσίες που σχετίζονται με διαταραχές ύπνου. Διεγερτικά ή κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπναγωγά, σκευάσματα θυρεοειδικών ορμονών, αντισπασμωδικά, αντικαταθλιπτικά, αλκοόλ είναι βασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης διαταραχών ύπνου [19,20].

3. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

3.1 Ορισμός

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA: Obstructive Sleep Apnea) είναι μία συχνή διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή ολικής απόφραξης της ανώτερης αεροφόρου οδού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η επακόλουθη μείωση της ροής του αέρα οδηγεί σε διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων με αποτέλεσμα την υποξαιμία, υπερκαπνία και αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που οδηγούν σε διακοπές του ύπνου.

Ο κλινικός ορισμός της νόσου περιλαμβάνει την παρουσία υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, το δυνατό ροχαλητό, τις άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου σύμφωνα με τις μαρτυρίες της συντρόφου του ασθενούς καθώς και τις αφυπνίσεις λόγω δυσχέρειας αναπνοής ή αισθήματος πνιγμού.

3.2 Κλινική εικόνα – συμπτωματολογία

Τα κυριότερα συμπτώματα που παρατηρούνται στους ασθενείς με OSA είναι τα ακόλουθα:

- ✓ το δυνατό ροχαλητό
- ✓ η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας
- ✓ τα επεισόδια διακοπής της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου τα οποία συνήθως παρατηρούνται από τον/την σύντροφο της/του ασθενούς
- ✓ οι αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας με αίσθημα δύσπνοιας ή πνιγμού
- ✓ οι διαταραχές του ύπνου: η αϋπνία , ο ανήσυχος ύπνος
- ✓ η ξηρότητα στόματος και φάρυγγα κατά την πρωινή αφύπνιση
- ✓ οι πρωινές κεφαλαλγίες
- ✓ η μειωμένη συγκέντρωση και η έλλειψη προσοχής κατά την διάρκεια της ημέρας

- ✓ οι εναλλαγές διάθεσης όπως κατάθλιψη , άγχος , ευερεθιστότητα [21]

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά την κλινική εξέταση των ασθενών κατά την οποία αναζητούνται χαρακτηριστικά σημεία όπως είναι η παρουσία παχυσαρκίας και τα σημεία στένωσης του ανώτερου αεραγωγού που θα μπορούσαν δυνητικά να οδηγήσουν σε εμφάνιση OSA ή σε επιπτώσεις της OSA. Κλινικά χαρακτηριστικά που μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία OSA είναι τα ακόλουθα:

- η μεγάλη περιφέρεια του λαιμού (στους άνδρες > 17 ίντσες, στις γυναίκες >16 ίντσες)
- ο μεγάλος δείκτης μάζας σώματος (BMI>30 kg/m²)
- η ατελής ανάπτυξη της άνω γνάθου
- η πλευρική στένωση της περιαμυγδαλικής περιοχής
- η μακρογλωσσία
- η παρουσία υπερτροφικών αμυγδαλών
- η ευμεγέθης σταφυλή
- η υψηλή τοξωτή/στενή σκληρή υπερώα
- οι ανατομικές ανωμαλίες της ρινός (ρινικοί πολύποδες)

3.3 Διάγνωση

Η μελέτη ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας (PSG: Polysomnography) είναι η βασική διαγνωστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας.

Κατά τη μελέτη, τοποθετούνται στον εξεταζόμενο καλώδια μέσω των οποίων γίνεται η καταγραφή των ζωτικών λειτουργιών καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας.

Συλλέγονται πληροφορίες για τη λειτουργία του εγκεφάλου, της καρδιάς ,των μυών, της αναπνοής και των οφθαλμών μέσω της ταυτόχρονης διενέργειας ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, ηλεκτρομυογραφήματος, οφθαλμογραφίας και οξυμετρίας. Επίσης, ελέγχονται οι αναπνευστικές κινήσεις, δηλαδή οι κινήσεις του θώρακα και της κοιλίας και η ροή του αέρα. Έτσι καταγράφονται τα στάδια του ύπνου, οι αφυπνίσεις, τα επεισόδια αποκορεσμού, οι ενδεχόμενες αρρυθμίες που σημειώνονται κατά τις νυχτερινές ώρες και τα επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας.

Άπνοια ορίζεται η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, ενώ υπόπνοια ορίζεται η μείωση της ροής του αέρα που ακολουθείται από αφύπνιση ή αποκορεσμό.

Συνήθως, η υπόπνοια αναφέρεται στη μείωση κατά 25-50% της στοματορινικής ροής του αέρα.

Η σοβαρότητα της υπνικής άπνοιας εκτιμάται από τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI: Apnea Hypopnea Index) ο οποίος ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας που σημειώνονται ανά ώρα ύπνου.

Η διάγνωση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας τίθεται όταν ο ασθενής παρουσιάζει δείκτη AHI μεγαλύτερο από 5 με συνοδά σχετικά συμπτώματα (με κυριότερο την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας) ή δείκτη AHI μεγαλύτερο ίσο του 15 ανεξάρτητα της ύπαρξης ή μη συμπτωματολογίας.

Ο δείκτης AHI χρησιμοποιείται για τη διάκριση των διαταραχών ύπνου με βάση τη σοβαρότητα των εκδηλώσεών τους.

Ο πίνακας που ακολουθεί περιγράφει αυτή τη σχέση:

Βαθμός σοβαρότητας διαταραχής ύπνου	Δείκτης AHI
Καμία διαταραχή	$AHI \leq 5$
Ήπια διαταραχή	$5 < AHI \leq 15$
Μέτρια διαταραχή	$15 < AHI \leq 30$
Σοβαρή διαταραχή	$AHI \geq 30$

Πίνακας 2: Ο βαθμός σοβαρότητας διαταραχών ύπνου βάσει του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας.

Σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) πρέπει να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που παρουσιάζουν νυχτερινά συμπτώματα αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.

Ως ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι παχύσαρκοι με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 35 kg/m^2 , οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνεχίζουν να παρουσιάζουν επεισόδια δύσπνοιας με τη μορφή ορθόπνοιας πάρα την αγωγή που λαμβάνουν, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης, στους ασθενείς υψηλού κινδύνου συγκαταλλέγονται οι υπερτασικοί ασθενείς που εμφανίζουν νυχτερινά συμπτώματα όπως είναι ο ανήσυχος ύπνος, το ροχαλητό και η νυχτερινή δύσπνοια καθώς και οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση δηλαδή αυτοί που παρουσιάζουν υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης παρά την αγωγή που λαμβάνουν. Ακόμη η PSG πρέπει να διενεργείται κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο σε περιπτώσεις χειρουργικής αποκατάστασης της ανώτερης αεροφόρου οδού σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια ή σε περιπτώσεις βαριϊατρικών επεμβάσεων.

Σχετικά με τους περιορισμούς της μεθόδου μπορούμε να αναφέρουμε ότι η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι μία χρονοβόρα και πιθανά αγχώδης διαδικασία για τον εξεταζόμενο καθώς επιβάλλει την παρουσία του στο ειδικό εργαστήριο για μία ολόκληρη νύχτα. Η μέθοδος απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στη διαχείριση της καταγραφής όλων των λειτουργιών και στη συλλογή των δεδομένων, διεξάγεται σε εξειδικευμένα κέντρα και ενδεχομένως είναι υψηλού κόστους [22].

3.4 Παράγοντες κινδύνου

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες στην κλινική διάγνωση και επιστημονική τεκμηρίωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (70-80%) παραμένει αδιάγνωστο. Αυτό εν μέρει οφείλεται στην άγνοια των ασθενών για τα σχετικά συμπτώματα που εμφανίζουν και συνήθως αναγνωρίζονται από την/τον σύντροφο του/της ασθενούς ή κάποιο μέλος της οικογένειας.

Εκτός από την έλλειψη ευαισθητοποίησης από την πλευρά των ασθενών σημειώνεται και η ανεπαρκής εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας ως προς την έγκαιρη διάγνωση της νόσου και πρώιμη εφαρμογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Έτσι προκύπτει ότι, η γνώση των παραγόντων κινδύνου για την αποφρακτική υπνική άπνοια είναι ζωτικής σημασίας για να κατευθύνει σωστά τη διαγνωστική σκέψη σε

άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι :

■ η ηλικία

Με την πρόοδο της ηλικίας αυξάνονται οι δυσκολίες που σχετίζονται με τον ύπνο με συχνότερες εκδηλώσεις την δυσκολία ως προς την έλευση του ύπνου, το μεγαλύτερο αριθμό αφυπνίσεων και μάλιστα μεγαλύτερης διάρκειας κατά τη διάρκεια της νύχτας καθώς και η σημαντική μείωση της συνολικής διάρκειας του ύπνου. Μελέτες αποκαλύπτουν ότι περισσότερο από το 50% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερη των 65 ετών έχουν κάποιας μορφής διαταραχή ύπνου. Ως πιθανοί υπεύθυνοι μηχανισμοί για τη μεγαλύτερη επίπτωση των διαταραχών ύπνου στις μεγαλύτερες ηλικίες θεωρούνται η αυξημένη εναπόθεση λίπους παραφαρυγγικά , η επιμήκυνση της μαλακής υπερώας και οι αλλαγές ως προς την αρχιτεκτονική των δομών του φάρυγγα.

■ η παχυσαρκία

Η παχυσαρκία και κυρίως η κεντρική , είναι συχνό κλινικό εύρημα στους ασθενείς με διαταραχές ύπνου. Πολλές μελέτες αναγνωρίζουν το σωματικό βάρος ως έναν από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για την αποφρακτική υπνική άπνοια. Συγκεκριμένα, στη μελέτη κοόρτης Wisconsin σημειώθηκε ότι η απόκτηση βάρους για μία περίοδο τεσσάρων ετών ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης OSA καθώς μία αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10% επέφερε αύξηση του δείκτη AHI κατά 32% και εξαπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης μέτριας έως σοβαρής υπνικής άπνοιας. Αντίστοιχα, στη μελέτη κοόρτης “Sleep Heart Health Study” στην οποία συσχετιζόνταν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές με την αποφρακτική υπνική άπνοια , ανευρέθη ότι μία αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10Kg σε διάρκεια πέντε ετών επέφερε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης OSA κατά 5,2 φορές για τους άνδρες και 2,5 φορές για τις γυναίκες. Ως πιθανότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με την αποφρακτική υπνική άπνοια θεωρούνται η αυξημένη εναπόθεση λίπους παραφαρυγγικά που μπορεί να προκαλέσει μείωση της διαμέτρου και αλλαγή στο σχήμα των ανώτερων αεραγωγών με αποτέλεσμα τη συρρίκνωση αυτών. Επίσης, η παχυσαρκία σχετίζεται με μείωση των πνευμονικών όγκων και κυρίως της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας με συνέπεια την περιορισμένη μετατόπιση της τραχείας , τη μείωση

του μεγέθους των ανώτερων αεραγωγών και την αύξηση της αντίστασης στη ροή του αέρα. Η λεπτίνη, μία ορμόνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα αναλόγως του ποσού των τριγλυκεριδίων και εμπλέκεται στο μηχανισμό της όρεξης προκαλώντας τη μείωσή της, φαίνεται πως έχει δράση στο κέντρο της αναπνοής και διεγείρει τον αερισμό, οπότε η έλλειψη αυτής οδηγεί σε υποαερισμό. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από κεντρική αντίσταση στη λεπτίνη και αμβλύνει την απάντηση στην υπερκαπνία οδηγώντας σε επιδείνωσή της με αποτέλεσμα τις άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου [23].

■ το φύλο

Έχει παρατηρηθεί ότι η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου εντοπίζεται στο ανδρικό φύλο. Ως πιθανότερη αιτία θεωρούνται οι διαφορές ως προς τις ανατομικές και λειτουργικές ιδιότητες του ανώτερου αεραγωγού μεταξύ των δύο φύλων. Η αποφρακτική υπνική άπνοια συνήθως υποδιαγιγνώσκεται στις γυναίκες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα δύο φύλα εμφανίζουν διαφορετικά «προφίλ» συμπτωμάτων με τις γυναίκες να μην αναφέρουν τα κλασικά συμπτώματα της νόσου όπως είναι το δυνατό ροχαλητό, ο συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου, η δύσπνοια και οι άπνοιες ενώ έχουν την τάση να αναφέρουν μη ειδικά συμπτώματα όπως η υπερβολική κούραση ή η έλλειψη ενέργειας κατά τη διάρκεια της ημέρας τα οποία αποπροσανατολίζουν τη διαγνωστική σκέψη. Η διαφορετική απάντηση του συντρόφου στα συμπτώματα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου ίσως συμβάλλει στη μη αναγνώριση της διαταραχής στις γυναίκες. Αντιθέτως, οι γυναίκες σύντροφοι των ασθενών με OSA έχουν χαμηλότερη ουδό αντίληψης των συμπτωμάτων. Μία άλλη πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση μεγαλύτερης επίπτωσης στους άνδρες είναι ότι δύσκολα τίθεται η υπόνοια της ύπαρξης της νόσου στις γυναίκες από την πλευρά των ιατρών λόγω ανεπαρκούς σχετικής εκπαίδευσης και ενημέρωσης. Χαρακτηριστικά είναι τα διαφορετικά ευρήματα της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες έχουν την τάση να έχουν μικρότερο δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου αλλά παρόμοιο δείκτη στον REM ύπνο. Επίσης, οι γυναίκες παρουσιάζουν επεισόδια διαταραχής της αναπνοής μικρότερης διάρκειας και λιγότερα επεισόδια αποκορεσμού συγκριτικά με τους άνδρες.

■ η ανατομία του κρανίου και της προσωπικής χώρας

Αρκετοί παράγοντες μπορούν να μεταβάλλουν τις μηχανικές ιδιότητες των ανώτερων αεραγωγών και να αυξήσουν την τάση τους να «καταρρέουν» κατά τη διάρκεια του ύπνου. Χαρακτηριστικά όπως η μικρογναθία, οι υπερτροφικές αμυγδαλές, η μακρογλωσσία σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και μεγαλακρίας ανήκουν στις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που συχνά εντοπίζονται στους ασθενείς με διαταραχές ύπνου. Μελέτες αποκαλύπτουν ότι σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με OSA η απόσταση μεταξύ του επιπέδου της κάτω γνάθου και του υοειδούς οστού είναι μεγαλύτερη όπως και το μήκος της μαλακής υπερώας. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά κάνουν στενότερα τα όρια του ανώτερου αεραγωγού με αποτέλεσμα τα επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου[24].

3.5 Θεραπεία

Η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την αποφρακτική υπνική άπνοια. Συνήθως, χρησιμοποιείται ρινική ή στοματορινική μάσκα η οποία λειτουργεί ως αέρινος νάρθηκας των ανώτερων αεραγωγών προκαλώντας την παθητική διάταση αυτών και ταυτόχρονα εμποδίζοντας την απόφραξή τους. Η πίεση με την οποία λειτουργεί η CPAP είναι η ελάχιστη δυνατή ώστε να εξασφαλίζει τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών και τη συνέχεια του ύπνου. Οι κυριότερες ενδείξεις για τη χρήση της CPAP, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, είναι: α) σε προηγηθείσα διαγνωστική μελέτη ύπνου β) σε OSA μέτριας και μεγάλης βαρύτητας αλλά και σε ήπιας μορφής αν υπάρχει έντονη συμπτωματολογία δηλαδή όταν ο δείκτης AHI είναι μεγαλύτερος ή ίσος του 15 ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας ή αν ο δείκτης AHI είναι μεγαλύτερος από 5 και συνυπάρχει υπνηλία. Οι επιπλοκές της μεθόδου συνήθως είναι ήπιες. Οι συνηθέστερες είναι: α) οι διαφυγές αέρα γύρω από τη μάσκα με αποτέλεσμα τον ερεθισμό των ματιών β) η ξηρότητα του φάρυγγα, η ρινική απόφραξη ή καταρροή ακόμη και η ρινορραγία ιδίως σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και γ) ο ερεθισμός του δέρματος στα σημεία εφαρμογής της μάσκας.

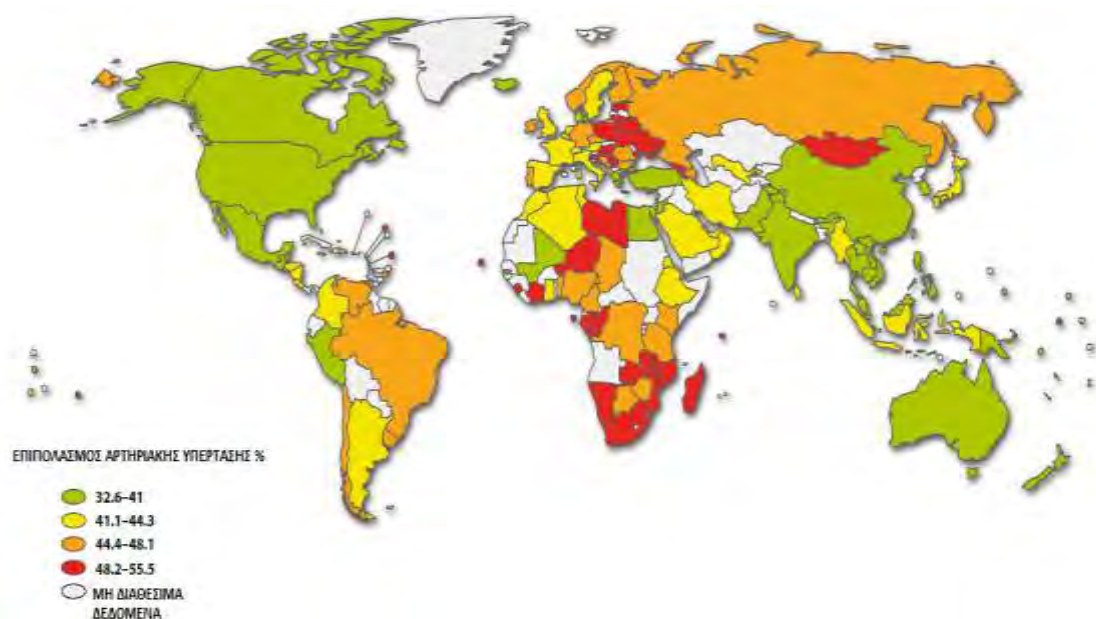
Στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχτεί τη μάσκα της CPAP ή επιμένει η συμπτωματολογία παρά την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης, επιλέγονται άλλες στρατηγικές αντιμετώπισης. Οι βασικότερες από αυτές είναι: α) η άσκηση και η απώλεια βάρους με στόχο $BMI \leq 25 \text{ Kg/m}^2$. Δεδομένου ότι η

παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, έχει βρεθεί ότι η μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% μπορεί να επιφέρει πτώση του δείκτη AHI κατά 26% β) η λεγόμενη θεραπεία θέσης, κατά την οποία επιλέγεται η πλάγια θέση ύπνου έναντι της ύπτιας διότι η δεύτερη συνδέεται με περισσότερα επεισόδια απνοιών γ) τα φάρμακα φαίνεται ότι δεν έχουν θέση στη θεραπεία της OSA. Βραχείας διάρκειας δράσης ρινικά αποσυμφορητικά δεν συστήνονται αλλά τοπικά κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν τον δείκτη AHI σε ασθενείς με ταυτόχρονη ρινίτιδα. Η συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου δεν συστήνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με OSA. Η χορήγηση οξυγόνου μόνη της μπορεί να μειώσει τη νυχτερινή υποξαιμία αλλά επίσης μπορεί να παρατείνει τα επεισόδια άπνοιας και ενδεχομένως να επιδεινώσει τη νυχτερινή υπερκαπνία σε ασθενείς με συνοδές παθήσεις του αναπνευστικού [25].

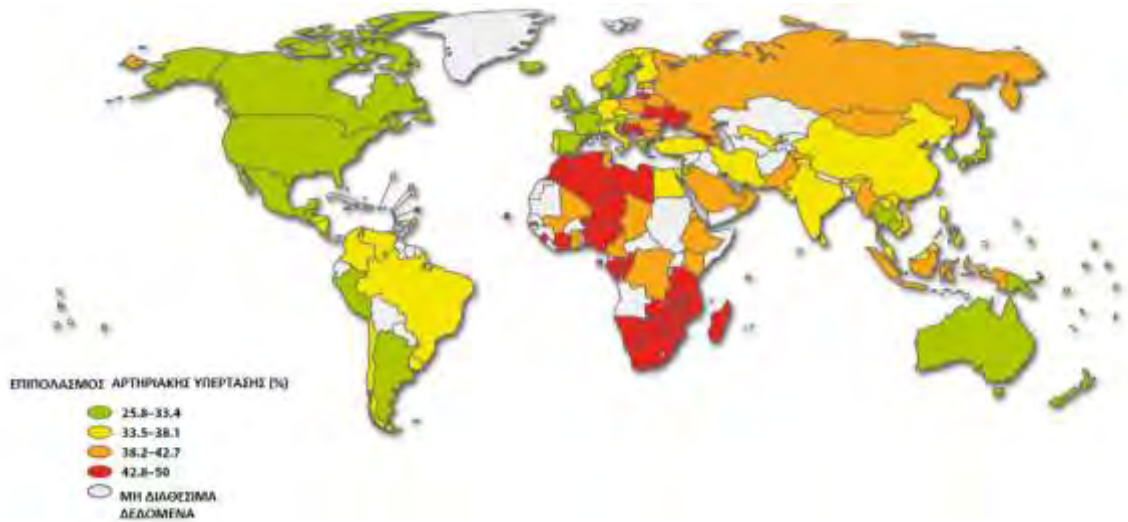
4. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αρτηριακή υπέρταση ορίζεται ως τιμή Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης >140mmHg ή/και Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης > 90mmHg.

Παγκοσμίως, η υπέρταση φαίνεται να προκαλεί 7,5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, ευθύνεται δηλαδή περίπου για το 12,8% των ετησίων θανάτων. Ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης σε ενήλικες >25 ετών είναι περί το 40% (2008), ο δε αριθμός των ασθενών με αρρυθμιστη υπέρταση αυξήθηκε από 600 εκατομμύρια το 1980 σε 1 δισεκατομμύριο το 2008 [26].

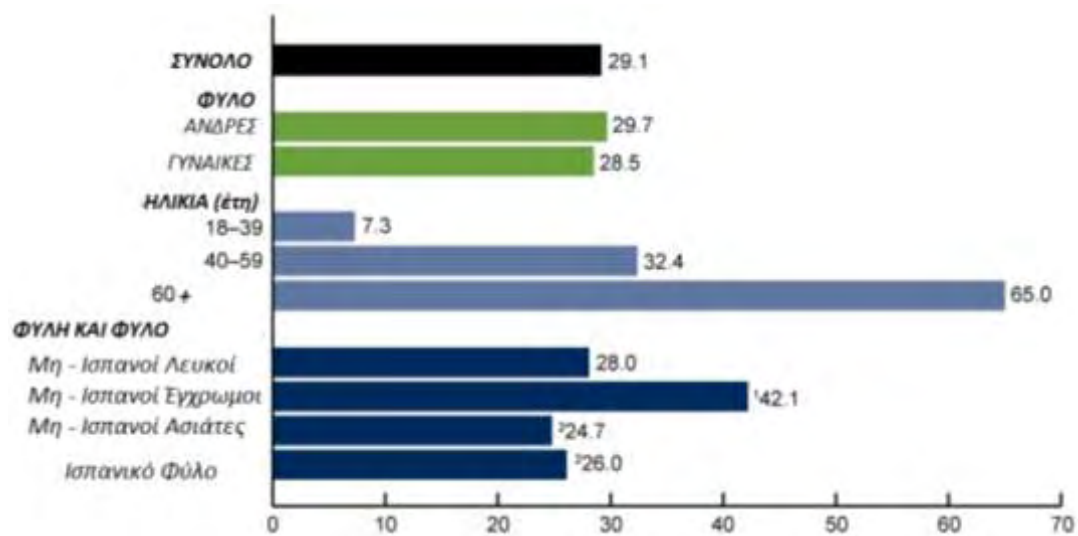


Εικόνα 2: Παγκόσμιος χάρτης ενδεικτικός του επιπολασμού της αρτηριακής υπέρτασης σε άρρενες >25 ετών (προσαρμογή ως προς την ηλικία), WHO 2011



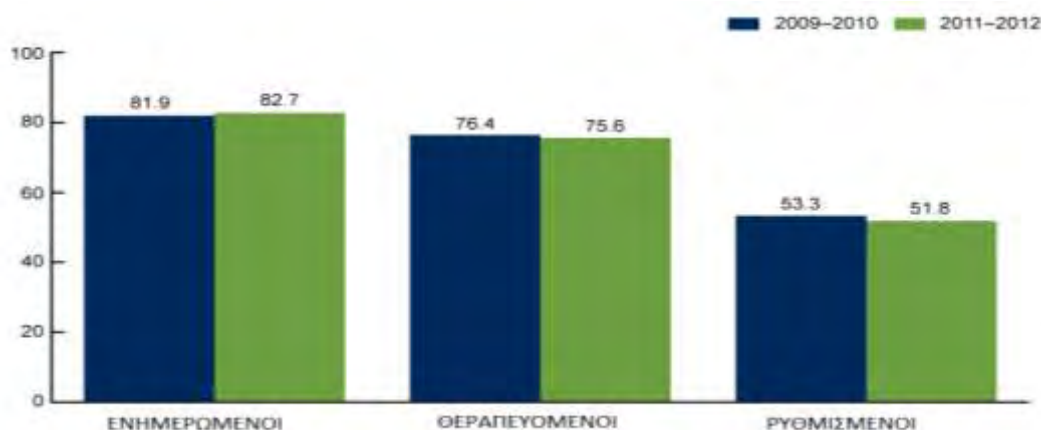
Εικόνα 3: Παγκόσμιος χάρτης ενδεικτικός του επιπολασμού της αρτηριακής υπέρτασης σε θήλεα > 25 ετών (προσαρμογή ως προς την ηλικία), WHO 2011

Με βάση τα στοιχεία της μελέτης NHANES για την περίοδο 2011-2012, περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες (71 εκατομμύρια άτομα) είναι υπέρτασικοί.



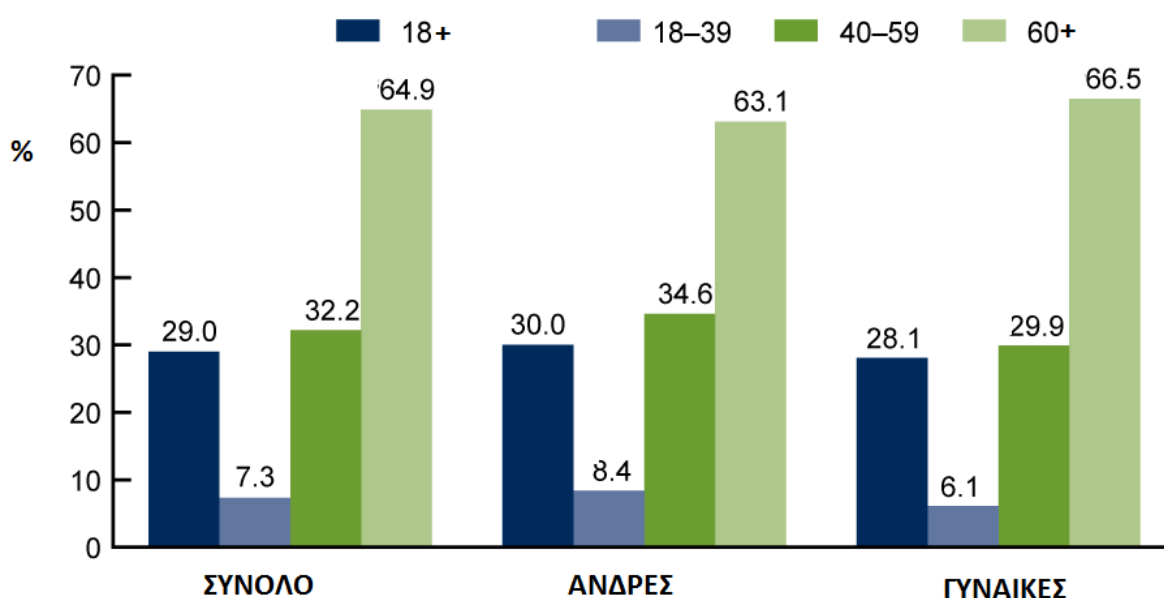
Εικόνα 4: Επιπολασμός αρτηριακής υπέρτασης σε ενήλικες > 18 ετών, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής 2011-2012.

Η υπέρταση δεν ελέγχεται σχεδόν στους μισούς από αυτούς ενώ υπολογίζεται πως το 36% των ασθενών με αρρυθμιστη υπέρταση δεν γνωρίζουν καν ότι πάσχουν από αυτή. Ακόμη και μεταξύ των ασθενών με διαγνωσμένη υπέρταση που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή, ο έλεγχος επιτυγχάνεται μόνο σε ποσοστό 60% [27].



Εικόνα 5: Ενημερωμένοι, θεραπευόμενοι και καλώς ρυθμισμένοι ενήλικες ασθενείς με υπέρταση (προσαρμογή ως προς την ηλικία).

Ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνεται με την ηλικία και είναι συχνότερη στην έγχρωμη από τη λευκή φυλή[28].



Εικόνα 6: Ο επιπολασμός της υπέρτασης μεταξύ των ενηλίκων κατά φύλο και ηλικία, ΗΠΑ 2011-2014

Η ιδιοπαθής υπέρταση αφορά το 95% των υπερτασικών ασθενών και είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Το ποσοστό αυτό αναμένεται να μειωθεί ενώ θα ανιχνεύονται σαφώς καθορισμένα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης που θα αφορούν αυτούς τους ασθενείς και έχουν σαφώς προσδιορισμένη παθοφυσιολογική συσχέτιση. Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται σε 10-15% των λευκών ενηλίκων και 20-30% των έγχρωμων ενηλίκων στις ΗΠΑ. Η έναρξη της νόσου εντοπίζεται συνήθως μεταξύ 25^{ου} και 50^{ου} έτους και σπανιότερα σε άτομα <20 ετών. Η πληρέστερη κατανόηση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που καθορίζουν την εμφάνιση αλλά και τη βαρύτητα της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνουν την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης – αγγιοτενσίνης – αλδοστερόνης, τη «χαλάρωση» της σχέσης πίεση – νατριούρηση και αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων νατρίου και ασβεστίου.

Παράγοντες περαιτέρω επιδείνωσης αποτελούν η παχυσαρκία, η άπνοια ύπνου, η αυξημένη πρόσληψη αλατιού, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η πολυκυτταραιμία, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και η χαμηλή πρόσληψη καλίου.

Το σύμπλεγμα μεταβολικών διαταραχών που ονομάζεται "Μεταβολικό Σύνδρομο " (παχυσαρκία στο άνω μέρος του σώματος, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερτριγλυκεριδαιμία) σχετίζεται και με την ανάπτυξη υπέρτασης και με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι ασθενείς εμφανίζουν επίσης χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και αυξημένες κατεχολαμίνες στο πλάσμα, όπως επίσης και υψηλούς δείκτες φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Περίπου το 5% των ασθενών έχουν δευτεροπαθή υπέρταση οφειλόμενη σε σαφώς αναγνωρίσιμα και συγκεκριμένα αίτια. Πρέπει να τίθεται υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης σε νεαρούς ασθενείς ή σε αυτούς που η πάθηση αναπτύσσεται μετά την ηλικία των 50 ετών αλλά αιφνίδια καθίστανται ανθεκτικοί στη θεραπεία ενώ προηγουμένως ήταν καλά ρυθμισμένοι. Υπέρταση ανθεκτική σε τρεις διαφορετικές φαρμακευτικές κατηγορίες είναι άλλη μία ένδειξη δευτεροπαθούς υπέρτασης αν και πολλαπλά φάρμακα συνήθως απαιτούνται για τον έλεγχο της υπέρτασης στα άτομα

με σακχαρώδη διαβήτη. Στα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης περιλαμβάνονται διάφορα γενετικά σύνδρομα, η χρόνια νεφρική νόσος, η νεφραγγειακή νόσος, ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, το σύνδρομο Cushing, το φαιοχρωμοκύτωμα, τα νοσήματα θυρεοειδούς και παραθυρεοειδών, η υπέρταση που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, τη χρήση οιστρογόνων και διαφόρων άλλων φαρμάκων [29].

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει αντίκτυπο τόσο στη δομή όσο και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι κύριες συνέπειες της συστηματικής υπέρτασης σχετίζονται με το φαινόμενο της θρόμβωσης παρά της αιμορραγίας, πιθανώς επειδή οι διαμητικές δυνάμεις που ασκούνται στον αγγειακό αυλό ακυρώνουν τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες του ενδοθηλίου και επάγουν μία προθρομβωτική κατάσταση [30].

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζεται με την υπέρταση διπλασιάζεται για κάθε 6 mmHg αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η επακόλουθη βλάβη των οργάνων-στόχων μεταβάλλεται σημαντικά μεταξύ των ατόμων με παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης, όπως αυτή καταγράφεται στο ιατρείο. Η περιπατητική καταγραφή και κατ' οίκον καταγραφή της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να υπερτερεί στην πρόβλεψη της βλάβης των οργάνων στόχων [31].

Οι παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης συνίστανται σε τρεις κύριους -άξονες:[29]

- *Φαρμακολογικές παρεμβάσεις.* Κύριες κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμάκων αποτελούν τα διουρητικά, οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, οι β- αναστολείς κλπ. Το ποιος ή ποιοι φαρμακευτικοί παράγοντες θα χρησιμοποιηθούν εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπέρτασης, τον επιθυμητό στόχο αλλά και το προφίλ του ασθενή (ηλικία, φυλή, συννοσηρότητες κλπ)
- *Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις.* Συνιστάται επίτευξη φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος, δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες και μειωμένη σε μαγειρικό άλας και αλκοόλ. Σε περίπτωση προϋπέρτασης ή ήπιας αρτηριακής υπέρτασης, η λήψη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων μπορεί να οδηγήσει σε τιμές εντός φυσιολογικών ορίων. (Πίνακας 2)

- Διόρθωση των τροποποιήσιμων παραγόντων δευτεροπαθούς υπέρτασης. Διάγνωση και αντιμετώπιση της υπνικής άπνοιας, του φαιοχρωμοκυττώματος, της στένωσης νεφρικής αρτηρίας κλπ θα οδηγήσει σε άρση του αιτίου και σε διόρθωση της αρτηριακής πίεσης.

Τροποποίηση	Σύσταση	Αναμενόμενη μείωση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης
Μείωση σωματικού βάρους	Δείκτης Μάζας Σώματος BMI: 18,5-24,9	5-20mmHg / 10kg μείωση σωματικού βάρους
Τροποποίηση διατροφικών συνηθειών	Άφθονα φρούτα, λαχανικά, μειωμένα σε λιπαρά γαλακτοκομικά, όχι κορεσμένα λιπαρά.	8-14mmHg
Περιορισμός διατροφικού άλατος	Μέχρι 2,4 γραμμ. νατρίου ή 6 γραμμ. χλωριούχου νατρίου	2-8mmHg
Φυσική δραστηριότητα	Τουλάχιστον 30 λεπτά/ ημέρα αερόβια άσκηση τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας	4-9mmHg
Τροποποίηση κατανάλωσης αλκοόλ	Περιορισμός κατανάλωσης το πολύ σε 2 ποτά/ημέρα (30ml αιθανόλης) στους άνδρες και 1 στις γυναίκες.	2-4mmHg

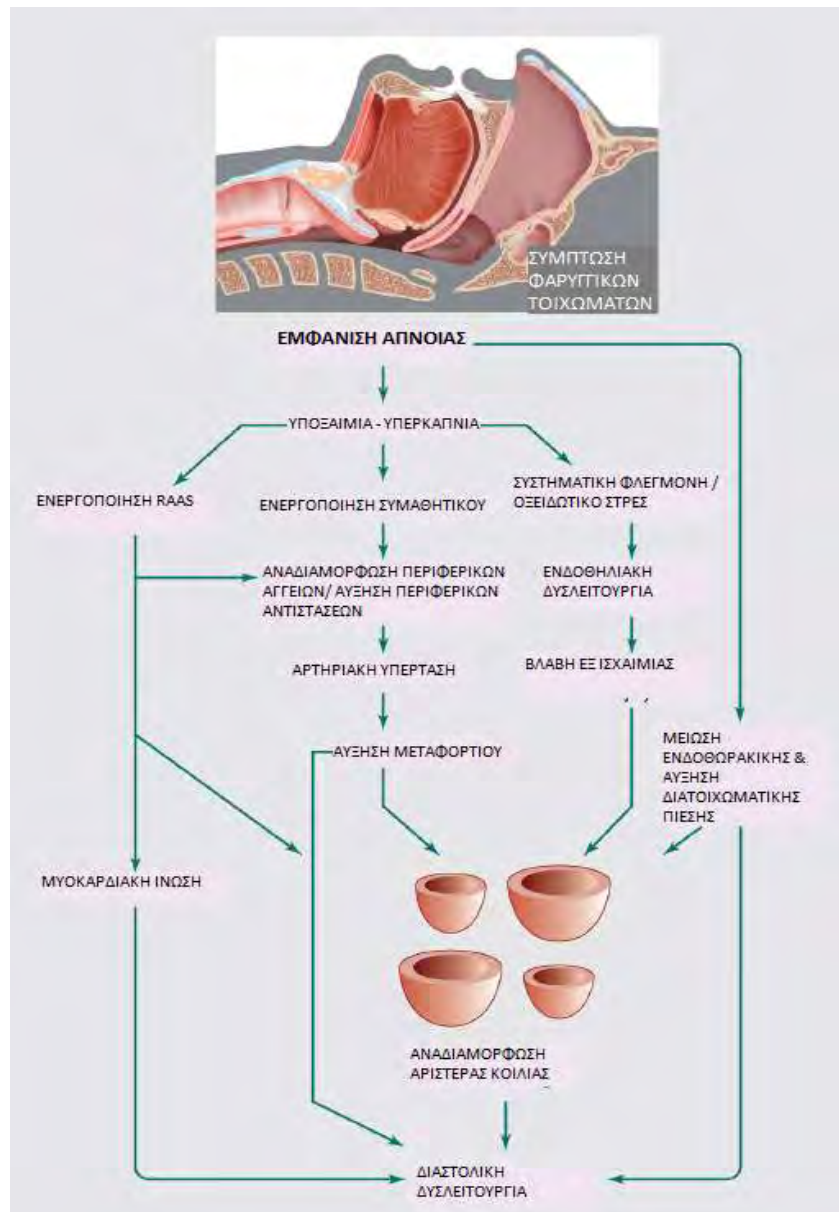
Πίνακας 3: Υγιεινοδιατροφικοί περιορισμοί και επίπτωση στην αρτηριακή πίεση

5. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

Όπως έχει ήδη λεχθεί, ο ύπνος αποτελείται από 4-5 κύκλους διάρκειας 90 λεπτών ο καθένας με μία κυκλική εναλλαγή μεταξύ NREM και REM ύπνου. Ο NREM ύπνος

επικρατεί κυρίως στην αρχή της νύχτας, ενώ ο REM επέρχεται προς το τέλος. Το καρδιαγγειακό σύστημα επηρεάζεται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου με διαφορετική αυτόνομη ρύθμιση στα διαφορετικά στάδια ύπνου. Η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συνεχώς μειώνεται με τη σταδιακή μετάβαση στον ύπνο NREM. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια του NREM κυριαρχεί η παρασυμπαθητική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Κατά τη διάρκεια της νύχτας δεν σημειώνονται σημαντικές αλλαγές στην καρδιακή παροχή και η πτώση της αρτηριακής πίεσης είναι αποτέλεσμα μίας συνολικής μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Όταν επέρχεται ο ύπνος REM η δράση του συμπαθητικού αυξάνει με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Από αυτή τη φυσιολογική λειτουργία προκύπτει ότι η ρύθμιση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης μπορεί να συσχετιστεί με τα χαρακτηριστικά του ύπνου. Άρα, διαταραχές του ύπνου ενδεχομένως εμπλέκονται στην παθογένεση της προϋπέρτασης και υπέρτασης [32,33].

Η παθοφυσιολογία της σχέσης μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Ο βασικότερος μηχανισμός αφορά τις αλλαγές στη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας και τελικά τη διαστολική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της OSA , και κυρίως την υπέρταση. Έχουν περιγραφεί δύο βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες : α) η αρνητική ενδοθωρακική πίεση και β) η διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων δηλαδή η υποξία και υπερκαπνία.(εικ) [34].



Εικόνα 7: Παθοφυσιολογικές μεταβολές στην αποφρακτική υπνική άπνοια. Τροποποιημένο από Bodez D et al. Consequences of obstructive sleep apnoea syndrome on left ventricular geometry and diastolic function. Archives of Cardiovascular Diseases. 2016, 109(8-9):494-503.

Κάθε επεισόδιο άπνοιας προκαλεί αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις οι οποίες αυξάνουν το καρδιακό μεταφορτίο. Αυτό με τη σειρά του αυξάνει την κοιλιακή και κολπική τοιχωματική τάση και τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Έτσι με την πάροδο του χρόνου, προκαλείται υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αλλαγές στη γεωμετρία του αριστερού κόλπου με συνέπεια τη διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς [35].

Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου οδηγούν σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας και υπερκαπνίας. Οι αλλαγές αυτές της οξυγόνωσης μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία μέσω των εξής μηχανισμών:

- ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Ο μηχανισμός με τον οποίο διεγείρεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατά την υποξία δεν είναι πλήρως μελετημένος. Εν ολίγοις, η απαγωγός συμπαθητική δραστηριότητα είναι αποτέλεσμα της δραστηριότητας του προσαγωγού περιφερικού υποδοχέα ο οποίος περιορίζει τη ρύθμιση του συμπαθητικού από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η διέγερση των πνευμονικών τασεοϋποδοχέων προκαλεί την αναστολή του συμπαθητικού αλλά η δράση του προσαγωγού από τους περιφερικούς χημειοϋποδοχείς είναι συμπαθητικοδιεγερτική. Η συνεχής διαλείπουσα υποξία επιδρά στο καρωτιδικό σωματίο επάγοντας μία συγκεκριμένη διαδικασία από τους καρωτιδικούς χημειοϋποδοχείς που ονομάζεται «υποξικός εγκλιματισμός». Αυτό αναφέρεται στην αύξηση του αερισμού κατά την ανάπαυση και αύξηση της απόκρισης του αερισμού στην προοδευτική υποξία. Ο εγκλιματισμός προκαλεί την αύξηση της νευρικής δραστηριότητας των καρωτιδικών σωμάτων και την υπέρβαση της διάρκειας έκθεσης στην υποξία. Έχει αποδειχθεί ότι, οι καρωτιδικοί χημειοϋποδοχείς εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που επάγει η κυκλική διαλείπουσα υποξία. Όμως δεν έχει διευκρινιστεί με ποιο μηχανισμό η κυκλική διαλείπουσα υποξία αυξάνει την ευαισθησία των περιφερικών χημειοϋποδοχέων. Οι δύο κυριότεροι νευρορυθμιστές είναι η ενδοθηλίνη 1 και η αγγειοτενσίνη II. Η ενδοθηλίνη 1 είναι ένα πεπτίδιο που εντοπίζεται στο ενδοθήλιο, στο ΚΝΣ και στα κύτταρα τύπου 1 των καρωτιδικών σωμάτων και παίζει κρίσιμο ρόλο στην αύξηση της χημειοευαισθησίας και στη συνεχόμενη υποξία αλλά και στην κυκλική διαλείπουσα υποξία. Ανάλογη δράση στο συμπαθητικό παρουσιάζει και η αγγειοτενσίνη II [36].

- ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η υποξία ενεργοποιεί τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης οπότε παράγεται η αγγειοτενσίνη II που είναι ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας με αποτέλεσμα την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Εξ'ορισμού, η αρτηριακή

πίεση ισούται με το γινόμενο της καρδιακής παροχής επί των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων , οπότε η αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί την αύξηση του μεταφορτίου της καρδιάς και σταδιακά μέσω αυτού την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας , την αλλαγή της γεωμετρίας του αριστερού κόλπου και τελικά την έκπτωση της διαστολικής λειτουργίας [34,37].

- η ενεργοποίηση των μηχανισμών οξειδωτικού στρες

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξαιμίας και επανοξυγόνωσης διεγείρουν τους μηχανισμούς οξειδωτικού στρες τα προϊόντα του οποίου οδηγούν σε ενδοθηλιακές αλλοιώσεις και ισχαιμικές βλάβες με αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφολογίας της αριστερής κοιλίας [34].

Οι δομικές αλλαγές στην αριστερή κοιλία μπορεί να εμφανιστούν πολύ πρώιμα στους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια , πριν την ανάπτυξη της υπέρτασης και των λοιπών καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 80 άτομα με ελεύθερο ιστορικό και συμπτώματα υπνηλίας, ανευρέθη από τη μελέτη ύπνου ότι όσοι είχαν δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας ΑΗΙ μεγαλύτερο του 15 παρουσίαζαν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο της καρδιάς ευρήματα όπως η έκπτωση της διαστολικής λειτουργίας , η αύξηση του πάχους του μεσοκοιλιακού τοιχώματος και η αύξηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου. Η συστολική λειτουργία της καρδιάς φάνηκε ότι δεν επηρεάζεται στα αρχικά στάδια της νόσου. Έτσι προκύπτει ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης ή και στεφανιαίας νόσου [38].

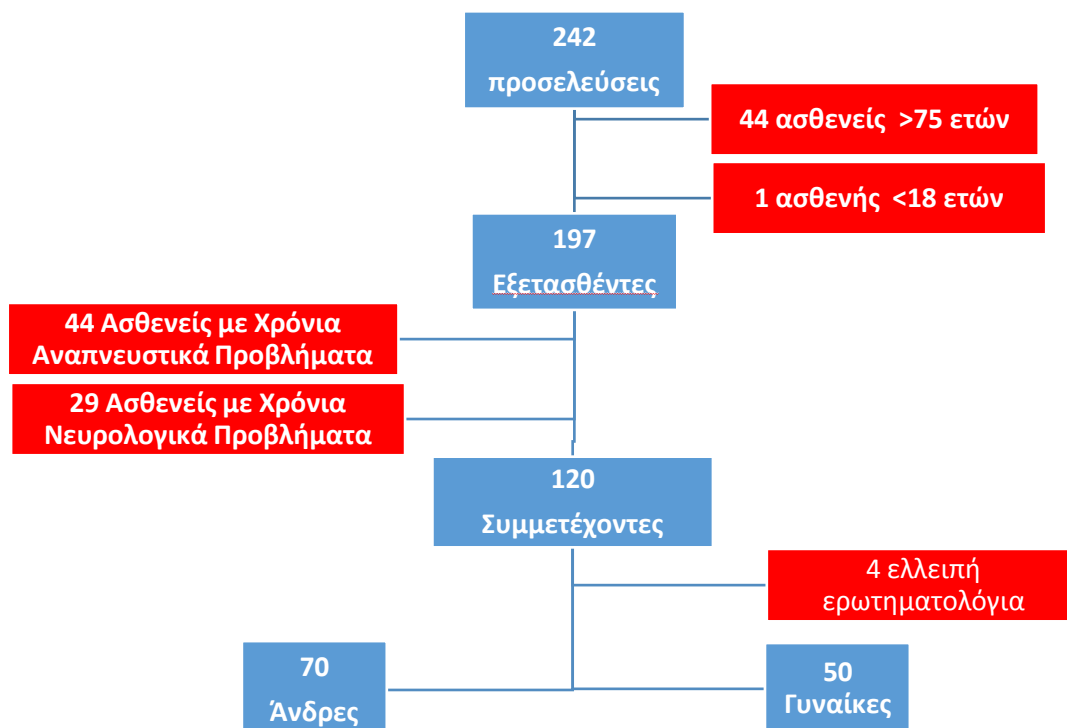
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Σκοπός

Σκοπός της παρούσας είναι να υπολογιστεί η πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου με κυριότερο εκπρόσωπο την αποφρακτική υπνική άπνοια στους ασθενείς με υπέρταση με βάση την κλίμακα Epworth. Επίσης, θα μελετηθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πιθανότητας παρουσίας διαταραχών ύπνου, βάσει του σκορ της κλίμακας Epworth, με παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (BMI), η καπνιστική συνήθεια. Ακόμη θα αναζητηθούν πιθανές συσχετίσεις με τις υπόλοιπες καρδιομεταβολικές παθήσεις (σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερόλαια). Τέλος, τα ερωτηματολόγια συμπληρώνονται από ερωτήσεις σχετικά με την υπνική άπνοια που θα μας επιτρέψουν να έχουμε μια αδρή εκτίμηση για το κατά πόσο ο πληθυσμός είναι ευαισθητοποιημένος με την ύπαρξη αυτής της νοσολογικής οντότητας.

- Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση και των δύο φύλων ηλικίας από 18 έως 75 ετών που επισκέφθηκαν το εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης του ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης για οποιοδήποτε λόγο (πρώτη εξέταση, παρακολούθηση, συνταγογράφηση, ρύθμιση) κατά το χρονικό διάστημα από 20/2/2017 έως και 20/5/2017.



Εικόνα 8: Η διαμόρφωση του πληθυσμού. Κόκκινο χρώμα: αποκλεισθέντες

Το βασικό ερευνητικό εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα ερωτηματολόγιο που συμπληρωνόταν από τον κάθε ασθενή επώνυμα στο τέλος της επίσκεψης και το οποίο απαρτιζόταν από δύο βασικά μέρη: το ερωτηματολόγιο της Epworth Sleepiness Scale μεταφρασμένο στα ελληνικά και ένα σύντομο ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε εκτός από τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, ένα σύντομο ατομικό αναμνηστικό καθώς και ερωτήσεις σχετικά με το αν η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι γνωστή ως νόσος στους ασθενείς και αν έχουν ποτέ υποβληθεί σε μελέτη ύπνου ή όχι.

Σε κάθε ασθενή γινόταν μέτρηση του ύψους και του σωματικού βάρους και υπολογισμός του BMI. Ασθενείς με υπερλιπιδαιμία θεωρούνταν όσοι βρίσκονταν σε αγωγή με υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Αντίστοιχα ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη θεωρούνταν όσοι ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή. Καπνιστές θεωρούνταν όσοι έκαναν χρήση καπνού.

Σε κάθε ερωτηματολόγιο ο γιατρός συμπλήρωνε την τιμή της αρτηριακής πίεσης που καταγραφόταν τη συγκεκριμένη ημέρα της επίσκεψης. Οι τελευταίες ερωτήσεις αφορούσαν τον ύπνο και τα χαρακτηριστικά του όπως η συνολική διάρκεια ύπνου, ο χρόνος έλευσης ύπνου, ο αριθμός των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια της νύχτας και η παρουσία ή μη ροχαλητού, κατά δήλωση του κάθε ασθενούς και όχι από μαρτυρία τρίτου.

Κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη ήταν η ηλικία μικρότερη των 18 ετών και μεγαλύτερη των 75 ετών καθώς και η ύπαρξη χρόνιων νευρολογικών (πυραμιδική συνδρομή, εξωπυραμιδική συνδρομή κα) και αναπνευστικών προβλήματα (ΧΑΠ, βρογχικό άσθμα κα). Επίσης, αποκλείστηκαν ερωτηματολόγια τα οποία ήταν ελλιπώς συμπληρωμένα καθώς δεν μπορούσε να υπολογιστεί το συνολικό σκορ της κλίμακας Epworth.

Ερευνητικό εργαλείο: Κλίμακα Epworth

Η κλίμακα Epworth δημιουργήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990 με σκοπό την εκτίμηση του βαθμού υπνηλίας των ασθενών του κατά τη διάρκεια της ημέρας. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο αποτελούμενο από 8 ερωτήσεις που αφορούν καθημερινές δραστηριότητες των ανθρώπων και την πιθανότητα να κοιμηθούν έστω και ελαφρά κατά τη διάρκειά τους. Οι συμμετέχοντες καλούνται να βαθμολογήσουν με μία κλίμακα από 0 έως 3 βάσει της πιθανότητας εμφάνισης ύπνου, έτσι το τελικό σκορ της κλίμακας κυμαίνεται από 0 έως 24 βαθμοί. Όσο μεγαλύτερο είναι το συνολικό σκορ της κλίμακας τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα εμφάνισης υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Γενικά, οι βαθμοί της κλίμακας Epworth μπορούν να ερμηνευτούν ως εξής :

0-5: κατώτερη φυσιολογική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας

6-10: ανώτερη φυσιολογική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας

11-12: ήπιου βαθμού υπερβολική υπνηλία την ημέρα

13-15: μέτριου βαθμού υπερβολική υπνηλία την ημέρα

16-24: σοβαρού βαθμού υπερβολική υπνηλία την ημέρα

Είναι φανερό ότι με τη χρήση της κλίμακας Epworth δεν μπορούμε να τεκμηριώσουμε την διάγνωση οποιασδήποτε διαταραχής ύπνου όπως και της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας , αλλά είναι ένα χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης της πιθανότητας παρουσίας νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Μέθοδος στατιστικής ανάλυσης

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 24.0 για τα Windows (SPSSInc., Chicago, IL, USA). Τα διαγράμματα που φαίνονται στην παρούσα δημιουργήθηκαν είτε από το ίδιο πρόγραμμα είτε από το MSExcel 2007.

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) \pm τυπικό σφάλμα (standard error of mean, SEM) και οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά και αριθμοί. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή συγκρίνονται με το t-Test. Το χ^2 -Test χρησιμοποιείται για τον έλεγχο ύπαρξης στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών για τις κατηγορικές μεταβλητές. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίζεται το 5% (0,05).

• **Αποτελέσματα**

Οι ασθενείς & τα χαρακτηριστικά τους

Από τους υπό μελέτη ασθενείς, το 58,3% ήταν άνδρες και το 41,7% γυναίκες.

Από Σακχαρώδη Διαβήτη έπασχε το 20% των ασθενών και από υπερλιπιδαιμία το 46,7%. Καπνιστές ήταν το 33,3% των ασθενών.

Σε μελέτη ύπνου είχαν ήδη υποβληθεί 2 ασθενείς οι οποίοι γνώριζαν πως έπασχαν από OSA.

Σχετικά με τις συνήθειες του ύπνου, οι προς μελέτη ασθενείς σε ποσοστό 38,3% απάντησαν πως έχουν ανήσυχο ύπνο.

Οι μισοί από τους ερωτηθέντες απάντησαν πως ροχαλίζουν κατά τον ύπνο και εξ αυτών, το 28,3% χαρακτηρίζει τη βαρύτητα του ροχαλητού ως ήπια, το 20% ως μέτρια και το 1,7% ως σοβαρή.

Στην ερώτηση για το αν γνωρίζουν τί είναι αποφρακτική υπνική άπνοια, το 66,7% των ασθενών απάντησε αρνητικά.



Εικόνα 9: Οι απαντήσεις περί γνώσης του τί είναι αποφρακτική υπνική άπνοια.

Τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

		Συχνότητα N	Ποσοστό %
Φύλο	άνδρες	70	58.3
	γυναίκες	50	41.7
Διαβήτης	OXI	96	80.0
	NAI	24	20.0
Υπερλιπιδαιμία	OXI	64	53.3
	NAI	56	46.7
Κάπνισμα	OXI	80	66.7
	NAI	40	33.3
Ανήσυχος ύπνος	OXI	74	61.7
	NAI	46	38.3
Ροχαλητό	OXI	60	50.0
	NAI	60	50.0
Βαρύτητα ροχαλητού	καθόλου	60	50.0
	ήπιο	34	28.3
	μέτριο	24	20.0
	σοβαρό	2	1.7
PSG	OXI	118	98.3
	NAI	2	1.7
γνωστή OSA	OXI	118	98.3
	NAI	2	1.7
Ενήμεροι για την OSA	OXI	80	66.7
	NAI	40	33.3

Πίνακας 4: Τα χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη.

Τα scores που πέτυχαν οι ασθενείς στην κλίμακα Epworth (EES_score) φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

EES_score					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	8	6,7	6,7	6,7
	2	6	5,0	5,0	11,7
	3	10	8,3	8,3	20,0
	4	18	15,0	15,0	35,0
	5	6	5,0	5,0	40,0
	6	10	8,3	8,3	48,3
	7	4	3,3	3,3	51,7
	8	6	5,0	5,0	56,7
	9	10	8,3	8,3	65,0
	10	6	5,0	5,0	70,0
	11	22	18,3	18,3	88,3
	12	2	1,7	1,7	90,0
	13	2	1,7	1,7	91,7
	14	8	6,7	6,7	98,3
	15	2	1,7	1,7	100,0
Total		120	100,0	100,0	

Πίνακας 5: Η συχνότητα εμφάνισης των scores που πέτυχαν οι ασθενείς απαντώντας στο ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth

Η ελάχιστη βαθμολογία που καταγράφηκε στην Epworth Sleepiness Scale ήταν 1 και η μέγιστη ήταν 15.

Η μέση βαθμολογία ήταν $7,27 \pm 0,363$.

Βάσει του score της κλίμακας, στην κατηγορία 0-5, δηλαδή στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας, κατετάχθη το 40% των ερωτηθέντων, ενώ score 0-10, δηλαδή εντός φυσιολογικών ορίων, πέτυχε το 70% των ερωτηθέντων.

Score 11-12, που χαρακτηρίζει την ήπιου βαθμού ημερήσια υπνηλία είχε το 20% των ερωτηθέντων.

Μόλις 10% των ερωτηθέντων πέτυχε score 13-15 και εντάχθηκε στην κατηγορία ασθενών με μετρίου βαθμού υπερβολική ημερήσια υπνηλία.

Συνεπώς, οι δυο μεγάλες κατηγορίες διαχωρισμού των ασθενών βάσει του Epworth Sleepiness Scale score σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας και σε ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας περιλαμβάνουν αντίστοιχα το 70% και των 30% των συμμετεχόντων.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
Ηλικία	120	47	75	62,22	,827	9,062
Βάρος	120	45	142	77,35	1,246	13,646
Ύψος	120	1,46	1,88	1,6673	,00776	,08505
BMI	120	20,50	48,00	27,7483	,35639	3,90404
Διάρκεια υπέρτασης	120	1	35	9,93	,743	8,138
SBP (mmHg)	120	105	160	133,28	,905	9,917
DBP (mmHg)	120	20	100	77,05	1,348	14,768
Ώρες ύπνου	120	3	10	6,72	,138	1,513
Χρόνος έλευσης ύπνου	120	0	300	28,50	3,797	41,599
Αφυπνίσεις	120	0	6	1,67	,149	1,636
EES score	120	1	15	7,27	,363	3,974
Valid N (listwise)	120					

Πίνακας 6: Περιγραφική στατιστική των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων.

Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν $62,22 \pm 0,83$ έτη.

Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν $27,75 \pm 0,36$ kg/ m².

Οι συμμετέχοντες έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση για χρονικό διάστημα $9,93 \pm 0,74$ έτη και κατά την τρέχουσα επίσκεψη είχαν μέση τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης $133,28 \pm 0,91$ mmHg και διαστολικής αρτηριακής πίεσης $77,05 \pm 1,35$ mmHg.

Αναφορικά με τις συνήθειες στον ύπνο, η μέση διάρκεια νυχτερινού ύπνου των συμμετεχόντων ήταν $6,72 \pm 0,14$ ώρες ενώ ο μέσος χρόνος για την επέλευση ύπνου υπολογίστηκε $28,50 \pm 3,80$ λεπτά.

Τέλος, οι συμμετέχοντες ανέφεραν πως κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου θα αφυπνιστούν – ανεξαρτήτως αιτιολογίας – κατά $1,67 \pm 0,15$ φορές.

Σύγκριση των χαρακτηριστικών των ομάδων με φυσιολογική (Epworth Sleepiness Scale Score 0-10) και μη φυσιολογική (Epworth Sleepiness Scale Score>10) ημερήσια υπνηλία.

Με βάση τα αποτελέσματα της στατιστικής επεξεργασίας των συλλεγέντων δεδομένων, μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το σωματικό βάρος ($p = 0.000$), το δείκτη μάζας σώματος BMI ($p=0.000$), τον αριθμό των αφυπνίσεων κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου ($p=0.000$) καθώς επίσης και ως προς το χρόνο επέλευσης ύπνου ($p=0.013$).

Αντίθετα, δεν στοιχειοθετήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το ύψος, τα χρόνια με αρτηριακή υπέρταση, την τιμή συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την εξέταση, και της χρονικής διάρκειας του νυκτερινού ύπνου.

	κατηγορία	N	Mean \pm SEM	Std. Deviation	Mean Difference \pm Std. Error of Difference	P	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
Ηλικία	Φυσιολογικό score	84	61,26 \pm 0,991	9,081	-3,183 \pm 1,789	0,078	-6,725	0,360
	Μη φυσιολογικό score	36	64,44 \pm 1,456	8,739				
Βάρος	φυσιολογικό score	84	73,45 \pm 1,080	9,894	-12,992 \pm 2,454	0,000	-17,851	-8,133
	Μη φυσιολογικό score	36	86,44 \pm 2,786	16,717				
Ύψος	φυσιολογικό score	84	1,6686 \pm 0,00932	,08538	0,00413 \pm 0,1701	0,809	-0,02956	0,03781
	Μη φυσιολογικό score	36	1,6644 \pm 0,01423	,08540				
BMI	φυσιολογικό score	84	26,3048 \pm 0,24748	2,26816	-4,81190 \pm 0,64321	0,000	-6,08564	-3,53817
	Μη φυσιολογικό score	36	31,1167 \pm 0,79844	4,79062				
Διάρκεια υπέρτασης	φυσιολογικό score	84	10,23 \pm 0,936	8,583	1,004 \pm 1,625	0,538	-2,215	4,223
	Μη φυσιολογικό score	36	9,22 \pm 1,176	7,053				
SBP (mmHg)	φυσιολογικό score	84	132,67 \pm 1,088	9,970	-2,056 \pm 1,975	0,300	-5,966	1,855
	Μη φυσιολογικό score	36	134,72 \pm 1,630	9,779				
DBP (mmHg)	φυσιολογικό score	84	78,76 \pm 1,506	13,806	5,706 \pm 2,907	0,052	-0,051	11,463
	Μη φυσιολογικό score	36	73,06 \pm 2,719	16,313				
Διάρκεια ύπνου	φυσιολογικό score	84	6,64 \pm 0,169	1,550	-0,246 \pm 0,302	0,417	-0,844	0,352
	Μη φυσιολογικό score	36	6,89 \pm 0,238	1,430				
Χρόνος έλευσης ύπνου	φυσιολογικό score	84	22,38 \pm 2,082	19,083	-20,397 \pm 8,107	0,013	-36,451	-4,342
	Μη φυσιολογικό score	36	42,78 \pm 11,451	68,707				
Αφυπνίσεις	φυσιολογικό score	84	1,00 \pm 0,120	1,098	-2,222 \pm 0,256	0,000	-2,728	-1,716
	Μη φυσιολογικό score	36	3,22 \pm 0,273	1,641				

Πίνακας 7: Σύγκριση των δύο ομάδων (με φυσιολογικό και μη φυσιολογικό score) ως προς τις διάφορες συνεχείς μεταβλητές.

Ανάλυση της σχέσης των παραπάνω ανεξάρτητων μεταβλητών με το Score της Epworth Sleepiness Scale.

Διενεργήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με σκοπό να ελέγξει αν υπάρχει ένα μοντέλο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ώστε να προβλέψει το score της κλίμακας Epworth στηριζόμενο στις ανεξάρτητες μεταβλητές που περιγράφηκαν προηγούμενα.

Συσχετίσεις

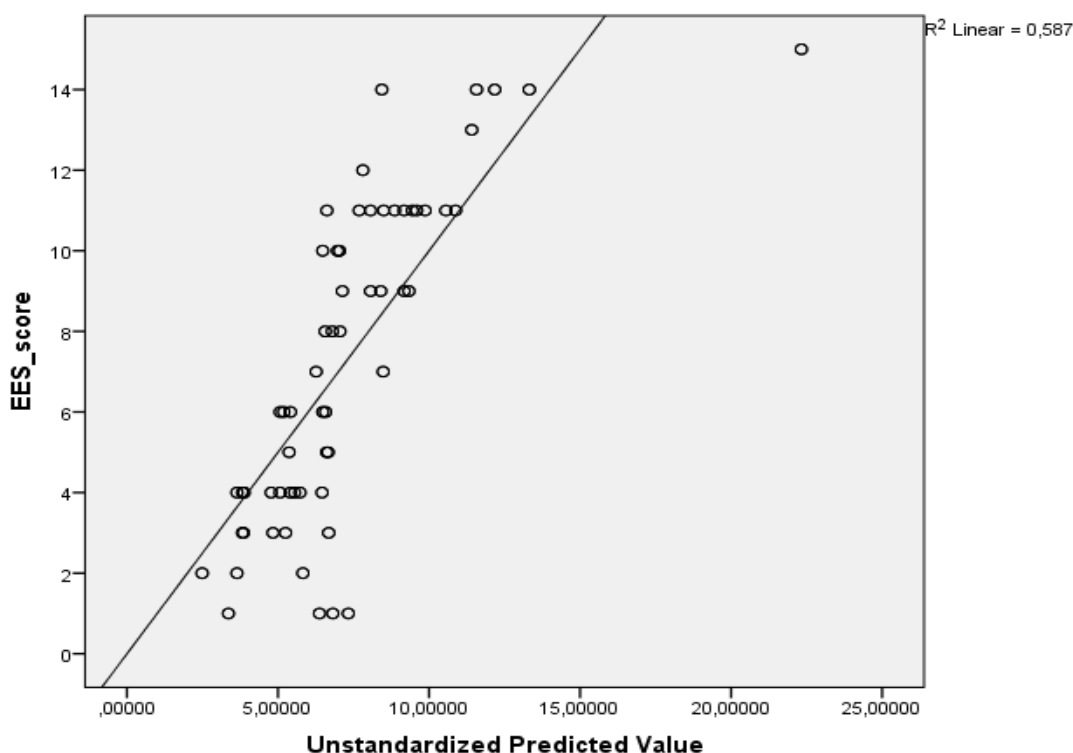
		EES_ score	Αφυπνίσεις	Ηλικία	BMI	Διάρκεια υπέρτασης	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Χρόνος έλευσης ύπνου
Pearson Correlation	EES score	1,000	,572	,221	,725	-,003	,199	-,134	,241
	Αφυπνίσεις	,572	1,000	,195	,490	,076	,159	-,234	,153
	Ηλικία	,221	,195	1,000	,129	,498	,407	,275	-,023
	BMI	,725	,490	,129	1,000	,002	,361	-,188	,249
	Διάρκεια υπέρτασης	-,003	,076	,498	,002	1,000	,344	,193	-,130
	SBP (mmHg)	,199	,159	,407	,361	,344	1,000	,245	,064
	DBP (mmHg)	-,134	-,234	,275	-,188	,193	,245	1,000	-,089
	Χρόνος έλευσης ύπνου	,241	,153	-,023	,249	-,130	,064	-,089	1,000
Sig. (1-tailed)	EES score	.	,000	,008	,000	,488	,015	,072	,004
	Αφυπνίσεις	,000	.	,016	,000	,204	,041	,005	,048
	Ηλικία	,008	,016	.	,081	,000	,000	,001	,403
	BMI	,000	,000	,081	.	,491	,000	,020	,003
	Διάρκεια υπέρτασης	,488	,204	,000	,491	.	,000	,017	,078
	SBP (mmHg)	,015	,041	,000	,000	,000	.	,004	,244
	DBP (mmHg)	,072	,005	,001	,020	,017	,004	.	,166
	Χρόνος έλευσης ύπνου	,004	,048	,403	,003	,078	,244	,166	.
N	EES score	120	120	120	120	120	120	120	120
	Αφυπνίσεις	120	120	120	120	120	120	120	120
	Ηλικία	120	120	120	120	120	120	120	120
	BMI	120	120	120	120	120	120	120	120
	Διάρκεια υπέρτασης	120	120	120	120	120	120	120	120
	SBP (mmHg)	120	120	120	120	120	120	120	120
	DBP (mmHg)	120	120	120	120	120	120	120	120
	Χρόνος έλευσης ύπνου	120	120	120	120	120	120	120	120

Πίνακας 8: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση.

Βρέθηκε μία σημαντική συναρτησιακή σχέση παλινδρόμησης $F(2,117)=83,154$, $p<0,000$ με $R^2=0.587$, βάσει της οποίας το προβλεπόμενο score της κλίμακας Erworth για τους συμμετέχοντες ισούται με $-10,408+0,693*(\text{Αριθμός αφυπνίσεων})+0,595*(\text{Δείκτης μάζας σώματος})$. Τόσο ο αριθμός των αφυπνίσεων όσο και ο δείκτης μάζας σώματος αποτελούν στατιστικά σημαντικές προβλεπτικές μεταβλητές του score.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-13,204	1,809		-7,298	,000	-16,787	-9,621
	BMI	,738	,065	,725	11,425	,000	,610	,866
2	(Constant)	-10,408	1,822		-5,714	,000	-14,016	-6,801
	BMI	,595	,069	,585	8,580	,000	,458	,733
	Αφυπνίσεις	,693	,166	,285	4,185	,000	,365	1,021

Πίνακας 9: Το BMI και ο αριθμός αφυπνίσεων αποτελούν στατιστικά σημαντικές προβλεπτικές μεταβλητές του score της κλίμακας Erworth.



Εικόνα 10: Ευθεία πολλαπλής παλινδρόμησης και διάγραμμα σκεδασμού.

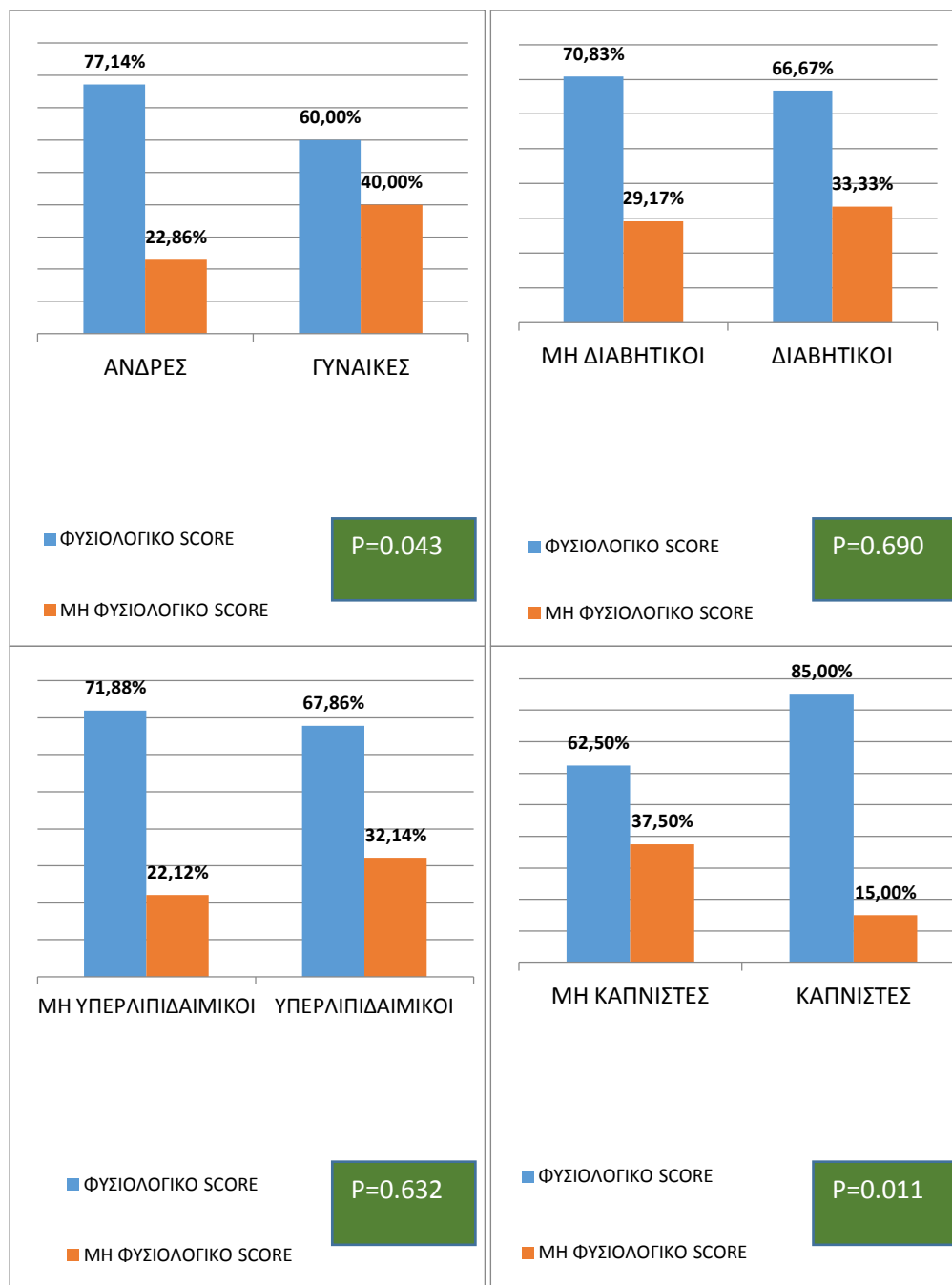
Σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τους λοιπούς τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου

Οι διαφορές των δύο ομάδων είναι στατιστικά σημαντικές ως προς το φύλο (P=0.043) και ως προς την καπνιστική συνήθεια (P=0.011).

Δεν τεκμηριώνονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας με φυσιολογικό και αυτής με μη φυσιολογικό score ως προς την ύπαρξη υπερλιπιδαιμίας ή σακχαρώδους διαβήτη μεταξύ των ατόμων των δύο κατηγοριών.

			Κατηγορία		Σύνολο	p
			Φυσιολογικό SCORE	Μη φυσιολογικό SCORE		
Φύλο	άνδρες	N % στην κατηγορία	54 77,14	16 22,86	70 100,00	0,043
	γυναίκες	N % στην κατηγορία	30 60,00	20 40,00	50 100,00	
Διαβήτης	OXI	N % στην κατηγορία	68 70,83	28 29,17	96 100,00	0,690
	NAI	N % στην κατηγορία	16 66,67	8 33,33	24 100,00	
Υπερλιπιδαιμία	OXI	N % στην κατηγορία	46 71,88	18 28,12	64 100,00	0,632
	NAI	N % στην κατηγορία	38 67,86	18 32,14	56 100,00	
Κάπνισμα	OXI	N % στην κατηγορία	50 62,50	30 37,50	80 100,00	0,011
	NAI	N % στην κατηγορία	34 85,00	6 15,00	40 100,00	
Σύνολο		N % στην κατηγορία	84 70,00	36 30,00	120 100,00	

Εικόνα 11: Σύγκριση των δύο ομάδων (αυτής με φυσιολογικό και αυτής με μη φυσιολογικό score) ως προς τις κατηγορικές μεταβλητές.



Εικόνα 12: Σύγκριση των δύο ομάδων (αυτής με φυσιολογικό και αυτής με μη φυσιολογικό score) ως προς τις διάφορες μεταβλητές.

Σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τα λοιπά χαρακτηριστικά του ύπνου:

Δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την κατά δήλωσή τους ύπαρξη ή όχι ροχαλητού ή ως προς το αν τα άτομα δήλωσαν πως έχουν ανήσυχο ύπνο ή όχι.

			Κατηγορία		Σύνολο	p
			Φυσιολογικό SCORE	Μη φυσιολογικό SCORE		
Ανήσυχος ύπνος	OXI	N % στην κατηγορία	48 64,86	26 35,14	74 100,00	0,119
	NAI	N % στην κατηγορία	36 78,26	10 21,74	46 100,00	
Ροχαλητό	OXI	N % στην κατηγορία	38 63,33	22 36,67	60 100,00	0,111
	NAI	N % κατηγορία	46 76,67	14 23,33	60 100,00	
Σύνολο		N % στην κατηγορία	84 70,00	36 30,00	120 100,00	

Εικόνα 13: Σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τα χαρακτηριστικά του ύπνου.

- **Συζήτηση**

Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η κλίμακα Epworth ως βασικό εργαλείο εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαταραχών ύπνου, με βάση το βαθμό υπνηλίας που παρουσίαζαν οι συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της ημέρας. Είναι προφανές ότι δεν μπορεί να τεκμηριώσει τη διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, που είναι η συχνότερη διαταραχή ύπνου που παρουσιάζουν οι ασθενείς με υπέρταση, αφού εξέταση εκλογής αποτελεί η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) αλλά βάση της βιβλιογραφίας αποτελεί έναν αδρό δείκτη πρόγνωσης των ασθενών υψηλού κινδύνου. Εφόσον η κλίμακα είναι δομημένη σε μορφή ερωτηματολογίου, αναπόφευκτα προκύπτουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση της :

- Επειδή η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και η βαθμολογία βασίζεται στο υποκειμενικό στοιχείο ενδεχομένως εμπλέκονται μηχανισμοί προκατάληψης και ανακρίβειας όπως συμβαίνει σε κάθε αντίστοιχη αναφορά. Η κλίμακα Epworth δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις στις οποίες τα αποτελέσματά της θα μπορούσαν να έχουν νομικές συνέπειες όπως στη χορήγηση ή/και παρακράτηση άδειας οδήγησης.
- Η κλίμακα Epworth ,συνήθως, δεν επιτρέπει την ακριβή πρόβλεψη του βαθμού υπνηλίας ενός ατόμου και κατά συνέπεια, την πιθανότητα ατυχήματος στην οδήγηση σε μία δεδομένη χρονική στιγμή. Εξαιρούνται τα άτομα με πολύ υψηλά σκορ>15 ,των οποίων η μέση τάση ύπνου είναι πολύ υψηλή στις περισσότερες περιπτώσεις.

- Η συγκεκριμένη κλίμακα δεν διακρίνει ποιοι παράγοντες ή ποιες διαταραχές ύπνου έχουν προκαλέσει οποιουδήποτε βαθμού υπνηλία. Δεν αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο από μόνο του. Επίσης, δεν μπορεί να αξιολογήσει άλλες πτυχές των συνηθειών ύπνου ενός ατόμου για τις οποίες υπάρχουν άλλες διαθέσιμες μέθοδοι.
- Η κλίμακα Epworth δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε άτομα με σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία. Ακόμη δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση των ταχέων αλλαγών στην τάση ύπνου σε περιόδους ωρών όπως για παράδειγμα να αποδείξει τις βραχυχρόνιες ηρεμιστικές επιδράσεις ενός φαρμάκου ή να αξιολογήσει τον κερκαδικό ρυθμό της τάσης ύπνου.[39]

Δεδομένου του σχετικά μικρού αριθμού δείγματος και του γεγονότος ότι σκορ μεγαλύτερο από 15 δεν επετεύχθη από κανέναν ερωτώμενο προτιμήθηκε η κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων με βάση το σκορ της κλίμακας σε δύο μεγάλες ομάδες: τους υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (score:0-10) και τους ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα υπνηλίας (score>10) με ποσοστά 70% και 30% αντίστοιχα. Συνεπώς, από την παρούσα μελέτη δεν προέκυψε σημαντική πιθανότητα παρουσίας διαταραχών ύπνου στους ασθενείς που συμμετείχαν.

Αν ανατρέξει κανείς στη βιβλιογραφία θα διαπιστώσει ότι υπάρχουν αρκετές αναφορές στην κλίμακα Epworth, πολλές εκ των οποίων αφορούν τη σχέση της με την αποφρακτική υπνική άπνοια. Είναι γενικώς αποδεκτό ότι, ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερα ποσοστά υπνηλίας σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Αυτό οφείλεται στα συχνά επεισόδια διακοπής του ύπνου εξαιτίας των απνοιών σε συνδυασμό με τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποκορεσμού. Όταν η OSA θεραπεύεται επιτυχώς μέσω της ρινικής CPAP, ο βαθμός υπνηλίας των ασθενών μειώνεται σημαντικά σύμφωνα με την κλίμακα Epworth συγκριτικά με άλλες κλίμακες όπως η MWT (Maintenance of Wakefulness Test) ή η MSLT (Multiple Sleep Latency Test). Παρ'όλα αυτά, ο βαθμός υπνηλίας των ασθενών που έχουν θεραπευτεί συχνά παραμένει πάνω από το μισό του φυσιολογικού για λόγους που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. [40]

Σε αρκετές μελέτες έγινε προσπάθεια συσχέτισης της κλίμακας Epworth με διάφορες παραμέτρους. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που έγινε στην Πορτογαλία, με δείγμα 50 ασθενών με ιστορικό OSA, βρέθηκε θετική συσχέτιση της κλίμακας με τον δείκτη αποκορεσμού που υπολογίστηκε στη μελέτη ύπνου (ασθενείς με υψηλές τιμές του δείκτη αποκορεσμού παρουσίαζαν υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα Epworth). Αντιθέτως, αρνητική συσχέτιση φάνηκε πως είχαν η κλίμακα με τον δείκτη απνοιών –υποπνοιών (AHI) και συγκεκριμένα, η αύξηση του δείκτη AHI αντιστοιχούσε σε μικρή βαθμολογία στην κλίμακα Epworth. Το παράδοξο αυτό αποτέλεσμα αποδόθηκε σε δύο πιθανές αιτίες: α) η κλίμακα Epworth είναι υποκειμενική μέθοδος και αντικατοπτρίζει ατελώς τη σοβαρότητα της αποφρακτικής υπνικής

άπνοιας και β) ο δείκτης AHI υπολογίζεται βάσει του αριθμού των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας αλλά δεν αντανακλά τη σοβαρότητά τους. Επίσης, η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας εξαρτάται κυρίως από τον αριθμό των αφυπνίσεων οι οποίες οφείλονται κυρίως στις άπνοιες εξαιρώντας τα επεισόδια υπόπνοιας. [41]

Σε αντίθεση με την παραπάνω μελέτη, ο Jimenez-Correa και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν σημαντική αύξηση της βαθμολογίας της κλίμακας Epworth σε ασθενείς με σοβαρή OSA. Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρή υπνηλία (βάσει της κλίμακας Epworth) ανέφεραν μεγαλύτερο υποκειμενικό χρόνο ύπνου, ενώ από τη μελέτη ύπνου διαπιστώθηκε αύξηση στο συνολικό χρόνο ύπνου και ιδίως του ύπνου REM. Έτσι, πρότειναν την κλίμακα Epworth ως ικανό εργαλείο «screening» για την εκτίμηση ασθενών με πιθανές διαταραχές αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. [42]

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου σε ομάδα υπερτασικών ασθενών και την ύπαρξη συσχέτισης με τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους καρδιομεταβολικούς παράγοντες.

Γενικά, έχει παρατηρηθεί ότι οι διαταραχές ύπνου, με κυριότερο εκπρόσωπο την αποφρακτική υπνική άπνοια, εντοπίζονται κυρίως στο ανδρικό φύλο γεγονός το οποίο αποδίδεται σε διαφορές ως προς τα ανατομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του ανώτερου αεραγωγού μεταξύ των δύο φύλων καθώς και στην υποδιάγνωση της νόσου είτε λόγω λανθασμένης αντίληψης των συμπτωμάτων από τις γυναίκες είτε λόγω ανεπαρκούς ενημέρωσης των ιατρών σχετικά με την πραγματική επίπτωση της νόσου στα δύο φύλα.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,0043$) ως προς το φύλο στους ασθενείς που παρουσίαζαν μη φυσιολογική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, με τις γυναίκες να υπερτερούν.

Αντιθέτως, σε μία αντίστοιχη μελέτη παρατήρησης που έγινε σε νοσοκομείο της Πολωνίας και συμμετείχαν 260 ασθενείς με υπέρταση φάνηκε ότι οι διαταραχές ύπνου είχαν μεγαλύτερη επίπτωση στο ανδρικό φύλο με μία θετική συσχέτιση όσον αφορά την ηλικία και τη συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου. Στην παρούσα μελέτη δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία ανάμεσα στις δύο ομάδες συμμετεχόντων. Από την άλλη μεριά, και στις δύο μελέτες σημειώθηκε σημαντική συσχέτιση των διαταραχών ύπνου με τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος.[43]

Παράγοντες όπως η ηλικία και ο BMI έχουν συνδεθεί με τη σχέση της υπέρτασης με τις διαταραχές ύπνου, και αν ανατρέξει κανείς στη βιβλιογραφία θα εντοπίσει αρκετές αναφορές για τη σχέση αυτή. Σε μία μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας σε ασθενείς με διαγνωσμένη αποφρακτική υπνική άπνοια, σημειώθηκε

ότι ανάμεσα στους κυριότερους προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς ήταν η ηλικία και ο BMI. Στους λοιπούς παράγοντες αναφέρονται η συνοσηρότητα (υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) ,ο κορεσμός οξυγόνου κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα επεισόδια υποξίας κατά τη διάρκεια του ύπνου.[44]

Η σχέση της παχυσαρκίας (υψηλός BMI) με τις διαταραχές ύπνου έχει τεκμηριωθεί επαρκώς από πλήθος μελετών. Οι μηχανισμοί που διέπουν αυτή τη σχέση αφορούν κυρίως αλλαγές της γεωμετρίας του ανώτερου αεραγωγού από την εναπόθεση λίπους, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργικότητάς του , τη μείωση της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος, τη διαταραχή της σχέσης μεταξύ των αναπνευστικών κινήσεων και του αναπνεόμενου όγκου αέρα και τελικά την επιδείνωση των επεισοδίων υπνικής άπνοιας μέσω της μείωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας λόγω της παχυσαρκίας και των αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο. Επίσης, έχει βρεθεί ότι, οι ορμόνες που επιδρούν στα χαρακτηριστικά του φύλου και στο μεταβολισμό συμμετέχουν στην εμφάνιση ή επιδείνωση διαταραχών ύπνου. Για παράδειγμα, οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση οδηγούν έμμεσα σε διαταραχές ύπνου μέσω της κεντρικής παχυσαρκίας που προκαλούν. Ακόμη η λεπτίνη, μία ορμόνη που μειώνει την όρεξη, αν και εντοπίζεται σε υψηλότερα επίπεδα στους παχύσαρκους εντούτοις η αντίσταση στη δράση της που παρατηρείται οδηγεί σε υποαερισμό και υπερκαπνία. Οπότε έχει προταθεί ότι οι ασθενείς με διαταραχές ύπνου έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στη λεπτίνη απ' ότι γενικά εντοπίζεται στους παχύσαρκους και αυτό οδηγεί τελικά σε διαταραχές της αναπνοής.[45]

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας και των διαταραχών ύπνου τεκμηριώνεται και από το γεγονός ότι η απώλεια βάρους οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της βαρύτητας των διαταραχών ύπνου. Το «φαινόμενο» αυτό έχει μελετηθεί πληρέστερα στην OSA. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η μείωση του σωματικού βάρους με οποιοδήποτε τρόπο (δίαιτα, βαριατρικές επεμβάσεις, φαρμακευτικές παρεμβάσεις) επιφέρει σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της OSA με μείωση του δείκτη AHI. Πιθανές εξηγήσεις γι' αυτό αποτελούν η αύξηση της διαμέτρου του ανώτερου αεραγωγού , η βελτίωση της λειτουργίας του φάρυγγα και της γλωττίδας λόγω της μείωσης της μηχανικής φόρτισης που προκαλούν τα παραφαρυγγικά επιθέματα λίπους. Επίσης, η απώλεια βάρους συνδέεται με σημαντική βελτίωση της ζωτικής χωρητικότητας , του συνολικού όγκου του πνεύμονα, της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και του εκπνεόμενου όγκου αέρα. Αυτή η αύξηση των όγκων του πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έλξη της τραχείας στο φάρυγγα και βελτίωση του αερισμού.[46]

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,011$) ως προς την καπνιστική συνήθεια με την ομάδα των μη καπνιστών να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα

εμφάνισης διαταραχών ύπνου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ένα από τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη ήταν η παρουσία χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας η οποία τεκμηριώνονταν από την χρόνια αγωγή με εισπνεόμενα ή από τη βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας (packyears) εφόσον έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα συνδέεται αιτιολογικά με την πάθηση. Ως εκ τούτου αποκλείστηκε από τη μελέτη ένα σημαντικό ποσοστό καπνιστών. Βιβλιογραφικά δεν σημειώνονται αρκετές αναφορές για την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της καπνιστικής συνήθειας και των διαταραχών ύπνου. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στο κάπνισμα και τις διαταραχές ύπνου με κυριότερο εκπρόσωπο την αποφρακτική υπνική άπνοια, ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο μέσω των παθοφυσιολογικών μηχανισμών δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου που προκαλούν. Επιδημιολογικά έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα σχετίζεται περισσότερο με πιο σοβαρού βαθμού OSA.[47] Στη μελέτη κοόρτης Wisconsin που διερεύνησε την υπόθεση αν οι διαταραχές ύπνου αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, έγινε συσχέτιση με τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο, ο BMI και η καπνιστική συνήθεια. Βρέθηκε λοιπόν ότι, οι ανωτέρω παράγοντες συνεπώς και το κάπνισμα έχουν πιο ισχυρή συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο στην σοβαρού βαθμού OSA.[48]

Η δυσλιπιδαιμία είναι ένας κλασικός αλλά αναστρέψιμος παράγοντας καρδιομεταβολικών διαταραχών, συνδυάζεται δε ευθέως ανάλογα με την παχυσαρκία.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν γίνει ποικίλες συσχετίσεις των διαταραχών των λιπιδίων του ορού με την παρουσία συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Οι αμφίδρομες σχέσεις στο τρίγωνο παχυσαρκία – υπερλιπιδαιμία – αποφρακτική υπνική άπνοια, φαίνεται να επιβεβαιώνονται τόσο σε μελέτες παρατήρησης όσο και μέσα από ανάλυση παθοφυσιολογικών μηχανισμών.



Εικόνα 14: Άμεση συσχέτιση παχυσαρκίας, μεταβολικών διαταραχών και διαταραχών ύπνου.

Κλινικές μελέτες αναφέρουν αυξημένη επίπτωση δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, συγκριτικά με ασθενείς χωρίς αποφρακτική υπνική άπνοια [49] καθώς έχει φανεί ότι ο δείκτης άπνοιας – υπόπνοιας συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης σε νεαρούς άνδρες και γυναίκες αλλά όχι σε ηλικιωμένους. [50]

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η θετική συσχέτιση παραμέτρων δυσλιπιδαιμίας (αυξημένη ολική χοληστερόλη, αυξημένη LDL, αυξημένα τριγλυκερίδια, αυξημένη απολιποπρωτεΐνη Β) με τη δριμύτητα του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αλλά μόνο στις μη-παχύσαρκες γυναίκες και σε αυτές ηλικίας < 55 ετών. [51]

Αντίθετα, σε μελέτες όπως των Lam et al δε φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ HDL και τριγλυκεριδίων. Στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ υπερλιπιδαιμίας και αυξημένης πιθανότητας αποφρακτικής υπνικής άπνοιας δεν φάνηκε ούτε στην παρούσα μελέτη. [52]

Μελέτες σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με δυσλιπιδαιμία που πάσχουν από διαταραχές αναπνοής στον ύπνο έχουν δείξει πως η θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας δύναται να βελτιώσει τις τιμές της ολικής χοληστερόλης και της LDL [53], όμως η παρούσα μελέτη δεν συμπεριέλαβε άτομα < 18 ετών.

Οι περισσότεροι ενδοκρινείς αδένες ή άλλα όργανα που εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα στη γλυκαιμική ρύθμιση, όπως η παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης, η ηπατική γλυκονεογένεση, η λιποκυτταρική ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου επηρεάζονται σε καταστάσεις αυξημένου τόνου του συμπαθητικού και μειωμένου τόνου του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, καταστάσεις που συνδέονται άμεσα με την αποφρακτική υπνική άπνοια.

Παρόλο που μέχρι πρόσφατα η αποφρακτική υπνική άπνοια δεν έχει αποδειχτεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, έχει φανεί πως σε ασθενείς με διεγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η επίπτωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι μεγαλύτερη από ότι στον γενικό πληθυσμό. Μάλιστα, σε μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και BMI 22.9-25.8 kg/m² η επίπτωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας βρέθηκε 52% [54] γεγονός που δείχνει ότι στο συγκεκριμένο πληθυσμό το υπνο-απνοϊκό αποφρακτικό σύνδρομο δε σχετίζεται με την παχυσαρκία αλλά πιθανόν με τη διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος, όπως παλαιότερα έχει περιγραφεί [55].

Στην παρούσα μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, καθώς δεν εντοπίστηκε κανένας στον διαθέσιμο πληθυσμό.

Μεταξύ των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια, η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 έχει υπολογιστεί 15-30%, με υψηλότερη επίπτωση σε αυτούς με πολύ σοβαρή υπνική άπνοια, παρόλο που σε αρκετές μελέτες ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος των διαβητικών ασθενών αποτελεί συγχυτικό παράγοντα. [56] Μάλιστα έχει φανεί ότι όσο πιο σοβαρού βαθμού είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια, τόσο χειρότερος είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος στους διαβητικούς ασθενείς. [57]

Επιδημιολογικά, η αποφρακτική υπνική άπνοια περιγράφεται ως ένας νεότερος παράγοντας προδιάθεσης σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σε μια μετα-ανάλυση από τους Anothaisintawee et al, με 1.061.555 συμμετέχοντες, φάνηκε πως ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σχετιζόμενου με διαταραχές ύπνου είναι συγκρίσιμος με αυτόν που έχουν οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό, έλλειψη φυσικής άσκησης (σχετικός κίνδυνος 2,02 [1,21, 2,61]). [58]

Αλλωστε έχει φανεί πως η χρήση CPAP σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αποφρακτική υπνική άπνοια δύναται να προκαλέσει μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε τέτοιο βαθμό που να έχει ευεργετικό αντίκτυπο ως προς τις μικροαγγειακές επιπλοκές της νόσου ιδιαίτερα στους ασθενείς με αρρυθμιστο διαβήτη. [59]

Αντίθετα στους διαβητικούς με χαμηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης τέτοια σχέση δεν επιβεβαιώθηκε. [60]

Στην παρούσα μελέτη δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών ως προς το score που πέτυχαν συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο της κλίμακας Epworth, δεν έχουμε όμως περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη βαρύτητα του διαβήτη ή τη θεραπεία που λαμβάνουν και το πόσο καλά ρυθμισμένοι είναι.

- **Περιορισμοί**

Ως υπερτασικοί ορίστηκαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και βρίσκονταν υπό τακτική παρακολούθηση στο ειδικό ιατρείο υπέρτασης. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο την ημέρα της επίσκεψης δεν χρησιμοποιήθηκαν ως αξιόπιστος δείκτης καθώς δεν πληρούσε τα κριτήρια ορισμού της υπέρτασης. Άλλωστε μία μόνο τιμή υψηλής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο δεν θεωρείται ακριβής διότι αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν το φαινόμενο της «λευκής μπλούζας».

Ένας περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι η επιλογή του πληθυσμού μελέτης που ίσως δεν είναι αντιπροσωπευτική του γενικού πληθυσμού. Επίσης, μελετήθηκε έμμεσα η πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου βάση του βαθμού υπνηλίας που εμφανίζουν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της ημέρας (χρήση κλίμακας Epworth) ,ενώ δεν υπήρχε δυνατότητα τεκμηρίωσης της διάγνωσης με διενέργεια μελέτης ύπνου. Από την άλλη μεριά, η κλίμακα Epworth που χρησιμοποιήθηκε ως βασικό ερευνητικό εργαλείο θεωρείται ένα αξιόπιστο μέσο και υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές που το επιβεβαιώνουν. [40,41,42]

- **Συμπεράσματα**

Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί μια σύγχρονη πάθηση, άμεσα σχετιζόμενη με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Παρά ταύτα και παρά τους καλώς περιγραφέντες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, απαιτούνται μεγάλες προοπτικές μελέτες επιπλέον των μελετών παρατήρησης που θα επιτρέψουν την αιτιολογική συσχέτιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με κάθε τροποποιήσιμο ή μη τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Carskadon M., & Dement W.C. (2005). Normal human sleep: An overview. In M.H. Kryger, T. Roth & W.C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4th ed., pp. 13–23). Philadelphia: Elsevier Saunders
2. Buxton O, Pavlova M, Reid E, Wang W, Simonson D et al. Sleep Restriction for 1 Week Reduces Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes*. 2010, 59(9):2126-2133.
3. Watson N, Badr M, Belenky G, Bliwise D, Buxton O et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015, 38(8):1161-1183
4. Institute of Medicine, Committee on Sleep Medicine and Research, Board on Health Sciences Policy. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington, DC: National Academies Press; 2006)
5. Kaplan and Sadock's. *Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχιατρικής*, 4^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2007:321-322
6. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007
7. Borbély A, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2016, 25(2):131-143.
8. Borb A, Achermann P. Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. *Journal of Biological Rhythms*. 1999, 14(6):559-570.
9. Dijk D, von Schantz M. Timing and Consolidation of Human Sleep, Wakefulness, and Performance by a Symphony of Oscillators. *Journal of Biological Rhythms*. 2005, 20(4):279-290.
10. Stickgold R, Walker M. *The neuroscience of sleep*. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2009.
11. Jessup S, Malow B, Symons K, Barkan A. Blockade of endogenous growth hormone-releasing hormone receptors dissociates nocturnal growth hormone secretion and slow-wave sleep. *European Journal of Endocrinology*. 2004, 151(5):561-566.
12. Mathias S, Held K, Ising M, Weikel J, Yassouridis A et al. Systemic growth hormone-releasing hormone (GHRH) impairs sleep in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 2007, 32(8-10):1021-1027.
13. Kessler L, Nedeltcheva A, Imperial J, Penev P. Changes in Serum TSH and Free T4 during Human Sleep Restriction. *Sleep*. 2010, 33(8):1115-1118.

14. Hemminger U, Rothe B, Guldner J, Holsboer F, Steiger A. Effects of Thyrotropin-Releasing Hormone on the Sleep EEG and Nocturnal Hormone Secretion in Male Volunteers. *Neuropsychobiology*. 1998, 38(1):25-31.
15. Peschke E, Mühlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, 24(5):829-841.
16. Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, 24(5):687-702.
17. Saad M, Riad-Gabriel M, Khan A, Sharma A, Michael R et al. Diurnal and Ultradian Rhythmicity of Plasma Leptin: Effects of Gender and Adiposity¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998,83(2):453-459.
18. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter E. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Annals of Internal Medicine*. 2004, 141(11):846-850.
19. Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 8th edition, Chapter 20 Sleep disorders pages pp 20-22.
20. Kaplan and Sadock's. Εγχειρίδιο κλινικής ψυχιατρικής. 4^η έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2007.
21. <http://sleepassociation.org/> accessed 30/7/17
22. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008,5(3):263-276.
23. Garvey J, Pengo M, Drakatos P, Kent B. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015,7(5):920-929.
24. Punjabi N. Epidemiology of adult OSA. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5:136–143.
25. Αμφιλοχίου Α. Η χρήση της CPAP και BiPAP στην υπνική άπνοια (Σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών ύπνου). *Πνευμονολογικά Θέματα*. 2007, 24-26 πρόσβαση στις 21/07/2017 από: www.hts.org.gr/assets/files/pneumonologika_themata/sleep_apnea
26. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ accessed 10/08/2017
27. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*. 2013,133:1-8

28. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015,131(4):e29-322.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 21,289(19):2560–72
30. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013,9(10):1057-1069.
31. White WB, Wolfson L, Wakefield DB, Hall CB, Campbell P et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation*. 2011, 22,124(21):2312–9
32. Pepin J, Borel A, Tamisier R, Baguet J, Levy P et al. Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Medicine Reviews*. 2014,18(6):509-519.
33. Querejeta Roca G, Shah A. Sleep Disordered Breathing: Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Current Hypertension Reports*. 2015,17(12).
34. Bodez D, Damy T, Soulat-Dufour L, Meuleman C, Cohen A. Consequences of obstructive sleep apnoea syndrome on left ventricular geometry and diastolic function. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2016, 109(8-9):494-503.
35. Floras J. Hypertension and Sleep Apnea. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015, 31:889-897
36. Woodrow Weiss J, Tamisier R, Liu Y. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol*. 2015, 119: 1449-1454.
37. He L, Wang B, Lang W, Xue J, Zhao D et al. 2015. Genetically-reduced serum ACE activity might be a causal risk factor for obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis. www.nature.com/scientificreports available: 20/07/2017
38. Aslan K, Deniz A, Cayh M, Bozdemir H, Sarica Y et al. Early left ventricular functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiology Journal*. 2013, 20(5):519-525
39. <http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/> accessed 12/8/2017

40. Johns MW. The clinical assessment of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. In: Surgery for Snoring and Obstructive Sleep Apnea. The Hague. 2003, 283-295
41. Corlateanu A, Pyldhenko S, Sirou V, Botnaru V. Predictors of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumologia*.2015, 64 : 21- 25
42. Jimenez-Correa U, Haro R, Gonzalez-Robles R, Velazquez-Moctezuma J. How is the Epworth Sleepiness Scale related with subjective sleep quality and polysomnographic features in patients with sleep-disordered breathing? *Sleep Breath*. 2011, 15:513-518
43. Kielbasa G, Stolarz-Skrzypek K, Pawlik A, Latka M, Drozd T et al. Assessment of sleep disorders among patients with hypertension and coexisting metabolic syndrome. *Advances in Medical Sciences*. 2016,61:261-268
44. Natsios G, Pastaka C, Vavougiou G, Zarogiannis S, Tsolaki V et al. Age, Body Mass Index, and Daytime and Nocturnal Hypoxia as Predictors of Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016,18:146-152
45. Young T, Peppard P, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005, 99:1592-1599
46. Cowan D, Livingston E. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Weight Loss: Review. *Sleep Disorders*. 2012, article ID 163296
47. Macy Mei Sze Lui, Judith Cho WoMak, Agnes Yuen Kwan Lai et al. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Tobacco Smoking on Endothelial Function. *Respiration*. 2016, 91:124-131
48. Khin Mae Hla, Young T, Hagen E, Stein J, Finn L et al. Coronary Heart Disease Incidence in Sleep Disordered Breathing: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015, 38(5): 677-684
49. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1; 154(1):50-9.
50. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med*. 2006 Jun; 100(6):980-7.
51. Xia Y, Fu Y, Wang Y, Qian Y, Li X et al. Prevalence and Predictors of Atherogenic Serum Lipoprotein Dyslipidemia in Women with Obstructive Sleep Apnea. *Scientific Reports*. 2017;7:41687.

52. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*. 2004 Sep; 27(9):2222-8.
53. Amini Z, Kotagal S, Lohse C, Lloyd R, Sriram S, Kumar S. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Lipids in Obese Children. Carney PR, Geyer JD, eds. *Children*. 2017;4(6):44.
54. Reutrakul S, Thakkestian A, Anothaisintawee T, Chontong S, Borel AL et al. Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016 Jul;23:26-45
55. Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol* 1985; 17(4):391-395.
56. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Onal E, Christman JW et al. Prevalence of Type 2 Diabetes in Patients with Obstructive Sleep Apnea in a Multi-Ethnic Sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine* : 2009;5(3):215-221.
57. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014 Oct;146(4):982-990.
58. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkestian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Dec;30:11-24.
59. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 15;194(4):476-85.
60. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, Willes L, Bergenstal RM et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 15;194(4):486-92.