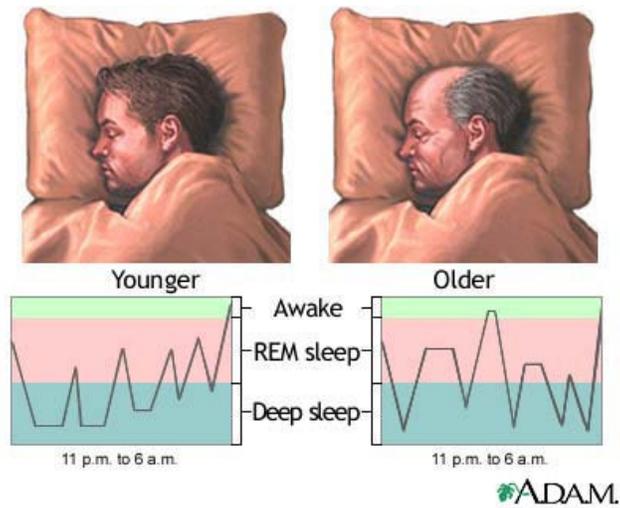


Πτυχιακή εργασία:

« Συσχέτιση της παχυσαρκίας με το Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας σε ενήλικες »

Καλλιόπη Βαρδάκα

Επιβλέπων καθηγητής: Μαράκη Μαρία



Σητεία 2008

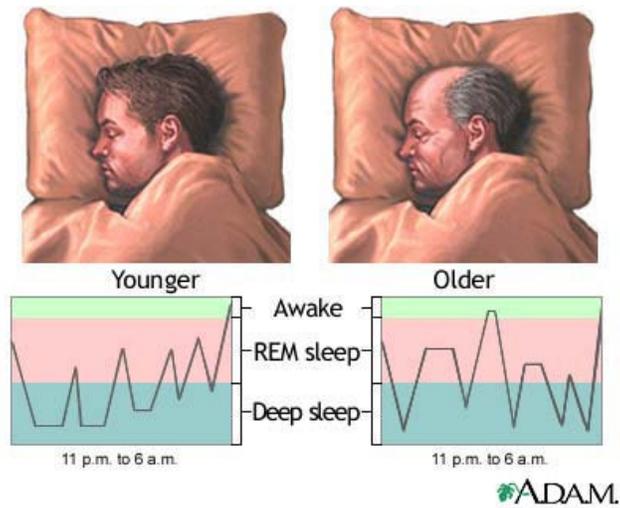
TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION CRETE DEPARTMENT OF DIET AND  
DIAITOLOGY

**Subject:**

*“Correlation of obesity between Syndrome of Obstructive Sleep Apnea Ypopnea in adults”*

*Kalliopi Vardaka*

*Proffesor: Maraki Maria*



**Sitia 2008**

Ευχαριστώ θερμά την εισηγήτρια της πτυχιακής μου Κα Μαράκη Μαρία για την καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Επίσης ευχαριστώ τον Χριστόφορο Παπανδρέου για την επίβλεψη της εργασίας, Κο Εμ. Βαγιάκη αναπληρ. Διευθυντή της Κλινικής εντατικής θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών καθώς Κο Λευτέρη Κοσμά Τεχνικό του Κέντρου Μελέτης Ύπνου του νοσοκομείου « Ο Ευαγγελισμός » για την παροχή βιβλιογραφικού υλικού.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

**Εξώφυλλο: σελ. 1-2**

**Εισαγωγικό σημείωμα: σελ. 3**

**Περίληψη: σελ. 7**

**Εισαγωγή: σελ. 8-9**

**Επιδημιολογία του ΣΥΑ: σελ. 9-11**

**Α' μέρος-ορισμός παχυσαρκίας: σελ. 12**

1. Τρόποι Εκτίμησης: σελ. 12

**2. Αιτιολογία-Παθογένεια της Παχυσαρκίας: σελ. 14**

- Ενεργειακό ισοζύγιο: σελ. 14
- Λιποστατικό ισοζύγιο: σελ. 14
- Ψυχολογικά αίτια: σελ. 14-15
- Κληρονομικότητα: σελ. 14
- Ενδοκρινικά Αίτια: σελ. 16-18
- περιβαλλοντικοί παράγοντες: σελ. 19
- ποσότητα γεύματος: σελ. 19
- συχνότητα και ώρα των γευμάτων: σελ. 19
- η σύνθεση του γεύματος: σελ. 20
- αλκοόλ: σελ. 20
- οι πρωτεΐνες: σελ. 20
- οι υδατάνθρακες: 20-21
- το λίπος: σελ. 21
- κύηση: σελ. 21-22
- φαρμακευτικά αίτια: σελ. 22-23

**3. επιπτώσεις της παχυσαρκίας: σελ. 23**

**3.1 επιπτώσεις στα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού: σελ. 23**

3.1.1 καρδιαγγειακό: σελ. 23-24

3.1.2 αναπνευστικό: σελ. 24-25

3.1.3 πεπτικό: σελ. 25

- οισοφάγος: σελ. 25
- στόμαχος-12λο: σελ. 25-26

3.1.4 ουροποιητικό: σελ. 26

3.1.5 μυοσκελετικό: σελ. 26-27

3.1.6 δέρμα υποδόριος ιστός: σελ. 27

3.1.7 ανοσοποιητικό: σελ. 27-28

3.2 επιπτώσεις σε όργανα: σελ. 28

3.2.1 ήπαρ: σελ. 28-29

3.2.2 χοληδόχος κύστη: σελ. 29-30

3.2.3 πάγκρεας: σελ. 30

3.3 ψυχολογικές επιπτώσεις: σελ. 31

3.3.1 κατάθλιψη: σελ. 31

3.3.2 χαμηλή αυτοεκτίμηση: σελ. 31

3.3.3 κοινωνικός παράγοντας: σελ. 32

3.4 οικονομικές επιπτώσεις: σελ. 32-33

#### **4. αντιμετώπιση: σελ. 33**

- βελτίωση του τρόπου διατροφής: σελ. 33-34
- ροφήματα: σελ. 34-35
- πρωτεϊνικές δίαιτες: σελ. 35
- χημικές δίαιτες: σελ. 35-36
- τροποποίηση της συμπεριφοράς: σελ. 36-37

#### **4.4.1 φαρμακευτική αντιμετώπιση: σελ. 37-38**

Φαρμακευτικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του σωματικού βάρους: σελ. 38-40

#### **4.4.2 Χειρουργική αντιμετώπιση: σελ. 40-45**

#### **Βιβλιογραφία Α' μέρους: σελ 45-50**

#### **Β' μέρος υπνική άπνοια**

##### **1. ορισμός: σελ. 50**

1.1 ορισμός του ΣΥΑ: σελ. 50-52

1.2 τρόποι εκτίμησης: σελ. 52-53

##### **2. αίτια**

2.1 στενότητα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος: σελ. 53-55

2.2 εναπόθεση λίπους: σελ. 53-57

2.3 δομή των οστών του προσώπου: σελ. 57

2.4 μεταβολές στο διαστολικό μυϊκό τόνο του ανώτερου αεραγωγού: σελ. 57-58

2.5 ενδοκρινικά νοσήματα: σελ. 58

- Υποθυρεοειδισμός: σελ. 58-59
- Διαβήτης: σελ. 59
- Ορμονικές μεταβολές: σελ. 59-60

##### **3. συμπτώματα: σελ. 60**

-θορυβώδης ύπνος: σελ. 60-61

-Ημερήσια υπνηλία: σελ. 61-62

Ήπια υπνηλία: σελ. 62

-Μέτρια υπνηλία: σελ. 62

-Βαριά υπνηλία: σελ. 60-61

-Αίσθημα κοπώσεως: σελ. 63

-Διακοπές αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου: σελ. 63

-Ανήσυχος και ταραγμένος ύπνος: σελ. 63

-Αιφνίδιο αίσθημα δύσπνοιας ή «πνιξήματος»: σελ. 63

-Πρωινός πονοκέφαλος: σελ. 63

-Ελάττωση της libido: σελ. 64

-Νυκτερινή πολουρία: σελ. 6

-Νυκτερινοί ιδρώτες: σελ. 64

-Επανειλημμένες εγέρσεις: σελ. 64

##### **4. συνέπειες: σελ. 64**

-Κυκλοφορικό σύστημα: σελ. 64-66

-καρδιακή λειτουργία: σελ. 66-67

-Αρτηριακή πίεση: σελ. 67-70

-αναπνευστικό σύστημα: σελ. 71-75

-ενδοκρινικό σύστημα: σελ. 75-80

-τροχαία ατυχήματα: σελ. 80-81

-εργατικά ατυχήματα: σελ. 81-82

- μείωση μνήμης και συγκέντρωσης: σελ. 82-83

- κατάθλιψη: σελ. 83

- οξειδωτικό στρες: σελ. 83-85

- φλεγμονή: σελ. 85-86

##### **5. αντιμετώπιση: σελ. 86**

Συντηρητική θεραπεία: σελ. 86

απλά μέτρα: σελ. 86

-μείωση σωματικού βάρους: σελ. 86-87

-διαφοροποίηση της θέσεως ύπνου: σελ. 87

-αποφυγή αλκοόλ και ηρεμιστικών ή υπνωτικών χαπιών: σελ. 87

-θεραπεία συνυπάρχοντος υποθυρεοειδισμού: σελ. 88

-φαρμακολογικοί παράγοντες: σελ. 88

-προτρυπτιλίνη: σελ. 88-89

-προγεστερόνη: σελ. 89

-προγεστερόνη: σελ. 89

-προγεστερόνη ακεταζολαμίδη: σελ. 89

-θεοφυλλίνη: σελ. 90

-συνεχής θετικής πίεση αεραγωγών χορηγούμενη διαρρινικώς (n-CPAP): σελ. 90-92

## **6. χειρουργική θεραπεία: σελ. 92**

-Τραχειοστομία: σελ. 92

-σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστική (ΣΥΦΠ) Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP): σελ. 92-94

-διαμερισματοποίηση του στομάχου: σελ. 94

## **7. ΣΥΑ και ορθοδοντική: σελ. 94-95**

### **βιβλιογραφία Β' μέρους: 95-100**

**Γ' μέρος επίδραση της παχυσαρκίας στο ΣΥΑ: σελ. 100**

**1. επιδημιολογική συσχέτιση παχυσαρκίας και ΣΥΑ: σελ. 100-104**

**2. παρεμβατικές μελέτες μείωσης βάρους και βελτίωσης του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας: σελ. 103-114**

**συμπερασματικά: σελ. 104-116**

**βιβλιογραφία Γ' μέρους: σελ. 118-121**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα διατροφικά προβλήματα του αναπτυγμένου κόσμου. Πολλοί παράγοντες φαίνεται ότι συμβάλλουν στην αύξηση της συχνότητας με την οποία εμφανίζεται. Επίσης πολλές μέθοδοι αντιμετώπισης έχουν δοκιμαστεί, όμως η διατροφική αγωγή παραμένει η σημαντικότερη εξ αυτών. Το Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας (ΣΥΑ) οφείλεται σε απόφραξη των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, σε νευρολογικά και άλλα αίτια. Στις περισσότερες επιδημιολογικές έρευνες ανιχνεύεται μέσω του Δείκτη Άπνοιας-Υπόπνοιας ανά ώρα (ΔΑΥ). Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με το ΣΥΑ. Άτομα με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) εμφανίζουν αυξημένο ΔΑΥ. Επίσης, αύξηση του βάρους κατά 32% προκαλεί αύξηση του ΔΑΥ κατά 10%. Το αντίθετο, δηλαδή απώλεια του υπερβολικού βάρους, φαίνεται ότι μειώνει το ΔΑΥ.

## SUMMARY

In the past few year the obesity constitutes one from the more important alimentary problems of developed world. A lot of factors it appears that they contribute in the increase of frequency with which it is presented. Also a lot of methods of confrontation have been tryed, however the alimentary education remain most important from these. The obstructive sleep apnea syndrome [OSA] is owed in obstruction of superior respiratory roads, in [neyrologika] and other reasons. In most epidemiologic researches it is detected via the Indicator Apnea-Ypopnoia Index per hour (AH]). Recent studies elect the cross-correlation of obesity with the [SYA]. Individuals with high Indicator of Mass of Body (BMI) present increased (AHI). Also, increase of weight at 32% causes increase of AHI at 10%. The opposite, loss of excessive weight, decreases the AHI as recent studies show and effect possitive at the treatment of patients.

## 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα διεθνώς αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για τη δημόσια υγεία και έχει λάβει στις μέρες μας διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας. Χαρακτηριστικό είναι ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας των ενηλίκων στις αναπτυγμένες χώρες αυξήθηκε την τελευταία δεκαετία κατά 37%. Σε μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο *British Medical Bulletin* φαίνεται ότι σήμερα ο ένας στους τρεις Αμερικανούς και ο ένας στους τέσσερις Ευρωπαίους είναι παχύσαρκος. Αντίθετα, η Ασία και η Αφρική έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας. Οι Μεσογειακές χώρες μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, έχουν τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας στην Ευρώπη (πίνακας). Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Στατιστικής Υπηρεσίας (Eurostat) η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση στην Ευρώπη στην παχυσαρκία των ανδρών με ποσοστό 26,7% ενώ στην παχυσαρκία των γυναικών μοιράζεται τη δεύτερη θέση με την Μεγάλη Βρετανία με ποσοστό 17,8%. Η έλλειψη χειρονακτικής εργασίας είναι ένα χαρακτηριστικό της σύγχρονης εποχής που λειτουργεί αποσταθεροποιητικά στο καθημερινό μεταβολικό ισοζύγιο. Από την άλλη πλευρά, η βιομηχανοποίηση της αγροτικής παραγωγής και η συνεπακόλουθη αύξηση της παραγωγής τροφίμων έχουν οδηγήσει τα τελευταία 30 χρόνια τις αναπτυγμένες χώρες στην υπερκατανάλωση τροφίμων. Η εποχή μας χαρακτηρίζεται από αφθονία τροφίμων που είναι πλούσια σε λίπος, ζάχαρη και άχρηστη ενέργεια. Υπολογίζεται ότι την δεκαετία του 90 ο μέσος Αμερικανός κατανάλωνε κάθε μέρα 340 θερμίδες περισσότερο απ ό τι τη δεκαετία του 80 και 500 θερμίδες περισσότερο απ ό τι τη δεκαετία του 50 (University of California Wellness Letter, January 2002). (1,2)

Ένα σοβαρό κοινωνικο-πολιτικό γεγονός του 20ου αιώνα που ενοχοποιείται επίσης για την επιδημιολογική έξαρση της παχυσαρκίας, είναι η μαζική αστικοποίηση και η συνεπακόλουθη αύξηση της απασχόλησης των γυναικών. Η εξάρτηση της σύγχρονης αστικής οικογένειας από την κατεργασμένη - έτοιμη τροφή, είναι η κυριότερη αιτία της εκρηκτικής διάδοσης των ταχυφαγείων (fast-foods) τα τελευταία 20 χρόνια. Τα έτοιμα γεύματα των fast foods είναι το πιο κλασσικό παράδειγμα ανθυγιεινής τροφής. Η Ευρωπαϊκή Ιατρική Εταιρεία Μελέτης της Παχυσαρκίας

(European Association for the Study of Obesity) εκτιμά ότι αν δεν ληφθούν άμεσα μέτρα, η παχυσαρκία στην Ευρωπαϊκή Ένωση θα φθάσει τα επίπεδα του 50% μέχρι το 2030 (3,4,5,6). Στον ελληνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες για τη συχνότητα και τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Στην Ευρώπη γενικά, στους ενήλικες, 10-20% των ανδρών και 15-25% των γυναικών είναι παχύσαρκοι και τα ποσοστά αυτά βαίνουν διαρκώς αυξανόμενα. Περίπου 35-45% των ανδρών και 25-35% των γυναικών έχουν σωματικό υπέρβαρο. Εντονότερο πρόβλημα παρουσιάζεται στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (7,8).

## **2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ Σ.Υ.Α**

Ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό (30-60%) ανδρών άνω των 45 χρόνων υποφέρει συστηματικά και επαναλαμβανόμενα από θορυβώδη ύπνο, ο οποίος οφείλεται σε δονήσεις των τοιχωμάτων των ανώτερων αεραγωγών, λόγω στενώσεως και ανάπτυξης ισχυρής αρνητικής πίεσης στην περιοχή κατά τη διάρκεια της εισπνοής αέρα. Η πάθηση αυτή αποτελεί συχνό εύρημα ανάμεσα σε χρόνια νοσήματα που ταλαιπωρούν μία μεγάλη ομάδα ατόμων και συχνά παχύσαρκων. (9,10,11,12)

Αρκετές από τις επιδημιολογικές μελέτες στηρίζονται σε ερωτηματολόγια που συχνά υποεκτιμούν το σύμπτωμα της υπνηλίας. Είναι όμως γνωστό ότι υπάρχουν αρκετοί ασθενείς με παθολογικό αριθμό απνοιών/υποπνοιών, οι οποίοι δεν αναφέρουν την υπνηλία σαν σύμπτωμα που θα τους οδηγούσε στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας. Διαπιστώθηκε ότι το 15% των ανδρών ηλικίας 50-80 ετών είχε παθολογικό απνοϊκό δείκτη ή Δείκτη Αναπνευστικής Επιβαρύνσεως (Α.Υ.Δ, χωρίς όμως το ποσοστό αυτό να αναφέρει διαφορετικά συμπτώματα από τους υπόλοιπους (11).

Σε επιδημιολογική μελέτη σε 602 εργαζόμενους άντρες και γυναίκες 30-60 ετών διαπιστώθηκε ότι ενώ το 9% των γυναικών και το 24% των αντρών είχαν παθολογικό Α.Υ.Δ μόνο στο 2% των γυναικών και το 4% των αντρών συνυπήρχε ημερήσια υπνηλία. (12). Σε μία 5ετή μελέτη παρατήρησης της υπνικής άπνοιας σε δείγμα πληθυσμού με αναπνευστικά προβλήματα κατά τη

διάρκεια του ύπνου βρέθηκε ότι το 16% των ατόμων έπασχε από μέτριου βαθμού αναπνευστική διαταραχή, ενώ το 7,5% από σοβαρού βαθμού (13). Γενικά η νόσος της υπνικής άπνοιας παράλληλα με την παχυσαρκία βρίσκεται σε υψηλά ποσοστά και κυρίως σε παχύσαρκα άτομα και λιγότερο σε υπέρβαρα. Χαρακτηριστικά μία επιδημιολογική μελέτη από τις Η.Π.Α το ποσοστό του γενικού πληθυσμού που πάσχει από Σ.Υ.Α. είναι ανάλογο μ' αυτό των παχύσαρκων ατόμων.

### Πίνακας 1

#### Επιπολασμός του Σ.Υ.Α σε σχέση με το Β.Μ.Ι

Δείγμα-κράτος	Β.Μ.Ι	Ποσοστό Σ.Υ.Α
1. Πενσυλβάνια	$\geq 32,3$	7,2%
	$<32$	1,1%
2. Χονγκ-κονγκ	$\geq 23$	8,8%
	$<23$	0,9%
3. Καλιφόρνια	$\geq 28$	36%
	$<28$	26%

12. Svanbrg E, Larsson H. Development of nocturnal respiratory disturbances in untreated patients with obstructive sleep apnea syndrome 1994; 104;340-343

## Πίνακας 2

### Αναπνευστικές διαταραχές σε σχέση με την ηλικία και το BMI

Κράτος	Ηλικία	Μέσος όρος BMI για τιμή ΑΗΙ	
		<5	>5
<b>Κορέα</b>	40-70	24	27
<b>Ινδία</b>	35-65	27	31
<b>Κίνα</b>	30-6-	23	27
<b>Αφρική</b>	20-80	25	32
<b>Καύκασος</b>	20-80	25	33

13. Wolk R. Shamsuzzaman Abu S.M, Viend K. Obesity Sleep apnea and Hypertansion 2003; 18:  
1067-1073

Στον αντίποδα όμως του Σ.ΥΑ σε ενήλικους πληθυσμούς (άντρες και γυναίκες) εμφανίζεται τα τελευταία χρόνια και το παιδικό ΣΥΑ, το οποίο είναι πιο συχνό σε σοβαρά παχύσαρκα παιδιά, δηλαδή παιδιά που στην καμπύλη ανάπτυξης κατέχουν την 95 εκατοστιαία θέση. (14,15,16,17).

## Α' ΜΕΡΟΣ

### ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

#### ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Παχυσαρκία θεωρείται η παθολογική εκείνη κατάσταση κατά την οποία περίσσεια λίπους ή λιπώδους ιστού αποθηκεύεται στον οργανισμό. Συχνά συνδέεται αλλά δεν είναι συνώνυμη με την οποία αύξηση βάρους όμως παρατηρείται και στους αθλητές ή στα άτομα με αυξημένη φυσική δραστηριότητα, λόγω μυικής υπερτροφίας ή σε οιδηματώδεις ασθενείς με παθολογική κατακράτηση υγρών.

Τις περισσότερες φορές όμως, η παθολογική αύξηση του βάρους οφείλεται στην παχυσαρκία, ενώ και ένα άτομο με φαινομενικά φυσιολογικό βάρος είναι δυνατό να είναι παχύσαρκο. Παλαιότερα η περίσσεια αυτή του σωματικού βάρους καθοριζόταν στα 20% πάνω από το «επιθυμητό» ή «ιδανικό» βάρος. Σήμερα το ποσοστό αυτό έχει μικρότερη διαγνωστική αξία, γιατί η διάγνωση της πραγματικής παχυσαρκίας έχει σχέση περισσότερο με την ποσότητα του λίπους του σώματος παρά με το σωματικό βάρος του ατόμου.

#### 1. ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ

Το σωματικό λίπος που βρίσκεται στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ένα από τα συστατικά του που έχει μελετηθεί ευρέως. Το μεγάλο πρόβλημα όμως στις έρευνες που αφορούν το λίπος είναι ότι δεν υπάρχει κάποια άμεση μέθοδος που να μπορεί εύκολα και αξιόπιστα να το μετρήσει.

Έτσι για τον χαρακτηρισμό ή όχι ενός ατόμου ως παχύσαρκου έχει επικρατήσει να χρησιμοποιείται κυρίως ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index BMI). Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται αν διαιρέσουμε το βάρος ενός ατόμου με το τετράγωνο του ύψους του. Με βάση το BMI σχηματίστηκαν ειδικοί πίνακες με βάση τους οποίους υπολογίζεται ο βαθμός παχυσαρκίας ενός ατόμου.

### Πίνακας 3

#### Τιμές Δείκτη Μάζας Σώματος

Δείκτης Μάζας Σώματος:	Το άτομο είναι:
μικρότερος από 18.5	ισχνό (αδύνατο)
από 18.5 έως 25	φυσιολογικού βάρους
από 25 έως 30	υπέρβαρο
μεγαλύτερος από 30	παχύσαρκο

<u>και μάλιστα:</u>	από 30 έως 35	ήπια παχύσαρκο (1ος βαθμός παχυσαρκίας)
	από 35 έως 40	μέτρια παχύσαρκο (2ος βαθμός παχυσαρκίας)
	και πάνω από 40	σοβαρά παχύσαρκο (3ος βαθμός παχυσαρκίας)

Το αποτέλεσμα αυτό όμως μπορεί να είναι παραπλανητικό, γιατί ο δείκτης αυτός δε μετράει το ποσοστό του λίπους. Ένα άτομο που από τους πίνακες φαίνεται υπέρβαρο και παχύσαρκο μπορεί στην πραγματικότητα να έχει χαμηλό ποσοστό λίπους και να μην είναι παχύσαρκο. Το μεγάλο βάρος του μπορεί να προέρχεται από αυξημένο μυϊκό ή οστικό ιστό, οι οποίοι είναι βαρύτεροι από τον λιπώδη ιστό. Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν και άλλες πιο σύγχρονες αν και όχι πάντα καλύτερες μέθοδοι. Κυρίαρχη θέση ανάμεσα σε αυτές τις μεθόδους κατέχει η μέθοδος D.E.X.A ή D.X.A (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), η οποία όμως αν και δίνει πολύ έγκυρα αποτελέσματα είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί ευρέως λόγω του υψηλού κοστολογίου της. Ωστόσο υπάρχουν και άλλες μέθοδοι στον προσδιορισμό του σωματικού λίπους όπως οι πτυχές δέρματος. Αυτή η μέθοδος στηρίζεται στην αρχή ότι το υποδόριο λίπος αντικατοπτρίζει τη συνολική ποσότητα του λίπους στον οργανισμό.

Γίνονται με τη χρήση ειδικού οργάνου (δερματοπτυχόμετρο skinfold caliper), το οποίο μετράει το εύρος των πτυχών του δέρματος σε διάφορα σημεία του σώματος όπως, υποπλατιαία πτυχή, μασχαλιαία, υπερλαγόνια, στην περιοχή του στήθους, της κοιλιάς, του δικέφαλου, τρικέφαλου, του μηρού και της κνήμης. Άλλες μέθοδοι εκτίμησης ποσοστού σωματικού λίπους είναι η υδρομέτρηση, η ηλεκτρική αγωγιμότητα τα σώματος (TOBEC), η τομογραφία (CT), η μαγνητική αντήχηση (MR), ο υπέρηχος καθώς και άλλα είδη πυκνομέτρηση όπως η πληθυσμογραφία με εκτόπιση αέρα.

## 2.ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια της παχυσαρκίας είναι μέχρι και σήμερα μερικώς αποσαφηνισμένη κατά καιρούς διατυπώθηκαν διάφορες θεωρίες, οι οποίες δεν εξηγούν από μόνες του την παθολογική αιτιολογία της νόσου. Ο συνδιασμός όμως στοιχείων από όλες τις γνωστές θεωρίες θα μπορούσε να προσφέρει μία αξιόπιστη ερμηνεία. Σε κάθε περίπτωση τα αίτια και οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στη γένεση της παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως γνωστά και η νόσος χαρακτηρίζεται ως πολυπαραγοντική. (18,19).

### **-ενεργειακό ισοζύγιο**

Το αίτιο αυτό στηρίζεται στο θερμιδικό πλεόνασμα που αποταμιεύεται στον οργανισμό, κυρίως με τη μορφή λίπους προκαλώντας αύξηση του βάρους σώματος (20,21).

Θετικό ενεργειακό ισοζύγιο δημιουργείται όταν η ενεργειακή πρόσληψη είναι σταθερά και επί μόνιμου βάσεως μεγαλύτερη της ενεργειακής δαπάνης, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση βάρους. Έτσι αν η ενεργειακή πρόσληψη υπερέρχει της ενεργειακής δαπάνης συστηματικά και για μεγάλο χρονικό διάστημα ένα φυσιολογικό βάρους άτομο θα γίνει αρχικά υπέρβαρο και στη συνέχεια παχύσαρκο.

### **-λιποστατικό αίτιο**

Πρώτη αναφορά έγινε το 1953 από τον Kenedy, ο οποίος προσπάθησε να εξηγήσει τη λιποστατική θεωρία όπου την στήριξε στην αναγνώριση από τον υποθάλαμο ενός ειδικού ερεθίσματος που

αντανακλά το μέγεθος των ενεργειακών αποθεμάτων του σώματος. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή δημιουργούνται ερεθίσματα ανάλογα των αποθεμάτων λίπους του σώματος που ενεργούν στον εγκέφαλο με τρόπο ώστε να ελαττώνουν ή να αυξάνουν την πρόσληψη φαγητού. Τα κέντρα του υποθαλάμου αποτελούν ένα είδος λιποστάτη, ο οποίος διατηρεί σταθερό το ολικό λίπος του σώματος και δεν επιτρέπει την αύξησή του. Φαίνεται όμως ότι ο λιποστάτης των παχυσάρκων αναγνωρίζει ως φυσιολογικά επίπεδα λίπους πολύ υψηλότερα από ότι ο αντίστοιχος των λεπτών ατόμων. Από τον λιποστάτη αυτόν ξεκινούν και καταλήγουν πολύπλοκα δίκτυα νευρικών ινών και μεταβιβαστικών ουσιών, μέσω των οποίων ο εγκέφαλος αναγνωρίζει την ποσότητα του ολικού λίπους και των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού και αντιδρά ανάλογα σε κάθε μεταβολή τους. (22,23,24,25).

#### **-ψυχολογικά αίτια**

Η παχυσαρκία σύμφωνα με την ψυχολογική θεωρία είναι αποτέλεσμα συναισθηματικής διαταραχής κατά την οποία η υπερβολική πρόσληψη τροφής αντικαθιστά ή αντικατοπτρίζει το άγχος, την πίεση και την κατάθλιψη στα οποία οι παχύσαρκοι είναι επιδεικτικοί. Οι ψυχαναλυτές απέδωσαν την αυξημένη πρόσληψη τροφής στον παρατεταμένο θηλασμό. Είναι γεγονός ότι η διατροφική συμπεριφορά υιοθετείται από τη νεογνική και την παιδική ηλικία. Η αποφυγή πολλών γονέων ν' ασχοληθούν περισσότερο χρόνο με τα παιδιά τους σε συνδιασμό με την αφθονία των προϊόντων στις μέρες μας, έχει ως αποτέλεσμα την μεγάλη πρόσληψη έτοιμων φαγητών ή σνακ πλούσια σε ζάχαρη και λίπη. (26,27)

Υπολογίζεται ότι το 30-50% των παχυσάρκων παρουσιάζουν συμπτώματα βουλιμίας, η βαρύτητα της οποίας συνδέεται ευθέως με συναισθήματα όπως η κατάθλιψη, το άγχος, η αποξένωση, η παρορμητικότητα και η κοινωνική απομόνωση. (28)

#### **-κληρονομικότητα**

Η σχέση κληρονομικότητας και βαρειάς παχυσαρκίας είναι προφανής στα σύνδρομα Prader-Willi, Bartlet-Biedl, Cohen, Borjeson καθώς επίσης και στο σύνδρομο Wilson- Turner. Η κληρονομικότητα

ως αιτία παχυσαρκίας εξηγεί σε αρκετές περιπτώσεις, την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο παρά την ανακάλυψη του γονιδίου των παχύσαρκων ποντικών στον άνθρωπο δεν απομονώθηκε μέχρι σήμερα γονίδιο στον άνθρωπο στο οποίο να αποδίδεται ευθέως η κληρονομικότητα της νόσου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ποσοστό 48% ασθενών αντρών και γυναικών με βαριά παχυσαρκία είχαν έναν τουλάχιστον γονέα με το ίδιο πρόβλημα, ενώ ποσοστό 79% αυτών είχαν ένα στενό συγγενή (29) (πατέρα, μητέρα, αδελφός, αδελφή) παχύσαρκο. Τα αντίστοιχα ποσοστά του γενικού πληθυσμού είναι μόλις 6% και 16%. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών έδειξαν επίσης ότι η συχνότητα της βαριάς παχυσαρκίας σε οικογένειες παχύσαρκων είναι 8 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού αποδεικνύοντας έτσι τη στενή σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην κληρονομικότητα και στη νόσο. (30, 31)

#### **-ενδοκρινικά αίτια**

Η ινσουλίνη και η λεπτίνη είναι ορμόνες που πληρούν τα κριτήρια ενός σήματος που αφορά την παχυσαρκία. Οι δύο ορμόνες κυκλοφορούν σε επίπεδα ανάλογα της συνολικής ποσότητας του λίπους και εισέρχεται στο Κ.Ν.Σ σε ποσότητα ανάλογη με τα επίπεδά τους στο πλάσμα (31).

Η ινσουλίνη και η λεπτίνη αποτελούν σήματα του λιπώδη ιστού, δρουν στον υποθάλαμο όπου και ενεργοποιούν ή αναχαιτίζουν καταβολικά και αναβολικά βιοχημικά μονοπάτια. Τα μονοπάτια αυτά επιφέρουν στο ενεργειακό ισοζύγιο αντίθετα αποτελέσματα (η διαφορά ανάμεσα στην ενεργειακή πρόσληψη και στην ενεργειακή δαπάνη) που εντέλει προσδιορίζει την ποσότητα ενέργειας που αποθηκεύεται με τη μορφή λίπους. (32)

Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη δράση της ινσουλίνης στο ανθρώπινο λίπος έχουν μελετηθεί αρκετά καλά. Η ινσουλίνη εισέρχεται με την κυκλοφορία στον εγκέφαλο και αποτελεί το πρώτο ορμονικό ερέθισμα που έχει σχέση με τον έλεγχο του βάρους από το Κ.Ν.Σ. Η επίδραση του βάρους στην ευαισθησία της ινσουλίνης εξηγεί πως τα επίπεδά της είναι ανάλογα των αποθεμάτων λίπους. Η αύξηση της έκκρισής της όσο αυξάνει ο βαθμός παχυσαρκίας, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των

επιπέδων της στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας έτσι στην ανάσχεση της περαιτέρω αύξηση του βάρους.

Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη δράση της λεπτίνης είναι διαφορετική.

Η υπερφαγία και η παχυσαρκία των ποντικών που έχουν χρησιμοποιηθεί για πειράματα είναι αποτέλεσμα αυτοσωμικής υπολειπόμενης μετάλλαξης του γονιδίου που κωδικοποιεί τη λεπτίνη. Ο ρυθμός χρησιμοποίησης της γλυκόζης στα λιποκύτταρα είναι ο καθοριστικός παράγοντας που συνδέει την έκκριση λεπτίνης με τα αποθέματα λίπους. Παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως γνωστός φαίνεται ότι αφορά τη ροή γλυκόζης στο βιοχημικό μονοπάτι καταβολισμού των εξοζών. Η παρατεταμένη στέρηση τροφής (νηστεία) μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα πολύ γρήγορα και σε που μεγαλύτερο βαθμό από τον αναμενόμενο λόγω μείωσης του λίπους σώματος. Η ανεπάρκεια της λεπτίνης παίζει σημαντικότερο ρόλο από την ινσουλίνη στον έλεγχο της ενεργειακής ισορροπίας από το Κ.Ν.Σ. Η ανεπάρκεια της λεπτίνης προκαλεί βαριά παχυσαρκία με υπερφαγία που επιμένει παρά τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, ενώ η έλλειψη ινσουλίνης δεν προκαλεί παχυσαρκία.

Η υπόθεση ότι η αντίσταση στην λεπτίνη μπορεί ν' αποτελέσει τον παθογενετικό μηχανισμό της παχυσαρκίας έγινε μετά την ανεύρεση υψηλών επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα παχυσάρκων .

Η αντίσταση στη λεπτίνη γίνεται αισθητή σε ποντίκια με με ταλλαγμένους υποδοχείς λεπτίνης καθώς επίσης και σε ποντίκια που έχουν άλλης αιτίας παχυσαρκία όπως εκείνη που οφείλεται σε έλλειψη των υποδοχέων της μελανοκορτίνης (33).

Πολλοί παχύσαρκοι έχουν υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στον όρο και αυτό οφείλεται στην αντίσταση σ' αυτήν και στην υπεργλυκαιμία που παρουσίαζαν, λόγω της υπερφαγίας. Υπό το πρίσμα της αναχαιτιστικής επίδρασης της ινσουλίνης στη λιπόλυση και στη διέγερση της σύνθεσης τριγλυκεριδίων έχει πλέον αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί ν' αποτελέσουν παθογενετικούς παράγοντες παχυσαρκίας. Ασθενείς με υψηλά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος και επιδεινώμενη ανοχή στη γλυκόζη που απώλεσαν το πλεονάζον βάρος με χειρουργική επέμβαση παρουσιάζουν βελτίωση των επιπέδων ινσουλίνης μετά από νηστεία, καθώς επίσης και μετά από δοκιμασία χορήγησης γλυκόζης. Τα ευρήματα αυτά σημαίνουν ότι η ινσουλίνη δεν αποτελεί πρωτογενή αιτιολογικό παράγοντα στη γένεση της παχυσαρκίας, αφού η αύξηση του βάρους είναι

αποτέλεσμα κατακράτησης υγρών και οιδημάτων των ιστών. Το σύνδρομο Cushing χαρακτηρίζεται από επιλεκτική εναπόθεση λίπους με περιοχική κατανομή λιπόδους μάζας που δίνουν στον ασθενή χαρακτηριστική εμφάνιση. Το ινσουλίνωμα δεν αποτελεί επίσης πρωτοπαθή αιτία παχυσαρκίας. Οι ασθενείς για να αποφεύγουν τα ανεπιθύμητα υπογλυκαιμικά επεισόδια, μαθαίνουν να τρώνε και αυτό οδηγεί στην παχυσαρκία. Ο υπογοναδισμός ποικίλης αιτιολογίας, λόγω της αναβολικής δράσης της τεστοστερόνης μπορεί να έχει κάποια σχέση με την εναπόθεση λίπους και την παχυσαρκία. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί ίσως τη συχνότερη αιτία της παχυσαρκίας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και αφορά το 1,5-6% του γυναικείου πληθυσμού. Η μετρίου βαθμού παχυσαρκία αποτελεί συχνή εκδήλωση του συνδρόμου γεγονός που επιβεβαιώνει τη στενή σχέση των δύο παθολογικών καταστάσεων.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το σύνδρομο προκαλεί παχυσαρκία αποτελείται από δύο βασικές παραμέτρους α) τις νευροενδοκρινικές διαταραχές και β) το μεταβολικό έλλειμα. Το σύνδρομο μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας πρωταρχικής μεταβολής της ορμονικής απελευθέρωσης της γοναδοτροπίνης που οδηγεί σε διάσπαση της ρυθμικής και σταθερής έκκρισης γοναδοτροπίνης και προκαλεί ανωορηξία και υπεργοναδισμό (33).

#### **-περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει τη δυνατότητα να ρυθμίζει το ενεργειακό του ισοζύγιο. Ο ενήλικας καταναλώνει περίπου 1.000.000 θερμίδες το χρόνο και μία θετική ενεργειακή διαφορά της τάξεως του 5% προκαλεί αύξηση του βάρους σώματος κατά 5-6 κιλά. Ωστόσο πολλοί άνθρωποι με τέτοια ενεργειακή διαφορά διατηρούν το βάρος τους σταθερό για πολλά χρόνια, χωρίς ιδιαίτερη προσπάθεια. Από την άλλη μεριά μελέτες σε άτομα που τους χορηγήθηκαν υποθερμιδική διατροφή για ημέρες ή και εβδομάδες έδειξαν ότι μετά τη διακοπή της επανέρχονταν γρήγορα στο προηγούμενο βάρος. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν παράγοντες που αντιδρούν στην αυξημένη πρόσληψη θερμίδων και συμβάλλουν στη σταθερότητα του ενεργειακού ισοζυγίου (33).

### **-ποσότητα γεύματος**

Η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας φαγητού αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της παχυσαρκίας. Οι μεγάλες μερίδες που σερβίρονται στα περισσότερα κέντρα εστίασης ή ταχυφαγεία συντελούν στην αυξημένη πρόσληψη θερμίδων (34).

### **-συχνότητα και ώρα των γευμάτων**

Η σχέση ανάμεσα στη συχνότητα των γευμάτων και την παχυσαρκία δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Είναι ωστόσο λογικό να έχει υποθέσει κανείς ότι όσο πιο συχνά τρώει ένας άνθρωπος τόσο περισσότερες θερμίδες προσλαμβάνει και τόσο περισσότερες πιθανότητες έχει να γίνει παχύσαρκος. Οι πιθανότητες αυξάνονται όταν το άτομο τρώει και τη νύχτα, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις ασθενών με βουλιμία. Οι ασθενείς με βαρεία παχυσαρκία τρώνε όσο πιο συχνά μπορούν και ό,τι βρουν. Όσον αφορά την ώρα των γευμάτων έχει αποδειχθεί ότι η θερμογένεση τις πρωινές ώρες είναι μεγαλύτερη και μειώνεται με την πάροδο των ωρών. Αυτό στην πράξη σημαίνει ότι ένα πλούσιο πρωινό αποδίδει τις περισσότερες απ' όλα τα γεύματα θερμίδες (34).

### **- η σύνθεση του γεύματος**

Η σύνθεση του γεύματος επηρεάζει σημαντικά όχι μόνο την ενεργειακή πρόσληψη αλλά και την ενεργειακή αποταμίευση. Οι ουσίες που έχουν χαμηλή αποταμιευτική ικανότητα οξειδώνονται ευκολότερα όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει τις ενεργειακές ανάγκες. Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα φαγητά υψηλής ενεργειακής πυκνότητας αφού όσο υψηλότερη είναι η ενεργειακή πυκνότητα τόσο αυξημένη είναι η πρόσληψη θερμίδων. Σε ολόκληρο το δυτικό κόσμο η διατροφή με την πάροδο των ετών έγινε πλουσιότερη σε λίπος και φτωχότερη σε υδατάνθρακες, γεγονός που αποτελεί σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα παχυσαρκία (34).

#### **- αλκοόλ**

Το οινόπνευμα αποδίδει 7 θερμίδες ανά γραμμάριο ή 29 kilojoule/gr, δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό και οξειδώνονται ταχύτατα. Η οξείδωση του οινοπνεύματος κυριαρχεί στην όλη διαδικασία της πέψης και προκαλεί καταστολή της οξείδωσης των άλλων διατροφικών ουσιών με αποτέλεσμα την αύξηση της αποταμίευσης θερμίδων από αυτές.

#### **- οι πρωτεΐνες**

Το ισοζύγιο των πρωτεϊνών είναι σχεδόν σταθερό. Οι πρωτεΐνες αποθηκεύονται σε μικρό βαθμό ιδίως σε περιπτώσεις απώλειας μάζας ισχών ιστών. Ο μεταβολισμός των αμινοξέων ρυθμίζεται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται στο μέγιστο βαθμό η οξειδωτική διαδικασία (34).

#### **- οι υδατάνθρακες**

Η πρόσληψη και η οξείδωση υδατανθράκων ρυθμίζεται προσεκτικά από τον οργανισμό αφού το ήπαρ και οι μυς μπορούν ν' αποθηκεύσουν 200-500gr. Η πρόσληψη και η οξείδωση των υδατανθράκων αυτορυθμίζεται ταχύτατα και σε μεγάλο βαθμό το 60-90% της πλεονάζουσας ενέργειας μπορεί ν' αποθηκευτεί. Στις περιπτώσεις αυτές οι υδατάνθρακες μετατρέπονται σε λίπος, αλλά ο οργανισμός χρησιμοποιεί ταχύτατα την οδό αυτή μόνο όταν προσλαμβάνει μικρή ποσότητα λίπους και μεγάλη υδατανθράκων. Η οξείδωση των υδατανθράκων οδηγεί σε χαμηλή οξείδωση λίπους και το τελικό αποτέλεσμα είναι η αποταμίευσή του με ταυτόχρονη διατήρηση και του ενδογενούς λίπους (34).

#### **- το λίπος**

Η πλούσια σε λίπος διατροφή είναι υψηλής θερμιδικής αξίας και προκαλεί γενικά αύξηση του βάρους σώματος. Η σύγχρονη διατροφή πλούσια σε λίπος ευνοεί την παχυσαρκία, το λίπος προσδίδει νοστιμιά στο φαγητό, αυξάνει τη γευστική ευχαρίστηση με αποτέλεσμα την υπερφαγία και την

αυξημένη θερμοδική πρόσληψη. Το λίπος παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο επειδή η θερμοδική απόδοσή του (9 θερμίδες/γραμμάριο) είναι υψηλότερη σε σχέση μ' εκείνη των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων (4 θερμίδες/γραμμάριο), αλλά και γιατί τα ερεθίσματά του στον κορεσμό δεν είναι αρκετά ισχυρά και αργούν πολύ να παραχθούν. Ο χαμηλός ρυθμός οξείδωσης ευνοεί επίσης την παχυσαρκία ανεξάρτητα από το συνολικό ποσό των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Η δυνατότητα αποθήκευσης λίπους από τον οργανισμό είναι σχεδόν απεριόριστη και όταν η πρόσληψη είναι αυξημένες η οξείδωσή του δεν αυξάνει, ενώ οι πλεονασματικές ποσότητες του αποθηκεύονται σε πολύ υψηλά ποσοστά (περίπου 96%). Με τα δεδομένα αυτά, το ισοζύγιο των πρωτεϊνών και των υδα/κων ρυθμίζεται πολύ καλά, ενώ του λίπους είναι σχεδόν ανεξέλεγκτο (34).

### **- κύηση**

Αποτελεί παράγοντα που δυνητικά μπορεί να αποτελέσει αιτία έναρξης της παχυσαρκίας αφού κατά τη διάρκειά της αυξάνεται το λίπος του σώματος. Πολλές γυναίκες μετά τη γέννηση του παιδιού τους χάνουν το επιπλέον βάρος για άλλες όμως η εγκυμοσύνη αποτελεί το έναυσμα για τη γένεση της νόσου. Προφανείς αιτίες στις περιπτώσεις αυτές είναι η αύξηση της πρόσληψης φαγητού κατά την εγκυμοσύνη και η μείωση της φυσικής δραστηριότητας, σε συνδιασμό με ορμονικούς παράγοντες (οιστρογόνα-προλακτίνη) που συμβάλλουν στην αύξηση του λίπους του σώματος. Ο επιπολασμός της γυναικείας παχυσαρκίας έχει αυξηθεί πάνω από τα τελευταία 40 χρόνια σε Ηνωμένες Πολιτείες και Ηνωμένο Βασίλειο. Συγκεκριμένα στη Μεγάλη Βρετανία μέσα σ' επτά χρόνια το ποσοστά ανέβηκε από 8% σε 12%.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης συνδέεται κυρίως όχι τόσο με την αποτυχία απώλειας των κιλών που προστέθηκαν στο χρονικό αυτό διάστημα, αλλά κυρίως με το βάρος που λαμβάνεται επιπλέον μετά τη γέννηση. Σε μία πρόσφατη μελέτη (26) πάνω από το 60% των μητέρων ανέφεραν ότι επανέκτησαν το βάρος που είχαν πριν την εγκυμοσύνη, παρόλ' αυτά πάνω από τις μισές από αυτές πήραν επιπλέον βάρος κατά την διάρκεια του θηλασμού ποσοστό που αποτέλεσε το 57% του συνόλου. σε άλλη μελέτη (27) που διενεργήθηκε σε 243 γυναίκες

που βρίσκονταν στην πρώτη του κύηση δεν καταγράφηκαν μεγάλες διακυμάνσεις στο βάρος τους σε σχέση με το αρχικό (προ κύησης). Μακροχρόνιες έρευνες έδειξαν απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 13,6 κιλά μετά τη γέννα και λήψη βάρους που ακολουθεί 29,5 κιλά κατά μέσο όρο.

#### **- φαρμακευτικά αίτια**

Πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι πιθανό να προκαλέσουν πρόσληψη βάρους μέσω της επίδρασης που έχουν σε ενδοκρινικές λειτουργίες π.χ νευροδιαβιβαστές, λειτουργία του υποθαλάμου ή ακόμα και στο αίσθημα της όρεξης. Συνοπτικά κάποιες κατηγορίες φαρμάκων που ευθύνονται για την εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι: (28)

- Αντιψυχωσικά
- Αντικαταθλιπτικά
- Αντιισταμινικά
- Αντιδιαβητικά
- Γλυκοκορτικοειδή
- Αναστολείς β' υποδοχέων
- Ορμόνες

Οι μηχανισμοί που αυτά μπορεί να επιδρούν είναι:

- μειωμένη δράση σεροτονίνης και ντοπαμίνης
- μεταβολή στην οξείδωση των λιπαρών οξέων σε κυτταρικό επίπεδο στα μιτοχόνδρια
- μειωμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος
- μειωμένη ενεργειακή δαπάνη
- ξηροστομία που εντείνει την αυξημένη λήψη θερμιδογόνων ροφημάτων
- μεταβολές στην έκκριση λεπτίνης και νευροπεπτιδίου Υ από τον υποθάλαμο.

Πολλά από τα παραπάνω φάρμακα επιδρούν στο κέντρο της όρεξης και στη δράση των νευροδιαβιβαστών (27).

### **3. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

#### **3.1 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ**

##### **3.1.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ**

Ο ΔΜΣ θεωρείται σήμερα ο τρίτος μετά την ηλικία και τη δυσλιπιδαιμία, ο σημαντικός παράγοντας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σύμφωνα με την Framingham Heart Study και άλλες μελέτες ο βαθμός παχυσαρκίας έχει ευθέως ανάλογη σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο κίνδυνος γίνεται μεγαλύτερος στην πρώιμη έναρξη και στην κεντρική παχυσαρκία. Η αύξηση του βάρους ακολουθείται από αύξηση της μάζας ισχνών ιστών (Lean Body Mass LBM) και του λίπους. Η συνολική κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται, λόγω της αύξησης της LBM, καθώς επίσης και της δυσμενούς επίδρασης του μεταβολικού ενεργού λιπώδη ιστού. Ο ολικός όγκος αίματος αυξάνει και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου παλμού και του όγκου αίματος προς τον εγκέφαλο. Η αύξηση του προφορτίου και του μεταφορτίου που ανευρίσκεται επίσης, οδηγεί σε διάταση της αριστερής κοιλίας (LV) και σε έκκεντρη υπερτροφία. Η αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων που παρατηρείται σε μερικούς παχύσαρκους, προκαλεί παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και συγκεντρωτική πλέον υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Με την πάροδο του χρόνου, ο κόλπος και οι κοιλίες αρχίζουν να ανεπαρκούν και εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιοπάθεια των παχύσαρκων, όταν υπάρχει έχει συνήθως τη μορφή της μυοκαρδιοπάθειας και σπανιότερα της στεφανιαίας νόσου. Η παχυσαρκία για να επιδράσει δυσμενώς στην καρδιά και στα αγγεία πρέπει να υφίσταται τουλάχιστον για 15 χρόνια. Η θνητότητα των παχύσαρκων με καρδιακό νόσημα είναι αυξημένη, έστω και αν το βάρος σώματος είναι μόνο κατά 10% πάνω από το φυσιολογικό (29).

##### **3.1.2 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ**

Οι διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος σε περιπτώσεις ήπιας παχυσαρκίας δεν είναι σημαντικές σε ασθενείς όμως με μέτρια και κυρίως βαριά παχυσαρκία είναι βαριές και μερικές φορές περιπτώσεις με μερικές φορές επικίνδυνες για τη ζωή τους.

Η αναπνευστική λειτουργία των παχύσαρκων χαρακτηρίζεται, γενικά από συχνές και επιπόλαιες αναπνοές χαμηλή λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και χαμηλό εκπνευστικό όγκο, ενώ η μέγιστη εκπνευστική ροή είναι χαμηλή στους άντρες, αλλά όχι και στις γυναίκες. Ο αερισμός γίνεται κυρίως στους άνω λοβούς και η διάχυση στους κάτω, προκαλώντας με τον τρόπο αυτόν μια διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης που έχει ως αποτέλεσμα την υποξία. Η υποξία μπορεί να υπάρχει και σε μικρού βαθμού παχυσαρκία, όταν όμως συνυπάρχει με υπερκαπνία τότε πρόκειται για σοβαρή για σοβαρή διαταραχή.

Ο παχύσαρκος χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, μειωμένη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος και μειωμένη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών, η οποία οφείλεται αφενός στη μεγάλη ποσότητα λίπους του θώρακα και αφετέρου στο αυξημένο αναπνευστικό έργο των πνευμόνων, οι αναπνευστικές διαταραχές του παχύσαρκου είναι περισσότερο εμφανής κατά τον ύπνο, γι' αυτό και συχνά καλούνται αναπνευστικές διαταραχές του ύπνου. Η επίδραση της παχυσαρκίας στο αναπνευστικό σύστημα εκδηλώνεται κλινικά με τη μορφή του Συνδρόμου Υποαερισμού των παχύσαρκων (ΣΥΠ) [Obesity Hypoventilation Syndrome OHS] ή του Συνδρόμου Υπνικής Άπνοιας (ΣΥΑ) [Sleep Apnea Syndrome SAS] (29).

### 3.1.3 ΠΕΠΤΙΚΟ

#### ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα πλήθους καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του γαστροεντερικού σωλήνα, όπως είναι η γαστρο/κή παλινδρόμηση, η οισοφαγίτιδα, η γαστρίτιδα και το καρκίνωμα του λ. εντέρου (30).

#### ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί κύριο αιτιολογικό παράγοντα ολισθαίνουσας οισοφαγοκήλης, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και οισοφαγίτιδας. Η εναπόθεση του λίπους στην περιοχή της καρδιοοισοφαγικής συμβολής συμβάλλει στη μείωση του τόνου των μυών της περιοχής και κυρίως των σκελών του διαφράγματος, στην αύξηση της διαμέτρου του οισοφαγικού και στην εξάλειψη της Γωνίας του His (30).

#### ΣΤΟΜΑΧΟΣ-12ΛΟ

Ο στόμαχος του παχύσαρκου παρά το μέγεθος και το μεγάλο έργο που επιτελεί, δεν εμφανίζει συχνά παθήσεις. Οι ελκοπαθείς παχύσαρκοι είναι σπάνιοι, ενώ και εκείνοι που προσβάλλονται από καρκίνο παρουσιάζουν την ίδια συχνότητα με τον γενικό πληθυσμό. Σε ενδοσκοπική και ιστολογική μελέτη του στομάχου και του 12/λου ασθενών, με βαριά παχυσαρκία η ενδοσκοπική γαστρίτιδα βρέθηκε σε ποσοστό 30% και ενδοσκοπική δωδεκαδακτύλιτιδα σε 6,6%. Η ιστοπαθολογική εξέταση όμως ανέβασε το ποσοστό της γαστρίτιδας σε 80-90% ανάλογα με τη μοίρα του στομάχου και της δωδεκαδακτυλίτιδας (30).

#### ΛΕΠΤΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι υπάρχει σαφής σχέση παχυσαρκίας και καρκίνου του π. εντέρου, ενώ άλλοι πιστεύουν ακριβώς το αντίθετο. Σε μία μεγάλη έρευνα που έγινε σε 750.000 άνδρες και

γυναίκες στις Η.Π.Α και διήρκησε 12 χρόνια βρέθηκε μία θετική συσχέτιση παχυσαρκίας και καρκίνου του π. εντέρου, η οποία ήταν 1,33 για τους άντρες και 1,55 για τις γυναίκες αντίστοιχα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (30).

#### 3.1.4 ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ

Οι ασθενείς (γυναίκες και άντρες) με βαρεία, κεντρική κυρίως παχυσαρκία παρουσιάζουν συχνά τάση προς ούρηση, νυχτερινή ενούρηση και ακράτεια ούρων. Αυτό αποδίδεται στη μεγάλη πίεση που δέχεται η ουροδόχος κύστη από την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση των ασθενών αυτών. Στους παχύσαρκους άντρες ο κίνδυνος καρκίνου του προστάτη και της ουροδόχου κύστης είναι αυξημένα και αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα των γεννητικών ορμονών. Οι παχύσαρκες γυναίκες συχνά παρουσιάζουν σεξουαλική δυσλειτουργία, η οποία είναι αποτέλεσμα των επιπέδων της ανδροστενεδιόνης, καθώς επίσης και της οιστραδιόλης (30).

#### 3.1.5 ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ

Ο ρόλος της παχυσαρκίας στην παθογένεια, την κλινική εικόνα και την εξέλιξη ορισμένων παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος είναι λίγο πολύ γνωστός και παροδικός από όλους σήμερα. Οι επιδράσεις του λιπώδη ιστού, ειδικά στο μεταβολισμό των οιστρογόνων, επηρεάζουν σαφώς και το μεταβολισμό των οστών. Η παχυσαρκία ακολουθείται συχνά από την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας, ουρικής αρθρίτιδας και λιπώδους επώδυνης παρααρθρίτιδας (πόνος στην εσωτερική επιφάνεια του γόνατος), σε μέσης ηλικίας γυναίκες κατά ή αμέσως μετά την εμμηνόπαυση (31).

#### 3.1.6 ΔΕΡΜΑ – ΥΠΟΔΟΡΙΟΣ ΙΣΤΟΣ

Η παχυσαρκία συνοδεύεται συχνά από ορισμένες παθήσεις και παθολογικές αλλοιώσεις του δέρματος και του υποδορίου. Οι ραβδώσεις του δέρματος είναι συνήθεις και αντανακλούν την τάση του δέρματος από την αυξημένη εναπόθεση υποδορίου λίπους. Η υπερτρίχωση των γυναικών, που

παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις, μπορεί να εξηγηθεί από την αυξημένη παραγωγή τεστοστερόνης που συνοδεύει τη σπλαχνική κατανομή λίπους.

Η νεγροειδής ακάνθωση που χαρακτηρίζεται από υπερτρίχωση του λαιμού, μασχάλης ή και των εκτατικών επιφανειών των άκρων, συνυπάρχει συχνά με παχυσαρκία. Η αυτών είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι μυκητιάσεις του δέρματος είναι συχνές ιδίως σ' αυτούς με βαριά παχυσαρκία, καθώς και οι φλεγμονές του δέρματος και του υποδορίου (δοθίνας, ψευδάνθρακας, μολυσματικό κηρίο κ.λ.π) είναι συχνότερες στους παχύσαρκους και οφείλονται κυρίως στην κακή ατομική υγιεινή, ενώ παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ευνοούν την εμφάνισή τους. Η κυτταρίτιδα των κοιλιακών τοιχωμάτων αποτελεί οξεία φλεγμονή του υποδορίου λίπους της κοιλίας από διάφορα κοινά μικρόβια. Η μεγάλη ποσότητα και το οίδημα του υποδορίου λίπους προκαλούν το σχηματισμό της κρεμασμένης κοιλίας των παχύσαρκων (31).

### 3.1.7 ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ

Ο ρόλος της θρέψης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος θεωρείται σήμερα απ' όλους πολύ σημαντικός, ενώ η μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών συνοδεύεται από μείωση της κυτταρικής ανοσίας. Το ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων με ήπια και μέτρια παχυσαρκία δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαταραχές. Οι ασθενείς όμως με βαριά παχυσαρκία παρουσιάζουν μικρή παραγωγή αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό. Η μειωμένη ανοσοποιητική λειτουργία των παχύσαρκων έχει πολλές και ποικίλες ερμηνείες, όπως η χαμηλή και επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία (DTH), η μείωση του αριθμού των μονοκύτταρων που ωριμάζουν μέσα στα μακροφάγα, η χαμηλή βακτηριακή χωρητικότητα των πολυμορφοπύρηνων ουδερόφιλων (PMN) και η μείωση της απελευθέρωσης του μεταναστευτικού ανασταλτικού παράγοντα (32).

Πίνακας 5

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΙΜΩΝ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ</b>	
<b>Χαρακτηρισμός</b>	<b>BMI</b>
<b>Σοβαρά λιπορής</b>	<b>&lt; 16</b>
<b>Μετρίως λιποβαρής</b>	<b>16-16,9</b>
<b>Λιποβαρής</b>	<b>17-18,49</b>
<b>Φυσιολογικός</b>	<b>18,5-24,9</b>
<b>Υπέρβαρος</b>	<b>&gt;= 25</b>
<b>Παχύσαρκος</b>	<b>25-29,9</b>
<b>Βαθμός I</b>	<b>&gt;= 30-34,9</b>
<b>Βαθμός II</b>	<b>34,5-39,9</b>
<b>Βαθμός III</b>	<b>&gt;= 40</b>

Source: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.

## **3.2 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΟΡΓΑΝΑ**

### **3.2.1 ΗΠΑΡ**

Ένας μεγάλος αριθμός με μέτρια και βαριά παχυσαρκία παρουσιάζει αυξημένη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, το οποίο στις περιπτώσεις αυτές ονομάζεται λιπώδες ήπαρ (fatty liver). Η λιπώδης διήθηση του ήπατος, τοξικών και φαρμακευτικών διατροφικών, μεταβολικών, τοξικών και φαρμακευτικών παραγόντων. Η διήθηση είναι εξελικτική και μπορεί να έχει σχέση με το βαθμό και τη διάρκεια της παχυσαρκίας, αλλά και να αποτελεί ξεχωριστή οντότητα. Η συνύπαρξη με την παχυσαρκία πλήθος άλλων παθήσεων, όπως ο διαβήτης.

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις η αμινοτρανσφεράση και η αλκαλική φωσφατάση ανευρίσκονται ελαφρώς αυξημένες, ενώ η χολερυθρίνη και η λευκοματίνη διαταράσσονται σπάνια. Το υπερηχοτομογράφημα ήπατος στο 60% των περιπτώσεων μπορεί να δείξει τη λιπώδη διήθηση και η ευαισθησία του φτάνει το 90% σε περιπτώσεις βαριάς παχυσαρκίας. Η αξονική τομογραφία είναι η πλέον αποκαλυπτική εξέταση σε αυτές τις περιπτώσεις. Τέλος η βιοψία με βελόνη αποτελεί χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση του λιπώδους ήπατος, καθώς επίσης και για την παρακολούθηση ασθενών που αντιμετωπίζονται χειρουργικά (32).

### 3.2.2 ΧΟΛΗΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ

Η χοληδόχος κύστη είναι γενικά 3-4 φορές συχνότερη στους παχύσαρκους από ότι στο γενικό πληθυσμό.

Η κεντρική, ιδιαίτερα παχυσαρκία αποτελεί σοβαρό προδιαθεσικό παράγοντα χολολιθίασης σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα. Ο κίνδυνος σχηματισμού χολόλιθων αυξάνει ανάλογα με το BMI, ενώ και η ήπια ακόμη παχυσαρκία αποτελεί σαφή προδιαθεσικό παράγοντα. Η Nurse's Health Study έδειξε ότι σε γυναίκες με BMI μικρότερο από 24 η συχνότητα συμπτωματικής χολολιθίασης ήταν περίπου 250 περιπτώσεις για 100.000 πληθυσμό ανά έτος. Σε γυναίκες με BMI 25-30 η συχνότητα ήταν, διπλάσια, ενώ σε γυναίκες με BMI μεγαλύτερο από 30 ήταν πολύ μεγαλύτερη.

Οι σπουδαιότεροι αιτιολογικοί παράγοντες για το σχηματισμό χολόλιθων είναι η υπερέκκριση χολής, η αυξημένη έκκριση χοληστερόλης και η μείωση της κινητικότητας της χοληδόχου κύστεως. Η παραγωγή χοληστερόλης σχετίζεται ευθέως με το λίπος του σώματος και για κάθε επιπλέον κιλό λίπους αντιστοιχεί επιπλέον και για κάθε επιπλέον παραγωγή 20 mg χοληστερόλης σε σχέση με τα

χολικά οξέα και τα φωσφολιπίδια της χολής, αυξάνουν την κατακρήμνισή της στη χοληδόχο κύστη και αποτελούν την αρχή σχηματισμού χολόλιθων (32).

### 3.2.3 ΠΑΓΚΡΕΑΣ

#### ΕΞΩΚΡΙΝΕΣ

Το πάγκρεας των παχύσαρκων είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στην οξεία παγκρεατίτιδα. Τα αυξημένα ποσοστά της νόσου οφείλονται στην αυξημένη συχνότητα χολολιθίαση των παχύσαρκων και λιγότερο στην υπερλιπιδαιμία, ειδικότερα εκείνη που ακολουθείται από αύξηση της VLDL.

#### ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Οι ορμόνες του παγκρέατος, πλην της ινσουλίνης και οι επιδράσεις τους στην παχυσαρκία δεν έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα επαρκώς.

Τα επίπεδα του γλουκαγόνου βρέθηκαν από διάφορους ερευνητές να είναι αυξημένα, κανονικά ή και μειωμένα, αλλά το παγκρεατικά γλουκαγόνο (σε αντίθεση με το συνολικό) ανευρίσκεται τελικά αυξημένα στις περισσότερες περιπτώσεις. Εάν η αύξηση αυτή αποτελεί εκδήλωση αντίστασης στην ινσουλίνη η οφείλεται σε άλλους μηχανισμούς είναι άγνωστο μέχρι σήμερα. Αντίσταση στο γλουκαγόνο έχει περιγραφεί σε παχύσαρκα πειραματόζωα και θα μπορούσε με παίξει ρόλο και στην ανθρώπινη παχυσαρκία (32).

### 3.3 ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

#### 3.3.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Το άγχος και η κατάθλιψη που χαρακτηρίζουν πολλούς από τους παχύσαρκους με βαριά, ιδίως παχυσαρκία μελετήθηκαν από πλήθος ερευνητών. Το National Institute of Health (NIH) Diagnostic Interview Schedule των Η.Π.Α μελέτησε ασθενείς με βαριά παχυσαρκία και βρήκε ότι το 20% αυτών είχε ένα τουλάχιστον επεισόδιο βαριάς κατάθλιψης. Παρόμοια ή και μεγαλύτερα ποσοστά κατάθλιψης αναφέρουν και άλλοι ερευνητές, τα οποία είναι πολύ υψηλότερα του γενικού πληθυσμού. Αντίθετα άλλοι έδειξαν ότι τα ποσοστά των ασθενών με βαριά παχυσαρκία που παρουσιάζουν άγχος και κατάθλιψη δε διαφέρουν από εκείνα του γενικού πληθυσμού. Ιδιαίτερη κατηγορία σθενών με βαριά, ιδίως παχυσαρκία που παρουσιάζουν άγχος και κατάθλιψη αποτελούν εκείνοι που υπέστησαν κάποιας μορφή κακοποίηση (34).

#### 3.3.2 ΧΑΜΗΛΗ ΑΥΤΟΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η χαμηλού βαθμού αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση στην εργασία τους και στις κοινωνικές τους συναναστροφές αποτελεί συχνό εύρημα ασθενών με βαριά παχυσαρκία, αλλά και πολλών άλλων με νόσο μικρότερου βαθμού.

Η κακή εικόνα του εαυτού παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην εξέλιξη του χαρακτήρα ενός παχύσαρκου παιδιού. Η εικόνα αυτή είναι σταθερή και δεν βελτιώνεται ακόμη και αν στην εφηβική ηλικία ή και αργότερα αδυνατίσει. Παιδιά προεφηβικής ηλικίας με παχυσαρκία παρουσιάζουν χαμηλή κοινωνικότητα, μειωμένες επιδόσεις στο σχολείο, καθώς επίσης και ανευθυνότητα, ενώ κατά την εφηβική ηλικία επικρατεί ή κακή εικόνα του σώματός τους. Όσον αφορά τον ενήλικο πληθυσμό οι γυναίκες περισσότερο συχνά παρουσιάζουν κακή εικόνα εαυτού (35).

### 3.3.3 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Είναι γνωστό αναμφισβήτητο ότι ακόμη και σήμερα οι παχύσαρκοι αποτελούν στιγματισμένη ομάδα πληθυσμού σε πολλές αναπτυγμένες χώρες, λόγω της κακής σωματικής τους εμφάνισης και του χαρακτήρα που έχουν διαμορφώσει. Σήμερα η ψυχοπαθολογία του παχύσαρκου πιστεύεται ότι αποτελεί συνέπεια της κοινωνικής υποτίμησής του. Οι παχύσαρκοι, ιδίως εκείνοι με βαριά παχυσαρκία, πρέπει να αγωνίζονται ενάντια των διακρίσεων, του ρατσισμού και του κοινωνικού αποκλεισμού. Αναλύσεις μεγάλων σειρών έδειξαν ότι, σε σύγκριση με μη παχύσαρκους συνομήλικούς τους, οι παχύσαρκοι έχουν λιγότερες πιθανότητες να περατώσουν τις σπουδές τους, να γίνουν δεκτοί σε καλά σχολεία και πανεπιστήμια ή να ασκήσουν το επάγγελμα που θα επιθυμούσαν. Τέλος η μη αναγνώριση μέχρι πρόσφατα της παχυσαρκίας ως ξεχωριστή «νόσου» και η μη διδασκαλία της στις ιατρικές σχολές συνέλαβαν σημαντικά στην πλήρη άγνοια του αντικειμένου από τους περισσότερους ιατρούς (36).

### 3.4 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι οικονομικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας αφορούν όχι μόνο τους ίδιους ασθενείς και το οικογενειακό τους περιβάλλον, αλλά και τις υπηρεσίες υγείας των διάφορων χωρών, καθώς επίσης και εκείνους που ασχολούνται άμεσα ή έμμεσα με τη νόσο. Λίγες μελέτες υπάρχουν που αφορούν τις δαπάνες πρόσληψης και φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου.

Οι οικονομικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας συνίσταται σε τρία κύρια οικονομικά μεγέθη:

- 1) τις άμεσες δαπάνες, τα έξοδα δηλαδή των ατόμων και υπηρεσιών υγείας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των παθήσεων που συνδέονται άμεσα με αυτήν.
- 2) Τις αφανείς δαπάνες, τις οποίες αποτελούν τα ευκαιριακά έξοδα των ασθενών στην προσπάθειά τους να μετατρέψουν την παθολογική κατάσταση σε υγιή.
- 3) Τις έμμεσες δαπάνες, οι οποίες προκύπτουν από την απώλεια εργατοωρών, καθώς επίσης και από τυχόν πρόωρο θάνατο. Σε αυτές υπολογίζονται και η απώλεια του πλούτου και των οικονομικών

ωφελειών των άλλων μελών της κοινωνίας από τη μείωση των αγαθών και των παρεχόμενων προς τους άλλους.

- 4) Οι περισσότερες μελέτες των οικονομικών επιπτώσεων της παχυσαρκίας, όσες υπάρχουν μέχρι σήμερα, εστιάζονται στον υπολογισμό και των εμμέσων δαπανών, ενώ λιγότερη προσοχή δίνεται στον υπολογισμό των αφανών που έτσι αλλιώς δύσκολα υπολογίζονται. (37)

#### **4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Οι μέθοδοι αντιμετώπισης της παχυσαρκίας συνοπτικά μπορούν να παρουσιαστούν ως εξής:

-βελτίωση του τρόπου διατροφής

δίαιτες: ροφήματα, πρωτεΐνης, χημικές-μονοφαγίας

-αύξηση της καθημερινής κινητικής δραστηριότητας και άσκηση

-τροποποίηση συμπεριφοράς

- φαρμακευτική αγωγή

-επεμβατική θεραπεία με άσκηση

- χειρουργική αντιμετώπιση

Η επιλογή των μεθόδων για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι εξαιρετικά πολύπλοκη. Η σωστή διατροφή, ή άσκηση και η κινητική δραστηριότητα με παράλληλη τροποποίηση της συμπεριφοράς δείχνουν να είναι ο πιο ισορροπημένος τρόπος μείωσης σωματικού λίπους αλλά και μιας υγιούς σύστασης σώματος γενικά.

#### **-βελτίωση του τρόπου διατροφής**

Η παραδοσιακή διαιτητική αγωγή για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στηρίζεται στην υποθερμιδική δίαιτα. Αυτό θα ήταν λογικό εάν τα παχύσαρκα άτομα κατανάλωναν περισσότερη

ενέργεια από τα φυσιολογικά. Για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι απαραίτητο ένα πλάνο που να περιλαμβάνει όχι μόνο έλεγχο του τρόπου διατροφής, αλλά και τροποποίηση συμπεριφοράς για την παράλληλη αύξηση της ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης και βελτίωση της συμπεριφοράς σε σχέση με τη διατροφή και την κίνηση γενικότερα. Ακόμη περισσότερο όταν έρευνες έχουν δείξει ότι το 95% των προσπαθειών για απώλεια βάρους με δίαιτα, ανεξάρτητα από τη διαδικασία, αποτυγχάνουν αφού υπάρχει επαναφορά βάρους μέσα σε 3 χρόνια (39,40). Οι υποθερμιδικές δίαιτες με θερμιδική αξία πολύ πιο κάτω από τον βασικό μεταβολισμό έχουν σαν αποτέλεσμα τη σημαντική απώλεια μυϊκού ιστού και φυσικά μια σειρά από άλλα βλαβερά αποτελέσματα για τον οργανισμό.

### **-ροφήματα**

Οι δίαιτες αυτές στηρίζονται στην πρόσληψη αυτών των ειδικών γευμάτων με τη μορφή ροφήματος. Αυτά τα ροφήματα συνήθως αποτελούνται κατά 30% από υδατάνθρακες, 70% από πρωτεΐνη και λιγότερο από 1 γρ. λίπους και κάποιες βιταμίνες μέταλλα και ιχνοστοιχεία. Με πέντε τέτοια γεύματα καλύπτονται περίπου 400-800 θερμίδες. Συνήθως ακολουθείται μία σταδιακή διαδικασία ξεκινώντας από την πλήρη εξάρτηση από τα ροφήματα με σταδιακό πέρασμα πάλι πίσω στον κανονικό τρόπο διατροφής που ολοκληρώνεται μέχρι και σε ένα χρόνο. Παλαιότερα τα ροφήματα αυτά δεν περιείχαν καλή ποιότητα πρωτεΐνης, πολλές φορές ούτε τα βασικά αμινοξέα και σε συνδιασμό με την πολύ μικρή ποσότητα υδατανθράκων και θρεπτικών συστατικών αποτελούσαν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία αυτών που τα προσλάμβαναν και έχουν σημειωθεί πολλοί θάνατοι (πάνω από 50 στην Αμερική). Ακόμη και σήμερα υπάρχουν σοβαροί κίνδυνοι που εγκυμονούν με ένα τέτοιο τρόπο πρόγραμμα και ειδικά όταν αυτά τα ροφήματα κυκλοφορούν στο εμπόριο χωρίς οργανωμένη σύσταση και παρακολούθηση. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν τις περισσότερες φορές ροφήματα τέτοια συστήνονται από ανθρώπους χωρίς καμία σχετική παιδεία ή αρμοδιότητα και χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται στις συσκευασίες. Πολύ συχνά τα άτομα που χρησιμοποιούν τέτοια συμπληρώματα για αδυνάτισμα φτάνουν στην υπερβολή. Σε τέτοιες περιπτώσεις που

παραλείπονται γεύματα μπορεί να προκληθεί αφυδάτωση, αβιταμίνωση ή έλλειψη ηλεκτρολυτών. Δεν μπορεί επίσης να ελεγχθεί εάν υπάρχει πρόβλημα υγείας δεν δίνεται καμία αγωγή για γνωστό τρόπο ζωής και η αποτελεσματικότητά τους ειδικά μακροπρόθεσμα είναι μειωμένη (39).

### **-πρωτεϊνικές δίαιτες**

Η πρόσληψη 100 γρ. υδατάνθρακα είναι απαραίτητη για να αποφευχθεί η χρήση της πρωτεΐνης του σώματος σαν ενέργεια.. Σε διαφορετική περίπτωση έχουμε μεγάλες απώλειες σε βάρος εξαιτίας της μείωσης των υγρών του σώματος (για κάθε γρ. πρωτεΐνης γλυκογόνου του διασπάται απελευθερώνονται 3 γρ. νερό). Ειδικά τις πρώτες μέρες της δίαιτας είναι πιο σημαντική η απαραίτητη πρόσληψη υδατανθράκων για τη διατήρηση της μυϊκής μάζας, γιατί ο οργανισμός προσαρμόζεται προοδευτικά (40).

Η χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων με παράλληλη αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών δεν οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια λίπους, δεν επηρεάζει την όρεξη ούτε την ψυχική διάθεση. Αντίθετα οδηγεί σε εξάντληση των υγρών του σώματος (αυξημένη διούρηση λόγω της απελευθέρωσης υγρών), στη μείωση του μυϊκού ιστού και φυσικά στην πτώση του μεταβολισμού. (41, 42) Οι πρωτεϊνικές δίαιτες είναι ιδιαίτερα δημοφιλής γιατί παράλληλα με την υπερβολική μείωση των υδατανθράκων επιτρέπεται πολλές φορές η υπερβολική λήψη τροφών πρωτεϊνικών πράγμα που αποπροσανατολίζει τον παχύσαρκο με τεχνικές μη εποικοδομητικές, ενώ προσπαθεί να καθιερώσει έναν καινούριο τρόπο ζωής. (43)

### **-χημικές δίαιτες**

Όλες οι δίαιτες δεν έχουν ουσιαστική επιστημονική βάση και μπορούν να γίνουν πολύ επικίνδυνες για την υγεία. Οι περισσότερες δίαιτες που αυτοαποκαλούνται «χημικές δίαιτες» δεν έχουν στην πραγματικότητα καμιά «χημική» λογική στο σχεδιασμό τους ούτε στην επιλογή των τροφών .

Συνήθως χρησιμοποιούν την αποτοξίνωση, δηλαδή την κατανάλωση μόνο λαχανικών ή μόνο φρούτων τις πρώτες μέρες, πράγμα που μπορεί να είναι επικίνδυνο για την υγεία, καθώς η θερμιδική πρόσληψη

πέφτει σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η πρόσληψη πρωτεΐνης είναι μηδαμινή, ιδιαίτερα αν την ακολουθεί άτομο με μεγάλες ενεργειακές ανάγκες. Σε πολλές τέτοιες δίαιτες που συνήθως προτείνονται από μη επαγγελματίες, χρησιμοποιείται η λογική της μονοφαγίας, η κατανάλωση ενός είδους τροφής για κάποιες ημέρες, (π.χ μόνο αυγά ή γιαούρτι, ή κοτόπουλο). Τέλος μετά από κάποια τέτοια «ειδικά στάδια» καταλήγουν συνήθως σε προτάσεις γευμάτων σύμφωνα με τους γνωστούς περιορισμούς των «συνδιασμών τροφών», όπου η πιο γνωστή θεωρία είναι αυτή σύμφωνα με την οποία δεν επιτρέπεται η ταυτόχρονη κατανάλωση για παράδειγμα κρέατος με πατάτες (υδατάνθρακα και πρωτεΐνη), ενώ επιτρέπεται η κατανάλωση κρέατος μόνο με λαχανικά και πολλά άλλα τέτοια σχήματα. Η λογική αυτή είναι επιστημονικά αβάσιμη και το αντίθετο προτείνεται παγκόσμια από όλους τους επίσημους οργανισμούς διατροφής: σε κάθε γεύμα πρέπει να περιέχεται και υδατάνθρακας και πρωτεΐνη και για να ακολουθήσει κανείς τον βασικό κανόνα 55-60% υδατάνθρακας, 12-15% πρωτεΐνη πρέπει να προσλαμβάνει σε κάθε γεύμα δηλαδή περισσότερες τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακα και λιγότερες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (44).

### **-τροποποίηση της συμπεριφοράς**

Στη διαιτητική θεραπεία της παχυσαρκίας εμπεριέχεται και μία διά βίου αλλαγή στη διατροφική συμπεριφορά του ατόμου. Πρακτικά κάτι τέτοιο μπορεί να εφαρμοστεί εφόσον τηρούνται τα εξής:

Πολλά και μικρά γεύματα: περίπου 5 γεύματα/μέρα κάθε 3-4 ώρες.

Μεγάλο πρωινό: είναι σημαντικό να μην παραλείπεται ποτέ και να καλύπτει μεγάλο μέρος της συνολικής θερμιδικής κατανάλωσης (200-300 θερμίδες τουλάχιστον). Έχει βρεθεί ότι τα άτομα που δεν κατανάλωναν πρωινό έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για παχυσαρκία (45).

Τα γεύματα είναι καλό να καταναλώνονται με ηρεμία, χωρίς άλλη απασχόληση παράλληλα (π.χ διάβασμα, τηλεόραση κ.α). Έχει βρεθεί ότι τα άτομα που βλέπουν πολλές ώρες τηλεόραση έχουν χαμηλότερο μεταβολισμό, αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης στο αίμα και χειρότερες συνήθειες διατροφής από άτομα που δεν βλέπουν τηλεόραση (46). Η κατανάλωση του γεύματος πρέπει να γίνεται αργά, ώστε να έχει τον απαραίτητο χρόνο ο οργανισμός για σωστή πέψη, ξεκινώντας από τη

μάσηση που δεν πρέπει να γίνεται βιαστικά. Ο εγκέφαλος χρειάζεται κάποιο χρονικό διάστημα για να λάβει το μήνυμα ότι η γλυκόζη στο αίμα βρίσκεται σε ικανοποιητικά επίπεδα και να αντιληφθεί την αίσθηση του κορεσμού.

Για τον παραπάνω λόγο προτείνεται η κατανάλωση της σαλάτας και της τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες στην αρχή του γεύματος, καθώς οι τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και λίπος δεν μπορούν ν' ανεβάσουν την γλυκόζη στο αίμα.

Χωρίς να μπορεί να συμπεριληφθεί στις οδηγίες συμπεριληφθεί στις οδηγίες είναι καλό να γνωρίσει κανείς ότι γευματίζοντας με συντροφιά αυξάνεται η κατανάλωση τροφής.

#### 4.4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Πολλά είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την απώλεια βάρους και συνήθως συνταγογραφούνται σε παχύσαρκα άτομα και όχι σε όσους θέλουν να χάσουν λίγα κιλά. Όμως φαίνεται ότι τα άτομα από όλο το φάσμα σωματικού βάρους στα οποία συμπεριλαμβάνονται φυσικά δραστήρια άτομα και αθλητές, χρησιμοποιούν φάρμακα για να ελέγξουν το βάρος τους. Μερικά φάρμακα για να διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή, ενώ άλλα μπορεί να χρησιμοποιούνται με κατάλληλη ιατρική επίβλεψη.

Γενικά τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για να καταστείλουν την όρεξη, αυξάνοντας την έκκριση ή μειώνοντας την επαναπρόσληψη διάφορων νευροδιαβιβαστών στον υποθάλαμο όπως την κατασταλτική ουσία σεροτονίνη, τον αδρενεργικό διεγέρτη νορεπινεφρίνη ή το νευροπεπτίδιο Y (NPY) που συσχετίζονται με τον έλεγχο της όρεξης. Η αύξηση της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης και η ελάττωση του NPY καταστέλλει την όρεξη. Άλλα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αυξήσουν την κατανάλωση ενέργειας στους περιφερικούς ιστούς, κυρίως ουσίες που αυξάνουν τον βασικό μεταβολισμό ενεργοποιώντας ειδικούς υποδοχείς (Βήτα-3 υποδοχείς) του φαιού λίπους, του σπλαχνικού λιπώδους ιστού και πιθανώς του μυϊκού ιστού. (47,48)

Έρευνες έχουν δείξει ότι πολλά από τα φάρμακα αυτά μπορούν να είναι αποτελεσματικά, όμως το βάρος που χάνεται ξανακερδίζεται με τη διακοπή του φαρμάκου, αν δεν έχει αλλάξει συνολικά ο τρόπος ζωής του ατόμου. Η Επιτροπή Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α (F.D.A) συνιστά τα φάρμακα ελέγχου του βάρους να χρησιμοποιούνται για μικρό χρονικό διάστημα και σε συνδυασμό με εκπαιδευτικά προγράμματα σχετικά με τη διαίτα, την άσκηση και την τροποποίηση της συμπεριφοράς. Η μακροχρόνια χρήση τέτοιων φαρμάκων έχει συνδεθεί με βλαβερές παρενέργειες σε ορισμένα άτομα όπως τρόμοι, σπασμοί, ψυχώσεις, καρδιακές αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση, εθισμό, εξάρτηση και θάνατο. Πρόσφατα μετά από πιέσεις του F.D.A, οι κατασκευαστές της δεξφενφλουραμίνης (Redux) και της φενφλουραμίνης απέσυραν τα σκευάσματα από το εμπόριο, διότι η χρήση τους συνδέθηκε με προβλήματα στις βαλβίδες της καρδιάς, ορισμένα εκ των οποίων απαιτούσαν χειρουργική θεραπεία. Πολλά από τα προϊόντα απώλειας βάρους, ως το φυτικής προέλευσης phenfen, περιέχουν εφεδρίνη, της οποίας η χρήση έχει επίσης συνδεθεί με βλαβερές παρενέργειες. Οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς σε θέματα υγείας που έχουν σχέση με τη χρήση φαρμάκων για απώλεια βάρους, τόσο για τα φάρμακα που χρειάζονται ιατρική συνταγή, όσο και γι' αυτά που χορηγούνται ελεύθερα.

Ωστόσο, κάποιοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η παχυσαρκία είναι μία ανίατη ασθένεια, που συγκρίνεται με το διαβήτη τύπου I. όσοι πάσχουν από διαβήτη τύπου I πρέπει να παίρνουν καθημερινά ινσουλίνη για να ελέγξουν τη νόσο. Έτσι, η έρευνα για ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο, με λίγες ή καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες, το οποίο θα βοηθά στην απώλεια σωματικού λίπους και στη διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους, συνεχίζεται. (49)

### **Φαρμακευτικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του σωματικού βάρους**

#### **A) Αδρενεργικές ουσίες**

##### **Αμφεταμίνες**

Αυξάνουν την δράση της νορεπινεφρίνης, βοηθώντας την ελάττωση της όρεξης.

##### **-Εφεδρίνη**

Αναστέλλει την όρεξη μέσω αδρενεργικής δράσης συγκρίσιμης με της νορεπινεφρίνης. Μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση της παραγωγής θερμότητας, αυξάνοντας την καταναλισκόμενη ενέργεια στην ηρεμία.

#### **-Εφεδρίνη/καφεΐνη**

Η καφεΐνη μπορεί να αυξάνει τη δραστικότητα της εφεδρίνης

#### **-Φαιντερμίνη**

Αυξάνει την αδρενεργική δραστηριότητα, ώστε να κατασταλεί η όρεξη μέσω δράσης παρόμοιας με των αμφεταμιών.

### **B) Σεροτονινεργικές ουσίες**

#### **-Δεξφενφλουραμίνη**

Αυξάνει τη σεροτονίνη, ώστε να κατασταλεί η όρεξη. Κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Redux

#### **-φενφλουραμίνη**

Αυξάνει τη σεροτονίνη, ώστε να κατασταλεί η όρεξη

#### **-Φλουοξετρίνη (Prozac)**

Εμποδίζει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης από τις νευρικές απολήξεις. Είναι γνωστό αντικαταθλιπτικό, αλλά κάποια άτομα το χρησιμοποιούν για έλεγχο βάρους.

### **Γ)Σύνθετες ουσίες**

#### **-Phen-Fen**

Συνδυάζει τη δράση της φαιντερμίνης και της φελφλουραμίνης, επηρεάζοντας τη δράση της σεροτονίνης (κατασταλτική) και της νορεπινεφρίνης (διεγερτική) επί της καταστολής της όρεξης. Πρέπει να λαμβάνονται και τα δύο χάπια.

#### **-Σιβουτραμίνη**

Αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης και της ναραδρεναλίνης, ώστε να κατασταλεί η όρεξη. Το εμπορικό όνομα Meridia πρόσφατα εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α

#### **Δ) Άλλα**

##### **-Αναστολείς νευροπεπτιδίου Y**

Αναστέλλουν τη δράση του NPY, ώστε να κατασταλεί η όρεξη και να αυξηθεί η κατανάλωση ενέργειας

##### **-Λεπτίνη**

Αναστέλλει τη δράση του NPY, ώστε να κατασταλεί η όρεξη και να αυξηθεί η κατανάλωση ενέργειας.

##### **-CCK επαγωγείς**

Αυξάνουν τη δραστηριότητα της χολοκυστοκινίνης (CCK) στους νευρικούς υποδοχείς, ώστε να κατασταλεί η όρεξη.

##### **-Ορλιστάτη**

Αναστέλλει την παγκρεατική λιπάση του εντέρου, ελαττώνοντας την πέψη και απορρόφηση του λίπους.

##### **-Βήτα-3 αγωνιστές**

Αυξάνουν την απάντηση στην ενεργοποίηση του Βήτα-3 υποδοχέα στους λιπώδους ιστούς και πιθανώς στον μυϊκό ιστό, αυξάνοντας την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας.

### **Χειρουργική αντιμετώπιση**

Σκοπός της χειρουργικής είναι να προσφέρει μόνιμη και σημαντική απώλεια βάρους. Η επιλογή της χειρουργικής τεχνικής δεν είναι πάντα εύκολη, γιατί οι ενδείξεις των διαφόρων επεμβάσεων δεν είναι ξεκάθαρες. Επιπλέον οι προτιμήσεις των χειρουργών και τα αποτελέσματα των επεμβάσεων εμφανίζουν σημαντικές διαφορές σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Στην Ευρώπη για παράδειγμα γίνονται πολύ συχνότερα περιοριστικού τύπου επεμβάσεις (70 - 80% των περιπτώσεων). Ακριβώς το αντίθετο

συμβαίνει στην Αμερική όπου η γαστρική παράκαμψη θεωρείται ο «χρυσός κανόνας». Αυτό μπορεί να εξηγηθεί μέχρι ενός σημείου από τη διαφορετική κουλτούρα και τις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες μεταξύ των δύο Ηπείρων. Για να θεωρηθεί πετυχημένη μια επέμβαση, η απώλεια βάρους πρέπει να είναι μεγαλύτερη από το 50% του πλεονάζοντος βάρους. Όσο μεγαλύτερο είναι το πλεονάζον βάρος τόσο πιο «δραστική» θα πρέπει να είναι η χειρουργική παρέμβαση. Από πρακτική άποψη οι περιοριστικού τύπου επεμβάσεις έχουν τις λιγότερες επιπλοκές, αλλά δύσκολα μπορούν να πετύχουν απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 50 κιλά. Για το λόγο αυτό θεωρούνται μάλλον ανεπαρκείς στην βαριά παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ}>55$ )

### Πίνακας 5

#### Επιλογή επέμβασης με βάση την προσδοκώμενη απώλεια βάρους.

<b><math>\Delta\text{ΣΒ } 40-45</math></b>	Περιοριστικού τύπου επέμβαση (απώλεια βάρους μέχρι 50 κιλά)
<b><math>\Delta\text{ΣΒ } 45-50</math></b>	Περιοριστικού τύπου ή γαστρικό by-pass μακράς έλικας
<b><math>\Delta\text{ΣΒ } &gt; 50</math></b>	Χολοπαγκρεατική εκτροπή

Τα άτομα που πάσχουν από ψυχογενείς διαταραχές της διατροφικής συμπεριφοράς και αυτοί που είναι εξαρτημένοι από γλυκίσματα (sweeters) δεν είναι επίσης κατάλληλοι για περιοριστικού τύπου επεμβάσεις. Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να τονιστεί ότι συνήθως οι άνδρες ανταποκρίνονται καλύτερα σε επεμβάσεις περιορισμού σε σχέση με τις γυναίκες. Στις εξαιρετικά βαριές μορφές παχυσαρκίας ( $\Delta\text{ΜΣ}>60$ ) απαιτείται πολλές φορές κάποια απώλεια βάρους για να μειωθεί ο χειρουργικός κίνδυνος πριν την οριστική εγχείρηση. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθεί το γαστρικό μπαλόνι ή να σχεδιαστεί μια πολυσταδιακή χειρουργική προσέγγιση. Να γίνει δηλαδή αρχικά μια περιοριστική

επέμβαση (συνήθως γαστροπλαστική M&M) και αφού χαθεί αρκετό βάρος, να ακολουθήσει σε μερικούς μήνες άν χρειάζεται η δεύτερη χειρουργική επέμβαση της εντερικής παράκαμψης (εγχείρηση Marceau). Οι παράγοντες που συνήθως λαμβάνονται υπ' όψη για την επιλογή της επέμβασης παρουσιάζονται στον κάτωθι πίνακα: **Πίνακας 6**

**Σύνολο παραγόντων που λαμβάνονται υπ' όψη για την επιλογή της επέμβασης.**

**ΔΣΒ**

**Φύλο**

**Ηλικία**

**Επαγγελματικό και οικογενειακό περιβάλλον**

**Διατροφικές συνήθειες και προτιμήσεις**

**Ψυχιατρικό ιστορικό**

**Συνοπάρχουσες παθήσεις**

**Φυσική κατάσταση και κίνδυνοι της επέμβασης**

**Επίπεδο συνεργασίας**

**Επιθυμία του ασθενούς**

Σχεδόν όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν ριζική επίδραση στις καθημερινές συνήθειες του ασθενούς και τον υποχρεώνουν να τροποποιήσει τη διατροφή του. Οι περιοριστικές επεμβάσεις έχουν τις μεγαλύτερες απαιτήσεις συμμόρφωσης στη διατροφή. Για το λόγο αυτό έχει μεγάλη σημασία η σωστή ενημέρωση έτσι ώστε να σχηματίσει ο ασθενής μια ρεαλιστική εικόνα για τις σημαντικές αλλαγές που πρόκειται να επέλθουν στη ζωή του μετά την επέμβαση. Στη νοσογόνο παχυσαρκία ( $\Delta\text{Μ}\Sigma > 40\text{Kgr/m}^2$ ) το πλεονάζον βάρος ξεπερνά συνήθως τα 40 κιλά. Στην περίπτωση αυτή τα συντηρητικά μέσα (δίαιτες, φάρμακα, συμπεριφορική θεραπεία) δεν έχουν κάποιο μακροχρόνιο αποτέλεσμα. Οι δίαιτες προκαλούν γρήγορα εξάντληση, αντίσταση στην απώλεια βάρους, ψυχολογικές διαταραχές και απογοήτευση. Τις

περισσότερες φορές διακόπτονται πριν την επίτευξη κάποιου σοβαρού αποτελέσματος. Αλλά ακόμα και όταν επιτευχθεί κάποια απώλεια βάρους, η παχυσαρκία υποτροπιάζει σε λίγους μήνες στο 98% των περιπτώσεων. Στη νοσογόνο παχυσαρκία η μόνη αποτελεσματική θεραπεία είναι η χειρουργική. Με τη χειρουργική επέμβαση γίνονται ανατομικές αλλαγές στο πεπτικό σύστημα που έχουν σαν αποτέλεσμα το μόνιμο περιορισμό στην ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής και ενέργειας, ώστε ο οργανισμός να καταναλώσει αναγκαστικά τα αποθηκευμένα αποθέματα λίπους. Η χειρουργική κατά της παχυσαρκίας δεν ανήκει στην κατηγορία των «κοσμητικών» επεμβάσεων και δεν θα πρέπει να γίνεται μόνο για αισθητικούς λόγους. Στόχος πρέπει να είναι η βελτίωση της υγείας, η θεραπεία των νοσημάτων που συνδέονται με την παχυσαρκία (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης, υπνοαπνοϊκό σύνδρομο, αρθρίτιδα) και η ανακούφιση των ψυχικών και κοινωνικών επιπτώσεων της παχυσαρκίας. Από την δεκαετία του '70 που ξεκίνησε η χειρουργική της παχυσαρκίας μέχρι σήμερα, έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος. Οι επιπλοκές και η θνητότητα έχουν μειωθεί σημαντικά ενώ έχει βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων. Σήμερα είναι σε χρήση αρκετές χειρουργικές τεχνικές, οι περισσότερες από τις οποίες αναφέρονται στον πίνακα

## Πίνακας 7

### Σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας.

- Γαστρικό Bypass κατά Roux-en-Y
- Γαστρικό Bypass κατά Roux-en-Y μακράς έλικας
- Λαπαροσκοπικό γαστρικό Bypass κατά Roux-en-Y
- Χολοπαγκρεατική παράκαμψη κατά Scopinaro
- Χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Roux-en-Y
- Χολοπαγκρεατική εκτροπή με 12δακτυλική παράκαμψη (Marsau)
- Λαπαροσκοπική περιίδεση στομάχου με ρυθμιζόμενο ελαστικό δακτύλιο (Laparoscopic Gastric Band)
- Κάθετη ενισχυμένη γαστροπλαστική κατά Mc Lean (διαμερισματοποίηση)
- Λαπαροσκοπική γαστροπλαστική Magenstrasse-Mill με ή χωρίς γαστρεκτομή
  - Λαπαροσκοπική ενισχυμένη γαστροπλαστική
- Γαστρικός βηματοδότης (πειραματική ακόμα μέθοδος)

Μερικές φορές η χειρουργική ενδείκνυται και σε ελαφρότερες μορφές παχυσαρκίας ( $\Delta\Sigma B > 35$ ) εφ' όσον συνυπάρχουν σοβαρά νοσήματα που επιδεινώνονται από την παχυσαρκία και θεωρείται ότι θα υπάρξει σημαντική ωφέλεια από την απώλεια βάρους (διαβήτης, υπέρταση, στεφανιαία νόσος, υπερλιπιδαιμία, υπνοαπνοϊκό σύνδρομο). Το τελευταίο έχει ιδιαίτερη σημασία διότι στις περιπτώσεις αυτές η απόφαση για χειρουργείο θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο όταν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του κινδύνου μιας χειρουργικής επέμβασης.

Απόλυτες αντενδείξεις για χειρουργική θεραπεία αποτελούν οι παθολογικές μορφές παχυσαρκίας

(υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο Cushing, σύνδρομο Prader-Willi κλπ), η σοβαρή ψυχασθένεια, η εξάρτηση από αλκοόλ και ναρκωτικά και η συνύπαρξη σοβαρών παθήσεων που αυξάνουν σημαντικά τον χειρουργικό κίνδυνο. Στις σχετικές αντενδείξεις της χειρουργικής θα πρέπει να αναφέρουμε επίσης την ηλικία (κάτω των 18 και άνω των 60), την κακή φυσική κατάσταση και το χαμηλό επίπεδο επικοινωνίας και συμμόρφωσης με τις ιατρικές οδηγίες.

\

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Α' ΜΕΡΟΥΣ

1. Recommendations pour le Diagnostic, la Prevention et la Traitement de l' Obesite  
Association Francaise pour l'etude du diabete et des maladies metaboliques (ALFEDIAM). Societe  
de nutrition et de dietetique de langue francaise (SNDLF)  
Diabetes & Metabolism 1998; suppl 2, vol. 24 : 48p
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obesity in Scotland  
"Integrating prevention with weight management." Scottish Intercollegiate Guidelines Network.  
Edinburgh, Royal College of Physicians 1996.
3. World Health Organisation  
" Obesity: preventing and managing the global epidemic."  
Report of WHO Consultation on Obesity. 1997;  
Geneva, 3-5 June (WHO/NUT/NCD/98.1), 1998 : 276p.
4. Mattevi V, et al. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with  
obesity in Brazil. Int Journal of obesity 2002; 26: 1179-1185
5. Margetic S, et al. Leptin: a review of its perpheral actions and interactions. I. Jo 2002; 26: 1407-  
1433
6. Leslie W, et al. Weight management: a comparison of existing dietary approaches in a work-site  
setting. I JO 2002; 26: 1469-1475
7. Ruidaverts J, et al. Eating frequency and body fatness in middle-aged men. IJO 2002; 26: 1476-  
1483
8. Kumanyika S, et al. Weight-related attitudes and behaviors of women . J Am Dietet Assoc 1994;  
93: 416

9. Olson L, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 711-716
10. Lindberg E, et al. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Med Rev* 2000; 4: 411-433
11. Phillips B, et al. Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snores disease. In Guilleminault C Partinen Meds. *Obstructive sleep apnea syndrome. Clinical Research and Treatment* New York Raven Press 1995; pp 25-36
12. Svanbrog E, et al. Development of nocturnal respiratory disturbances in untreated patients with obstructive sleep apnea syndrome 1994; 104;340-343
13. Wolk R et al. Obesity Sleep apnea and Hypertension 2003; 18: 1067-1073
14. Wright J, et al. Sleep apnoea and its impact on public health. *Thorax* 1998; 53: 410-413.
15. Reilly J, et al. Prevalence of overweight and obesity in British children: cohort study. *BMJ* 1999; 319: 1039
16. Maney A, et al. Prevalence of overweight and obesity in Australian children and adolescents: reassessment of 1985 and 1995 data against new standard international definitions. *Med J Aust* 2001; 174: 561-565
17. Patrick N. Obstructive sleep apnea morbid obesity and adenotonsillar surgery: A review of the literature. *Int Pediatric otorhinolaryngology* 2005; 69: 1475-1482
18. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *TEM* 2000; 11: 327-31
19. Ahima RS. Leptin . *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 413-37
20. Ahima R. Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7: 205-13
21. Andersen R. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *JAMA* 1998; 274: 938-942
22. Arner P. Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 Suppl 4: 557-62

23. Asakawa A, et al. Urocortin reduces food intake & gastric emptying in lean and ob/ob obese mice. *Gastroenterology* 1999; 116: 1287-92
24. Bale T, et al. Mice deficient for corticotropin releasing hormone receptor-2 display anxiety like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nat Genet* 2000; 24: 411-44
25. Bannon A, et al. Behavioral characterization of neuropeptide Y knockout mice. *Brain Res* 2000; 868: 79-87
26. Donaldson C, et al. Cloning & characterization of human urocortin. *Endocrinology* 1996; 137: 2167-70
27. Friedman J, et al. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70
28. Hill J, et al. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280: 1371-74
29. Brunner E, et al. Adult obesity depends on genes and environmental. *BMJ* 2001; 323:52
30. Beck B, et al. Neuropeptides & obesity. *Nutrition* 2000; 16:916-23
31. Perusse L, et al. The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res* 2001; 9:135-69
32. Julius S, et al. Overweight and hypertension : a 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807-13
33. Bossello O, et al. Visceral & Metabolic Syndrome. *Obes Rev* 2000; 1: 47:56
34. Kopelman P. Obesity as a medical problem. *Nature* 2002; 404: 635-43
35. Sugerman H, et al. Abdominal pressure sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *Med* 1997; 241: 71-79
36. Field AE, et al. Must A. Et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1581-86
37. Horowitz T, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789-95
38. Velthuis W, et al. Impact of a moderately energy restricted diet on energy metabolism & body composition in non obese men. *Int J Obes* 1997; 19: 318-324
39. Spiegelman B. Obesity and regulation of energy balance cell 2001; 104:531-43
40. Blair S. Diet and Activity: The synergistic Merger. *Nutrition today* 1995; 30: 108-112

41. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur. J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1347-52
42. Sugerma H. Pathophysiology of severe obesity. *Probl Gen Surg* 2000; 17: 7-12
43. Wadstrom C, et al. Body composition and muscle constituents during weight loss: studies in obese patients following gastroplasty. *Obes Surg* 2000; 10:203-13
44. Blair S. Diet & Activity: The synergistic Merger. *Nutrition Today* 1995; 30: 108-112
45. ACSM. Resource Manual 3rd Edition Williams & Wilkins 1998; pp 466-471
46. Carmody T. Hostility dieting and nutrition attitudes in overweight and weight-cycling men and women. *Int J Eat Disord* 1999; 26: 27-42
47. Blundell J. Overconsumption as a cause of weight gain: behavioural-physiological interactions in the control of food intake. *CIBA Foundations Symposium* 1996; 201:138-54
48. Bouchard C. The current obesity epidemic: Chaos, gluttony, sloth, or nature? *American College of Sports Medicine National Conference*. Denver, CO 1997; May: 28
49. Stevens J, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *New England Journal of Medicine* 1998; 338 1-7
50. Mole P. Exercise & the Fat Balancing Act. *ACSM'S Health & Fitness J* May/June:18-26
51. Flancbaum L, et al. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity, surgery 1997; 122:943-49
52. Wadden T, et al. Psychological status of severely obese patients before and after bariatric surgery. *Probl Gen Surg* 2000; 2:13-22
53. Racett S, et al. Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux & food intake in men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:316
54. Zelasko C. Exercise for weight loss: what are the facts? *J. Am Dietet Assoc.* 1995; 95:141

## **Β' ΜΕΡΟΣ**

### **ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ**

#### **1. ΟΡΙΣΜΟΣ**

##### **1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Το Σύνδρομο Υπνικής Απνοίας ορίζεται ως η παθολογική κατάσταση κατά την οποία εμφανίζεται στένωση των τοιχωμάτων των ανώτερων αναπνευστικών οδών με αποτέλεσμα το άτομο να παρουσιάζει επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποφρακτικών απνοιών και υποπνοιών. Λέγοντας άπνοια εννοούμε τη διακοπή της αναπνοής, δηλαδή της ροής του αέρα για 10'' τουλάχιστον. Όταν δεν υπάρχει διακοπή αλλά απλώς μείωση της ροής του αέρα πάνω από το 50% ή αντίστοιχη ελάττωση των αναπνευστικών κινήσεων θώρακος-κοιλιάς, ή ακόμη και συνδυασμός αυτών των δύο με επακόλουθη όμως πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο τουλάχιστον κατά 4%, το επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως υπόπνοια. (1-4). Γενικά υπάρχουν δύο είδη άπνοιας η κεντρική και η αποφρακτική. Η κεντρική άπνοια είναι η κατάσταση κατά την οποία εκδηλώνεται παροδική, πλήρης διακοπή ή μείωση (υπόπνοια) του αερισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου λόγω προσωρινής ανεπάρκειας της αναπνευστικής ώσεως από το Κ.Ν.Σ προς τους αναπνευστικούς μύες. Η κεντρική άπνοια είναι πιο σπάνια από την αποφρακτική αναφέρεται δε ότι συμβαίνει σε ποσοστό μεταξύ 4% και 10% της συχνότητας της αποφρακτικής άπνοιας. Η αποφρακτική άπνοια χαρακτηρίζεται από παροδική και επαναλαμβανόμενη εισπνευστική (κυρίως), αλλά και εκπνευστική απόφραξη του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου, η οποία προκαλεί επεισόδια υποξυγοναιμίας και διαταραχή της συνέχειας του ύπνου. Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα του πάσχοντος είναι ο θορυβώδης ύπνος του (ροχαλητό). (5-7)

Ωστόσο υπάρχει και μία ενδιάμεση κατάσταση άπνοιας, κατά την οποία η άπνοια αρχίζει ως κεντρική και συνεχίζεται ως αποφρακτική. Οι μικτές άπνοιες θεωρούνται από τους περισσότερους ως αποφρακτικές, δεδομένου ότι δεν διαφέρουν από αυτές ούτε από διαγνωστικής ούτε από θεραπευτικής απόψεως. Ο βαθμός της σοβαρότητας της κατάστασης προσεγγίζεται με την υιοθέτηση ενός δείκτη, ο

οποίος αντανακλά συνολικά την αναπνευστική επιβάρυνση. Ο δείκτης αυτός είναι ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (AHI – Apnea Hypopnea Index ή RDI Respiratory Disturbance Index). Στα Ελληνικά θα μπορούσε να αποδοθεί ως Δείκτης Αναπνευστικής Επιβαρύνσεως (ΔΑΕ) ή Απνοϊκός/Υποαπνοϊκός Δείκτης (ΑΥΔ).

Υπολογίζεται ότι το 4% μέσης ηλικίας άντρες και 2% ίδιας ηλικίας γυναίκες παρουσιάζουν τυπικά συμπτώματα της υπνικής άπνοιας και με ΑΥΔ>5. Η κατάσταση αυτή ωστόσο εμφανίζεται πιο συχνά σε παχύσαρκα άτομα ανδρικού φύλου μέσης ηλικίας ή και μεγαλύτερα άτομα. (8).

Εκτός όμως από τον ενήλικα πληθυσμό η πάθηση αυτή εμφανίζεται σύμφωνα με στατιστικές μελέτες και σε μικρότερες ηλικίες μόλις 2 ετών με κύρια αιτία την παχυσαρκία αφού σύμφωνα με τη μελέτη (9) παιδιά που άνηκαν στην 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση της καμπύλης ανάπτυξης εμφάνιζαν σοβαρές αναπνευστικές διαταραχές. Ένα ποσοστό παιδικού ΣΥΑ αγγίζει το 2% του γενικού πληθυσμού όπου το 8-27% κάνει ανήσυχο και θορυβώδες ύπνο. Ανάμεσα σε επτά μελέτες στην Ευρώπη και Η.Π.Α το 1/3 των παιδιών ηλικίας 6 ετών ή και μικρότερα υποφέρουν από θορυβώδη ύπνο περιστασιακά, ενώ το 10-14% συχνότερα. (10-14). Από τα συμπεράσματα των συγκεκριμένων μετρήσεων φάνηκε ότι τα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά δεν εμφάνισαν τόσο μεγάλο ποσοστό στο συγκεκριμένο σύμπτωμα. (15). Αν και σε ενήλικες ο δείκτης AHI είναι ένας αξιόπιστος τρόπος εκτίμησης του ΣΥΑ στα παιδιά η αξιολόγηση της πάθησης ίσως δεν είναι ο πλέον κατάλληλος για την διάγνωση του ΣΥΑ που συχνά χαρακτηρίζεται ως αποφρακτική αναπνευστική διαταραχή με επεισόδια άπνοιας. Πόρισμα πρόσφατης μελέτης (17) έδειξε γενικά ότι ανάμεσα σε 213 παιδιά ηλικίας 2-7 χρόνων που υποβλήθηκαν σε υπνογράφημα μόνο το 24% έπασχε από ΣΥΑ με τουλάχιστον 1 επεισόδιο άπνοιας ανά ώρα ή με AHI 5 ή περισσότερο ανά ώρα. Με τον ίδιο ερευνητικό στόχο μελέτες από τις Η.Π.Α και την Ευρώπη σε παιδιά διάφορων ηλικιών (18) απέδειξαν ότι από ΣΥΑ έπασχαν σε ποσοστό από 1-10%. Για τη διεξαγωγή των πειραμάτων αυτών χρησιμοποιήθηκαν διάφορες εργαστηριακές μέθοδοι και τεχνικές μέτρησης προκειμένου να εξακριβωθεί το επίπεδο της αναπνευστικής λειτουργίας και η παρουσία διαταραχής, αλλά με κύριο κριτήριο τα επεισόδια άπνοιας κατά την διάρκεια του ύπνου τα οποία όπως διαπιστώθηκε δεν κατέδειξαν μεγάλο ποσοστό ΣΥΑ. Έτσι όσον αφορά το Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας στην παιδική

ηλικία δεν είναι δυνατή η εκτίμηση, ωστόσο έχει καταγραφεί ένας ελάχιστος επιπολασμός της τάξεως του 2-3% δηλαδή το 10-20% των παιδιών που κάνουν θορυβώδη ύπνο.

## 1.2 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ

Η εκτίμηση του ΣΥΑ γίνεται με:

-Τη λήψη ιστορικού του ασθενούς με τα προσωπικά και ανθρωπομετρικά του στοιχεία

-Την λήψη κλινικής εικόνας και καταγραφή ενός ή παραπάνω συμπτωμάτων όπως:

- αίσθημα κόπωσης μετά τον ύπνο ή μη αποδοτικός ύπνος
- διακοπή αναπνοής κατά τον ύπνο
- ανήσυχος και ταραγμένος ύπνος
- αιφνίδιο αίσθημα δύσπνοιας ή «πνιξήματος»
- πρωινός πονοκέφαλος
- νυκτερινή πολυουρία
- νυκτερινοί ιδρώτες
- επανειλημμένες εγέρσεις από το κρεβάτι και αναφερόμενη αϋπνία.

Η συνεχής καταγραφή του ΗΕΓ (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα), ΗΜΓ (ηλεκτρομυογράφημα) και ΗΟΓ (ηλεκτροοφθαλογράφημα), μαζί με ορισμένες παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, ονομάζεται από τους Αγγλοσάξωνες «polysomnography». Ο όρος αυτός έχει σαφή Ελληνική προέλευση και εκφράζει μονολεκτικά αυτό που ονομάζουμε πολυπαραμετρική μελέτη κατά τη διάρκεια του ύπνου (19). Η όλη εξέταση απαιτεί την παραμονή και τον ύπνο του εξεταζόμενου σε ειδικό εργαστήριο. Ο τεχνικός βοηθός, αφού τοποθετήσει στον εξεταζόμενο τα διάφορα ηλεκτρόδια επιφάνειας και αφού τα συνδέσει με την κεντρική μονάδα καταγραφής και αποθήκευσης των πληροφοριών, παρακολουθεί τον ασθενή σε όλη τη διάρκεια της νύκτας, είτε μέσω βίντεο είτε μέσω ενός παραθύρου. Η συνεχής παρακολούθηση εξασφαλίζει την τεχνική αρτιότητα της εξέτασης, ώστε να μην απαιτηθεί επαναληπτική διαγνωστική νύκτα (20)

## 2. ΑΙΤΙΑ

### 2.1 ΣΤΕΝΟΤΗΤΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

#### σχήμα 1

#### αναπαράσταση στενώτητας αν. αναπνευστικού

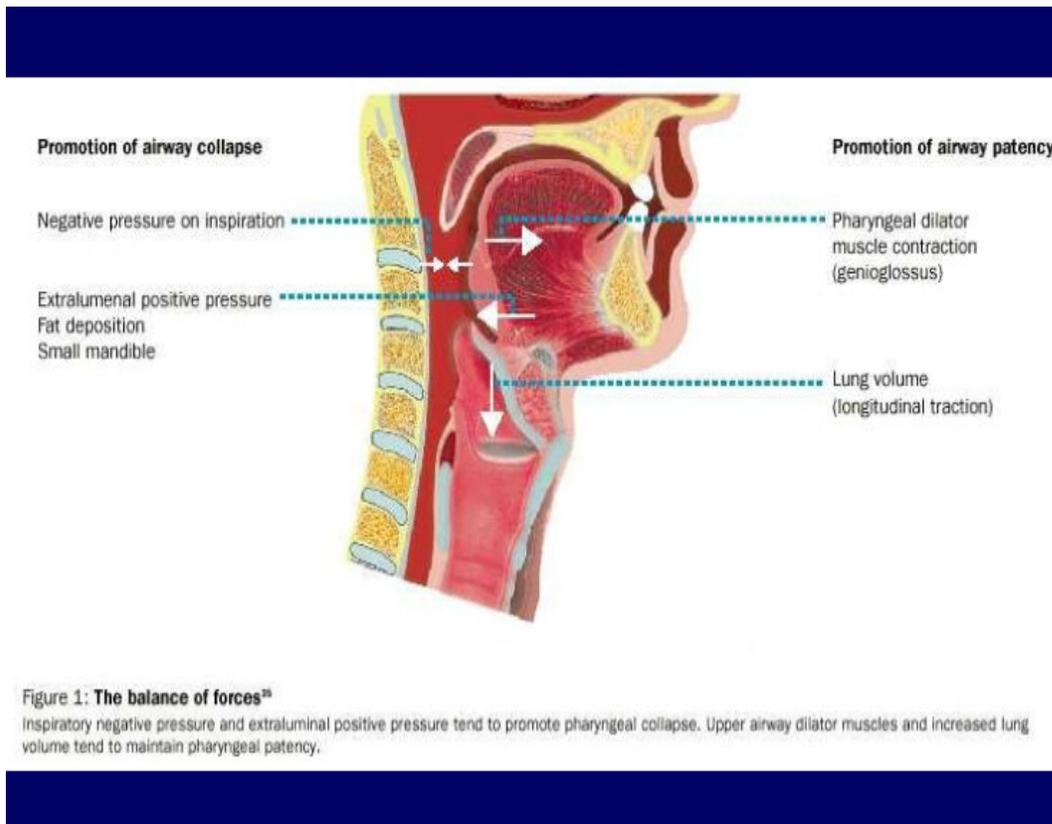
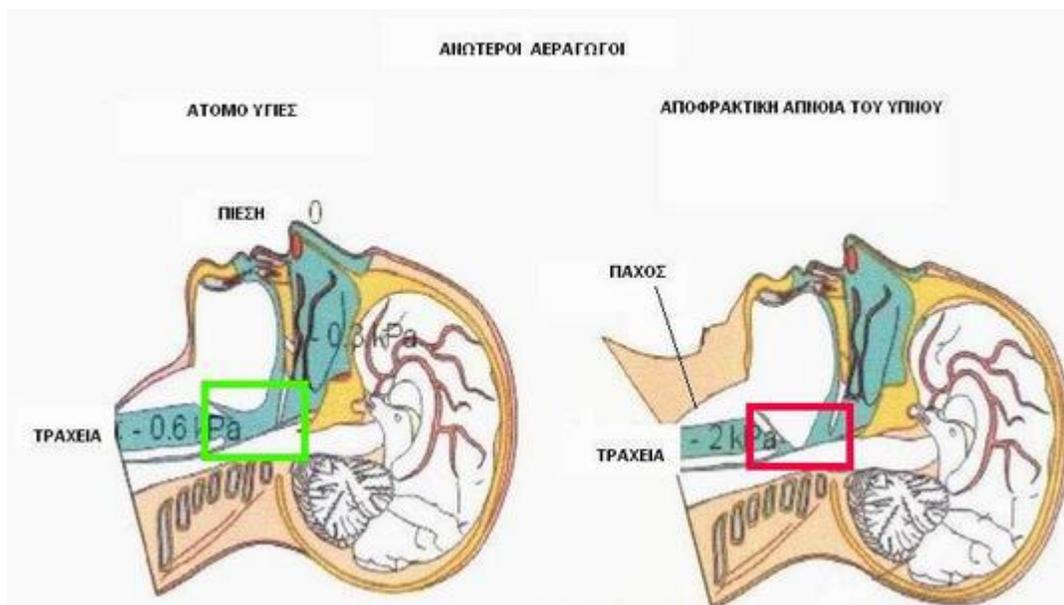


Figure 1: **The balance of forces**<sup>28</sup>

Inspiratory negative pressure and extraluminal positive pressure tend to promote pharyngeal collapse. Upper airway dilator muscles and increased lung volume tend to maintain pharyngeal patency.

## Σχήμα 2

### ανώτεροι αεραγωγοί



Το κύριο πρόβλημα στους ασθενείς με ΣΥΑ είναι η απόφραξη του φαρυγγικού αυλού, αυτό μπορεί να οφείλεται σε στενότητα αυτού. Ο λόγος για τον οποίο ένα άτομο έχει στενό φαρυγγικό αυλό δεν είναι γνωστός. Είναι γνωστοί όμως αρκετοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το εύρος του φάρυγγος (π.χ διάφορα ανατομικά αίτια, παχυσαρκία, μεγάλη ηλικία κ.α). Ως ανατομικά αίτια μπορεί να θεωρηθεί οποιοδήποτε κώλυμα σε κάποιο από τα τμήματα του φάρυγγα, όπως ρινοφάρυγγας, στοματοφάρυγγας, υποφάρυγγας όπου δημιουργείται μία στένωση και τελικά απόφραξη. Ειδικότερα:

- Στο ρινοφάρυγγα: σκολίωση του ρινικού διαφράγματος, χρόνια ρινίτιδα, τοπικές μάζες, οίδημα και υπερτροφία της σταφυλής ή της υπερώας.
- Στο στοματοφάρυγγα: διόγκωση και φλεγμονή αμυγδαλών αδеноειδών εκβλαστήσεων, σταφυλής ή της υπερώας καθώς και μακρογλωσσία.
- Στον υποφάρυγγα, μακρογλωσσία, οπισθογναθία και μικρογναθία, καθώς και προς τα άνω και πίσω μετατόπιση του υοειδούς οστού και των πέριξ αυτού ιστών. Άλλες παθήσεις που ευθύνονται για την στενότητα του φάρυγγα είναι μεγαλακρία, τα λεμφώματα με ανάπτυξη λεμφικής μάζας στο φάρυγγα, ο έκτοπος θυροειδής κ.α (21).

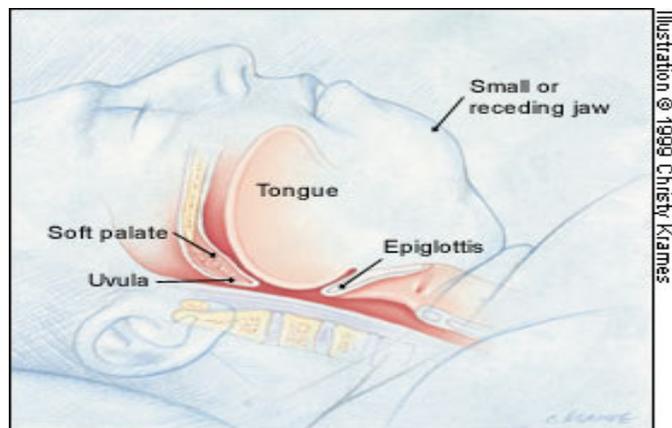
## 2.2 ΕΝΑΠΙΟΘΕΣΗ ΛΙΠΟΥΣ

Η παχυσαρκία συμβάλλει στην παθογένεση των απνοιών, καθώς τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν με βάση μελέτες με μαγνητική τομογραφία χοντρούς λαιμούς και αυξημένη εναπόθεση λίπους, είτε περιφaryγγικά, είτε υποδορίως, στην πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου, η οποία στενεύει το φaryγγικό αυλό. Θεωρείται μάλιστα ότι υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ περιμέτρου τραχήλου και απνοϊκού-υποαπνοϊκού δείκτη και ότι η περίμετρος αυτή είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης του ροχαλητού (συνοδό σύμπτωμα του ΣΥΑ), συσχετιζόμενος με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

Στο παρακάτω σχήμα και στις δύο εικόνες απεικονίζεται η σύγκριση ενός φυσιολογικού ατόμου με ένα άλλο που πάσχει από ΣΥΑ και παρουσιάζει στένωση της ανώτερης αεροφόρου οδού (21).

### Σχήμα 3

#### Παχύσαρκο άτομο με στένωση της αν. αναπνευστικής οδού

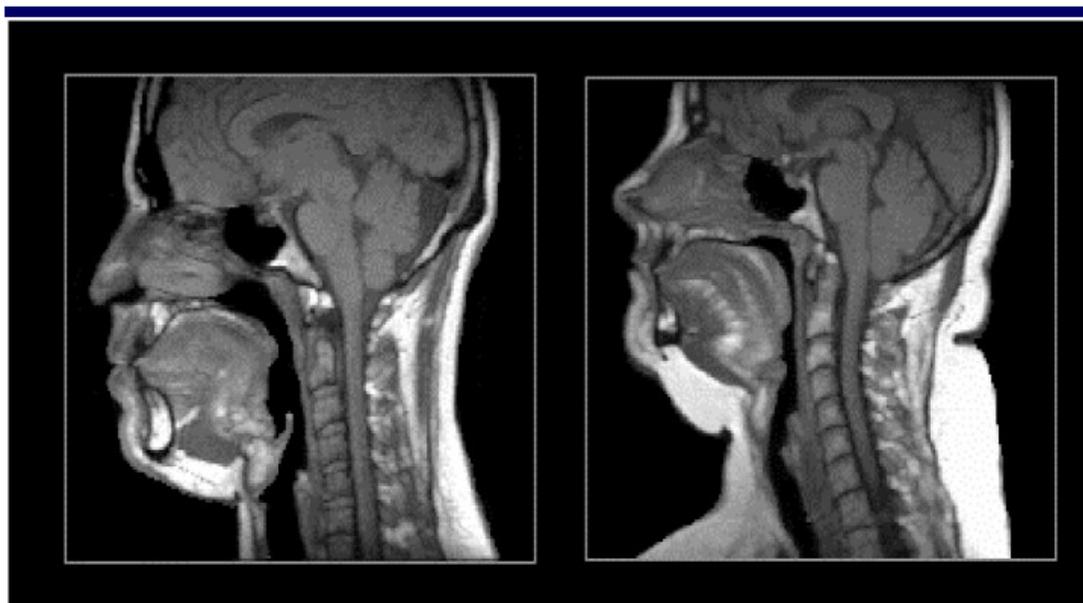


σχήμα 4

αξονική τομογραφία φυσιολογικού και ασθενούς με ΣΥΑ



σχήμα 5



### 2.3 ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΣΩΠΟΥ

Οι αποφρακτικές άπνοιες μπορεί να οφείλονται σε ανατομικά-σκελετικά αίτια, δηλαδή σε ανώμαλη σκελετική κατανομή των οστών του προσώπου και έτσι να έχουμε σαν αποτέλεσμα μειωμένη εισπνευστική ικανότητα. Για παράδειγμα είναι πιθανό να υπάρχει μορφολογική ανωμαλία στην κάτω γνάθο όπως στενότητα ή στα οστικά μέρη και στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται οστεοτομία με σκοπό την αναδιάταξη των οστών, έτσι ώστε να διευρυνθεί ο στοματοφαρυγγούπερώιος χώρος (22).

### 2.4 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΟ ΜΥΙΚΟ ΤΟΝΟ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

Διαταραχές είτε της συνεργασίας των αναπνευστικών μυών στο σύνολό τους, είτε του ελέγχου και της διατήρησης της δραστηριότητάς τους, είτε του χρονισμού της σχέσεως ερέθισμα-απάντηση είναι δυνατόν να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές στη λειτουργία της περιοχής. Διαταραχές στη λειτουργία των διάφορων αντανεκλαστικών της περιοχής που επηρεάζουν την διάμετρο των ανώτερων αεραγωγών μέσω διαταραχής της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών είναι πολύ πιθανό να υπάρχουν σε ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες. Η σημασία των αντανεκλαστικών αυτών στην παθογένεση της αποφρακτικής άπνοιας και του ΣΥΑ ενισχύεται από την παρατήρηση ότι η τοπική αναισθησία των ανώτερων αεραγωγών προκαλεί αποφρακτικές άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου σε φυσιολογικά άτομα, ενώ σε ασθενείς με ΣΥΑ αυξάνει τη συχνότητα απνοιών

### 2.5 ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

#### **Υποθυρεοειδισμός**

Η λειτουργία του θυροειδούς είναι άμεσα συνδεδεμένη με το ΣΥΑ καθώς ο υποθυρεοειδισμός είναι μία συχνή πάθηση, η οποία επηρεάζει περίπου το 0,5% του γενικού πληθυσμού, ποσοστό το οποίο στη μεγάλη ηλικία μπορεί να φτάσει και στο 7%. Πολλά από τα κύρια συμπτώματα της νόσου όπως η ληθαργική κατάσταση, το αίσθημα κοπώσεως, ο πονοκέφαλος και η κατάθλιψη εκδηλώνονται και στο ΣΥΑ που προέρχονται συχνά και από την υπολειτουργία του θυροειδούς (23).

Από πολλά χρόνια έχει αναφερθεί η σχέση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και συνδρόμου άπνοιας, καθώς επίσης και η μείωση του αριθμού των απνοιών μετά από θεραπεία υποκαταστάσεως των θυροειδικών

ορμονών. Άλλοι πιστεύουν ότι σε πολύ λίγους ασθενείς με συνύπαρξη των δύο καταστάσεων βελτιώνεται το ΣΥΑ όταν τελικά γίνουν ευθυρεοειδικοί. Θεωρούν μάλιστα ότι αυτή η αποτυχία είναι ένδειξη ότι ο υποθυρεοειδισμός και το ΣΥΑ απλώς συνυπάρχουν τυχαία σε ορισμένους ασθενείς. Οι πιο πιθανοί μηχανισμοί που προτείνονται για την ερμηνεία της σχέσεως υποθυρεοειδισμού και ΣΥΑ είναι:

- Η εναπόθεση επί υποθυρεοειδισμού βλεννοπρωτεϊνών στη γλώσσα και το φάρυγγα, οι οποίες στενεύουν τον αυλό
- Η αύξηση επί υποθυρεοειδισμού της μυϊκής μάζας διάφορων μυών, στους οποίους περιλαμβάνεται και ο γενειολγλωσσικός, με αποτέλεσμα στένωση του φαρυγγικού στομίου.
- Η διαταραχή της λειτουργίας των μυών των ανώτερων αεραγωγών σαν αποτέλεσμα της υποθυρεοειδικής μυοπάθειας.

Σε ορισμένους ασθενείς με υποθυρεοειδισμό παρατηρούνται εκτός των αποφρακτικών και αρκετές κεντρικές άπνοιες, οι οποίες αποδίδονται σε διαταραχή της κεντρικής ώσεως. Η παρουσία αποφρακτικών και κεντρικών άπνοιών καθώς επίσης και η μη βελτίωση ασθενών στη θεραπεία υποκαταστάσεως με θυρεοειδικούς ασθενείς υπάρχει συνδυασμός μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν τελικά στο ΣΥΑ.

### **Διαβήτης**

Η διαταραχή στον ύπνο και το ΣΥΑ είναι εδώ και χρόνια συνδεδεμένα με τον Σακχαρώδη διαβήτη (23). Τα τελευταία χρόνια έρευνα των Van Cauter και συνεργατών έδειξε ότι μειώνοντας τις ώρες ύπνου σε τέσσερις ώρες για 6 νύχτες μειώθηκε η ανοχή της γλυκόζης αίματος στα ενήλικα άτομα. (24). Ωστόσο και άλλες έρευνες έχουν καταδείξει μία αυξημένη επίπτωση του ΣΥΑ σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου II (25,26). Δύο μεγάλες μελέτες επιπολασμού η μία από τη Σουηδία και η άλλη από τις Η.Π.Α έδειξαν ότι χρόνιο σύμπτωμα θορυβώδους ύπνου αυξάνει τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου II σε μία περίοδο 10 ετών από 2-7 φορές. Αυτό δείχνει πως τα δύο αυτά νοσήματα συνδέονται το ένα με το άλλο και πως γενικά ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης σε ανθρώπους και ζώα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας και άρα σε μειωμένη πρόσληψη οξυγόνου.

## Ορμονικές μεταβολές

Σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη των Bixler και συνεργατών φάνηκε ότι η συχνότητα της υπνικής άπνοιας ήταν πολύ χαμηλή σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (0,6%), καθώς και σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ακολουθούσαν ορμονική θεραπεία (27). Επιπλέον αυτές τις γυναίκες που έπασχαν από υπνική άπνοια είχαν και BMI >32,3. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ορμονική θεραπεία είχαν περίπου παρόμοια ποσοστά εμφάνισης υπνικής άπνοιας με άντρες ή και χαμηλότερα. Μείωση των επιπέδων οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση είναι συνδεδεμένα με αυξημένα επίπεδα Ιντερλευκίνης -6 που εμπλέκεται με την εμφάνιση της παχυσαρκίας (κεντρικού τύπου) καθώς και με την καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι πιθανό τα υψηλά επίπεδα κυτοκινών σε συνδυασμό με παχυσαρκία κεντρικού τύπου ή μειωμένη ευαισθησία στη γλυκόζη να είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και του ΣΥΑ. Επιπλέον μία εργασία από το Women's Health Initiative Hormone Trial έδειξε ότι η χορήγηση θεραπείας με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μείωσε τον κίνδυνο για διαβήτη και την δυσανοχή στην γλυκόζη, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο ρόλος των οιστρογόνων σαν προστασία από το ΣΥΑ ή σαν μέσω θεραπείας είναι σημαντικός (25).

## 3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

### -θορυβώδης ύπνος

Οφείλεται σε δονήσεις των τοιχωμάτων των ανώτερων αεραγωγών, λόγω στενώσεως και αναπτύξεως ισχυρής αρνητικής πίεσεως στην περιοχή κατά τη φάση της εισπνοής του αέρα. Η αρνητική αυτή πίεση τείνει να οδηγήσει σε σύμπτωση τα τοιχώματα του φάρυγγα, τα οποία όμως αρχικά δονούνται απλώς και δημιουργούν το θόρυβο αυτό (ροχαλιτό) (26). Η ανατομική ακεραιότητα της περιοχής και ιδιαίτερα της μαλθακής υπερώας είναι απαραίτητη για τη πρόκληση αυτού του συμπτώματος. Αργότερα που η στένωση γίνεται μεγαλύτερη (κατά συνέπεια και η δημιουργούμενη αρνητική πίεση αυξάνεται αντίστοιχα) τα τοιχώματα του φάρυγγα γίνονται πιο ευπίεστα και εκδηλώνεται πλήρης απόφραξη της περιοχής και άπνοια (27). Ο θορυβώδης ύπνος είναι ιδιαίτερα αξιόπιστος δείκτης στενώσεως των ανώτερων αεραγωγών και

μάλιστα, όσο μεγαλύτερη είναι η στένωση τόσο πιο έντονος είναι ο θόρυβος κατά την εισπνοή. Έχει βρεθεί ότι το 50-60% των αντρών ενός γενικού πληθυσμού πάσχει από ΣΥΑ και μάλιστα ηλικίας 39-60 ετών, ενώ εμφανίζει και το σύμπτωμα θορυβώδους ύπνου (28).

Ο ασθενής που πάσχει από ΣΥΑ υποφέρει από θορυβώδη ύπνο κατά την εισπνοή κάθε βράδυ και ολονυκτίως, με τάση το σύμπτωμα αυτό να γίνεται πιο έντονο και κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου.

Όπως προαναφέρθηκε για την εκδήλωση του θορύβου κατά τη διάρκεια του ύπνου απαιτείται ανατομική ακεραιότητα της περιοχής. Συνεπώς μετά από διορθωτική πλαστική επέμβαση στην περιοχή, η οποία ονομάζεται σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστική (ΣΥΦΠ) και κατά την οποία αφαιρείται η σταφυλή και η μαλθακή υπερώα, δεν θ' ακούγεται θόρυβος παρά το ότι ενδεχομένως εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετές αποφρακτικές άπνοιες.

Οι περισσότερες ομάδες ερευνητών αναφέρουν ότι ενώ σε ασθενείς με σύμπτωμα θόρυβο κατά τον ύπνο και ημερήσια υπνηλία, δεν εκδηλώνονται επεισόδια άπνοιας, υπόπνοιας ή υποξυγοναιμίας, εν τούτοις οι καταγραφές τους εμφανίζουν βραχείες ΗΕΓ γραφικές αφύπνισεις, οι οποίες συνδυάζονται χρονικά με τον τερματισμό ενός διαρκώς αυξανόμενου σε ένταση θορύβου εισπνοής. Έχει αποδειχθεί ότι το ερέθισμα για την αφύπνιση είναι η πτώση της υπεζωκοτικής πίεσεως κάτω από ένα ορισμένο όριο, που είναι το ίδιο για κάθε ασθενή, αλλά όχι για διαφορετικούς ασθενείς, ανεξαρτήτως του αιτίου (υποξυγοναιμία, υπερκαπνία ή αυξημένες εισπνευστικές αντιστάσεις) (29).

Η πτώση αυτή της υπεζωκοτικής πίεσεως δημιουργείται από την έντονη εισπνευστική προσπάθεια του ατόμου, σαν απάντηση είτε στην υποξυγοναιμία και την υπερκαπνία, είτε στο αυξημένο εισπνευστικό έργο, για την υπερκίνηση της φαρυγγικής στενώσεως ή της πλήρους αποφράξεως. Αυτό σημαίνει ότι είναι δυνατό να συμβεί αφύπνιση από πολύ έντονο θόρυβο προκαλούμενο από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της εισπνοής της οποίας η υπεζωκοτική πίεση μπορεί να φτάσει μέχρι και  $-80 \text{ cm H}_2\text{O}$ , όταν σ' ένα φυσιολογικό άτομο παρατηρείται αφύπνιση

με υπεζωκοτική πίεση –10 έως –20 cm H<sub>2</sub>O, χωρίς υποχρεωτικά να συνοδεύεται από διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων.

### **-Ημερήσια υπνηλία**

Ένα από τα καθοριστικά συμπτώματα του ΣΥΑ και σε πολλές περιπτώσεις αυτό που οδηγεί τον ασθενή στο γιατρό είναι η ημερήσια υπνηλία, όπως αποκαλύπτεται από τον ασθενή ή από μέλος της οικογένειάς του κατά τη λήψη ιστορικού του.

Οι πάσχοντες από ΣΥΑ τείνουν να κοιμηθούν σε κάθε ευκαιρία είτε είναι ώρες ξεκούρασης, είτε είναι συνθήκες οι οποίες δεν ευνοούν τον ύπνο όπως κατά τη διάρκεια της εργασίας, οδήγησης κ.λ.π.

Από το περιβάλλον του ασθενούς αρκετές φορές η υπνηλία θεωρείται απότοκος εγκεφαλικού επεισοδίου ή γεροντικής άπνοιας, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα. Στην εντύπωση αυτή συμβάλλουν και οι διαταραχές της μνήμης και της προσωπικότητας που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΥΑ. Η βαρύτητα της υπνηλίας, σαν σύμπτωμα ορίζεται από τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου ως ακολούθως: (30).

### **-Ήπια υπνηλία**

περιγράφει σπάνια επεισόδια υπνηλίας που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ηρεμίας ή δραστηριότητας που απαιτούν μικρό βαθμό προσοχής όπως το διάβασμα, η τηλεθέαση, ταξίδια κ.α. Η ήπια υπνηλία μπορεί να μην εκδηλώνεται κάθε μέρα, προκαλεί ελάχιστη κοινωνική και επαγγελματική διαταραχή, συναντάται δε συχνά σε κατά τ'άλλα υγιή άτομα και συνδυάζεται με συνθήκες που οδηγούν σε λίγες ώρες ύπνου, όπως αλλαγή ζώνης ώρας, νυκτερινή εργασία κ.λ.π.

### **-Μέτρια υπνηλία**

Περιγράφει επεισόδια υπνηλίας και ύπνου τα οποία σε σταθερή βάση κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν κάποιου βαθμού προσοχής. Τέτοιες καταστάσεις περιλαμβάνουν την παρακολούθηση κονσέρτων, κινηματογραφικών ταινιών, θεατρικών παραστάσεων, ή ακόμη

και χειρισμό μηχανών, οδήγηση αυτοκινήτου ή άλλου οχήματος και την παρακολούθηση παιδιών. Συχνά τα άτομα αυτά τροποποιούν τη συμπεριφορά τους ώστε να περιορίσουν την εντύπωση της υπνηλίας στην κοινωνική ή επαγγελματική τους ζωή (30)

### **-Βαριά υπνηλία**

περιγράφει επεισόδια υπνηλίας και ύπνου τα οποία εμφανίζονται καθημερινά ακόμα και κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων, οι οποίες απαιτούν αυξημένη προσοχή. Παραδείγματα τέτοιων δραστηριοτήτων περιλαμβάνουν το φαγητό, την προσωπική συνομιλία, το περπάτημα, διάφορες φυσικές δραστηριότητες και το οδήγημα οχημάτων. Η βαριά υπνηλία προκαλεί εκσεσημασμένη διαταραχή τόσο της κοινωνικής όσο και της επαγγελματικής δραστηριότητας και τροποποιεί σταθερά προς το χειρότερο την προσωπικότητα του ατόμου. Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και η ναρκοληψία είναι οι δύο συχνότερες παθήσεις που προκαλούν μέτρια και βαριά υπνηλία.

### **-Αίσθημα κοπώσεως**

Εμφανίζεται μετά τον ύπνο ή μετά από ένα μη αποδοτικό ύπνο, παρά την ικανοποιητική χρονική του διάρκεια. Το αίσθημα αυτό απουσιάζει από τους ασθενείς με ναρκοληψία και ιδιοπαθή υπνηλία ,οι οποίοι συνήθως αναφέρουν καλή ποιότητα ύπνου.

### **-Διακοπές αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου**

Οι διακοπές αυτές είναι ένα τυπικό σύμπτωμα του ΣΥΑ όταν δε αναφέρεται η διάγνωση του συνδρόμου είναι ιδιαίτερα πιθανό. Δεν εμφανίζεται πάντα ως αναφορά από τον πάσχοντα καθώς μπορεί να μην υπάρχει σύντροφος κλίνης ή να κοιμάται σε ξεχωριστό χώρο.

### **-Ανήσυχος και ταραγμένος ύπνος**

Ο ασθενής μπορεί απλώς να κουνά συνέχεια τα χέρια, τα πόδια ή το κεφάλι, να κάνει βίαιες κινήσεις και να τραυματίσει τη σύντροφό του ή ορισμένες φορές να κάνει πιο πολύπλοκες κινήσεις.

### **-Αιφνίδιο αίσθημα δύσπνοιας ή «πνιξήματος»**

Τα συμπτώματα αυτά συνήθως ξυπνούν τον ασθενή πανικόβλητο και στη μέγιστη πλειοψηφία τους οι ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται ούτε ελάχιστες από τις άφθονες αποφράξεις του φάρυγγα. Αν όμως κάποιο αποφρακτικό επεισόδιο ξυπνήσει τον ασθενή σημαίνει ότι είχε ασυνήθιστα μεγάλη χρονική διάρκεια.

#### **-Πρωινός πονοκέφαλος**

Θεωρείται κλασσικό σύμπτωμα του ΣΥΑ, πρόσφατα όμως αναφέρθηκε ότι δεν είναι συχνότερο σε ασθενείς με ΣΥΑ συγκριτικά με τους πάσχοντες από άλλες διαταραχές ύπνου (31).

#### **-Ελάττωση της libido**

Αποδίδεται από τον ασθενή συνήθως στην ηλικία και σπάνια αναφέρεται σαν πρόβλημα, απαιτείται δε ιδιαίτερη λεπτότητα εκ μέρους του γιατρού στην αναζήτηση του συμπτώματος αυτού. Πιθανότατα οφείλεται στο χαμηλό επίπεδο της τεστοστερόνης που υπάρχει στους ασθενείς με ΣΥΑ, δεν θα πρέπει να αγνοείται όμως και η επίδραση της υπνηλίας και της ελαττωμένης ενεργητικότητας του ασθενούς.

#### **-Νυκτερινή πολυουρία**

Μια αρκετά πιθανή θεωρία σχετικά με την αιτία του φαινομένου είναι η αύξηση επιπέδου του Νατριουρητικού Πεπτιδίου των Κόλπων (ANP) που παρατηρείται συνήθως στους ασθενείς αυτούς.

#### **-Νυκτερινοί ιδρώτες**

Πολλές φορές είναι ένα σύμπτωμα ιδιαίτερα εκσεσημασμένο, που οφείλεται μάλλον στην αύξηση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών των ασθενών με ΣΥΑ.

#### **-Επανειλημμένες εγέρσεις**

Στο σύμπτωμα αυτό αναφέρεται συχνά και απουσία ύπνου καθώς ο ασθενής υποφέρει από διακοπτόμενο ύπνο και κατά συνέπεια από ημερήσια υπνηλία (31).

## **4 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ**

## Γενικά

Οι διαταραχές της αναπνοής (ιδιαίτερα το σύνδρομο άπνοιας) που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου, έχουν σημαντικές επιπτώσεις τόσο στα διάφορα όργανα . Δε θα πρέπει όμως να υποβαθμιστεί η ιδιαίτερα βλαπτική επίδραση του ΣΥΑ στην οικογενειακή ισορροπία, λόγω του έντονου ροχαλητού το οποίο απομακρύνει την/τον σύντροφο από τη συζυγική κλίνη.

### **-Κυκλοφορικό σύστημα**

Κατά τη διάρκεια του μη REM ύπνου, σε φυσιολογικά άτομα, η καρδιακή συχνότητα και η καρδιακή παροχή μειώνονται περίπου κατά 5-10% σε σύγκριση με την εγρήγορση. Η μείωση της καρδιακής παροχής αποδίδεται στη μείωση της συχνότητας επειδή ο όγκος παλμού παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητος. Σημειώνεται μικρή αύξηση της πίεσεως της πνευμονικής αρτηρίας από την εγρήγορση στο μη REM και κατόπιν στον REM ύπνο, της τάξεως των 2-4 mm Hg. Αντίθετα παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσεως κατά 10% σαν αποτέλεσμα τόσο της ύπτιας θέσεως όσο και αυτού καθ' αυτού του ύπνου.

Κατά τη φάση του REM συμβαίνουν ποικίλες αιμοδυναμικές μεταβολές με αποτέλεσμα αυξομειώσεις της συχνότητας και της καρδιακής παροχής. Η χαμηλότερη τιμή της καρδιακής παροχής που μετρήθηκε κατά τον ύπνο, μικρότερη κατά 26% συγκριτικά με την εγρήγορση, ήτα κατά τη διάρκεια του τελευταίου REM κύκλου. Κατά τη διάρκεια του REM ύπνου υπάρχουν ενδείξεις περιφερικού αγγειοσπασμού και αυξημένης συμπαθητικής αγγειοκινητικής δραστηριότητας. Πιστεύεται ότι το συμπαθητικό σύστημα είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της καρδιαγγειακής ομοιοστάσεως καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου αλλά κυρίως κατά τη REM φάση. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η συμπαθητική δραστηριότητα των μυών είναι αυξημένη κατά το REM ύπνο περισσότερο από ότι στην εγρήγορση. Ενδεχομένως το συμπαθητικό σύστημα να ρυθμίζει στο μεγαλύτερο μέρος της και την κατανομή της αιματώσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου και να μην επηρεάζει απλώς τις περιφερικές αντιστάσεις.

Κοιλιακές αρρυθμίες κατά τη διάρκεια του ύπνου σε φυσιολογικά άτομα έχουν αναφερθεί. Η φάση REM μάλιστα θεωρείται από μερικούς ιδιαίτερα αρρυθμογόνος, αν και άλλοι δεν βρίσκουν διαφορές μεταξύ REM και μη REM ύπνου (33).

Υπερκοιλιακές διαταραχές του ρυθμού υπό τη μορφή των βραδυκαρδιών, ταχυκαρδιών και κολποκοιλιακών αποκλεισμών διάφορου βαθμού παρατηρούνται και σε φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια του ύπνου τους, η REM φάση του οποίου είναι και εδώ η περίοδος με συχνότερες εκδηλώσεις αρρυθμιών. Αναφέρονται κομβικές παύσεις και ασυστολίες διάρκειας μέχρι και 9 δευτερολέπτων σε φυσιολογικά άτομα. Πιστεύεται ότι κατά τη συγκεκριμένη φάση μπορεί να εκδηλωθεί δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος, η οποία θεωρείται ως πιθανός μηχανισμός της διαταραχής και δυνητική αιτία αιφνίδιου καρδιακού θανάτου κατά τον ύπνο. Μέχρι σήμερα η παθοφυσιολογική σημασία τόσο των κοιλιακών όσο και των υπερκοιλιακών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού κατά τον ύπνο, καθώς η αιτιολογία τους σε φυσιολογικά άτομα, δεν είναι ξεκαθαρισμένα.

#### **-καρδιακή λειτουργία**

Η μέτρηση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών απνοιών με τη συνήθη μέθοδο της θερμοδιάλυσης είναι προβληματική. Ο λόγος είναι ότι για τη μέτρηση χρησιμοποιείται ο μέσος όρος αρκετών καρδιακών κύκλων και τα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστα όταν πρόκειται για ασθενείς με συχνές άπνοιες με ΣΥΑ. Έτσι είναι λογικό να υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα και μερικοί ερευνητές να αναφέρουν ελάττωση της καρδιακής παροχής, μεγαλύτερη κατά τον REM ύπνο συγκριτικά με τον μη REM κατά τη διάρκεια των απνοιών, αύξηση αυτής στις μεταπνοϊκές περιόδους, ενώ άλλοι να μην παρατηρούν σημαντικές διαφορές μεταξύ απνοϊκών και μη απνοϊκών φάσεων (32).

Το μεταφορτίο της αριστεράς κοιλίας αυξάνει κατά τη διάρκεια της αποφράξεως και θεωρείται ότι αυτό μπορεί να καταλήξει, λόγω των επανειλημμένων αποφράξεων, σε υπερτροφία ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Υπάρχουν αρκετές αναφορές σε ευρήματα υπερηχογραφημάτων καρδιάς ασθενών με ΣΥΑ αλλά και εδώ δεν υπάρχει ομοφωνία. Ορισμένοι

πιστεύουν ότι οι ασθενείς με ΣΥΑ έχουν μεγαλύτερη μάζα αριστεράς κοιλίας, ανεξαρτήτως αρτηριακής υπερτάσεως, ενώ άλλοι όχι. Η παρατηρούμενη μετά από χρήση CPAP μικρή αύξηση κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, καθώς και η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια και ΣΥΑ που θεραπεύονται με CPAP, είναι ενδεικτικά δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στο μη θεραπευόμενο ΣΥΑ. Δικά μας ευρήματα επίσης, είναι ενδεικτικά διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας η οποία βελτιώνεται μετά από θεραπεία των ασθενών αυτών με CPAP (34).

Οι αναφερθείσες διαταραχές του ρυθμού που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΥΑ αρκετά συχνά αποκαλύπτονται από καρδιολόγους κατά τη διάρκεια 24ώρου παρακολουθήσεως του καρδιακού ρυθμού με Holler. Εάν παρατηρηθούν, πρέπει να θέσουν στο γιατρό την έντονη υποψία παρουσίας του συνδρόμου. Είναι δυνατόν όμως να εκληφθούν, από τους μη γνωρίζοντες, ως σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου και να οδηγήσουν σε λανθασμένη θεραπεία με βηματοδότηση της καρδιάς.

### **-Αρτηριακή πίεση**

Αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των επαναλαμβανόμενων αποφρακτικών επεισοδίων. Η πίεση είναι χαμηλή στην έναρξη της αποφρακτικής άπνοιας, ενώ αυξάνει προς το τέλος της απνοϊκής φάσεως, φτάνοντας στη μέγιστη τιμή της αμέσως μετά την αποκατάσταση της ροής του αέρος. Οι επανειλημμένες άπνοιες προκαλούν απότομες αιμοδυναμικές, νευρικές και καρδιοθωρακικές μεταβολές οι οποίες είναι πιθανό να ευθύνονται για τις παρατηρούμενες διαταραχές της αρτηριακής πίεσης. Οι μεταβολές αυτές είναι:

- Αυξομειώσεις της ενδοθωρακικής πίεσεως η οποία μπορεί να φτάσει και μέχρι τα  $-90$  cm H<sub>2</sub>O σαν συνέπεια της προσπάθειας του θωρακικού τοιχώματος να ξεπεράσει το κώλυμα της ροής αέρος
- Παρασυμπαθητικοτονία με βραδυκαρδία

- Ελαττωμένος όγκος παλμού. Λόγω υπερπληρώσεως της δεξιάς κοιλίας και μετατοπίσεως του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- Αυξημένο μεταφορτίο (μεγαλύτερη διατοιχωματική πίεση λόγω της εκσεσημασμένης αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσεως) και
- Περιφερική αγγειοσύσπαση σαν αποτέλεσμα της διεγέρσεως του συμπαθητικού.

Με την άρση της άπνοιας και την αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού αποκαθίσταται το προφορτίο της δεξιάς κοιλίας και το μεταφορτίο της αριστεράς, με αποτέλεσμα αιφνίδια αύξηση της καρδιακής παροχής. Η προσπάθεια μεγάλου όγκου αίματος να περάσει μέσα από στενωμένα, λόγω της προηγηθείσας αγγειοσπάσεως, αγγεία οδηγεί σε οξεία μεταπνοϊκή αύξηση της πίεσεως (34).

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση συνιστά μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα αγγειακά επεισόδια και η καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι επίσης γνωστό ότι τα φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια του βραδινού ύπνου εμφανίζουν πτώση των τιμών της αρτηριακής πίεσης περίπου κατά 10%. Η 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσεως απέδειξε ότι σημαντικό ποσοστό υπερτασικών ασθενών δεν εκδηλώνει την αναμενόμενη πτώση της συστολικής ή/και της διαστολικής πίεσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου τους (τα άτομα που εμφανίζουν πτώση τη πίεσεως ονομάζονται στη διεθνή ορολογία “dippers” ενώ οι μη εμφανίζοντες πτώση “non dippers”). Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι αυτοί που δεν εκδηλώνουν νυκτερινή πτώση της πίεσεως (non dippers) έχουν αυξημένοι νοσηρότητα και θνησιμότητα συγκριτικά με εκείνους που εμφανίζουν την αναμενόμενη πτώση (dippers). Δεδομένου ότι οι περισσότερες από τις υπάρχουσες αναφορές συμφωνούν στη διαπίστωση ότι η μέγιστη πλειοψηφία των ασθενών με ΣΥΑ ανήκει στους «non dippers» είναι προφανής ο αυξημένος κίνδυνος για εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ο πιθανότερος μηχανισμός αυξήσεως (ή μη ελαττώσεως) της πίεσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΣΥΑ είναι η αύξηση, λόγω της υποξίας, του τόνου του συμπαθητικού συστήματος μέσω διεγέρσεως των χημειούποδοχέων και των τασεούποδοχέων, καθώς επίσης και

η έντονη αναπνευστική προσπάθεια για την υπερκίνηση του κωλήματος, η οποία οδηγεί σε αφυπνίσεις και σε αυξημένη επιστροφή φλεβικού αίματος (λόγω της ιδιαίτερα μεγάλης αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσεως).

Η παρατηρούμενη αύξηση των κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια του ύπνου καθώς και η αυξημένη δραστηριότητα των μυικών συμπαθητικών νεύρων που εκδηλώνεται σε ασθενείς με ΣΥΑ είναι ενδεικτικές ότι ο κύριος μηχανισμός αύξησης της πίεσεως των ασθενών αυτών είναι η συμπαθητική υπερτονία.

Εκτός από την γενικότερα αποδεκτή διαπίστωση της παρουσίας νυκτερινής υπερτάσεως σε ασθενείς με ΣΥΑ, πολλοί ερευνητές αναφέρουν αύξηση της αρτηριακής πίεσεως και κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Στη βιβλιογραφία το ποσοστό αυτό ανοίγματος τον διαφορετικό τρόπο μετρήσεως της πίεσεως (34).

Υπάρχουν και διαφορετικές απόψεις. Μερικοί θεωρούν ότι δεν υπάρχει αιτιολογική σχέση με ΣΥΑ και υπερτάσεως και πιστεύουν ότι η παρατηρούμενη υπέρταση οφείλεται στην συνυπάρχουσα παχυσαρκία και στην αυξημένη ηλικία, ενώ άλλοι δεν βρίσκουν καν αύξηση κατά τη διάρκεια της ημέρας ούτε και της νύκτας. Η μείωση όμως τόσο της βραδινής όσο και της ημερήσιας αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται σε πολλούς από τους ασθενείς με ΣΥΑ που θεραπεύονται με τραχειοστομία (παλαιότερα) ή με CPAP (πρόσφατα), συνηγορεί υπέρ της απόψεως ότι το ΣΥΑ ευνοεί την εκδήλωση συστηματικής αρτηριακής υπερτάσεως.

Ο μηχανισμός αύξησης της αρτηριακής πίεσεως κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με ΣΥΑ δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων κατεχολαμινών στο αίμα ή στα ούρα των υπερτασικών απνοϊκών απνοϊκών ασθενών συνηγορεί υπέρ της θεωρίας της διατήρησης της συμπαθητικής υπερτονίας σε ασθενείς με ΣΥΑ και κατά τη διάρκεια της ημέρας παρά την παύση των ερεθισμάτων. Επίσης η μακροχρόνια επίδραση της υποξίας των επαναλαμβανόμενων αφυπνίσεων και της καταστροφής της αρχιτεκτονικής του ύπνου καθώς και η επίδραση των ορμονών που ρυθμίζουν τον όγκο του αίματος και τον κύκλο ύπνου-εγρήγορης

είναι ιδιαίτερης σημασίας στη δημιουργία χρόνιας αρτηριακής υπερτάσεως στους ασθενείς με ΣΥΑ.

Η κυριάρχουσα σήμερα άποψη για τη σχέση ΣΥΑ και υπερτάσεως είναι ότι αυτή υπάρχει με βεβαιότητα για το διάστημα της νύκτας (δηλαδή σχεδόν όλοι οι ασθενείς εκδηλώνουν νυκτερινή υπέρταση), ενώ δεν είναι βέβαιη για το διάστημα της ημέρας. Η εκδήλωση ημερήσιας υπερτάσεως ίσως σχετίζεται με κάποια «γενετική προδιάθεση» του ατόμου, η οποία διευκολύνει τα κοινά σε όλους ερεθίσματα (στρες, νυκτερινές υποξυγοναιμίες, αφυπνίσεις) να πυροδοτήσουν μια σειρά αντιδράσεων με κατάληξη την υπέρταση.

Είναι όμως από την πολύ πιθανή εκδήλωση υπερτάσεως σε ασθενείς με ΣΥΑ, υπάρχουν ενδείξεις ότι σε σημαντικό ποσοστό (30%-35%) των ασθενών με ανεξήγητη πρωτοπαθή υπέρταση μπορεί να υποκρύπτεται αδιάγνωστο ΣΥΑ. Η σχέση αυτή αμφισβητήθηκε από μερικούς όταν έλαβαν υπόψη το βάρος και την ηλικία των ασθενών και έτσι παραμένουν ασαφή τα επιδημιολογικά στοιχεία που θα ενοποιούσαν την άπνοια σαν μια από τις αιτίες πρωτοπαθούς υπερτάσεως.

Παρ'όλες τις αμφιβολίες, επειδή τόσο η υπέρτασης όσο και το ΣΥΑ είναι συχνά αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό, κρίνεται επιβεβλημένη η διερεύνηση του ιστορικού του υπερτασικού του υπερτασικού ασθενούς χωρίς αναγνωρισμένη αιτία της νόσου, προς την κατεύθυνση του συνδρόμου άπνοιας (34).

Τα συνηθέστερα συμπτώματα παρουσίας του συνδρόμου όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι το έντονο και διακεκομμένο σύμπτωμα του θορυβώδους ύπνου και η ημερήσια υπνηλία. Επειδή όμως η απουσία συμπτωμάτων δεν αποκλείει την παρουσία του ΣΥΑ απαιτούνται αντικειμενικές μετρήσεις ή ενδείξεις, οι οποίες θα οδηγήσουν στη διαγνωστική αναζήτηση του συνδρόμου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις όπως π.χ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Τέτοιες είναι:

- η ανεύρεση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στο υπερηχογράφημα της καρδιάς
- η απουσία νυκτερινής πτώσεως της αρτηριακής πίεσεως στην 24ωρη παρακολούθηση αυτής (non dippers) και

-η διαπίστωση κομβικής αρρυθμίας, ιδίως νυκτερινής, στην 24ωρη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού με Holter.

Θα πρέπει να επισημανθεί επίσης το ενδεχόμενο να υποκρύπτεται ΣΥΑ στους ασθενείς με υπέρταση οι οποίοι δεν απαντούν στη θεραπευτική αγωγή χωρίς συγκεκριμένη αιτία. Αυτός είναι ένας από τους λόγους για το οποίο επιβάλλεται η αναζήτηση του ΣΥΑ στους ασθενείς αυτούς, δεδομένου ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση του συνδρόμου με CPAP είναι πολύ πιθανό να μειώσει παράλληλα και την αρτηριακή πίεση.

Ένας άλλος λόγος είναι το γεγονός ότι η φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης μπορεί να επηρεάσει το ΣΥΑ. Μερικά φάρμακα όπως η ρεσερπίνη και η κλονιδίνη είναι πιθανό π.χ μετοπρολόλη, μπορεί να επιδεινώσουν την βραδυκαρδία και τον σκελικό αποκλεισμό ή να μην επιδρούν στην υπέρταση κατά τη διάρκεια του REM ύπνου. Αντίθετα άλλα φάρμακα, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, μειώνουν αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση, ενώ είναι ενδεχόμενο να ελαττώσουν και τον απνοϊκό δείκτη (33).

#### **-αναπνευστικό σύστημα**

Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΥΑ δεν εκδηλώνει αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της ημέρας, παρά τη βαριά υποξυγοναιμία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του ύπνου τους και παρά το γεγονός ότι η συμπτωματολογία του ΣΥΑ (συνεπώς και η νυκτερινή υποξυγοναιμία) μπορεί να έχει διάρκεια αρκετών ετών. Ορισμένοι ασθενείς όμως πρωτοεμφανίζονται με έκδηλη δύσπνοια προσπάθειας ή/και ηρεμίας, καθώς και με ευρήματα δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος δείχνει συνήθως υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει σχεδόν πάντα κάποιος επιπρόσθετος παράγοντας ο οποίος σε συνδυασμό με το ΣΥΑ τους οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια.

Ένας από τους πιο συχνούς παράγοντες είναι η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Σε αρκετές εργασίες αναφέρονται υψηλά ποσοστά (10-20%) συνυπάρξεως ΣΥΑ και ΧΑΠ. Ίσως αυτό οφείλεται στο ότι και τα δύο νοσήματα είναι αρκετά συχνά στο γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα σε άντρες της μέσης ηλικία, ώστε η συνύπαρξη να συμβαίνει τυχαία σε αρκετούς

ασθενείς. Ίσως πάλι να υπάρχουν και μερικοί λόγοι οι οποίοι ευοδώνουν αυτή τη συνύπαρξη, όπως η μειωμένη αναπνευστική ώση που παρατηρείται συχνά σε υπερκαπνικούς ασθενείς με ΧΑΠ που μπορεί να βοηθήσει στην εκδήλωση απνοιών. Ο όρος «σύνδρομο επικάλυψης» (overlap syndrome) εισήχθη από τον D. Flenley το 1985 για να περιγράψει το συνδυασμό ΣΥΑ και ΧΑΠ και έκτοτε κυριαρχεί στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία.

Η συνύπαρξη ΣΥΑ και ΧΑΠ οδηγεί σε βαρύτερη νυκτερινή και ημερήσια υποξυγοναιμία και υπερκαπνία σε σχέση με την υποξυγοναιμία και την υπερκαπνία που θα δημιουργούσε η κάθε μία από τις παραπάνω νόσους μεμονομένα. Έχει διαπιστωθεί ότι σαφώς περισσότερα αιμοδυναμικές διαταραχές (πνευμονική υπέρταση-δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) συγκριτικά με τους πάσχοντες μόνο από ΣΥΑ. Φαίνεται μάλιστα ότι οι τιμές της PaO<sub>2</sub> και της PaCO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και η παρουσία ΧΑΠ είναι καθοριστικοί παράγοντες για την εκδήλωση πνευμονικής υπέρτασης.

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές τόσο της ΧΑΠ όσο και του ΣΥΑ πιθανότατα σχετίζονται με την ημερήσια και τη νυκτερινή υποξυγοναιμία. Οι παράγοντες που καθορίζουν το επίπεδο της ημερήσιας PaO<sub>2</sub> στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι οι διαταραχές αερισμού-αιματώσεως και ο βαθμός του κυψελιδικού υποαερισμού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καθ'υπεροχή χρόνια βρογχίτιδα.

Οι ίδιοι παράγοντες ενοχοποιούνται και σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΥΑ χωρίς ΧΑΠ. Η παχυσαρκία οδηγεί σε κυψελιδικό υποαερισμό καθώς και σε ανομοιογένεια αερισμού-αιματώσεως ιδίως στις βάσεις. Έτσι δεν είναι παράξενο που ο συνδυασμός των δύο νοσημάτων προκαλεί συνεργικά σοβαρότερη ημερήσια υποξυγοναιμία.

Το είδος του νυκτερινού αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης, αποτέλεσμα των απνοιών και των υποπνοιών, παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των αιμοδυναμικών διαταραχών. Οι ασθενείς με συνδυασμό ΣΥΑ και ΧΑΠ, όπως αναφέρθηκε εκδηλώνουν βαρύτερο αποκορεσμό συγκριτικά με τους πάσχοντες μόνο από ΣΥΑ. Η βαρύτητα αυτού εξαρτάται κυρίως από τον κορεσμό στην αρχή του απνοϊκού/υποπνοϊκού επεισοδίου καθώς και από τον ελάχιστο κορεσμό κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Ο κορεσμός στην αρχή του επεισοδίου είναι χαμηλός λόγω της αλληλεπίδρασης ΧΑΠ και ΣΥΑ στην ημερήσια  $PaO_2$ . Ο ρυθμός πτώσεως του κορεσμού ο οποίος ευθύνεται για το βάθος του αποκορεσμού (δηλ. τον ελάχιστο κορεσμό) κατά τη νύκτα εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων, με πιο σημαντικούς τον κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος ( $SvO_2$ ) και τον πνευμονικό όγκο από τον οποίο αρχίζει η άπνοια. Όσο χαμηλότερος ο κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος και όσο μικρότερος ο πνευμονικός όγκος τόσο πιο κατακόρυφη η πτώση του κορεσμού. Έχει αποδειχθεί ότι ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος (ERV), ο οποίος είναι πολύ μειωμένος στους παχύσαρκους ασθενείς, σχετίζεται καλά το ρυθμό πτώσεως του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της άπνοιας ή της υπόπνοιας. Οι πάσχοντες από ΣΥΑ και ΧΑΠ εκδηλώνουν εύκολα αναπνευστική ανεπάρκεια νορμοκαπνική ή υπερκαπνική.

Ένας πιθανός παράγοντας παθογένειας αναπνευστικής ανεπάρκειας, είναι η μη ικανοποιητική αύξηση της μερικής πίεσεως του οξυγόνου στο αίμα, μετά από κάθε απνοϊκό ή υποπνοϊκό επεισόδιο, σαν αποτέλεσμα της παρουσίας αποφράξεως των αεραγωγών. Φυσιολογικά, μετά από κάθε απνοϊκό επεισόδιο εκδηλώνεται υπέρπνοια με αύξηση της  $PaO_2$  και μείωση της  $PaCO_2$ . Στην περίπτωση όμως συνυπάρξεως ΣΥΑ και ΧΑΠ η δυνατότητα αυτή περιορίζεται και έτσι βαθμιαία αναπτύσσεται υποξυγοναιμία και υπερκαπνία.

Παρά το ότι όμως οι περισσότεροι ασθενείς με συνδυασμό ΣΥΑ και ΧΑΠ έχουν υψηλότερη τιμή ημερήσιας  $PaCO_2$  συγκριτικά με τους πάσχοντες μόνο από ΣΥΑ, ένα μόνο μέρος αυτών αναπτύσσει σταθερή ημερήσια υπερκαπνία και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ενδεχομένως στους ασθενείς αυτούς επενεργεί και κάποιος υποβοηθητικός παράγοντας, ο οποίος ευθύνεται για την εκδήλωση υπερκαπνίας. Σαν εκλυτικοί ή υποβοηθητικοί παράγοντες αναφέρονται.

-οι μικρότερες διαστάσεις των ανώτερων αεραγωγών (όπως διαπιστώνεται από την υπολογιστική τομογραφία των ανώτερων αεραγωγών).

-η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και

-ο βαρύτερος νυκτερινός αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης τόσο στο REM όσο και στο μη REM ύπνο, ο οποίος ίσως σχετίζεται με το αυξημένο σωματικό βάρος των υπερκαπνικών ασθενών. Έχει διαπιστωθεί ότι οι πάσχοντες μόνο από ΣΥΑ έχουν συνήθως φυσιολογική απάντηση του αερισμού τόσο στο υπερκαπνικό όσο και στο υποξικό ερέθισμα, σε αντίθεση με ασθενείς πάσχοντες από ΣΥΑ και ΧΑΠ οι οποίοι εκδηλώνουν μειωμένη απάντηση γεγονός το οποίο οδηγεί σε επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Πιθανότατα στους ασθενείς αυτούς η μειωμένη απάντηση του αερισμού είναι αποτέλεσμα των διαταραχών της μηχανική του θωρακικού τοιχώματος λόγω της παχυσαρκίας και των διαταραχών της ανταλλαγής των αερίων. Δεν αποκλείεται να παίζει κάποιο ρόλο και η αυξημένη συγκέντρωση διττανθρακικών στο αίμα των υπερκαπνικών ασθενών, η οποία καταστέλλει την ευαισθησία της απαντήσεως του αερισμού και η μείωση της PO.

Υπάρχουν και δύο άλλοι παράγοντες, η παρουσία των οποίων σε ασθενείς με ΣΥΑ μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια: η μεγάλη παχυσαρκία και η νευρομυϊκή αδυναμία. Ο πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός είναι η αδυναμία πλήρους αντιρροπήσεως των αερίων του αρτηριακού αίματος στη μεταπνοϊκή φάση.

Το γεγονός του αυξημένου κινδύνου εκδηλώσεως αναπνευστικής ανεπάρκειας και πνευμονικής υπερτάσεως σε ασθενείς πάσχοντες από ΣΥΑ και ΧΑΠ επιβάλλει την επίμονη προσπάθεια διαγνώσεως και διαχωρισμού των ασθενών αυτών από τους υπόλοιπους ασθενείς με μόνο ΧΑΠ, ώστε να γίνει η κατάλληλη θεραπεία. Σίγουρα αυτό δεν είναι ιδιαίτερα εύκολο δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς με μόνο ΧΑΠ (κυρίως οι χρόνιοι βρογχιτιδικοί) μπορεί να είναι παχύσαρκοι και να εκδηλώνουν ημερήσια υπνηλία σαν αποτέλεσμα της υπερκαπνίας τους και όχι του ΣΥΑ. Συνεπώς ο θεράπων ιατρός πρέπει να είναι ενήμερος, να προσπαθεί να διευκρινίσει αν συνυπάρχουν στοιχεία για τη διάγνωση, πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου.

Η χορήγηση οξυγόνου μπορεί να βοηθήσει προσωρινά στην υποξυγοναιμία, αλλά δε θα εξαφανίσει τις άπνοιες (ίσως μάλιστα παρατείνει τη διάρκειά τους και επιδεινώσει την υπερκαπνία) ενώ οι ασθενείς δεν αναφέρουν αισθητή υποκειμενική βελτίωση. Η θεραπεία είναι

υποχρεωτικά η χρήση συσκευής CPAP το οποίο πολύ σύντομα θα διορθώσει τα αέρια του αρτηριακού αίματος μέσω βελτιώσεως της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου τόσο στο υποξικό όσο και στο υπερκαπνικό ερέθισμα.

Είναι ενδεχόμενο να απαιτηθεί η χρήση, σε ορισμένους ασθενείς μηχανημάτων υποβοηθήσεως της αναπνοής με δυνατότητα διαφασικής ρυθμίσεως της θετικής πίεσεως των αεραγωγών (δηλαδή διαφορετική τη νύχτα δοκιμαστικής χρήσεως CPAP, όταν παρά την άρση των απνοϊκών και υποπνοϊκών επεισοδίων με τη CPAP ο κορεσμός του οξυγόνου του ασθενούς παραμένει σε χαμηλό σχετικά επίπεδο. Στους ασθενείς αυτούς απαιτείται η χρήση των συσκευών διαφασικής πίεσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου τους και ίσως για ορισμένες ώρες στη διάρκεια της ημέρας, αναλόγως του επιπέδου των αερίων του αρτηριακού αίματος που διατηρούν.

Επιβάλλεται σε κάθε ασθενή με ΧΑΠ που εμφανίζει βαρύτερη από την αναμενόμενη υποξυγοναιμία ή υπερκαπνία, να ελέγχεται το ενδεχόμενο συνυπάρξεως συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο όταν υπάρχει και η ανάλογη συμπτωματολογία. Επίσης σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ως αίτια της οποίας δεν αναγνωρίζεται εύκολα συγκεκριμένη σοβαρή διαταραχή του αερισμού, είναι απαραίτητος ο έλεγχος της νυκτερινής οξυγονώσεως τουλάχιστον, αν δεν είναι δυνατή η πολυπαραμετρική μελέτη του ύπνου. Αν διαπιστωθούν συνεχείς αυξομειώσεις του κορεσμού, η πιθανότητα συνυπάρξεως ΣΥΑ είναι αυξημένη και είναι σκόπιμο ο ασθενής να παραπεμφθεί σε ειδικό εργαστήριο για μελέτη (34,35).

### **-ενδοκρινικό σύστημα**

Η δυνατότητα που υπάρχει τα τελευταία χρόνια, ακριβούς μετρήσεως των διάφορων ορμονών, έδειξε ότι η έκκρισή τους ακολουθεί κάποιον ρυθμό ελεγχόμενο από πλήθος παραγόντων. Το ΣΥΑ μπορεί να επιδράσει στις διάφορες ορμόνες μέσω:

-Της κατατμήσεως και αποδιοργανώσεως των διάφορων σταδίων και κύκλων του ύπνου εξαιτίας των επανειλημμένων απνοϊκών επεισοδίων, οπότε δεν υπάρχει πραγματικός ύπνος.

-Της αμέσου κεντρικής επιδράσεως της υπογυοναϊμίας στους νευροδιαβιβαστές οι οποίοι με τη σειρά τους θα επηρεάσουν την παραγωγή των ορμονών του άξονος υποθαλάμου-υποφύσεως

-Του «ερεθίσματος» των συνεχών αφυπνίσεων οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε κεντρική αντίδραση (απάντηση) στο «ερέθισμα» με αποτέλεσμα ορμονικές μεταβολές.

-Αυξητική ορμόνη

Η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone GH) είναι ένα πολυπεπτίδιο που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υποφύσεως με κύρια γνωστή λειτουργία την προώθηση της ανάπτυξης. Η αυξητική ορμόνη μπορεί να δράσει απ' ευθείας στους διάφορους ιστούς, αλλά συνήθως δρα μέσω ενός ενδιάμεσου μεσολαβητού της σωματομεδίνης C ή πιο γνωστής σήμερα ως «παρόμοιος με την ινσουλίνη παράγων αναπτύξεως-1» (insulin like growth factor-1 IGF1) άλλα όργανα σε συνάρτηση με την GH. Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης ρυθμίζεται από δύο υποθαλαμικές ορμόνες την «ορμόνη που απελευθερώνει την αυξητική ορμόνη» η οποία διαγείρει την έκκριση και την σωματοστατίνη η οποία την αναστέλλει. Όπως οι περισσότερες από τις υποφυσιακές ορμόνες η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται επεισοδιακά και κατά ώρες. Ο λόγος αυτός σε συνδυασμό με τον βραχύ χρόνο ημιζωής (22 λεπτά) κάνουν κλινικά άχρηστη τη μέτρηση της αυξητικής ορμόνης σε αντίθεση με τη μέτρηση της IGF-1 η οποία φαίνεται ότι συσχετίζεται καλύτερα με το μέσο όρο της 24ωρης στάθμης της αυξητικής ορμόνης και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του επιπέδου της αυξητικής ορμόνης.

Το 70% της εκκρινόμενης GH στους ενήλικες σχετίζεται με τον ύπνο ενώ υπάρχουν ελάχιστες ημερήσιες εκκριτικές ώσεις. Θεωρείται ότι η έκκρισή της συνδέεται κυρίως με τον ύπνο βραδέων κυμάτων (στάδια 3 και 4), σήμερα όμως πιστεύεται ότι συσχετίζεται και με την έναρξη του ύπνου. Άτομα με κατατετημημένο ύπνο εκκρίνουν λιγότερη ορμόνη, ενώ έχει αποδειχθεί ότι σε φυσιολογικά ηλικιωμένα άτομα τόσο η 24ωρη παραγωγή της GH όσο και της IGF-1 είναι μειωμένη σε σύγκριση με φυσιολογικά νεαρότερα άτομα.

Σε άντρες ασθενείς με ΣΥΑ τα επίπεδα της IGF-1 βρίσκονται ελαττωμένα και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της άπνοιας, υπό την έννοια τόσο του αριθμού των αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης

ανά ώρα όσο και του ελάχιστου κορεσμού αυτής κατά τη διάρκεια της νύκτας. Ο ρόλος του ΣΥΑ στη μείωση των επιπέδων της IGF-1 επιβεβαιώνεται από τη διαπίστωση ότι τα επίπεδα αυτής σε πάσχοντες επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά 3μηνη χρήση CPAP. Λόγω του ότι το επίπεδο της IGF-1 σχετίζεται άμεσα, όπως αναφέρθηκε, με την έκκριση της GH είναι προφανές ότι η μείωση της IGF-1 σημαίνει μειωμένη έκκριση GH (35).

Οι τρόποι με τους οποίους το ΣΥΑ μπορεί να επιδράσει στην έκκριση της GH είναι αρκετοί. Πρώτος και κύριος η κατάτμηση της συνέχειας του ύπνου και η εξαφάνιση του ύπνου βραδέων κυμάτων που προκαλούνται από το ΣΥΑ, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μείωση της νυκτερινής έκκρισης της GH. Δεύτερος η άμεση επίδραση της σοβαρής και διακεκομμένης υποξίας στον υποθάλαμο και σε άλλα κέντρα ενδοκρινικής ρυθμίσεως και τρίτος η μείωση, λόγω της υπνηλίας, δραστηριότητα των ασθενών με ΣΥΑ, δεδομένου ότι η άσκηση αποτελεί για την έκκριση GH. Η σημασία της μειωμένης GH είναι ιδιαίτερα εμφανής στα παιδιά με ΣΥΑ τα οποία είναι βραχύσωμα και εκδηλώνουν αδυναμία αναπτύξεως. Όλα αυτά όμως διορθώνονται όταν αντιμετωπιστεί η απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών. Στους ενήλικες ο ρόλος της GH δεν είναι σαφής. Μελέτες τόσο σε ενήλικες με έλλειψη GH όσο και σε ηλικιωμένους έδειξαν ότι η θεραπεία με GH αυξάνει τη μυϊκή μάζα, βελτιώνει το καχεκτικό σώμα και την ικανότητα για άσκηση και ελαττώνει την εναπόθεση λίπους και την απώλεια οστού. Ενδεχομένως το ΣΥΑ με την ελάττωση που προκαλεί στην IGF-1 να προάγει τη συσσώρευση λίπους και να επιταχύνει τη γήρανση.

-ανδρογόνα

Η αναπαραγωγική λειτουργία περιλαμβάνει πολύπλοκες ενδοκρινικές και νευρικές αλληλεπιδράσεις. Στον άνθρωπο η υποφυσιο-γοναδική λειτουργία ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο και από μηχανισμούς ανάδρασης των γοναδικών ορμονών (προγεστίνες οιστρογόνα και ανδρογόνα).

Ο υποθάλαμος ελευθερώνει τη «διεγερτική ορμόνη της εκκρίσεως της ωχρινοτρόπου ορμόνης» (luteinizing hormone-releasing LHRH) υπό την επίδραση κεντρικών νευροδιαβιβαστών και

μηχανισμών ανάδρασης της υποφύσεως και των γοναδικών ορμονών. Σε απάντηση της LH κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στους ενήλικες η σχέση ύπνου και LH είναι αμφιλεγόμενη. Η έκκριση της τεστοστερόνης αυξάνει κατά την έναρξη του ύπνου και συνεχίζει να αυξάνει βαθμιαία κατά την έναρξη της νύκτας με τελικό αποτέλεσμα το επίπεδό της να είναι υψηλότερο κατά το δεύτερο ήμισυ της νύκτας σε σύγκριση με το πρώτο. Η ελάττωση της libido και η αναπαραγωγική ανικανότητα είναι συχνά συμπτώματα σε ασθενείς με ΣΥΑ. Επίσης η καθυστέρηση της εφηβείας έχει συνδυαστεί με την παρουσία ΣΥΑ. Αρκετοί ερευνητές αναφέρουν μειωμένα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης καθώς και μειωμένη SHBG (sex hormone-binding globulin) σε ασθενείς με ΣΥΑ. Μετά την θεραπευτική αποκατάσταση του συνδρόμου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης. Στις περισσότερες από τις αναφορές τα επίπεδα της τεστοστερόνης σχετίζονται με το βαθμό της υποξυγοναιμίας κατά τον ύπνο καθώς και με τη βαρύτητα του ΣΥΑ. Ο τύπος των διαταραχών των ανδρογόνων στο ΣΥΑ είναι διαφορετικός από τον παρατηρούμενο στη μεγάλη ηλικία και την παχυσαρκία. Παρά τη μείωση τόσο της ολικής όσο και της ελεύθερης τεστοστερόνης του πλάσματος σε ασθενείς με ΣΥΑ, τα επίπεδα των γοναδοτροπινών αυτών, παράλληλα με τη διατήρηση της ευαισθησίας της υποφύσεως στην εξωγενή χορήγηση «ορμόνης διεγερτικής των γοναδοτροπινών» (GnRH) σε ασθενείς με ΣΥΑ, είναι ενδεικτικά παρουσίας προβλήματος στον υποθάλαμο.

Η αιτία υποθαλαμικής ανωμαλίας πιθανότατα είναι η ίδια με αυτή που προκαλεί την ελάττωση της αυξητικής ορμόνης, δηλαδή οι διαταραχές του ύπνου. Δεδομένου ότι, όπως είναι γνωστό από ετών, τα επίπεδα της τεστοστερόνης μειώνονται σημαντικά από την έλλειψη ή/και την κατάπτωση του ύπνου, το ΣΥΑ εύκολα μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του βραδινού ρυθμού εκκρίσεως της LH και της τεστοστερόνης σε ασθενείς με ΣΥΑ είναι η παρατηρούμενη υποξυγοναιμία, όπως έχει αναφερθεί στον παρελθόν, σε μικρό όμως αριθμό ασθενών με διάφορες πνευμονοπάθειες και αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η χορήγηση εξωγενούς τεστοστερόνης σε ασθενείς με υπογοναδισμό είναι δυνατόν να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχον ΣΥΑ. Σε δύο βιβλιογραφικές αναφορές διαπιστώθηκε

ότι η θεραπευτική χορήγηση τεστοστερόνης οδηγεί σε σημαντική αύξηση των απνοϊκών επεισοδίων, όμως μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών αυτή η αύξηση είχε ιδιαίτερη κλινική σημασία. Το ενδεχόμενο εκδηλώσεως ή επιδεινώσεως προϋπαρχουσών διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τεστοστερόνη, θα πρέπει να είναι υπόψη του θεράποντος γιατρού. Συνίσταται καλή λήψη ιστορικού αυτών των ασθενών για τον έλεγχο προϋπαρχουσων προβλήματος καθώς επίσης και παρακολούθηση, ακόμη και με πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου αν χρειαστεί, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

-θυρεοειδικές ορμόνες

ο υποθυρεοειδισμός είναι αρκετά συχνή πάθηση η οποία επηρεάζει περίπου το 0,5% του γενικού πληθυσμού, ποσοστό το οποίο στη μεγάλη ηλικία μπορεί να φτάσει και στο 7%. Πολλά από τα κύρια συμπτώματα της νόσου όπως η ληθαργική κατάσταση, το αίσθημα κοπώσεως, ο πονοκέφαλος και η κατάθλιψη εκδηλώνονται και στο ΣΥΑ με αποτέλεσμα την υποδιάγνωση του υποθυρεοειδισμού (36).

Από πολλά χρόνια έχει αναφερθεί η σχέση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και συνδρόμου άπνοιας, καθώς επίσης και η μείωση του αριθμού των απνοϊών μετά από θεραπεία υποκαταστάσεως των θυρεοειδικών ορμονών. Άλλοι πιστεύουν ότι σε πολύ λίγους ασθενείς με συνύπαρξη των δύο καταστάσεων βελτιώνεται το ΣΥΑ όταν τελικά γίνουν ευθυρεοειδικοί. Θεωρούν μάλιστα ότι αυτή η αποτυχία είναι η ένδειξη ότι ο υποθυρεοειδισμός και το ΣΥΑ απλώς συνυπάρχουν τυχαία σε ορισμένους ασθενείς. Αναγνωρίζουν όμως ότι δεν μπορεί να αγνοηθεί το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς αρχίζουν να εκδηλώνουν βαρύ ροχαλιτό και υπνηλία συγχρόνως σχεδόν με την εμφάνιση των συμπτωμάτων του υποθυρεοειδισμού.

Οι πιο πιθανοί μηχανισμοί που προτείνονται για την ερμηνεία της σχέσεως υποθυρεοειδισμού και ΣΥΑ είναι:

-η εναπόθεση επί υποθυρεοειδισμού βλεννοπρωτεϊνών στην γλώσσα και το φάρυγγα, οι οποίες στενεύουν τον αυλό.

-η αύξηση επί υποθυρεοειδισμού της μυϊκής μάζας διάφορων μυών, στους οποίους περιλαμβάνεται και ο γενειογλωσσικός, με αποτέλεσμα στένωση του φαρυγγικού στομίου

-η διαταραχή της λειτουργίας των μυών των ανώτερων αεραγωγών σαν αποτέλεσμα της λειτουργίας της υποθυρεοειδικής μυοπάθειας

Σε ορισμένους ασθενείς με υποθυρεοειδισμό παρατηρούνται εκτός των αποφρακτικών και αρκετές κεντρικές άπνοιες οι οποίες αποδίδονται σε διαταραχή της κεντρικής ώσεως. Η παρουσία αποφρακτικών και κεντρικών άπνοιών καθώς επίσης και η μη βελτίωση ασθενών στη θεραπεία υποκαταστάσεως με θυρεοειδικές ορμόνες, είναι ενδεικτικά ότι στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς υπάρχει συνδυασμός μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν τελικά στο ΣΥΑ (36).

### **-τροχαία ατυχήματα**

τα τροχαία ατυχήματα αποτελούν την τρίτη σε μέγεθος σημαντικότητας αιτία τραυματισμών και θανάτων στις Η.Π.Α με 40.000-50.000 θανάτους σε περίπου 2 εκατομμύρια ατυχήματα ετησίως. Ο αριθμός των ατυχημάτων είναι μεγαλύτερος στη νέα (15-25 ετών) και στα ηλικιωμένα άτομα (άνω των 65 ετών) και οι δείκτες αυτοί είναι κοινοί για τις Η.Π.Α και την Ευρώπη (περιλαμβανόμενης και της Ελλάδας).

Οι δύο σημαντικότεροι επίσημα αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η ταχύτητα και η κατανάλωση αλκοόλ. Υπάρχουν όμως και ορισμένες άλλες καταστάσεις που μπορούν να θεωρηθούν ως κύριοι ή υποβοηθητικοί παράγοντες κινδύνου τροχαίου ατυχήματος και οι οποίες συνήθως είναι δύσκολο να αναγνωριστούν. Τέτοιες καταστάσεις είναι η έλλειψη προσοχής, η κούραση και η υπνηλία. Νευροψυχιατρικές μετρήσεις σε ασθενείς με ΣΥΑ έδειξαν ότι αρκετοί από αυτούς έχουν σημαντικά μειωμένους χρόνους αντιδράσεως και δυσκολία στη διατήρηση της εγρηγόρσεως και της ικανότητας συγκέντρωσης και συνεπώς διατρέχουν, θεωρητικά τουλάχιστον, σοβαρότερο κίνδυνο προκλήσεως τροχαίου ατυχήματος. Ο κίνδυνος αυτός γίνεται μεγαλύτερος κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως η έστω και μικρή κατανάλωση αλκοόλ η προϋπάρχουσα σωματική κόπωση, η βαρετή οδήγηση κ.α.

Η υπνηλία είναι αποτέλεσμα κάποιων κοινωνικών συνθηκών όπως ο ανεπαρκής ύπνος καθώς επίσης και πληθώρας παθολογικών καταστάσεων η κυριότερη των οποίων φαίνεται ότι είναι το ΣΥΑ, όπως έχει λεπτομερώς αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Η υπνηλία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου τροχαίων ατυχημάτων των ασθενών με ΣΥΑ.

Αναφορές σχετικές με τη συχνότητα των τροχαίων ατυχημάτων μεταξύ ασθενών με ΣΥΑ καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς αυτοί εμπλέκονται συχνότερα σε τροχαία ατυχήματα συγκριτικά με άλλους οδηγούς. Σε μία πολιτεία των Η.Π.Α (Virginia) αποδείχθηκε ότι η συχνότητα των τροχαίων ατυχημάτων ασθενών με ΣΥΑ ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τους υπόλοιπους οδηγούς. Αναφέρεται ότι το 66% 181 ανδρών πάσχοντων από ΣΥΑ είχαν είτε κανονικό ατύχημα είτε «σχεδόν» ατύχημα λόγω υπνηλίας, ενώ περισσότερα τροχαία ατυχήματα συνέβησαν σε ασθενείς με βαρύ ΣΥΑ οι οποίοι δεν τα κατάφερα καλά σε εξομοιωτή οδηγήσεως. Ο εξομοιωτής οδηγήσεως είναι ο μόνος εργαστηριακός τρόπος για να εκτιμηθεί όσο γίνεται πιο ρεαλιστικά η οδηγητική ικανότητα ασθενούς πάσχοντος από ΣΥΑ. Αρκετές αναφορές υπάρχουν τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με ΣΥΑ οι οποίοι χρησιμοποιούν διάφορες παραλλαγές εξομοιωτών οδηγήσεως. Σε όλες τις εργασίες διαπιστώνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός αυτών των ασθενών τα καταφέρνουν χειρότερα συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα.

Υπάρχουν αντιρρήσεις για την καταλληλότητα της δοκιμασίας του εξομοιωτή που αφορούν στη σύγκριση της αισθήσεως αυτού με την «πραγματική αίσθηση οδηγήσεως» που βιώνει ο οδηγός σε πραγματικές συνθήκες οδηγήσεως, όπου ενυπάρχει και ο κίνδυνος του ατυχήματος (37).

#### **-εργατικά ατυχήματα**

Η ανεπάρκεια του ύπνου οδηγεί στην κούραση, η οποία με τη σειρά της μειώνει την προσοχή και την αποδοτικότητα στο χώρο εργασίας. Η κούραση στο χώρο εργασίας μπορεί να οδηγήσει σε τραγικές καταστάσεις λόγω του αυξημένου κινδύνου για ατυχήματα, τραυματισμούς και προβλήματα υγείας. Η κούραση των εργαζομένων αποτελεί την κύρια και άμεση αιτία για το 18% όλων των ατυχημάτων και τραυματισμών στους χώρους εργασίας. Υπολογίζεται επίσης ότι το 25% όλων των δυστυχημάτων στους αυτοκινητόδρομους οφείλεται στην κούραση. Τα

δυστυχήματα που προκαλούνται από οδηγούς φορητών που είναι κουρασμένοι λόγω έλλειψης ύπνου μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρά.

Σύμφωνα με την ετήσια έρευνα του National Sleep Foundation η κούραση στο χώρο εργασίας στοιχίζει κάθε χρόνο 77 δις. Δολάρια στην Αμερικάνικη βιομηχανία.

#### - μείωση μνήμης και συγκέντρωσης

Η στέρηση του ύπνου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ατόμου, μειώνει την παραγωγικότητά και επηρεάζει αρνητικά την μνήμη. Κατά τη διάρκεια του ύπνου ο εγκέφαλος επεξεργάζεται τις πληροφορίες που έχουν ληφθεί και αποθηκευτεί κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και που έχουν σχέση με την εκμάθηση και απόκτηση νέων δεξιοτήτων. Έρευνες που έγιναν με τη βοήθεια εξειδικευμένων απεικονιστών μεθόδων του εγκεφάλου (positron emission tomography) έδειξαν με ακρίβεια τις περιοχές εκείνες του εγκεφαλικού ιστού οι οποίες εργάζονται έντονα όταν κάποιος είναι ξυπνιος και μαθαίνει καινούρια πράγματα. Χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ίδιες περιοχές του εγκεφάλου παρουσιάζουν έντονη δραστηριότητα κατά τον ύπνο. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι οι πληροφορίες τυγχάνουν επεξεργασίας και αποθήκευσης στη μνήμη όταν ένα άτομο κοιμάται, με τρόπο τέτοιο που να μπορούν να καλούνται αποτελεσματικά για μελλοντική χρήση όταν υπάρξει η ανάλογη ανάγκη.

Σε πειράματα που έγιναν σε ασθενείς φάνηκε ότι κατά τη διάρκεια της φάσης REM (rapid eye movement) του ύπνου, ο εγκέφαλος δοκιμάζει τις πληροφορίες που έχει αποκτήσει, με αποτέλεσμα όταν το άτομο ξυπνήσει να μπορεί να τις καλεί από τη μνήμη και να μπορεί να τις χρησιμοποιεί αποτελεσματικά.

Η μνήμη ανανεώνεται και οργανώνεται κατά τον ύπνο αυτό και επιτρέπει στο άτομο να επεξεργαστεί και να αποθηκεύσει τις πληροφορίες, επιτρέποντάς του έτσι μια πιο καλή χρήση τους, όταν προκύψει ανάγκη. Έτσι λοιπόν ο ποιοτικά και ποσοτικά καλός ύπνος είναι καίριας σημασίας για την ενημέρωση, βελτίωση και συντήρηση μιας αποτελεσματικής μνήμης. Άτομα με ΣΥΑ που δεν κάνουν καλό και ποιοτικό ύπνο έχουν προβλήματα στη μνήμη τους (36).

## - κατάθλιψη

Η διαταραχή της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου έχει έντονη σχέση με την κατάθλιψη, σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μακροχρόνιας μελέτης που χρηματοδοτήθηκε από τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας (NIH) των ΗΠΑ. Όπως γράφουν στην επιθεώρηση «Αρχεία Εσωτερικής Παθολογίας» ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Ουϊσκόνσιν-Μάντισον, η μελέτη άρχισε το 1988 και διεξήχθη σε 1.408 εθελοντές, ηλικίας τότε 30 έως 60 ετών. Οι εθελοντές υποβάλλονταν σε μελέτη ύπνου σε ειδικό χώρο κάθε τέσσερα χρόνια, αλλά και σε αξιολόγηση της ψυχικής κατάστασής τους. Αφού έλαβαν υπ' όψιν όλους τους άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην κατάθλιψη, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε σύγκριση με τους εθελοντές δίχως άπνοια την ώρα του ύπνου, όσοι είχαν μέτρια άπνοια είχαν 60% περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν κατάθλιψη, όσοι είχαν ήπια άπνοια είχαν 100% πιθανότητες κατάθλιψης και όσοι είχαν έντονη άπνοια είχαν 150% περισσότερες πιθανότητες κατάθλιψης. Ακόμα μεγαλύτερος, όμως, ήταν ο κίνδυνος για τους εθελοντές οι οποίοι ενώ αρχικά δεν είχαν άπνοια, την παρουσίασαν στην πορεία της μελέτης: οι πιθανότητες κατάθλιψης αυξάνονταν κατά 230% (36).

## - οξειδωτικό στρες

Ο όρος οξειδωτικό stress αναφέρεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ελευθέρων ριζών, κυρίως του οξυγόνου, και αντιοξειδωτικών, ως αμυντικών μηχανισμών έναντι της βλαπτικής δράσης των ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι δραστικά μόρια με πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης πάνω σε βασικά βιομόρια, όπως τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, οι πρωτεΐνες και το DNA. Βομβαρδίζουν καθημερινά τον οργανισμό μας με στόχο την φθορά των κυττάρων και του γενετικού υλικού τους. Παράγονται από εξωγενείς και ενδογενείς πηγές με κυριότερη απ' αυτές τα κύτταρα που ενέχονται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες. Στα κύτταρα έχουμε αντιδράσεις του οξυγόνου με μια σειρά από χημικές ενώσεις. Το οξυγόνο έχει την ιδιότητα να 'κλέβει' ένα ηλεκτρόνιο για να ολοκληρώσει το χημικό του τύπο με αποτέλεσμα να αφήνει τις χημικές ενώσεις αποδυναμωμένες. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται μια σειρά από χημικές ενώσεις γνωστές ως 'Ελεύθερες Ρίζες' που τους λείπει ένα και μοναδικό

ηλεκτρόνιο και το αναζητούν όπου μπορούν προκείμενες σοβαρές βλάβες. Εάν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα οι ελεύθερες ρίζες αναζητούν το ηλεκτρόνιο στον περιβάλλοντα χώρο των κυττάρων. Εάν όμως αυτή η διαδικασία της αναζήτησης δεν γίνει σωστά μεταβαίνουν στο χώρο του γενετικού υλικού μας δημιουργώντας σοβαρές βλάβες και αλλοιώσεις. Το οξειδωτικό stress εμπλέκεται σε πολλά νοσήματα όπως: αθηροσκλήρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, υπογονιμότητα, φλεγμονές, νόσο Parkinson, νόσο Alzheimer, νόσο Crohn, παγκρεατίτιδα, ασθένειες ήπατος, καταρράκτη, τενοντίτιδες, κυστική ίνωση, ρευματοειδή αρθροπάθεια, καθώς και οι περισσότερες μορφές καρκίνου.

Το οξειδωτικό stress προκύπτει από:

- Αυξημένη παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου ΔΟΜ. π.χ. σε περιπτώσεις αυξημένης συγκέντρωσης οξυγόνου, λόγω παρουσίας τοξινών
- Μείωση της συγκέντρωσης των αντιοξειδωτικών. π.χ. διάφορες μεταλλάξεις στα αντιοξειδωτικά ένζυμα ή μείωση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών από τη διατροφή.

Η κατάσταση αυτή οδηγεί με τον έναν ή τον άλλον τρόπο, σε περίσσεια ελευθέρων ριζών στην οποία το κύτταρο είτε θα προσαρμοστεί είτε θα δεχτεί την βλαπτική της επίδραση. Η προσαρμογή γίνεται σε περίπτωση που έχουμε ήπια κατάσταση οξειδωτικού stress με την αύξηση της παραγωγής των αντιοξειδωτικών συστημάτων άμυνας. Ποικίλοι παράγοντες είτε ενδογενείς, είτε εξωγενείς ευνοούν την δημιουργία των ελευθέρων ριζών.

Έχει βρεθεί πως και το stress συμβάλλει στη δημιουργία ελευθέρων ριζών στον οργανισμό κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού των κατεχολαμινών.

Όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε συνεχή κατάσταση stress (χρόνιο stress), η υπόφυση υποκινεί τα επινεφρίδια, τα οποία παράγουν συνέχεια κορτιζόλη, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη (ορμόνες του stress). Συγκεκριμένα, ο οξειδωτικός μεταβολισμός των κατεχολαμινών παράγει τις κινόνες που αντιδρούν με το οξυγόνο, με αποτέλεσμα να παράγονται ανιόντα υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) και  $HO_2$ .

Αυτές οι χημικές αντιδράσεις θέτουν μια αλυσιδωτή αντίδραση με αποτέλεσμα να προκύπτουν ακόμα περισσότερες ελεύθερες ρίζες. Επομένως, ο μεταβολισμός των κατεχολαμινών έχει καταστρεπτικές επιπτώσεις λόγω της γένεσης των ΔΟΜ και του σχηματισμού προϊόντων οξείδωσης.

### - φλεγμονή

Είναι γνωστό αλλά και εμφανές ότι η έλλειψη αρκετού ή καλού ύπνου, επηρεάζει αρνητικά την ψυχική υγεία. Όμως, , όπως απέδειξαν οι έρευνες του καθηγητή Βγόντζα και άλλων συναδέλφων του, αρνητικά επηρεάζεται και η σωματική υγεία, με αποτέλεσμα να παρατηρούμε την αύξηση περιστατικών σοβαρών ασθενειών στα άτομα με προβλήματα ή ανεπάρκεια ύπνου, όπως υπέρταση, καρδιοπάθειες, οστεοπόρωση, διάφορες φλεγμονές, αλλά και πολλές μορφές του καρκίνου, ιδιαίτερα τον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου. Οι άνθρωποι που στερούνται του ύπνου για μία νύχτα έχουν την επομένη μέρα αύξηση στο αίμα τους ιντερλευκίνη 6. Αυτό είναι ένα μόριο που έχει σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά τώρα πιά ξέρουμε ότι δεν παράγεται μόνο από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Παράγεται επίσης στον εγκέφαλο, στην περιφέρεια—παράγεται ακόμα και από το λίπος. Όταν αυτά τα επίπεδα είναι ανεβασμένα, αυτό δείχνει σαν ο οργανισμός να βρίσκεται σε μία κατάσταση μικρού βαθμού φλεγμονής (36).

## 5 ANTIMΕΤΩΠΙΣΗ

### -Συντηρητική θεραπεία

#### απλά μέτρα

#### -μείωση σωματικού βάρους

Η παχυσαρκία είναι ένας από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες στο ΣΥΑ, αν και δεν είναι υποχρεωτικό κάθε παχύσαρκος να πάσχει από το σύνδρομο. Στη μέγιστη πλειοψηφία τους όμως τα παχύσαρκα άτομα εκδηλώνουν αυξημένο αριθμό απνοιών και υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου τους (AHI>10). Σε αρκετούς από αυτούς που ο AHI δεν ξεπερνά τα 20 επεισόδια θεωρείται ότι η απώλεια βάρους θα βοηθήσει σημαντικά.

Μερικοί παχύσαρκοι εκδηλώνουν, εκτός από τον έντονο θόρυβο κατά την εισπνοή τους στη διάρκεια του ύπνου, ημερήσια υπνηλία και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων και των ευρημάτων αυτών οδηγεί τον γιατρό στη διάγνωση του ΣΥΑ, η οποία μπορεί να είναι εσφαλμένη και μόνο η πλήρης πολυπαραμετρική μελέτη του ύπνου θα αποσαφηνίσει τη διάγνωση. Στην περίπτωση κατά την οποία διαπιστωθούν άφθονα επεισόδια άπνοιας/υπόπνοιας, υπάρχει σαφές αίτιο νυκτερινού υποαερισμού. Αν όμως τα επεισόδια είναι λίγα (10-20) και θεωρητικά δεν δικαιολογούν την αναπνευστική ανεπάρκεια, είναι πολύ πιθανό τα άτομα αυτά να έχουν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια είτε λόγω συνδυασμού της παχυσαρκίας με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αν είναι παράλληλα και βαρείς καπνιστές, είτε λόγω αυτής καθ'αυτής της μεγάλης παχυσαρκίας και της βαρείας περιοριστικού τύπου διαταραχής του αερισμού. Και οι δύο αιτίες οδηγούν σε σημαντικό νυκτερινό υποαερισμό, ο οποίος μπορεί να καταλήξει σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η επίτευξη απώλειας βάρους είναι ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα. Τις περισσότερες φορές το παχύσαρκο άτομο δεν κατορθώνει να χάσει βάρος ή μετά την απώλεια σημαντικής σωματικής μάζας επιστρέφει σταδιακά στην αρχική παχυσαρκία. Υπάρχουν ειδικές δίαιτες σε εξειδικευμένα ιατρικά

κέντρα οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν, συνεπικουρούμενες κατά περίπτωση και από ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε παχύσαρκα άτομα με ΣΥΑ υπάρχουν και εξωγενείς παράγοντες που επιδρούν ανασταλτικά στην απώλεια βάρους. Για παράδειγμα, η ημερήσια υπνηλία η οποία μειώνει την ένταση της διαιτολογικής προσπάθειας και τη δραστηριότητα του ατόμου, με αποτέλεσμα κάμψη του ρυθμού μεταβολισμού και ενδεχομένως αύξηση της ορέξεως και ενίσχυση της αυξητικής ορμόνης που εκδηλώνεται στους ασθενείς αυτούς. Μερικές φορές η έναρξη της θεραπείας με CPAP βοηθάει τον ασθενή στην απώλεια βάρους (37).

### **-διαφοροποίηση της θέσεως ύπνου**

Αρκετές φορές αναφέρεται από τον σύντροφο του πάσχοντος ότι οι παρατηρούμενες διακοπές της αναπνοής και ο έντονος θόρυβος κατά την εισπνοή συμβαίνουν κυρίως κατά την ύπτια θέση του ύπνου. Η πολυπαραμετρική καταγραφή στις περιπτώσεις αυτές επιβεβαιώνει, ότι πληθώρα επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας με σημαντικό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης συμβαίνουν κατά την ύπτια θέση του ασθενούς, ενώ κατά τις πλάγιες θέσεις η κατάσταση είναι σαφώς καλύτερη.

Θεωρείται ότι κατά την ύπτια θέση, λόγω της βαρύτητας, μεγιστοποιείται η προς τα πίσω μετακίνηση της γλώσσας και των επιπρόσθετων (ιδίως στα υπέρβαρα άτομα) μαλακών ιστών που βρίσκονται στο πρόσθιο μέρος του λαιμού, με αποτέλεσμα τη μείωση της διαμέτρου του φάρυγγα. Η θέση του σώματος επηρεάζει τον απνοϊκό-υπο απνοϊκό δείκτη μόνο κατά τη φάση του μη REM ύπνου, η οποία δεν συνοδεύεται από τόσο μεγάλη καταστολή του τόνου των μυών που διατείνουν την περιοχή του φάρυγγος όσο η φάση του REM ύπνου. Στη φάση REM παρατηρούνται άπνοιες και υπόπνοιες ανεξαρτήτως θέσεως, ενώ η επίδραση της θέσεως ύπνου στον απνοϊκό δείκτη είναι μικρή σε πολύ παχύσαρκα άτομα (37).

### **-αποφυγή αλκοόλ και ηρεμιστικών ή υπνωτικών χαπιών**

Και οι δύο αυτοί παράγοντες επιδεινώνουν τις υπάρχουσες άπνοιες ή προκαλούν επιπλέον απνοϊκά επεισόδια σε οριακούς, από άποψη AHI ασθενείς. Πρέπει να καταβληθεί προσπάθεια από το γιατρό να πεισθεί ο ασθενής για τις συνέπειες της χρήσεως των δύο αυτών παραγόντων ώστε να τη διακόψει (37).

#### **-θεραπεία συνυπάρχοντος υποθυρεοειδισμού**

Υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών. Έχει παρατηρηθεί επίσης σημαντική μείωση του AHI, ανεξάρτητη της ελάττωσης του σωματικού βάρους, μετά από θεραπευτική αντιμετώπιση υπάρχοντος υποθυρεοειδισμού. Ο μηχανισμός αυτός δεν είναι σαφής. Θεωρείται σκόπιμο, επειδή ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να μην είναι κλινικά εμφανής σε ασθενείς με ΣΥΑ, να ελέγχεται εργαστηριακά η θυρεοειδική τους λειτουργία και να αντιμετωπίζεται ενδεχόμενη διαταραχή (37).

#### **-διακοπή του καπνίσματος και διατήρηση ανοικτής μύτης**

Δεν είναι αποδεδειγμένο ότι η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον AHI, αλλά είναι γνωστό ότι το κάπνισμα επιδεινώνει το θόρυβο κατά την εισπνοή στη διάρκεια του ύπνου και αυτό με τη σειρά του μπορεί να προκαλέσει κατάπτωση της συνέχειας του ύπνου. Ίσως η επίδρασή του στο θορυβώδη ύπνο να είναι μέσω της προκαλούμενης ρινικής συμφόρησης, η οποία δημιουργεί κάποιο βαθμό φαρυγγικού οιδήματος και αύξηση των αντιστάσεων.

Υπάρχουν αναφορές ότι σε μερικούς ασθενείς με ΣΥΑ υπήρχε ρινική απόφραξη μερικά χρόνια πριν την εκδήλωση του συνδρόμου. Περιστασιακά η ανακούφιση της μύτης μπορεί να βελτιώσει το ΣΥΑ και για το λόγο αυτό είναι σκόπιμο να διατηρείται η μύτη όσο γίνεται πιο ανοικτή κατά τη διάρκεια της νύκτας, είτε με τη χρήση εισπνεόμενων από τη μύτη κορτικοειδών είτε με τη βοήθεια ειδικών απλών εξαρτημάτων.(37).

#### **-φαρμακολογικοί παράγοντες**

Η φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει ιδιαίτερη θέση στη σύγχρονη θεραπεία του ΣΥΑ, αναφέρεται όμως δεδομένου ότι αντικατοπτρίζει τις αγωνιώδεις προσπάθειες της δεκαετίας του 70 και των αρχών της δεκαετίας του 80, όταν η μόνη γνωστή αποτελεσματική θεραπεία ήταν η τραχειοστομία (37).

### **-προτρυπτιλίνη**

είναι γνωστό μη κατασταλτικό τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό και αναφέρεται κάποια βελτίωση των συμπτωμάτων του ΣΥΑ με τη χρήση της. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν στο ότι η βελτίωση αφορά σε ασθενείς μόνο με ελαφρά νόσο, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι δεν υπάρχει καμιά ευνοϊκή ανταπόκριση.

Δύο μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για την ευεργετική δράση του φαρμάκου. Πρώτος και κύριος η μείωση του χρόνου του REM ύπνου, ο οποίος κατ'εξοχήν συνοδεύεται από συχνότερες και πιο παρατεταμένες άπνοιες και από βαρύτερα επεισόδια υποξυγοναιμίας, και δεύτερος η αύξηση της δραστηριότητας των μυών που διατείνουν τους ανώτερους αεραγωγούς. Το αν οι μηχανισμοί αυτοί έχουν κάποια αξία στη θεραπεία του ΣΥΑ αμφισβητείται ιδιαίτερα.

Η χρήση της προτρυπτιλίνης δε στερείται παρενεργειών. Λόγω των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων της προκαλεί κατακράτηση ούρων, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, σύγχυση, αταξία και ελάττωση της libido.

Δεδομένου ότι οι πάσχοντες από ΣΥΑ είναι συνήθως άνδρες της μέσης ηλικίας τα ανωτέρω συμπτώματα γίνονται δυσβάστακτα και η θεραπεία διακόπτεται.

### **-Προγεστερόνη**

Δοκιμάστηκε στη συντηρητική θεραπεία του ΣΥΑ λόγω της γνωστής διεγερτικής δράσης της στον αερισμό. Δεν παρατηρήθηκε όμως βελτίωση, ούτε στη συχνότητα και διάρκεια των απνοιών ούτε στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης και έτσι σήμερα δε χρησιμοποιείται. Πιθανότατα ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με κεντρική άπνοια και πρωτοπαθή κυνελιδικό υποαερισμό με ημερήσια υπερκαπνία, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς βιβλιογραφικές πληροφορίες. Η σημερινή διαδεδομένη χρήση του μη επεμβατικού αερισμού, ο οποίος αποδεικνύεται συνήθως ιδιαίτερα αποτελεσματικός στις περιπτώσεις αυτές, δε δίνει περιθώρια εκτεταμένων κλινικών μελετών του φαρμάκου και η ενδεχόμενη χορήγηση του δε θα πρέπει να συνοδεύεται από μεγάλες θεραπευτικές προσδοκίες.

### **-Προγεστερόνη ακεταζολαμίδα**

Είναι γνωστός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και δοκιμάστηκε στη θεραπεία του συνδρόμου άπνοιας λόγω του ότι η μεταβολική οξέωση, την οποία προκαλεί, θεωρητικά διεγείρει τον αερισμό. Οι

υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές είναι μάλλον απογοητευτικές από τους ασθενείς παρενέργειες (παραισθήσεις και ξηρότητα στόματος) οδηγούν στη διακοπή της χορηγήσεως. Η πιθανολογούμενη ευεργετική επίδραση στην κεντρική άπνοια δεν υποστηρίζεται από επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα.

### **-θεοφυλλίνη**

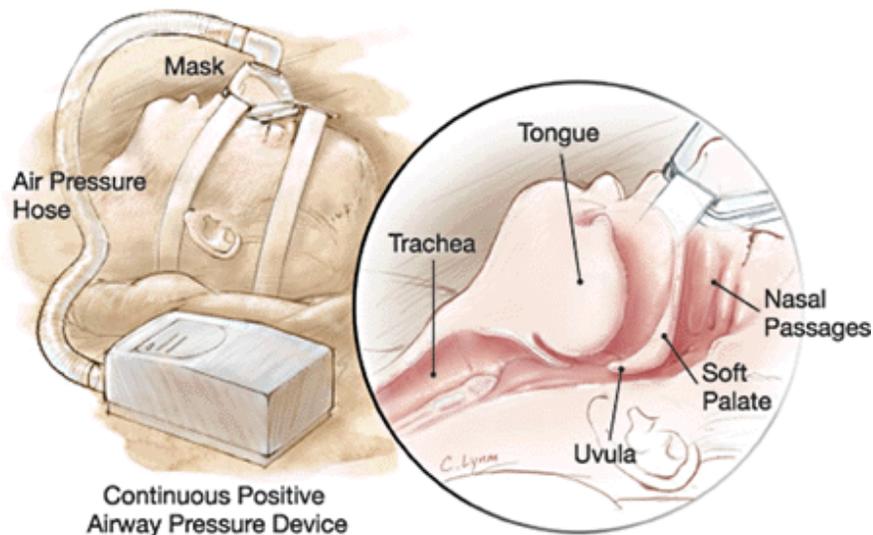
Είναι από χρόνια γνωστό ότι αυξάνει τον αερισμό μέσω της αυξήσεως της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου. Σχετική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, δύο μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με θεοφυλλίνη, έδειξε βελτίωση της δύσπνοιας και των αερίων του αρτηριακού αίματος, πιθανώς μέσω αυξήσεως του κατά λεπτό αερισμού, σαν αποτέλεσμα βελτίωσης της μυικής αποδόσεως (35).

Τεκμηριωμένη μελέτη του φαρμάκου σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας απέτυχε να δείξει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, τόσο στη συχνότητα και στη διάρκεια των απνοιών και υποπνοιών όσο και στο νυκτερινό κορεσμό της αιμοσφαιρίνης. Συνεπώς με τα υπάρχοντα δεδομένα, η θεοφυλλίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε ασθενείς με ΣΥΑ. Φαίνεται ότι η θεραπευτική προοπτική είναι καλύτερη για ασθενείς με κεντρικές άπνοιες, αλλά απαιτούνται περισσότερες συνδυασμένες πολυκεντρικές μελέτες.

### **-συνεχής θετικής πίεση αεραγωγών χορηγούμενη διαρρινικώς (n-CPAP)**

Η πρώτη περιγραφή της συσκευής χορηγήσεως συνεχούς θετικής πίεσεως στους αεραγωγούς μέσω ρινικής προσωπίδας (n-CPAP, nasal Continuous Positive Airway Pressure) για τη θεραπεία του ΣΥΑ, έγινε το 1981 από τον Collin Sullivan και τους συνεργάτες του.





Θεωρήθηκε ότι η συνεχής αυτή θετική πίεση δρα ως «αέρινος νάρθηκας» ο οποίος προλαμβάνει τη σύμπτωση των τοιχωμάτων, αυξάνοντας την πίεση στο στοματοφάρυγγα και αίροντας την κλίση της διατοιχωματικής πύεσεως κατά μήκος του φαρυγγικού αυλού. Η θεωρία του «αέρινου νάρθηκα» ο οποίος σταθεροποιεί τον αεραγωγό επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια και από άλλους ερευνητές.

Στο πρόσφατο παρελθόν διατυπώθηκαν διάφορες απόψεις για τον τρόπο δράσης του n-CPAP, όπως η υπόθεση ότι η συνεχής πίεση των αεραγωγών διευκολύνει τη διαβατότητα του φάρυγγα, μέσω αύξησης τόσο της λειτουργίας υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) όσο και της δραστηριότητας των μυών των ανώτερων αεραγωγών. Απεδείχθη όμως από άλλους ότι δεν παρατηρείται αυξημένος τόνος των μυών ούτε της περιοχής κατά τη διάρκεια χρήσεως του n-CPAP, ούτε και η αύξηση της FRC. Σήμερα γίνεται αποδεκτό από όλους σχεδόν τους ενασχολούμενους με το αντικείμενο ότι ο μόνος τρόπος δράσεως της συνεχούς θετικής πίεσεως είναι η σταθεροποίηση της διαβατότητας του φαρυγγικού αυλού. Οι ουσιώδεις απαιτήσεις του συστήματος CPAP είναι να χορηγεί στον ασθενή σταθερή πίεση (στη μύτη) και να προλαμβάνει την επανεισπνοή του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα. Η χρησιμοποιούμενη αντλία-συμπιεστής θα πρέπει να είναι σε θέση να διατηρεί τη χορηγούμενη πίεση σταθερή, ανεξάρτητα της ροής, ώστε να μην αλλάζει από την εισπνοή στην εκπνοή και ενοχλεί ή ξυπνά τον ασθενή.

Από τα μεγάλα πλεονεκτήματα του CPAP είναι η άμεση και εμφανής αποτελεσματικότητά του στη βελτίωση των συμπτωμάτων του ΣΥΑ, καθώς επίσης και ότι μπορεί να χορηγηθεί δοκιμαστικά για ένα χρονικό διάστημα και να αποσυρθεί αν δεν είναι ανεκτό ή αν δεν επιφέρει βελτίωση, σε αντίθεση με τη χειρουργική θεραπεία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ήπιες περιπτώσεις ΣΥΑ ή σε περιπτώσεις όπου η συνεισφορά του ΣΥΑ στα συμπτώματα του ασθενούς δεν είναι σαφής (38).

## 6. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### **Τραχειοστομία**

Είναι η πρώτη θεραπεία που περιγράφηκε για το σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο και μέχρι τώρα πριν λίγα χρόνια, θεραπεία εκλογής για τα βαριά περιστατικά με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Σήμερα η ευκολία διαθέσεως του CPAP και η παγκόσμια αποδοχή της θεραπευτικής του αποτελεσματικότητας παράλληλα, με τη σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστική, εξαφάνισαν από προσκήνιο αυτή τη θεραπευτική επιλογή. Η τραχειοστομία επιτρέπει τη ροή του αέρος να γίνεται κάτω από τη φαρυγγική απόφραξη, η επίδραση της νίκης του ύπνου, κλείνεται δε κατά τη διάρκεια της ημέρας διευκολύνοντας τη φυσιολογική αναπνοή και ομιλία.

Οι επιπλοκές της είναι: αιμορραγία, άφθονες εκκρίσεις, βήχας, λοιμώξεις της περιοχής, ψυχολογική επιβάρυνση και σχηματισμός κοκκιωμάτων. Να σημειωθεί ότι στους παχύσαρκους, οι πολλές πτυχές του δέρματος στην περιοχή του λαιμού εύκολα κλείνουν την είσοδο τους λόγους αυτούς, σήμερα η τραχειοστομία δημιουργώντας επιπρόσθετα προβλήματα. Για τους λόγους αυτούς σήμερα η τραχειοστομία έχει καταργηθεί σαν θεραπευτική επιλογή. Σε περιπτώσεις όμως όπου η ζωή του ασθενούς είναι σε κρίσιμη κατάσταση και η CPAP δεν είναι αποτελεσματική η προσωρινή λύση της τραχειοστομίας μπορεί να δώσει τη λύση (38).

### **-σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστική (ΣΥΦΠ) Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP)**

Ο όρος περιλαμβάνει μία μεγάλη ποικιλία τεχνικών οι οποίες στοχεύουν στη διεύρυνση ενός ορισμένου σημείου των ανώτερων αεραγωγών, για τη διευκόλυνση της ροής του αέρος κατά τη διάρκεια του ύπνου, μέσω αφαιρέσεως ολικώς ή μερικώς των μαλακών ιστών της περιοχής.

Τα τελευταία 10 χρόνια στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα δεδομένων σχετικών με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στη θεραπεία του ΣΥΑ. Είναι όμως δύσκολο να συγκριθούν τα αποτελέσματα των διαφόρων εργασιών λόγω διαφορών στην επιλογή των ασθενών, στον ορισμό της άπνοιας, στον ορισμό της επιτυχίας της μεθόδου, καθώς επίσης και λόγω ελλείψεως προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών συγκριτικών στοιχείων από την πολυπαραμετρική καταγραφή του ύπνου.

Οι περισσότερες εργασίες αναφέρουν χειρουργική επιτυχία (50% μείωση του ΑΗΙ) σε λιγότερους από τους μισούς ασθενείς. Αν όμως εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ΣΥΦΠ με αυστηρότερα κριτήρια (ΑΗΙ <10 φυσιολογικοποίηση της αρχιτεκτονικής του ύπνου κ.λ.π.) τότε το ποσοστό των ασθενών με επιτυχή έκβαση ελαττώνεται ακόμη περισσότερο. Ιδιαίτερα σε βαριές καταστάσεις θεωρείται ότι δεν έχει επιτυχία δεδομένου ότι ελάχιστους ασθενείς οφελεί, ενώ στους περισσότερους ο ΑΗΙ παραμένει αμετάβλητος.

Έχει δειχθεί ότι ασθενείς με σύμπτωση των τοιχωμάτων στην περιοχή υποφάρυγγος (όπως εκτιμάται προεγχειρητικώς με μέτρηση της φαρυγγικής πίεσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου) είναι δυνατόν μετεγχειρητικώς να εξακολουθούν να εκδηλώνουν απόφραξη όχι μόνο σε άλλα σημεία αλλά και στο ίδιο χειρουργηθέν σημείο του υποφάρυγγος. Το γεγονός αυτό ίσως εξηγεί το γιατί μερικοί ασθενείς υποτροπιάζουν μετά την επέμβαση και δημιουργεί ακόμη μεγαλύτερο προβληματισμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας.

Όταν επιλεγεί η θεραπευτική αντιμετώπιση με ΣΥΠΦ είναι σκόπιμο να ακολουθούνται μερικοί κανόνες, ώστε να εξασφαλιστεί για τον ασθενή το μέγιστο ποσοστό επιτυχίας. Αυτοί είναι:

-υποχρεωτική πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου, ανεξάρτητα από το αν μόνο σύμπτωμα είναι ο θορυβώδης ύπνος επειδή σε πολλούς από τους ασθενείς υποκρύπτεται ΣΥΑ.

-σχεδόν υποχρεωτική απώλεια βάρους προεγχειρητικά και διατήρηση ή και περαιτέρω μείωσή του μετεγχειρητικά

-στενή άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς εκτός εάν έχει χρησιμοποιηθεί CPAP προληπτικά τόσο κατά την προεγχειρητική όσο και κατά την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο

-μετεγχειρητική πολυπαραμετρική μελέτη 2-3 μήνες μετά την επέμβαση

-όσοι ασθενείς εκδηλώνουν μετεγχειρητικά πάνω από 20 άπνοιες και υόπνοιες ανά ώρα ύπνου με παθολογική αρχιτεκτονική του ύπνου τους και υποτροπή των συμπτωμάτων θεωρούνται ως μη θεραπευθέντες και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με άλλη μορφή θεραπείας.

Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα η ΣΥΦΠ δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΣΥΑ, αφού ακόμη και σε καλά προεπιλεγμένους ασθενείς το ποσοστό επιτυχίας είναι ιδιαίτερα χαμηλό, χωρίς όμως να θεωρείται και εντελώς αναποτελεσματική. Η εφαρμογή της όταν αποφασίζεται, συνίσταται να γίνεται σε συνδυασμό με τους προαναφερθέντες κανόνες καθώς και με μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών. Πιθανότατα η αναμενόμενη επιβίωση των ασθενών που θεραπεύονται με ΣΥΦΠ είναι καλύτερη συγκριτικά με εκείνους που παραμένουν χωρίς θεραπεία ή περιορίζονται σε συμβουλές για απώλεια βάρους (38).

#### **-διαμερισματοποίηση του στομάχου**

Η επέμβαση αυτή τίθεται σαν ενδεχόμενη θεραπευτική λύση μόνο όταν το βάρος του ασθενούς υπερβαίνει το ιδανικό, τουλάχιστον κατά 50 κιλά και έχουν προηγηθεί διάφορες αποτυχημένες προσπάθειες απώλειας βάρους για περισσότερο από 5 χρόνια. Υπάρχουν ποικίλες τεχνικές προσεγγίσεις. Η επίδραση της επεμβάσεως στο ΣΥΑ είναι εντυπωσιακή, με σημαντική μείωση τόσο του ΑΗΙ όσο και των συμπτωμάτων.

Απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών και τακτικός έλεγχος των επιπέδων των διάφορων βιταμινών, ιδίως της Β12 καθώς επίσης και διερεύνηση για ενδεχόμενη ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας. Η αναμενόμενη απώλεια βάρους δεν είναι άμεση με αποτέλεσμα να παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα το ΣΥΑ. Η χρήση συσκευής CPAP μετεγχειρητικά μέχρις ότου εμφανιστούν τα αποτελέσματα της επεμβάσεως, ίσως είναι μία λύση στο πρόβλημα αυτό (38).

## 7. ΣΥΑ ΚΑΙ ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ

Η ορθοδοντική έχοντας ως αντικείμενο τόσο τη μελέτη της μορφοποίησης του οδοντογναθικού συστήματος όσο και τη θεραπεία των ανωμαλιών του, συμβάλλει άμεσα ή έμμεσα και στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΥΑ (35).

Η μορφοδιάπλαση του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος των ασθενών αυτών χαρακτηρίζεται από ανατομικά ευρήματα τα οποία μπορούν να διαπιστωθούν με αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία και με πλάγια κεφαλομετρική ακτινογραφία. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα από την κεφαλομετρική ανάλυση αφορούν στο σπλαχνικό κρανίο και ειδικότερα:

- Στη γωνία που σχηματίζεται μεταξύ κεφαλής και αυχενικού τμήματος της σπονδυλικής στήλης
- Στον οπισθογναθισμό της κάτω γνάθου
- Στη μετατόπιση του υοειδούς οστού σε χαμηλότερη θέση και
- Στο μικρότερο εύρος της αεροφόρου οδού

Άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα από την κεφαλομετρική ακτινογραφία σε ασθενείς με ΣΥΑ είναι το μήκος της μαλθακής υπερώας που είναι μεγαλύτερο, η θέση του υοειδούς οστού το οποίο βρίσκεται σε κατώτερη θέση σε σχέση με τους αυχενικούς σπονδύλους και το εύρος του ρινοφάρυγγος. Ειδικότερα το υοειδές βρίσκεται μεταξύ 4<sup>ου</sup> και 6<sup>ου</sup> σπονδύλου ενώ η φυσιολογική του θέση είναι μεταξύ 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου. Επομένως εάν η γωνία της κάτω γνάθου με το υοειδές είναι μεγαλύτερη των 30 μοιρών, γεγονός που αποτελεί ένδειξη χαμηλής θέσεως του υοειδούς και όπως αναφέρθηκε χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΥΑ και συνοδεύεται από μικρή γωνία κάμψεως αυχένα η μειωμένη ρινοφαρυγγική απόσταση, η χαμηλή θέση του υοειδούς η οποία αντανακλά και τη χαμηλή θέση της γλώσσας και ο προσανατολισμός του προς τα κάτω δημιουργούν την ανάγκη αυξήσεως της κρανιοαυχενικής γωνίας. Αποτέλεσμα αυτού είναι η χαρακτηριστική θέση και στάση της κεφαλής, η οποία στην ουσία είναι μία φυσιολογική προσαρμογή, ώστε να διευκολύνεται η απρόσκοπη αναπνευστική λειτουργία.

Η γναθοχειρουργική προσέγγιση των προβλημάτων των ασθενών με ΣΥΑ προσβλέπει στη βελτίωση της βαρύτητας των ανώτερων αεραγωγών οδών, μέσω αναδιάταξης των στοιχείων που απαρτίζουν τις εισόδους τους. Μία ομάδα ερευνητών πιστεύει ότι η προώθηση του σώματος της κάτω γνάθου, ή ο

συνδυασμός των χειρουργικών επεμβάσεων που αφορούν στην προώθηση της άνω ή/και της κάτω γνάθου και του υοειδούς οστού, είναι οι λύσεις επιλογής.

Οι επεμβάσεις αυτές έχουν σκοπό τη μετακίνηση προς τα εμπρός της μιας ή και των δύο γνάθων και εφαρμόζονται σε παχύσαρκα άτομα με οπισθογναθισμό της κάτω γνάθου και σε ασθενείς με βαρύ ΣΥΑ και φυσιολογική σκελετική ανάπτυξη, όταν έχουν αποτύχει οι άλλες θεραπευτικές μέθοδοι.

Από τα ανωτέρω γίνεται φανερό ότι η ορθοδοντική σκοπεύοντας στη διεύρυνση του στοματοφαρυγγικού χώρου, τόσο με τη συντηρητική αντιμετώπιση, μέσω ειδικών κινητών ενδοστοματικών μηχανημάτων, τα οποία φορά ο ασθενής στον ύπνο του, όσο και με τη γναθοχειρουργική αντιμετώπιση με επεμβάσεις στις γνάθους, τη γλώσσα, την υπερώα και το ρινοφάρυγγα για τη μόνιμη διεύρυνση του χώρου αυτού, είναι σημαντική στη θεραπεία του ΣΥΑ (38).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Β' ΜΕΡΟΥΣ

- 1) Cirignotta F, et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apneas among 30 69 year old men in Bologna, Italy. *Acta Phychiatr Scand* 1989; 79: 366-372
- 2) Stradling J. Prevalence of sleep apnea in 1001 men aged years 35-65. In: horne J. Ed *Sleep '90*. Bochum: Pontenagel Press 1990; 170-173
- 3) Bearpark H, et al. Home monitoring demonstrences high prevalence of sleep disordered breathing in men in Busselton (Western Australia) population. *Sleep Res*, 20A: 411
- 4) Young T, et al. Occurence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235
- 5) Vgontzas N. Sleep and its disorders. *Annu Rev Med* 1999; 50: 387-400
- 6) Bixler E, et al. Effects of age on sleep apnea in men: i. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8
- 7) Bixler E, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13
- 8) Steven R, et al. Obstructive sleep apnea is indepdently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741
- 9) Neville P, et al. Obstructive sleep apnea, morbid obesity and adenotonsillar surgery: a review of the literature. *Int J of Pediatric Oto* 2005; 69: 1475-1482
- 10) Castronovo V, et al. Habitual snoring among children aged 3 to 6 years: an epidemiologic study with objective measurement of snoring and oxygen saturation. *Sleep* 1998;21:S51.
- 11). Gislason T. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. *Chest* 1995;107: 963–966.

- 12) Quan S, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in children: preliminary report of the Tucson Children Assessment of Sleep Apnea Study (TuCASA). *Sleep* 2000;23:A195.
- 13) Quan S, et al. Prevalence of sleep disturbances and snoring in children ages 3–14 years. *Sleep* 1999;22:S185.
- 14) Gottlieb D, et al. Sleep-disordered breathing in 5-year-old children: correlates and association with problem behaviors. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A299.
- 15) Corbo G, et al. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passivesmoking. *Br Med J* 1989;299:1491–1494.
- 16) Rosen C, et al. Prevalence of key clinical features of sleep-disordered breathing in a community-based sample of 8–10 year old US children. *Sleep* 2000;23:A194.
- 17) Guilleminault C. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996;98:871–882.
- 18) Ali N. Snoring, sleep disturbance, and behavior in 4–5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;68:360–366.
- 19) Castronovo V, et al. Habitual snoring among children aged 3 to 6 years: an epidemiologic study with objective measurement of snoring and oxygen saturation. *Sleep* 1998;21:S51.
- 20) Gislason T. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. *Chest* 1995;107: 963–966.
- 21) Rosen C, et al. Prevalence of key clinical features of sleep-disordered breathing in a community-based sample of 8–10 year old US children. *Sleep* 2000;23:A194.
- 22) Redline S, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1527–1532.
- 23) VanHelder T, et al. Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance. *Aviant Space Environ Med* 1993; 64:487-92
- 24) Spiegel K, et al. Impact of sleep debt on metabolic and andocrine fuction. *Lancet* 1999; 354:1435-9

- 25) Brooks B, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1681-5
- 26) Elmarsy A. Sleep disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Med* 2001; 249: 153-61
- 27) Bixler E, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13
- 28) Lugaresi E, et al. Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snores disease. In: Guilleminail C Partinen M eds. *Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical Research & Treatment* New York, Raven Press 1990; pp 25-36
- 29) Gleeson K, et al. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 295-300
- 30) Podzus T, et al. Influence of sleep state and sleep-disordered breathing on cardiovascular function. In: Sauder's NA, Sullian CE eds. *Sleep and Breathing*. NY, Marcel Dekker 1994; pp 257-310
- 31) Aldrich M. Are morning headaches part of obstructive sleep apnea ? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1265-67
- 32) Podzuw T. Influence of sleep state and sleep-disordered breathing on cardiovascular function. In: Sauders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and Breathing*. NY, Marcel Dekler, 1994; pp 257-310
- 33) Grote L, et al. Twenty four hour blood pressure control: effect of physical and mental load in patients with sleep apnea. *J Cardiovasc Phmacol* 1994; 24: 78-82
- 34) Lanks L, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur respir J* 1995; 8:537-541
- 35) Murciano D, et al. A randomized controlled triall of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1521-1526
- 36) Sarver D. The role of orthodontics in surgical treatment of obstructive sleep apnea. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1995; 7(2): 311-326

37) Powell N. A surgical protocol for sleep disordered breathing. Oral and mxillofacial treatment of obstructive sleep apnea. Oral Maxillofac Surg Clin Am 1995; 7 (2): 345-355

38) Rosen G. Management of obstructive sleep apnea in children. Oral and maxillofacial treatment. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 1995; 7(2): 231-241

## **Γ' ΜΕΡΟΣ**

### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ (ΣΥΑ)**

Η σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και στο ΣΥΑ είναι αντικείμενο μελέτης εδώ και πολλές δεκαετίες. Συγκεκριμένα το 1956 για πρώτη φορά το ΣΥΑ αναγνωρίζεται ως συνδεδεμένο νόσημα της παχυσαρκίας και του υποαερισμού (σύνδρομο Pickwick). Από τότε μελέτες σε πολλούς ασθενείς που έχει διαγνωσθεί ότι πάσχουν από ΣΥΑ καθώς και αποτελέσματα μελετών σε ομάδες πληθυσμού έχουν αποδείξει ότι το υπερβάλλον βάρος είναι στενά συνδεδεμένο και αποτελεί το κύριο αίτιο για την εμφάνιση διαταραχών του ύπνου (sleep - disordered breathing SDB). Το ΣΥΑ εμφανίζεται σύμφωνα με τελευταίες μελέτες στο 40% των ατόμων που τυγχάνει να είναι παχύσαρκοι, ενώ το 70% ατόμων που πάσχουν ήδη από ΣΥΑ είναι παχύσαρκα. (1-5)

#### **1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΑ**

Όλες οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία και συγκεκριμένα η παχυσαρκία κεντρικού τύπου είναι συνδεδεμένη με διαταραχές ύπνου. Διάφορες σωματομετρικές παράμετροι όπως η μέτρηση της μέσης ή του λαιμού είναι συσχετιζόμενες με το ΣΥΑ σε ομάδα κλινικών περιπτώσεων (7) . Σ' ένα άτομο παχύσαρκο, αλλά και υπέρβαρο υπάρχει σοβαρός κίνδυνος εμφάνισης του ΣΥΑ. Τη διαπίστωση αυτή τη συναντούμε και σε άλλες μελέτες όπως για παράδειγμα αυτή του Young και συνεργατών, στην οποία αναφέρεται ότι για κάθε 6 κιλά αύξηση του ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος)

αυξάνεται και ο βαθμός σοβαρότητας του ΣΥΑ (6). Σύμφωνα με τον Peppard και συνεργάτες αύξηση του βάρους κατά 10% εξαπλασιάζει τον βαθμό εμφάνισης του ΣΥΑ. Επίσης για κάθε 6 κιλά πρόσληψη αυξάνεται ο κίνδυνος για ΣΥΑ πάνω από τέσσερις φορές (7). Η αιτιολογική σχέση παχυσαρκίας και ΣΥΑ είναι επί μακρόν αντικείμενο συζητήσεων και ερευνών καθώς μία αντίστροφη πορεία βάρους, δηλαδή μείωση αυτού οδηγεί αντίστοιχα και σε βελτίωση του ΣΥΑ (8,9). Παρόλα αυτά η συσχέτιση παχυσαρκίας και ΣΥΑ είναι πιο περίπλοκη, γιατί το ΣΥΑ μπορεί να προκαλεί αύξηση βάρους το ίδιο και να μην αποτελεί αιτιατό φαινόμενο. Σε μακροχρόνιες μελέτες οι εκτιμήσεις και τα συμπεράσματα που προκύπτουν είναι θεαματικά. Για παράδειγμα σε μία μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 250 ενήλικα παχύσαρκα άτομα με μέσο όρο BMI 45,3 kg/m<sup>2</sup>, βρέθηκε ότι το 40% των αντρών και 3% των γυναικών είχαν θεραπεύσιμης μορφής ΣΥΑ, ενώ 128 άτομα που δεν ήταν παχύσαρκα δεν έπασχαν από ΣΥΑ (1). Η παθοφυσιολογική σχέση ανάμεσα στην πρόληψη βάρους και στο ΣΥΑ φαίνεται ότι είναι εν μέρει ισχυρή στην κεντρικού τύπου εναπόθεση λίπους, δηλαδή εναπόθεση στον κορμό του σώματος και συγκεκριμένα στον θώρακα. Συγκεκριμένα χρόνια θεραπεία του ΣΥΑ με συνεχή θετική πίεση χορηγούμενη διαρρινικώς (CPAP), έχει δείξει μείωση ποσοστού λίπους κεντρικού τύπου, και συνακολούθως μείωση του ολικού βάρους.

Οι ανατομικές αλλαγές που προκύπτουν στα παχύσαρκα άτομα είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνες για την έναρξη του ΣΥΑ. Οι αλλαγές αυτές είναι καθοριστικές όταν εντοπίζονται στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς και δυσχεραίνουν έτσι το αναπνευστικό έργο (10). Η εναπόθεση λίπους στο ύψος του λαρυγγοφάρυγγα είναι δυνατό να ασκήσει πιέσεις ανατρέποντας την φυσιολογική λειτουργία του κατά τη διάρκεια του ύπνου (10).

Είναι γεγονός ότι τα παχύσαρκα άτομα με πιο παχύς λαιμούς έχουν περισσότερο διατεταμένο το λαρυγγοφάρυγγα ακόμα και κατά τη διάρκεια που είναι σε αφύπνιση, γεγονός που δικαιολογεί το σύμπτωμα του ροχαλητού και την απόφραξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μία επιπλέον εναπόθεση λίπους στο θώρακα συμβάλλει επίσης στο ίδιο αποτέλεσμα (10).

Το ΣΥΑ μπορεί επίσης να είναι και αποτέλεσμα στέρησης του ύπνου των ασθενών με συνέπεια ημερήσια υπνηλία, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, καθώς και έκκριση διάφορων ουσιών που

ονομάζονται κυτοκίνες και συνδέονται με τη διαδικασία της φλεγμονής και της κόπωσης (TNF-α και IL-6) γεγονός που ενδεχομένως συνδέει την αντίσταση στην λεπτίνη και την εμφάνιση του ΣΥΑ. Η λεπτίνη που είναι μία ορμόνη προερχόμενη από σήματα του λιπώδους ιστού μειώνει την όρεξη πρόσληψης τροφής και αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη μέσω του βασικού μεταβολισμού.

Η έκκρισή της αυξάνει ανάλογα με την αύξηση του λιπώδους ιστού στο σώμα. Η λεπτίνη αναστέλλει ωστόσο και την έκκριση του Νευροπεπτιδίου Υ, το οποίο αυξάνει την όρεξη για τροφή. Σε παχύσαρκα άτομα τα υψηλά ποσά της λεπτίνης στο πλάσμα του αίματος προκαλεί πλέον το φαινόμενο αντίστασης στην ορμόνη αυτή από τους υποδοχείς της στον υποθάλαμο, όπως άλλωστε και στην ινσουλίνη σε πολλές περιπτώσεις με αποτέλεσμα την καθιέρωση ενός μεγάλου βάρους και ενός παθολογικού BMI.

Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα αίματος ασθενών με ΣΥΑ είναι ακόμα υψηλότερα από αντιστοίχως άλλα άτομα παχύσαρκα χωρίς όμως να πάσχουν από ΣΥΑ (11-19). Αυτό δείχνει πόσο μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα λεπτίνης το βάρος και την αναπνευστική λειτουργία ενός ατόμου. Εκτός όμως από τη λεπτίνη σχέση με το ΣΥΑ φαίνεται να έχουν και κάποιες κυτοκίνες και συγκεκριμένα η κυτοκίνη (TNFα), η ιντερλευκίνη -1β (IL-1β) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Οι ουσίες αυτές έχουν συσχετιστεί με τη φυσιολογική ροή του ύπνου και η αύξηση έκκρισης αυτών με συμπτώματα όπως υπνηλία και κούραση. Σε έρευνα αναφέρθηκε ότι η κυτοκίνη TNFα ήταν σημαντικά αυξημένη σε απνοικά και ναρκοληπτικά άτομα, σε σχέση με αυτά τα άτομα που άνηκαν στην ομάδα του ελέγχου (20). Ωστόσο η IL-6 βρέθηκε να είναι και αυτή σε υψηλά επίπεδα και στην ομάδα έρευνας και στην ομάδα ελέγχου. Μαζί οι δύο αυτές κυτοκίνες στο πλάσμα είναι θετικά συσχετισμένες με την παρουσία υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ενδεικτικά η μελέτη των Sergi και συνεργατών του που διενεργήθηκε σε τρεις ομάδες ατόμων αποδεικνύει τη θεωρία ότι τα επίπεδα κυτοκινών και λεπτίνης σε παχύσαρκα άτομα έχουν σχέση με την εμφάνιση του ΣΥΑ (21-22). Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε παχύσαρκους άντρες μέσης ηλικίας με ΣΥΑ, η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε άντρες με ίδια περίπου ηλικία και βάρους αλλά χωρίς να πάσχουν από ΣΥΑ και τέλος η τρίτη ομάδα περιλάμβανε παχύσαρκους και μη άντρες ίδιας ηλικίας με τις άλλες δύο ομάδες. Τα συμπεράσματα ήταν σημαντικά καθώς η πρώτη ομάδα παρουσίασε υψηλές τιμές στην κυτοκίνη TNF-α και IL-6 καθώς και λεπτίνη, ενώ οι άλλες δύο

ομάδες παρουσίασαν μικρότερες τιμές με την τρίτη να κατέχει τα χαμηλότερα επίπεδα. Ενδεικτικά μπορούμε να δούμε την επίπτωση του βάρους στην ποιότητα και στην διάρκεια του ύπνου στον πίνακα που ακολουθεί:

**πίνακας 1**

**Δείκτες ποιότητας ύπνου και αναπνευστικής λειτουργίας**

	<b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ</b>	<b>ΜΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ</b>
<b>Αριθμός δείγματος</b>	<b>374</b>	<b>392</b>
<b>Αποδοτικότητα ύπνου %</b>	<b>84</b>	<b>90</b>
<b>REM %</b>	<b>11</b>	<b>13</b>
<b>Στάδιο 1 %</b>	<b>23</b>	<b>18</b>
<b>Στάδιο 2 %</b>	<b>42</b>	<b>39</b>
<b>Στάδιο 3 %</b>	<b>6</b>	<b>13</b>
<b>Στάδιο 4 %</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>AHI</b>	<b>30</b>	<b>3</b>
<b>δείκτης συχνότητας επεισοδίων αποκορεσμού / ώρα</b>	<b>27</b>	<b>6</b>
<b>κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου</b>	<b>93</b>	<b>94</b>

22. Margherita Sergi, M.D. , Maurizio Rizzi, M.D., Antonio L. Comi, M.D. et al. Sleep Apnea in Moderate-Severe obese patients. Sleep and Breathing. 1999; VOL-3, NO. 2: 47-52

Γενικά τα παχύσαρκα άτομα και κυρίως ανδρικού φύλου είναι κύριοι ασθενείς που επισκέπτονται κάποιον ιατρό ή επιστήμονα υγείας καθοδηγούμενοι από διάφορα κλινικά συμπτώματα όπως: ημερήσια υπνηλία (που είναι και το πιο σύνηθες), κυάνωση και οίδημα (σύνδρομο Pickwick), υποξία, υπερκαπνία, τα οποία βαθμιαία καταλήγουν σε ΣΥΑ κατά τη διάρκεια ύπνου. Από τις παραπάνω έρευνες συμπεραίνουμε πόσο κοινά είναι τα ευρήματα ανάμεσα σε άτομα με υψηλό BMI, κοινό σύμπτωμα είναι επίσης και η διαταραχή των αερίων σε άτομα με ΣΥΑ και παχυσαρκία ταυτόχρονα.

Σε επίπεδο αναπνευστικής ικανότητας (ικανότητα διάχυσης) και ποσοστού μονοξειδίου του άνθρακα από μελέτη του Colard (23) σε 46 ασθενείς με παχυσαρκία και ΑΗΙ άνω 30 τα Dco (diffusing capacity for carbon monoxide-χωρητικότητα διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα) και KCO (transfer coefficient-συντελεστής μεταφοράς) ήταν αυξημένοι καθώς και θετικώς ανάλογοι με τον ΑΗΙ και το BMI το οποίο ήταν 36,7 κατά μέσο όρο. Τ' αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν ότι ο δείκτης Dco ήταν 10% πάνω από το φυσιολογικό και ο δείκτης KCO ήταν 20% - 25% πάνω από το φυσιολογικό, σύμφωνα με πρότυπες μετρήσεις αναφοράς. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι οι αυξημένοι αυτοί δείκτες εμφανίστηκαν σε μετρίως και σοβαρά παχύσαρκα άτομα. Αντίθετα σε άτομα που έπασχαν μόνο από ΣΥΑ χωρίς να είναι ταυτόχρονα και παχύσαρκα οι δείκτες αυτοί δεν παρουσίαζαν παθολογική αύξηση.

## 2. ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΠΝΟΙΑΣ-ΥΠΟΠΝΟΙΑΣ (ΑΗΙ)

Πέρα από τις παρατηρήσεις που έχουν διενεργηθεί ως προς την αύξηση του BMI και την ανάλογη αύξηση του ΑΗΙ, έχουν διεξαχθεί και αρκετές μελέτες παρέμβασης, που έχουν ως σκοπό την καταγραφή της σχέσης μείωσης BMI και ΑΗΙ . Η μέθοδος σε όλες τις μελέτες αυτές ήταν η λήψη ικανού δείγματος παχύσαρκων ατόμων, τα οποία είχαν BMI πάνω από 25 και με διαγνωσμένο OSA. Κατόπιν

ακολουθούσαν υποθερμιδικές δίαιτες με σκοπό την απώλεια βάρους σε σύντομο σχετικά διάστημα και υποβάλλονταν σε αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις καθώς και σε παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την διάρκεια του ύπνου, με υπνογράφημα σε ειδικά διαμορφωμένο εργαστήριο. Τέλος οι ερευνητές συγκρίνανε τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων με εξετάσεις των ίδιων ατόμων πριν την έναρξη της παρέμβασης μείωσης βάρους.

Στη μελέτη των Hakala (27) και συνεργατών όπου έλαβαν μέρος 13 ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού OSA, αφού ακολούθησαν μία πολύ χαμηλή σε θερμίδες διαίτα (VLCD very low calorie diet) για έξι εβδομάδες χάνοντας σε μέσο όρο 11 κιλά, διαπιστώθηκε ότι μειώθηκε η υπερκαπνία, δηλαδή τα επίπεδα διοξειδίου στο αίμα από 10,0 kPa σε 4,5 kPa. Επιπλέον μειώθηκε σημαντικά ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου ή αλλιώς ο δείκτης ODI (oxygen desaturated index). Επιπλέον βρέθηκε σημαντική βελτίωση στο δείκτη FRC (functional residual capacity), που υποδηλώνει την αναπνευστική λειτουργική ικανότητα από 70 μονάδες που ήταν αρχικά σε 80 μετά την απώλεια βάρους. Σημαντική επίδραση φάνηκε ότι είχε η μείωση βάρους σε παχύσαρκα άτομα σε παρεμβατική μελέτη των Soili Kajaste (25) και συνεργατών. Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 31 ενήλικες παχύσαρκοι άντρες με συμπτωματικό ΣΥΑ, όπου ακολούθησαν ένα διετές πρόγραμμα απώλειας βάρους με ζύγισμα μετά από 36 μήνες από την έναρξη. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 49 ετών και ο αρχικός ΔΜΣ ήταν 43, ενώ ο δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου ήταν 51,3. Το δείγμα χωρίστηκε σε 2 ομάδες όπου η μία αποτελείτο από 17 άτομα με τεχνική υποστήριξη CPAP και άλλα 14 άτομα χωρίς υποστήριξη με CPAP. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο μέσος όρος απώλειας ήταν 19 κιλά (14% του αρχικού) και για τις 2 ομάδες στους 6 μήνες, 18 κιλά στους 12 μήνες και στους 24 μήνες. Καταγράφηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη αποκορεσμού ODI μεγαλύτερη του 50% από τις αρχικές μετρήσεις. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συνοπτικά τα αποτελέσματα στα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης κατά την έναρξη και στον επανέλεγχο που έγινε μετά από μήνες και συγκεκριμένα κατά αντίστοιχη σειρά: αριθμός δείγματος, ηλικία, βάρος, BMI και ODI.

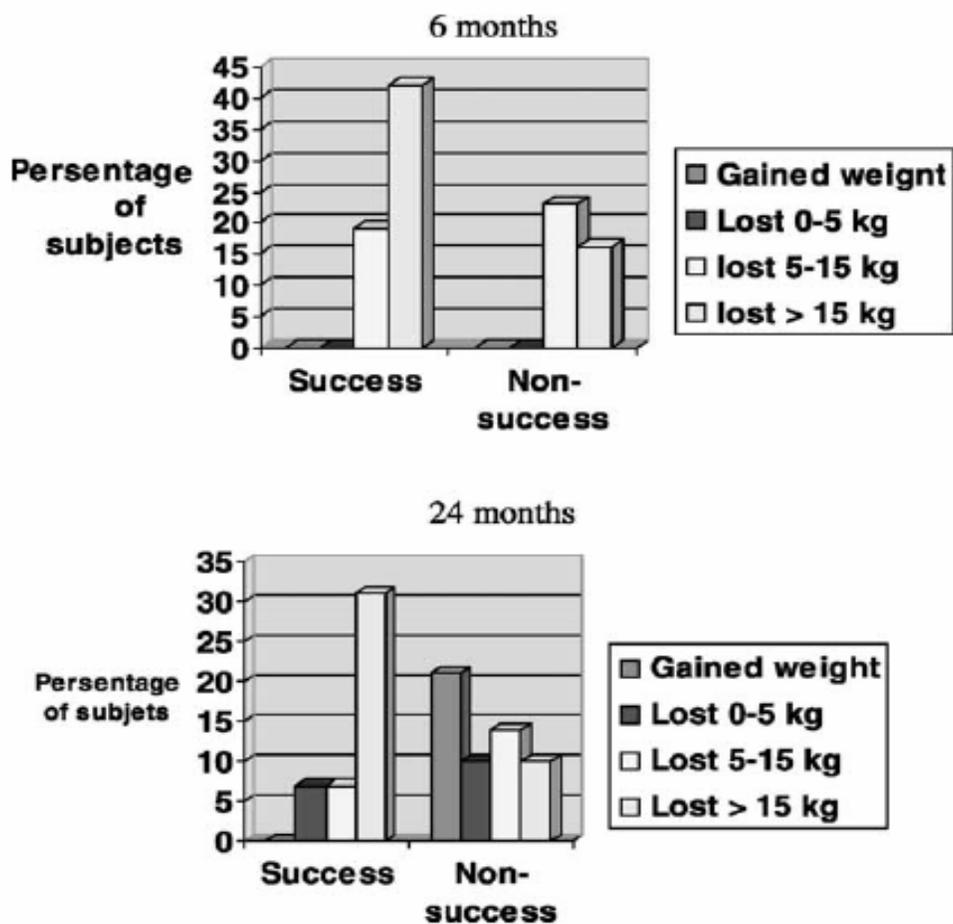
**Πίνακας 2**

<b>Χαρακτηριστικά ασθενών στην έναρξη-μετά από 6 μήνες με θεραπεία CPAP και χωρίς θεραπεία CPAP</b>				
	<b>έναρξη</b>		<b>6 μήνες</b>	
	<b>Με CPAP</b>	<b>Χωρίς CPAP</b>	<b>Με CPAP</b>	<b>Χωρίς CPAP</b>
<b>Αριθμός δείγματος</b>	17	14	17	14
<b>ηλικία</b>	50	47		
<b>βάρος</b>	135	145	116	126
<b>BMI</b>	42	45	36	39
<b>Δείκτης αποκορεσμού</b>	47	55	18	29

25. Soili Kajastea, Pirkko E. Branderb, Tiina Telakivi. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Medicine* 2004; 5:125–131

## Σχήμα 4

Σχηματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων



percentage of subjects: ποσοστό δείγματος

success: επιτυχία

non-success: αποτυχία

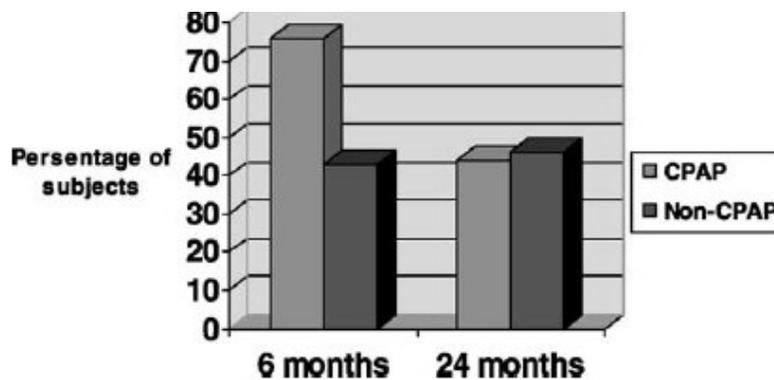
gained weight : πρόσληψη βάρους

lost: απώλεια

25. Soili Kajastea, Pirkko E. Branderb, Tiina Telakivi. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. Sleep Medicine 2004; 5:125–131

### σχήμα 5

επίδραση της εφαρμογής CPAP και μη εφαρμογή στους 6 και αντίστοιχα στους 24 μήνες



25. Soili Kajastea, Pirkko E. Branderb, Tiina Telakivi. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. Sleep Medicine 2004; 5:125–131

Σε διαιτη μελέτη που διενεργήθηκε από τον Grunstein RR, Hender JA, Peltonen M. και συνεργάτες το 2007 (26) ο σκοπός ήταν να δουν οι ερευνητές τα αποτελέσματα της απώλειας βάρους στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ΣΥΑ μετά από χειρουργική επέμβαση σε σοβαρά παχύσαρκα άτομα. Το δείγμα ήταν 1729 άτομα από κλινική της Σουηδίας και μία ομάδα ελέγχου 1748 άτομα. Το δείγμα προς εξέταση είχε BMI 42,2 ενώ η ομάδα ελέγχου είχε BMI 40 με απώλεια κατά μέσο όρο 9 κιλά στα 2 έτη που διήρκεσε η μελέτη. Στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση με στόχο μείωση βάρους παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στο βαθμό του ΣΥΑ. Ο θορυβώδης ύπνος και τα επεισόδια άπνοιας

μειώθηκαν πολύ περισσότερο στην ομάδα που εγχειρίστηκε σε σχέση με αυτή του ελέγχου. Οι χημικές δίαιτες όπως φάνηκε σύμφωνα από μελέτη του Browman και συνεργατών ότι είχαν σημαντικά αποτελέσματα στο επίπεδο στους ΣΥΑ. Συγκεκριμένα εξέτασαν ένα παχύσαρκο άτομο για τρία έτη με πέντε συνολικά υπνογραφήματα σε αυτό το διάστημα και με μια μείωση του βάρους 26 κιλά ακολουθώντας δίαιτα των 1000 θερμίδων. Το συμπέρασμα ήταν ότι ο ΑΗΙ στα 111 κιλά που ήταν αρχικά έφθανε το 59,6, ενώ στα 85 κιλά που ήταν το τελικό ο ΑΗΙ έφθανε το 3,1. Ο κορεσμός οξυγόνου στα 111 κιλά ήταν 40-80% ενώ στα 85 κιλά ήταν 88-95%. Η αντίσταση που εντοπίστηκε στις αεροφόρους οδούς Raw (airway resistance) μετρήθηκε στην φάση baseline, δηλαδή πριν την έναρξη της δίαιτας και βρέθηκε 158% και μετά το τέλος της βρέθηκε στα 124%. Μία ακόμη σημαντική παράμετρος, η οποία βελτιώθηκε σημαντικά είναι το ποσοστό κατανάλωσης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>) και ταυτόχρονη παραγωγή CO<sub>2</sub>

Συνοπτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στον εξής πίνακα:

### Πίνακας 3

#### Φυσιολογία ύπνου σε σχέση με το ΑΗΙ

Σωματικό βάρος	Δείκτης άπνοιας	Καθυστέ- ρηση ύπνου (min)	Συνολική διάρκεια ύπνου (min)	Στάδιο ύπνου				RE M
				1 (%)	2	3	4	
111	59,6	1,5	299	36	56	0	0	8
100	22,1	4	415	14	61	0	0	25
97	17,5	3,4	385	10	76	2	0	12
95	5,9	2	367	13	69	1	0	17
85	3,1	5	383	8	64	7	1	20

26. Grunstein RR, Hender JA, Peltonen M. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. Sleep 2007; 30 (6): 703-710

Για το αν οι θετικές επιδράσεις μιας διαιτητικής θεραπείας σε πάσχοντες από ΣΥΑ μπορούν να διατηρηθούν και σε βάθος χρόνου αποτέλεσε θέμα εργασίας των Sampol και συνεργατών (28) όπου και αυτή καταδεικνύει ότι εν τέλει η απώλεια βάρους συμβάλει πράγματι στην βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών καθώς και στην ποιότητα ζωής τους. Από 216 παχύσαρκους ασθενείς (με BMI: 32) που έπασχαν από ΣΥΑ, οι 24 βρέθηκε ότι θεραπεύτηκαν σε μεγάλο βαθμό με πρόγραμμα διατροφής (1000 θερμίδων/μέρα) και αύξηση φυσικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα την μείωση του βάρους (> 10 %) και ο AHI από 44,3 να μειωθεί στο 3,1. Μεσολάβησε ένα μέσο διάστημα 11 μηνών όπου οι ασθενείς έκαναν επανέλεγχο του βαθμού ΣΥΑ και υπνογράφημα σε ειδικό εργαστηριακό χώρο. Η αρχική μέση τιμή BMI ήταν 32 κατά τη θεραπεία μειώθηκε στο 27 και μετά από το διάστημα 11 μηνών (long-term follow-up) παρέμεινε στο 30. Η μέση τιμή του AHI αρχικά ήταν 44,3 κατά τη θεραπεία μειώθηκε στο 3 και μετά το μεσοδιάστημα των 11 μηνών κατέληξε στην τιμή 26,4. Το ποσοστό του REM ύπνου αρχικά ήταν μόνο 8,4%, στη συνέχεια βελτιώθηκε με την απώλεια βάρους στο 16% και η τελική τιμή ήταν 11% στον επανέλεγχο που έγινε μέσω υπνογραφήματος. Έξι από τους 13 ασθενείς που διατήρησαν το βάρος επανεμφάνισαν το ΣΥΑ με AHI 40,5, ενώ 8 από τους 11 που επανέκτησαν το αρχικό τους βάρος παρουσίασαν AHI 44,3. Η διατήρηση του βάρους ήταν πιο συχνή σε ασθενείς, οι οποίοι συνέχισαν να παρίστανται στις συνεντεύξεις όπου είχαν οριστεί.

**Πίνακας 4**

**Τιμές BMI, AHI, και τιμές της υπνικής άπνοιας στην φάση διάγνωσης, θεραπείας, επανέλεγχος**

	<b>Διάγνωση</b>	<b>θεραπεία</b>	<b>επανέλεγχος</b>
<b>BMI</b>	32,8	27,2	30,8
<b>AHI</b>	44,3	3	26,4
<b>συνολικός</b>			
<b>χρόνος ύπνου</b>	315,4	349,4	323,8
<b>σε ´</b>			
<b>Στάδιο</b>			
<b>1-2 %</b>	82,5	62,8	78,2
<b>στάδιο 3-4 %</b>	<b>9</b>	<b>20,5</b>	<b>10</b>
<b>REM</b>	<b>8,4</b>	<b>16</b>	<b>11,5</b>

REM: rapid eye movement sleep

28. Sampol G. Munoz X. Sagales M.T et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Euro Respiratory journal* 1998; 12: 1156-1159

Συμπερασματικά φάνηκε ότι η επίδραση της απώλειας βάρους είχε θεραπευτικό αποτέλεσμα στους ασθενείς, οι οποίοι διατήρησαν το βάρος που απέκτησαν μετά τη θεραπεία τους. Μία επίσης πρόσφατη μελέτη με παρόμοιο στόχο έγινε από τον Siegfried και συνεργάτες (31) όπου σκοπός ήταν να βρεθεί η επίδραση της απώλειας βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΥΑ και αναπνευστικές διαταραχές σε βάθος χρόνου. Η μέθοδος περιλάμβανε 38 νοσηρά παχύσαρκους εφήβους με BMI 45,3 όπου έλαβαν μέρος στο πείραμα για 3-9 μήνες με στόχο θεραπεία μέσω απώλειας βάρους και επανέλεγχο του βαθμού ΣΥΑ και της αναπνευστικής τους λειτουργίας σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η μέση τιμή μείωσης του BMI ήταν από 45,3 σε 35,8, η μέση διαστολική πίεση από 89 σε 81. εννέα ασθενείς με μέσο RDI (Respiratory Disturbance Index-δείκτη αναπνευστικής διαταραχής) μεγαλύτερο-ίσο του 5 και 30 ασθενείς είχαν RDI μικρότερο-ίσο του 5. Η μέση τιμή στο δείκτη RDI ήταν από 4,8 σε 3,2. Στην ομάδα των ασθενών με μεγαλύτερο του 5 RDI η μείωση ήταν αισθητή από 10,3 σε 5,2. Η μέση τιμή του κορεσμού οξυγόνου ήταν αυξημένη μετά την απώλεια βάρους από 93,6 αρχικά σε 95,3%, ενώ οι χαμηλότερες τιμές του κορεσμού οξυγόνου καταγράφηκαν σε επίπεδα από 72,1 σε 73,1%. Τέλος η συχνότητα στο ροχαλιτό μειώθηκε από 37% του συνολικού χρόνου ύπνου σε 32,8%.

Συμπερασματικά οι ερευνητές κατέληξαν στο πόρισμα ότι το πρόγραμμα απώλειας βάρους είχε σημαντικά θετική επίδραση στους παχύσαρκους ασθενείς που εξετάστηκαν και μελετήθηκαν. Η επίδραση αυτή καταγράφηκε τόσο σε επίπεδο αναπνευστικής λειτουργίας όσο και σε επίπεδο ποιότητας ύπνου.

Ακόμα και με βάρος 20 φορές πάνω από το ιδανικό μία απώλεια βάρους σε μικρό ή μεγαλύτερο διάστημα έχει αξιόλογα αποτελέσματα σε παθολογικά παχύσαρκα άτομα. Όπως σε 14 παχύσαρκους που υποβλήθηκαν σε υπνογράφημα από την ομάδα των Harman και συνεργατών (32) κατά τη διάρκεια της

νύχτας και 6 (από τους οποίους ένας άντρας του δείγματος διέκοψε την μελέτη), φάνηκε ότι είχαν χαμηλό κορεσμό οξυγόνου καθώς και μη φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία. Τα άτομα αυτά συμπτωματικά είχαν επιπροσθέτως και υπνηλία κατά τη διάρκεια της μέρας.

Όλα τα άτομα του δείγματος αφού έχασαν ένα μέσο όρο βάρους 53-155 κιλά, υποβλήθηκαν εκ νέου σε υπνογράφημα και καταγράφηκε μία σημαντική μείωση των επεισοδίων άπνοιας ανά ώρα ύπνου, από 78 μέσος όρος αρχικά σε 37, ενώ ταυτόχρονα βελτιώθηκε και σε μεγάλο βαθμό ο κορεσμός οξυγόνου. Από τους 5 άντρες που μελετήθηκαν και που αποδείχτηκε ότι έπασχαν από διαταραχή του ύπνου, οι 3 σημείωσαν μεγάλη επαναφορά του κορεσμού οξυγόνου στα φυσιολογικά όρια και 2 από αυτούς που υπέφεραν από μεγάλο βαθμού υπνηλία και υπερκαπνία πριν την απώλεια βάρους φάνηκε ότι θεραπεύτηκαν καθώς και σε αυτούς ο κορεσμός οξυγόνου ήταν σαφώς καλύτερος.

Μία ενδιαφέρουσα παράμετρος είναι η αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος απώλειας βάρους σε βάθος χρόνου και σε συνάρτηση με την εφαρμογή θεραπείας CPAP.

Έρευνα των Kajaste και συνεργατών (30) έγινε με στόχο α) να εξακριβώσει εάν και κατά πόσον έχει αποτέλεσμα ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους με υποθερμιδικό διαιτολόγιο σε σύντομο και μακρό διάστημα, σε συνάρτηση με πρακτικές συμπεριφορές για την πραγμάτωσή και β) εάν μετά από 6 μήνες τα αποτελέσματα της κατάστασης των ασθενών ήταν καλύτερα με εφαρμογή θεραπείας με CPAP.

Το δείγμα ήταν 31 παχύσαρκοι άντρες με ΣΥΑ και το συνολικό διάστημα εφαρμογής του προγράμματος ήταν 2 χρόνια με ολικό επαναληπτικό έλεγχο στους 36 μήνες ακριβώς από την έναρξη. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 49 έτη, ο μέσος όρος BMI ήταν περίπου 43 και ο μέσος όρος του κορεσμού οξυγόνου ήταν 51% ταυτόχρονα 17 ασθενείς ακολούθησαν θεραπεία με CPAP και 14 όχι.

Ο μέσος όρος απώλειας βάρους ήταν 14% απώλεια στους 6 μήνες, 13% απώλεια από το αρχικό βάρος στους 12 μήνες και 9% στους 24 μήνες. Στα αποτελέσματα που καταγράφηκαν θεαματική μείωση έδειξαν τα επεισόδια άπνοιας/ώρα ύπνου σχεδόν 50% από τις αρχικές τιμές και συγκεκριμένα η συσχέτιση ανάμεσα στις αλλαγές βάρους και ODL ήταν 0,59 στους 6 μήνες, 0,68 στους 12 μήνες και 0,75 στους 24 μήνες. Συνοπτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί:

#### Πίνακας 4

Χαρακτηριστικά ασθενών στην έναρξη και στους 6 μήνες με CPAP και χωρίς CPAP

	έναρξη CPAP group	Χωρίς CPAP	6 months CPAP group	Χωρίς CPAP
<b>Σύνολο ασθενών</b>	17	14	17	14
<b>Ηλικία (έτη)</b>	50,1	47		
<b>βάρος</b>	135	145	116	126
<b>BMI</b>	42,5	45,4	36,6	39,4
<b>δείκτης κορεσμού οξυγόνου</b>	47,9	55,5	18,3	29,2

30. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004; 5(2):125-131

Στο ίδιο πεδίο έρευνας έγινε και η ανασκόπηση των Sigrit και συνεργατών (32) με στόχο την θεραπευτική προσέγγιση του ΣΥΑ. Η ανασκόπηση αυτή έγινε με βάση έρευνες από το 1985-2005 (39 μελέτες) και αναφέρουν ότι η μείωση του βάρους έχει εξαιρετικά αποτελέσματα μείωσης του δείκτη ΑΗΙ τόσο σε ασθενείς με παχυσαρκία που ακολουθούν πρόγραμμα διατροφής όσο και ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Έτσι για παράδειγμα πείραμα των Schwartz και συνεργατών (33) που έγινε σε 26 άντρες με ΣΥΑ (ΑΗΙ > 10) 13 από αυτούς θεραπεύτηκαν μόνο μέσω μίας υποθερμιδικής διαίτας για απώλεια βάρους, ενώ 13 από αυτούς υποβλήθηκαν σε ενδονοσοκομειακή θεραπεία και αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς της ομάδας με τη διαίτα μείωσαν το BMI τους από 42 σε 35 και την πίεση στις αεροφόρες οδούς από 3cm H<sub>2</sub>O σε -4 cm H<sub>2</sub>O. Ο ΑΗΙ μειώθηκε από 83 σε 33 επεισόδια/ώρα. Η ομάδα ελέγχου ωστόσο δεν παρουσίασε σημαντική βελτίωση.

Ανασκόπηση από τον Sheri L κατέληξε στο ότι κλινικά σε πειράματα με ασθενείς με ΣΥΑ και με σοβαρού βαθμού συμπτωματολογία λαμβάνοντας θεραπεία με πρόγραμμα διατροφής για απώλεια βάρους τα αποτελέσματα ήταν η βελτίωση του βαθμού ΣΥΑ καθώς μείωση της αρτηριακής πίεσης και της ποιότητας ύπνου. Πέρα από τα επιστημονικά δεδομένα την απώλεια βάρους και την εξέλιξη του ΣΥΑ θα πρέπει να αναφερθεί και το είδος διαίτας των ασθενών και πως αυτό επιδρά στη θεραπεία του. Ιδιαίτερα αυστηρά διαιτολόγια των 600 ή 800 θερμίδων επιδρούν κι αυτά πολύ σημαντικά στη θεραπεία του ΣΥΑ και των συνοδών προβλημάτων όπως φαίνεται από τη μελέτη του Martti Kansanen (35). Ο σκοπός ήταν η επίδραση μίας ιδιαίτερα υποθερμιδικής διαίτας στη σοβαρότητα καθώς και στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η μέθοδος περιελάμβανε 15 υπέρβαρους ασθενείς 14 άντρες και 1 γυναίκα όπου με μέσο όρο βάρους 114 κιλά και ηλικία 52 έτη πάσχοντες από ΣΥΑ.

Ακολούθησαν για μία χρονική περίοδο 3 μηνών δίαιτα με ημερήσια θερμιδική πρόσληψη 600-800 θερμίδες. Στο πλαίσιο της μελέτης οι ασθενείς υποβάλλονταν σε υπνογραφήματα και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Στη συνέχεια προστέθηκε σύγκριση με ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε 15 φυσιολογικού βάρους άτομα. Οι μελέτες ύπνου και οι εξετάσεις για τη λειτουργία του νευρικού συστήματος των ασθενών επαναλήφθηκαν και μετά τη μελέτη. Φάνηκε τελικά ότι η μείωση του βάρους κατά 9 κιλά μέσος όρος, ο Δείκτης αποκορεσμού του οξυγόνου Oxygen Desaturation Index (ODI) από 30 μειώθηκε στο 19, ενώ η συστολική πίεση από 15 στο 13 και η διαστολική 9,8 στο 8,3.

### **Συμπερασματικά:**

Παλαιότερα όσο και πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σε ανθρώπους υπέρβαρους ή παχύσαρκους με BMI κατά μέσο όρο πάνω από 30 και κυρίως άντρες που πάσχουν από ΣΥΑ η απώλεια βάρους με υποθερμιδική δίαιτα, είναι μία μέθοδος θεραπείας με σημαντική θετική επίδραση στη θεραπεία του ΣΥΑ. Επιπροσθέτως η διατήρηση ενός υγιούς βάρους σε φυσιολογικά για το κάθε άτομο πλαίσια προϋποθέτει μία καλή πρόγνωση για την εξέλιξη του ΣΥΑ με αποτέλεσμα την βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, καθώς και την μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης του ασθενούς.

Με βάση παρατηρήσεις που έχουν γίνει σε άτομα ασθενείς του ΣΥΑ που έχασαν πλεονάζον βάρος, φάνηκε ότι ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας μειώθηκε σημαντικά, ο ύπνος έγινε πιο αναζωογονητικός, το αίσθημα της ημερήσιας υπνηλίας (για το οποίο παραπονιούνται πολλοί ασθενείς) υποχώρησε αισθητά και γενικά τα αέρια του αίματος όπως ο κορεσμός οξυγόνου και τα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα βελτιώθηκαν σημαντικά.

Οι αεροφόροι οδοί οι οποίοι σε καταστάσεις βαριάς παχυσαρκίας επιβαρύνονται με εναπόθεση λίπους σε μεγάλο ποσοστό, αδυνατώντας να εκτελέσουν το έργο τους, δηλαδή την αναπνευστική λειτουργία, μετά

την μείωση του BMI σε φυσιολογικά επίπεδα και τη μείωση του ενδοπλαστικού λίπους ή ανδρικού τύπου παρέχουν μεγαλύτερη ποσότητα αέρα στον ασθενή άρα και οξυγόνο.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη οξυγόνωση του εγκεφάλου άρα και καλύτερη ποιότητας ύπνου, γεγονός που αποδεικνύεται από πλήθος υπνογραφημάτων ασθενών, όπου μπορούμε να παρατηρήσουμε μείωση των ελαφρύτερων σταδίων ύπνου (στάδια 1 και 2) και αύξηση των σταδίων βαθύτερου ύπνου (στάδια 3 και 4) καθώς και του σταδίου REM. Ένα στάδιο που συνδέεται με την ονειρική

δραστηριότητα αφού σε σημαντικό ποσοστό αφυπνίσεων από τη φάση αυτή υπάρχει ανάμνηση ονείρου.

Μάλιστα σε νεαρά άτομα το στάδιο REM καταλαμβάνει το 20-25% του συνολικού χρόνου ύπνου.

Η επίτευξη ενός ιδανικού βάρους θα πρέπει να είναι όχι ένας βραχυπρόθεσμος στόχος, αλλά ένα μόνιμο αποτέλεσμα που ο ασθενής κατανοώντας τη σημασία που έχει κάτι τέτοιο για την κατάστασή του θα μπορέσει να αλλάξει διατροφική συμπεριφορά. Αυτή η αλλαγή στις διατροφικές του συνήθειες σε συνδυασμό με κάποιας μορφής άσκηση θα του εξασφαλίσουν ένα υγιές βάρος σε συνδυασμό με μείωση του βαθμού σοβαρότητας του ΣΥΑ και μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Γ΄ΜΕΡΟΥΣ

1. Vgotzas A, et al. sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994; 154: 1705-1711
2. Richman R, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in an obese female population. Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18: 173-177
3. Van B. Prevalence severity of sleep disordered breathing in a group of morbidly obese patients. Neth J Med 1999; 54: 202-206
4. Resta O, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 669-675
5. Young T, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1217-1239.
6. Young T, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Study. Arch Intern Med 2002;162: 893-900

7. Pepard P, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021
8. Smith P, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-855
9. Schwartz A, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Ann Rev. Respir Dis* 1991;144: 494-498
10. Chin K, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100: 706-712
11. Philips B, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H234-H237
12. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A. et al. elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-1158
13. In M, et al. Serum and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586
14. Shimizu K, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Thorax* 2002; 57: 429-434
15. Tritos N. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40:1371-1379
16. Matzoros C. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680
17. Stephens T, et al. The role of neuropeptide Y the ant obesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-532
18. Trankesley C, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 1998; 85: 2261-2269
19. O'Donnell C, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (5 Pt I): 1477-1484

20. Vgotzas A, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1313-6
21. Vgotzas A, et al. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J. of Int. Med.* 2003; 254: 32-44
22. Margherita S, et al. Sleep Apnea in Moderate-Severe obese patients. *Sleep and Breathing.* 1999; VOL-3, NO. 2: 47-52
23. Vgotzas A, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *Journal of clinical Endocrinology Metabolism.* 2000; 85:1151-1158
24. Collard P, et al. The single-breath diffusing capacity for carbon monoxide in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 1996; 110: 1189-1193
25. Soili K. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Medicine* 2004; 5:125–131
26. Grunstein R, et al. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep* 2007; 30 (6): 703-710
27. Hakala P, et al. Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical physiology* 2000; 20: 50-55
28. Sampol G, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Euro Respiratory journal* 1998; 12: 1156-1159
29. Svendsen M, et al. The effect of an increased intake of vegetables and fruit on weight loss, blood pressure and antioxidant defense in subjects with sleep related breathing disorders. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 10.1038
30. Kajaste S, et al. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004; 5(2):125-131

31. Wolfgang S, et al. Snoring and Apnea in Obese Adolescents: Effect of Long-term Weight Loss-Rehabilitations. *Sleep and breathing* 1999; 3: 83-87
  
32. Sigrid C, et al. Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea:A Review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *SLEEP* 2006; 29(8):1046-44
  
33. Schwartz A, et al. Effect of Weight Loss on Upper Airway Collapsibility in Obstructive Sleep Apnea. *Am Rev Resp Dis* 1991;144:494-498
  
34. Sherri L. Review: Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea. Ohio State University Medical Center 2007
  
35. Martti K, et al. The effect of a very low-calorie diet-induced weight loss on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clinical Physiology* 1998. 18 (4), 377–385.