

Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τμήμα Ιατρικής

Διδακτορική Διπλωματική Εργασία

**Υπνική άπνοια σε  
μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και  
μεσήλικες μη-παχύσαρκους άνδρες**

Έλια Κρητικού

Επιβλέπων Καθηγητής: Αλέξανδρος Ν. Βγόντζας, Καθηγητής

Ηράκλειο, 2021



## Πρόλογος και Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία είναι προϊόν συνεργασίας ανάμεσα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης και την Ιατρική Σχολή του Πολιτειακού Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνιας (Pennsylvania State University, Hershey, PA). Το ερευνητικό κομμάτι και η συγκέντρωση των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε στο Ιατρείο Διαταραχών Ύπνου της Ιατρικής Σχολής του Πολιτειακού Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνιας υπό την επίβλεψη των καθηγητών Αλέξανδρου Ν. Βγόντζα και Edward O. Bixler και με τη βοήθεια του επιστημονικού και ακαδημαϊκού προσωπικού. Κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της, υποστηρίχθηκα από υποτροφία του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κληροδότημα Αντωνίου Παπαδάκη και ανεξάρτητη χρηματοδότηση του επιβλέποντα καθηγητή Αλέξανδρου Ν. Βγόντζα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έχουν ήδη δημοσιευθεί σε έξι διαφορετικά επιστημονικά άρθρα σε διεθνή περιοδικά με κριτές (pubmed cited). Πιο συγκεκριμένα τρία άρθρα δημοσιεύτηκαν στο European Respiratory Journal (impact factor=12.242), το επίσημο περιοδικό της European Respiratory Society. Ένα άρθρο δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Brain, Behavior and Immunity (impact factor=6.306), ένα ακόμα άρθρο στο Journal of Clinical Sleep Medicine (impact factor=3.456) και το τελευταίο στο περιοδικό SLEEP (impact factor=4.923), τα δύο τελευταία είναι τα επίσημα περιοδικά της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine). Πλήρης λίστα των δημοσιευμένων άρθρων και του αριθμού αναφορών τους (citation number) ακολουθεί μετά το τέλος του προλόγου αυτού.

Η εργασία αυτή δε θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί χωρίς την υλική και ηθική υποστήριξη και καθοδήγηση του επιβλέποντα καθηγητή, του επιστημονικού και ακαδημαϊκού προσωπικού του Ιατρείου Διαταραχών Ύπνου και των συνεργαζόμενων στατιστικολόγων τους οποίους ευχαριστώ θερμά. Ευχαριστώ επίσης θερμά τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής

επιτροπής, Δρ. Γεώργιο Χρούσο, Καθηγητή και Διευθυντή της Πρώτης Παιδιατρικής Κλινικής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών και Νικόλαο Σιαφάκα Καθηγητή Πνευμονολογίας, Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Κρήτης για τη συμμετοχή τους. Ο Δρ. Χρούσος έχει αναγνωρισθεί παγκοσμίως για την έρευνά του στον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (ΥΥΕ) και τις νευροενδοκρινολογικές μεταβολές που συσχετίζονται με τις διαταραχές του συναισθήματος, του ύπνου, της αντίληψης του πόνου, και της ανοσολογικής λειτουργίας. Ο Δρ. Σιαφάκας έχει συγγράψει περισσότερα από 400 άρθρα με επίκεντρο διάφορες πνευμονολογικές παθήσεις, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η υπνική άπνοια και η πνευμονική ίνωση.

Ιδιαίτερος ευχαριστώ τον επιβλέποντά μου Δρ. Αλέξανδρο Ν. Βγόντζα.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1. Kritikou I, Basta M, Tappouni R, et al. Sleep apnoea and visceral adiposity in middle-aged male and female subjects. *Eur Respir J.* 2013;41(3):601-609.  
Citations: 81
2. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J.* 2014;43(1):145-155.  
Citations: 84
3. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J.* 2016;47(2):531-540.  
Citations: 44
4. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Bixler EO. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. *Brain Behav Immun.* 2015;47:211-217.  
Citations: 26
5. Li Y, Vgontzas A, Kritikou I, et al. Psychomotor Vigilance Test and Its Association With Daytime Sleepiness and Inflammation in Sleep Apnea: Clinical Implications. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(9):1049-1056  
Citations: 18
6. Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Objective, but Not Subjective, Sleepiness is Associated With Inflammation in Sleep Apnea. *Sleep.* 2017;40(2):zsw033.  
Citations: 35

# Σύνθεση εξεταστικής επιτροπής

Αλέξανδρος Ν. Βγόντζας

Γεώργιος Π. Χρούσος

Νικόλαος Σιαφάκας

Μαρία Μπάστα

Παρασκευή Ξεκούκη

Παναγιώτης Σίμος

Σοφία Σχίζα

# Πίνακας Περιεχομένων

Πίνακας Περιεχομένων.....	6
Κατάλογος πινάκων.....	9
Κατάλογος διαγραμμάτων/σχημάτων.....	11
Περίληψη στα Ελληνικά.....	13
Περίληψη στα Αγγλικά/ Abstract.....	17
1. Εισαγωγή.....	20
1.1. Η αποφρακτική υπνική άπνοια, το μεταβολικό σύνδρομο, η χρόνια φλεγμονή και η ινσουλινοαντοχή.....	21
1.2. Η αποφρακτική υπνική άπνοια και η μη αλκοολική στεάτωση (NAFLD).....	25
1.3. Η αποφρακτική υπνική άπνοια και η ημερήσια υπνηλία.....	26
1.4. Η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).....	27
1.5. Επίδραση της CPAP στον ενδοκοιλιακό και ενδοηπατικό λιπώδη ιστό, το μεταβολικό σύνδρομο, τη χρόνια φλεγμονή και την ινσουλινοαντοχή.....	29
1.6. Η αποφρακτική υπνική άπνοια και ο Υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας (ΥΥΕ άξονας).....	30
2. Σκοπός.....	32
3. Υλικό και Μεθοδολογία .....	33
3.1. Πληθυσμός μελέτης.....	33
3.2 Εργαστήριο Ύπνου .....	35
3.3. Ημερήσια Υπνηλία και επίδοση.....	38
3.3.1. Κλίμακα Υπνηλίας Epworth Sleepiness Scale.....	38
3.3.2. Τεστ Πολλαπλών Δοκιμασιών Λανθάνοντος Χρόνου Επέλευσης του Ύπνου	

(Multiple Sleep Latency Test) και Δοκιμασίες Ψυχοκινητικής Εγρήγορσης (Psychomotor Vigilance Test).....	39
3.4. 24ωρη αιμοληψία.....	40
3.4.1 Μέτρηση φλεγμονωδών παραγόντων και ορμονών.....	40
3.4.2. Μέτρηση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.....	42
3.5. Μέτρηση ενδοκοιλιακού, ενδοηπατικού και εξωκοιλιακού λιπώδους ιστού με Αξονική Τομογραφία κοιλίας.....	42
3.6. Αξιολόγηση άγχους και κατάθλιψης.....	43
3.7. Φάση θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP.....	44
4. Στατιστική Ανάλυση .....	45
4.1. Πρώτο μέρος της μελέτης- Σύγκριση ασθενών με υγιείς-μάρτυρες .....	45
4.2. Δεύτερο μέρος της μελέτης-επίδραση της θεραπείας.....	48
5. Αποτελέσματα.....	49
5.1. Πρώτο μέρος της μελέτης. Σύγκριση ασθενών με υγιείς-μάρτυρες.....	49
5.1.1. Το μεταβολικό σύνδρομο, η χρόνια φλεγμονή, η ινσουλινοαντοχή και τα λιπώδη διαμερίσματα.....	49
5.1.1.1. Δημογραφικά και ύπνος.....	49
5.1.1.2. Φλεγμονώδεις παράγοντες (hsCRP, TNFR-1 και IL-6), ινσουλινοαντοχή HOMA, λεπτίνη και αντιπυονεκτίνη και ημερήσια υπνηλία.....	54
5.1.1.2.1. Ευρήματα στους Άνδρες.....	54
5.1.1.2.2. Ευρήματα στις Γυναίκες.....	57
5.1.1.3. Κατανομή του λιπώδους ιστού και επίπεδα λιπιδίων αίματος.....	58
5.1.1.3.1. Ευρήματα στους Άνδρες.....	58
5.1.1.3.2. Ευρήματα στις Γυναίκες.....	59
5.1.1.4. Συσχέτιση μεταξύ του λιπώδους ιστού και των δεικτών άπνοιας.....	62

5.1.1.4.1. Ευρήματα στους Άνδρες.....	62
5.1.1.4.2. Ευρήματα στις Γυναίκες.....	62
5.1.2. Ο Υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας (ΥΥΕ άξονας) στο Σ.Α.Υ.....	64
5.1.2.1. Δημογραφικά και ύπνος.....	64
5.1.2.2. Επίπεδα και κερκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης και συναισθηματικό στρες..	65
5.1.2.2.1. Η κορτιζόλη και το συναισθηματικό στρες στο Σ.Α.Υ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.....	65
5.1.2.2.2. Συσχέτιση της διαλείπουσας υποξίας (ελάχιστη SaO <sub>2</sub> ), του υπνοαπνοικού δείκτη AHI και του κατακερματισμού του ύπνου με τα επίπεδα της κορτιζόλης.....	67
5.2. Δεύτερο μέρος της μελέτης. Επίδραση της θεραπείας.....	68
5.2.1. Η επίδραση στο μεταβολικό σύνδρομο, τα λιπώδη διαμερίσματα και την ινσουλινοαντοχή.....	68
5.2.1.1. Δημογραφικά, ύπνος και χρήση της CPAP.....	68
5.2.1.2. Η επίδραση της CPAP στη χρόνια φλεγμονή, τους μεταβολικούς δείκτες και την ημερήσια υπνηλία.....	71
5.2.1.3. Η επίδραση της CPAP στο λιπώδη ιστό.....	73
5.2.2. Η επίδραση στον ΥΥΕ άξονα.....	75
5.2.2.1. Δημογραφικά, ύπνος και χρήση της CPAP.....	75
5.2.2.2. Η επίδραση της CPAP στα επίπεδα, τον κερκαδιανό ρυθμό της κορτιζόλης και το συναισθηματικό στρες.....	77
6. Συζήτηση.....	79
7. Συμπεράσματα.....	93
Βιβλιογραφία.....	95



# Κατάλογος πινάκων

<b>Πίνακας 1</b> .....	50
Φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα και ημερήσια υπνηλία στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Πίνακας 2</b> .....	51
Φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα και ημερήσια υπνηλία στις γυναίκες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις υγιείς.	
<b>Πίνακας 3</b> .....	53
Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Πίνακας 4</b> .....	53
Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στις γυναίκες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις υγιείς.	
<b>Πίνακας 5</b> .....	55
Μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Πίνακας 6</b> .....	59
Επιφάνεια των λιπωδών διαμερισμάτων ανά οσφυϊκό επίπεδο και τιμές λιπιδίων νηστείας στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Πίνακας 7</b> .....	60
Επιφάνεια των λιπωδών διαμερισμάτων ανά οσφυϊκό επίπεδο και τιμές λιπιδίων νηστείας στις γυναίκες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις υγιείς.	
<b>Πίνακας 8</b> .....	61
Επιφάνεια των λιπωδών διαμερισμάτων ανά οσφυϊκό επίπεδο και τιμές λιπιδίων νηστείας στην υπο-ομάδα των γυναικών ασθενών με Σ.Α.Υ και υγιών, εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ.	
<b>Πίνακας 9</b> .....	63
Συσχέτιση της άπνοιας με τα λιπώδη διαμερίσματα στους άνδρες, τις γυναίκες, και στην υπο-ομάδα των γυναικών εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ.	
<b>Πίνακας 10</b> .....	64
Κορτιζόλη. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα, συναισθηματικό στρες και καταθλιπτικά συμπτώματα στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Πίνακας 11</b> .....	66
Τα επίπεδα της κορτιζόλης στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Πίνακας 12</b> .....	69

Χρόνια φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 13**.....70

Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους άνδρες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 14**.....71

Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στις γυναίκες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 15**.....72

Μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 16**.....73

Λιπώδη διαμερίσματα στους άνδρες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 17**.....74

Λιπώδη διαμερίσματα στις γυναίκες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 18**.....76

Κορτιζόλη. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

**Πίνακας 19**.....77

Κορτιζόλη στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

# Κατάλογος διαγραμμάτων/σχημάτων

<b>Εικόνα 1</b> .....	38
Σχηματική απεικόνιση της ροής της μελέτης.	
<b>Εικόνα 2</b> .....	56
24-ωρες λογαριθμικές τιμές της ιντερλευκίνης 6 (IL)-6 στους ασθενείς άνδρες συγκριτικά με τους υγιείς.	
<b>Εικόνα 3</b> .....	57
24-ωρες λογαριθμικές τιμές της ιντερλευκίνης 6 (IL)-6 στις ασθενείς γυναίκες συγκριτικά με τις υγιείς.	
<b>Εικόνα 4</b> .....	67
24-ωρες τιμές και κίρκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης (cortisol) στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς. Η μαύρη πυκνή γραμμή στον οριζόντιο άξονα σηματοδοτεί τη χρονική διάρκεια της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής.	
<b>Εικόνα 5</b> .....	78
24-ωρες τιμές και κίρκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης (cortisol) στους ασθενείς κατά τις τρεις φάσεις της θεραπείας (αρχική, CPAP, ψευδο-CPAP). Η μαύρη πυκνή γραμμή στον οριζόντιο άξονα σηματοδοτεί τη χρονική διάρκεια της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής	



## Περίληψη στα Ελληνικά

Το Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας (Σ.Α.Υ) συναντάται κυρίως σε μέσης ηλικίας παχύσαρκους άνδρες, ενώ τα τελευταία χρόνια η συχνότητα της αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο στις γυναίκες, στις οποίες η επίπτωση της κορυφώνεται μετά την εμμηνόπαυση.

Σύμφωνα με μελέτες, υπάρχει σημαντική αντιστοιχία και επικάλυψη συμπτωμάτων, καθώς και συνοδών νοσημάτων που παρατηρούνται σε ασθενείς με παχυσαρκία και σε ασθενείς με υπνική άπνοια, αφού οι τελευταίοι στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι και παχύσαρκοι. Πιο συγκεκριμένα, σε παχύσαρκους άνδρες, το Σ.Α.Υ σχετίζεται με σπλαχνική παχυσαρκία, χρόνια φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Σε αυτή την περίπλοκη σχέση, ο διαχωρισμός αιτίου και αιτιατού είναι σχεδόν αδύνατος. Χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αιτιοπαθογενετική σχέση θα μπορούσαν να αντληθούν από μελέτες σε μη παχύσαρκους ασθενείς με υπνική άπνοια, όμως αυτές εκλείπουν. Ταυτόχρονα λόγω της απουσίας αντίστοιχων μελετών στον πληθυσμό των μη παχύσαρκων ασθενών με άπνοια, έχει επικρατήσει η θεωρία ότι τοπικοί ανατομικοί παράγοντες, όπως στένωση στις ανώτερες αεροφόρες οδούς παίζουν κύριο παθογενετικό ρόλο και όχι η κοιλιακή παχυσαρκία και η χρόνια φλεγμονή.

Επιπλέον παραμένει αδιευκρίνιστο εάν συγκεκριμένες θεραπείες, όπως για παράδειγμα η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure CPAP), που στις ημέρες μας αποτελεί την κύρια θεραπεία για το αποφρακτικό Σ.Α.Υ., μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την καρδιαγγειακή συννοσηρότητα.

Σημαντικό κομμάτι της παθοφυσιολογίας της άπνοιας είναι τα πολλαπλά επεισόδια της στένωσης (απόφραξης) του αυλού των εξωθωρακικών ανώτερων αεροφόρων οδών που οδηγούν είτε σε πλήρη διακοπή (άπνοια) ή σε μείωση της ροής (υπόπνοια) του εισπνεόμενου αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου, πτώση της οξυγόνωσης και συνοδό υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος και υπερέκκριση κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα συχνές αφυπνίσεις και

διαταραγμένο ύπνο που μπορεί επίσης να προκαλέσουν υπερδιέγερση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα και υπερέκκριση κορτιζόλης. Εντούτοις, προηγούμενες έρευνες σχετικά με τη δραστηριότητα του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα στην αποφρακτική υπνική άπνοια (Σ.Α.Υ) έχουν επιφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα, εν μέρει λόγω της παχυσαρκίας που αποτελεί συγχυτικό παράγοντα καθώς και της λήψης μονήρους δείγματος αίματος.

Πρωτεύων στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της χρόνιας φλεγμονής, της ινσουλινοαντοχής, της κατανομής του λιπώδους ιστού καθώς και της δραστηριότητας του ΥΥΕ άξονα, σε ένα μη-παχύσαρκο πληθυσμό αποτελούμενο από άνδρες και γυναίκες. Δευτερεύων στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με CPAP ως προς την βελτίωση των συνυπάρχουσων φλεγμονωδών και μεταβολικών διαταραχών καθώς και ως προς τη μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους και της υπερδραστηριότητας του ΥΥΕ άξονα. Έλεγχος της θεραπείας πραγματοποιείται με πανομοιότυπη εικονική θεραπεία με ψευδο-CPAP.

Οι συμμετέχοντες ήταν μεσήλικες άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς και υγιείς-μάρτυρες, και μελετήθηκαν στο εργαστήριο ύπνου για τέσσερις νύχτες. Κατά την παραμονή στο εργαστήριο πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ημερήσιας υπνηλίας και της ψυχοκινητικής εγρήγορσης; 24ωρη αιμοληψία για τη μέτρηση της ιντερλευκίνης (IL)-6, του υποδοχέα 1 του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFR)-1, της λεπτίνης, της αντιγονεκτίνης και της κορτιζόλης; και λήψη μονήρους δείγματος αίματος για της μέτρηση της πρωτεΐνης οξείας φάσης (hsCRP), των λιπιδίων, γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Το ενδοκοιλιακό/σπλαχνικό (visceral (VAT), εξωκοιλιακό-υποδόριο (SAT) adipose tissue) και ενδοηπατικό λίπος αξιολογήθηκαν με αξονική τομογραφία. Οι ασθενείς με Σ.Α.Υ μελετήθηκαν με το ίδιο ακριβώς πρωτόκολλο μετά από 2-μήνες θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP.

Οι άνδρες με άπνοια είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας, hsCRP, IL-6, λεπτίνης και ινσουλινοαντοχής συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ οι γυναίκες είχαν μόνο

υψηλότερα επίπεδα hsCRP συγκριτικά με τις μάρτυρες. Οι άνδρες με άπνοια είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο ενδοκοιλιακό/σπλαχνικό λίπος συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ οι γυναίκες με άπνοια είχαν αυξημένο εξωκοιλιακό/υποδόριο λίπος. Στους άνδρες, η άπνοια συνδεόταν σε σημαντικό βαθμό με το ενδοκοιλιακό λίπος, ενώ στις γυναίκες με το εξωκοιλιακό, ενδοκοιλιακό και ολικό λίπος. Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ασθενείς είχαν σημαντικά αυξημένο ενδοηπατικό λίπος. Τέλος τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με Σ.Α.Υ, είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα 24ωρα επίπεδα κορτιζόλης συγκριτικά με τους αντιστοιχισμένους ασθενείς-μάρτυρες. Η θεραπεία με CPAP μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της κορτιζόλης και βελτίωσε την ημερήσια υπνηλία, όμως δεν είχε κάποια επίδραση στη χρόνια φλεγμονή, την ινσουλινοαντοχή και τα λιπώδη διαμερίσματα.

Συμπερασματικά, σε μη-παχύσαρκους άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το Σ.Α.Υ σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, την ημερήσια υπνηλία, την ινσουλινοαντοχή και τη χρόνια φλεγμονή και η σχέση αυτή είναι ισχυρότερη στους άνδρες από τις γυναίκες. Η σπλαχνικού τύπου παχυσαρκία παίζει κυρίαρχο ρόλο στους άνδρες με άπνοια, ενώ στις γυναίκες η ολική παχυσαρκία είναι σημαντική. Ταυτόχρονα, παρατηρείται και στα δύο φύλα υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα και υψηλότερα 24ωρα επίπεδα κορτιζόλης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.

Η θεραπεία με CPAP, τουλάχιστον η μικρής χρονικής διάρκειας, βελτιώνει τον ύπνο και τα επίπεδα της κορτιζόλης, και με αυτό τον τρόπο πιθανόν να έχει ωφέλιμη επίδραση στην καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, για παράδειγμα την υπέρταση. Όμως η θετική αυτή επίδραση είναι μερική, εφόσον τουλάχιστον η μικρής διάρκειας θεραπεία, δεν αρκεί από μόνη της να βελτιώσει τη χρόνια φλεγμονή και τις μεταβολικές δυσλειτουργίες που απαντώνται στους ασθενείς με Σ.Α.Υ και επομένως συνίσταται να συνδυάζεται με θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο αυτές τις διαταραχές, όπως αλλαγή της διατροφής, σωματική άσκηση, αντιφλεγμονώδη φάρμακα και φάρμακα που βελτιώνουν την ινσουλινοαντοχή. Τα ευρήματα της μελέτης μας

υπογραμμίζουν επίσης την ανάγκη ανάπτυξης διαφορετικών στα δύο φύλα θεραπευτικών προσεγγίσεων. Για παράδειγμα στους άνδρες, η μείωση του σπλαχνικού λίπους μέσω άσκησης ή και φαρμακοθεραπείας, μπορεί να είναι επαρκής ενώ για τις γυναίκες μείωση του Δ.Μ.Σ ως δείκτη ολικής παχυσαρκίας μπορεί να αποτελέσει σημαντικό στόχο.



## Περίληψη στα Αγγλικά/ Abstract

Obstructive sleep apnoea (OSA), is most frequent in obese middle-aged males, however its prevalence in females has been steadily increasing, and it peaks post-menopause.

According to studies there is significant overlap of symptoms and comorbid disorders that accompany obesity and sleep apnea, since the majority of OSA patients are obese. More specifically, in obese male patients, OSA has been associated with visceral obesity, chronic low grade inflammation and insulin resistance. This complicated relationship resembles the “chicken or the egg” causality dilemma where the underlying pathophysiology is too difficult to disentangle. Important information could be provided by studies performed on non-obese patients with apnea but data so far has been scarce. Additionally, due to the paucity of information on non-obese apneic patients, it has been postulated that anatomic factors, such as local stenosis of the upper extrathoracic airways is the major contributing factor rather than visceral obesity and chronic inflammation.

Moreover, it is unclear whether currently available therapies, such as the continuous positive airway pressure (CPAP), which is the mainstay treatment modality for OSA, can improve the symptoms and the cardiovascular morbidity that accompany OSA.

OSA is characterised by repetitive episodes of upper airway obstruction leading to complete airflow cessation (apnoea) or partial airflow reduction (hypopnea) during sleep, that result in intermittent hypoxaemia, electroencephalographic arousals and sleep fragmentation. The associated hypoxaemia and the concomitant increase in arterial carbon dioxide tension are expected to result in sympathetic activation and catecholamine secretion, while the repeated arousals can cause activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, thus increasing cortisol release. However, previous findings on the association of obstructive sleep apnoea (OSA) and the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis are inconsistent, partly due to the confounding

effect of obesity and infrequent sampling.

In the current study our goal is to examine whether in a relatively nonobese population, OSA is associated with visceral fat, sleepiness and inflammation/insulin resistance as well as elevated cortisol levels. Secondary goal is to assess the effects of a 2-month placebo-controlled (sham-CPAP) continuous positive airway pressure (CPAP) use.

The participants were middle-aged men and postmenopausal women and their gender-matched controls, and they were studied in the sleep laboratory for four nights. Measures of sleepiness (objective and subjective), performance, serial 24-h blood samples for interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor receptor (TNFR)-1, leptin and adiponectin and cortisol, and single blood samples for high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), fasting lipids, fasting glucose and insulin levels were obtained. Abdominal (visceral (VAT), subcutaneous (SAT) adipose tissue) and liver fat were assessed with computed tomography. OSA patients were re-assessed following the same protocol post-CPAP and post sham-CPAP.

Apnoeic males were significantly sleepier and had significantly higher hsCRP, IL-6, leptin and insulin resistance than controls. Apnoeic females had significantly higher hsCRP; however, objective sleepiness, IL-6, TNFR-1, insulin resistance (Homeostatic Model Assessment index), leptin and adiponectin were similar to controls. Apnoeic males had significantly higher VAT than controls, while apnoeic females had higher SAT than controls. In both sexes, OSA was associated with increased liver fat. Finally, in both apnoeic men and women, OSA was associated with significantly higher 24-h cortisol levels compared with gender matched controls. CPAP lowered cortisol levels significantly and improved subjective sleepiness, but no changes were observed in any of the inflammation/insulin resistance biomarkers. Finally, CPAP did not affect abdominal and liver fat.

In conclusion, in non-obese apnoeic men and slightly obese postmenopausal women, OSA is associated with the metabolic syndrome, increased daytime sleepiness, inflammation and insulin resistance and this association is stronger in males than in females. Moreover in overweight males, OSA is associated with visceral adiposity whereas in females with global adiposity. Finally both genders exhibit significantly higher 24-h cortisol levels compared with controls.

CPAP treatment, at least in the short-term, seems to improve objective sleep quality and lower cortisol levels, and thus may have a beneficial effect on cardiovascular morbidity such as hypertension. However this effect is partial since CPAP does not seem to affect the chronic inflammation and metabolic dysregulation that accompany OSA. Thus it is recommended that CPAP is combined with other treatment modalities targeting these disorders, including healthy diet, physical activity, anti-inflammatory medications and medications that improve insulin sensitivity. Our findings also underline the need for gender-specific therapeutic interventions. For example in men, targeting visceral fat accumulation through exercise and specific diet may be appropriate, while in women overall weight and fat loss may be beneficial.

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Υπνική Άπνοια (Σ.Α.Υ), είναι μια από τις συχνότερες διαταραχές του ύπνου, με την επίπτωσή της να κυμαίνεται από 2% έως 14% στο γενικό πληθυσμό, ενώ φτάνει έως και 90% σε δείγμα ασθενών του ιατρείου ύπνου (1, 2). Νεότερες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η επίπτωσή της συνεχίζεται και αυξάνεται στο γενικό πληθυσμό πιθανόν λόγω αύξησης της παχυσαρκίας (2, 3) καθώς και λόγω αύξησης του αριθμού των ηλικιωμένων (4). Επιδημιολογικές μελέτες συμφωνούν με τα ευρήματα αυτά καθώς στο γενικό πληθυσμό αύξηση του βάρους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μέτριας-σοβαρής άπνοιας ενώ αντίθετα η απώλεια βάρους μειώνει την σοβαρότητα της υπάρχουσας άπνοιας (5).

Η Υπνική Άπνοια συναντάται επομένως σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες κυρίως σε μέσης ηλικίας παχύσαρκους άνδρες (2), ενώ τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο στις γυναίκες, στις οποίες η επίπτωσή της κορυφώνεται μετά την εμμηνόπαυση (6). Έτσι, έρευνες έχουν δείξει ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες δε λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η επίπτωση του Σ.Α.Υ. είναι παρόμοια με την επίπτωση στους άνδρες ίδιας ηλικίας και ίδιου Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ) (1).

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου όχι μόνο για την αποφρακτική υπνική άπνοια αλλά και για καρδιομεταβολική νοσηρότητα, δηλαδή αρτηριακή υπέρταση, ινσουλινοαντοχή και υπερλιπιδαιμία που αυξάνουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, καρκίνο και θνησιμότητα (7). Η αυξανόμενη ηλικία, η καθιστική ζωή, η κακή διατροφή αλλά και γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι είναι κοινοί βασικοί αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες για την εκδήλωση της παχυσαρκίας, της καρδιομεταβολικής της συννοσηρότητας και τελικά της υπνικής άπνοιας. Άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του Σ.Α.Υ φαίνεται ότι αποτελούν το άρρεν φύλο, το θετικό οικογενειακό ιστορικό (γενετικοί παράγοντες), οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ (8).

Η αποφρακτική υπνική άπνοια και η συννοσηρότητα αυτής αποτελούν επομένως μείζονα κίνδυνο για τη δημόσια ασφάλεια και υγεία, όχι μόνο λόγω καρδιαγγειακής νοσηρότητας (9-14), αλλά και λόγω της ημερήσιας υπνηλίας που είναι βασικό σύμπτωμα του Σ.Α.Υ και αυξάνει τον κίνδυνο για αυτοκινητιστικά ατυχήματα (15), και τελικά θνητότητα (16, 17).

Συμπερασματικά, υπάρχει σημαντική αντιστοιχία και επικάλυψη συμπτωμάτων, καθώς και συνοδών νοσημάτων που παρατηρούνται σε ασθενείς με παχυσαρκία και σε ασθενείς με υπνική άπνοια, αφού οι τελευταίοι στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι και παχύσαρκοι. Σε αυτή την περίπλοκη σχέση, ο διαχωρισμός αιτίου και αιτιατού είναι σχεδόν αδύνατος, ενώ παραμένει αδιευκρίνιστο το εάν και εφόσον συγκεκριμένες θεραπείες, όπως για παράδειγμα η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure CPAP), που στις ημέρες μας αποτελεί την κύρια θεραπεία για το αποφρακτικό Σ.Α.Υ., μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την καρδιαγγειακή συννοσηρότητα. Χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αιτιοπαθογενετική σχέση θα μπορούσαν να αντληθούν από μελέτες σε μη παχύσαρκους ασθενείς με υπνική άπνοια, όμως αυτές εκλείπουν.

### **1.1. Η αποφρακτική υπνική άπνοια, το μεταβολικό σύνδρομο, η χρόνια φλεγμονή και η ινσουλινοαντοχή**

Σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το Σ.Α.Υ σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, επιδημιολογικές μελέτες έχουν βρεί ότι το μεταβολικό σύνδρομο απαντάται 6 με 9 φορές πιο συχνά στους ασθενείς με αποφρακτικού τύπου Σ.Α.Υ συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (18, 19), ενώ μια επιδημιολογική μελέτη στο γενικό πληθυσμό, βρήκε ότι αύξηση του σωματικού βάρους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μέτριας-σοβαρής άπνοιας ενώ αντίθετα η απώλεια βάρους μειώνει την σοβαρότητα της ήδη υπάρχουσας άπνοιας (5). Επιπλέον όπως έχουν δείξει άλλες επιδημιολογικές μελέτες, η συνεχιζόμενη αύξηση της επίπτωσης της νόσου στο γενικό πληθυσμό παρατηρείται παράλληλα με την αύξησης της παχυσαρκίας (2, 3).

Πρωταρχικό στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου, είναι η κοιλιακή παχυσαρκία που χαρακτηρίζεται από αυξημένη περίμετρο μέσης ή αυξημένη Αναλογία Περιμέτρου Μέσης προς Περίμετρο Ισχύων (20), που υποδηλώνουν αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού στην ενδοκοιλιακή περιτοναϊκή κοιλότητα (21). Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί από κλινικές μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς με αποφρακτικό Σ.Α.Υ, που έχουν δείξει ότι το ενδοκοιλιακό σπλαχνικό λίπος είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο συγκριτικά με αντιστοιχισμένους ως προς το Δ.Μ.Σ υγιείς-μάρτυρες (22-24). Η πλειονότητα των μελετών αυτών πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκους άνδρες ασθενείς και μία από αυτές σε γυναίκες ασθενείς με σοβαρού βαθμού παχυσαρκία (24). Άλλα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου αποτελούν η υπέρταση (αρτηριακή πίεση  $\geq 130/85$  mm Hg ή η χρήση φαρμάκων), η υπερλιπιδαιμία (τριγλυκερίδια νηστείας  $\geq 150$  mg/dl ή η χρήση φαρμάκων), μειωμένη «καλή» χοληστερόλη (HDL  $< 50$  mg/dl για τις γυναίκες και HDL  $< 40$  mg/dl για τους άνδρες ή η χρήση φαρμάκων) και η ινσουλινοαντοχή (γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 100$  mg/dl ή η χρήση φαρμάκων).

Στους ενήλικες, η κοιλιακή παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα της υπερτροφίας του σπλαχνικού λιπώδους ιστού που έχει ως συνέπεια αυξημένη εναπόθεση λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα, υποξία, οξειδωτικό στρες και κυτταρικό θάνατο (25). Οι διεργασίες αυτές προκαλούν τελικά διήθηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού από μακροφάγα που εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF $\alpha$ ) και την ιντερλευκίνη IL-6. Ο TNF $\alpha$  είναι μια σημαντική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα αλλά και τα λιποκύτταρα και είναι πιθανό ότι προωθεί και την παραγωγή της ιντερλευκίνης IL-6 από τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα (26, 27). Στην συνέχεια, η IL-6 μέσω της πυλαίας φλέβας κατευθύνεται στο ήπαρ και προκαλεί την παραγωγή της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP με τελικό αποτέλεσμα τόσο τοπική όσο και συστηματική φλεγμονή (28). Αξίζει να σημειωθεί ότι η IL-6 εκκρίνεται και από τον υποδόριο λιπώδη ιστό σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, όμως η ποσότητα αυτή είναι 2 με 3 φορές μικρότερη συγκριτικά με

τις ποσότητες που εκκρίνει ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός (29). Φαίνεται λοιπόν ότι ειδικά η σπλαχνική κοιλιακή παχυσαρκία δημιουργεί μια κατάσταση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής που δίνει γένεση σε ένα φαύλο κύκλο δυσλειτουργίας των λιποκυττάρων, μακροφαγοκυτταρικής διήθησης και ενεργοποίησης των γονιδίων μεταγραφής προφλεγμονωδών πρωτεϊνών (30). Η χρόνια αυτή φλεγμονή που συνοδεύει την κοιλιακή παχυσαρκία, θεωρείται ότι παίζει παθογενετικό ρόλο τόσο στην ινσουλινοαντοχή όσο και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα που απαντάται στο μεταβολικό σύνδρομο (25).

Επιπλέον, η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μεταβολικές διαταραχές όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης με ταυτόχρονη αντίσταση των ιστών στη δράση της και μειωμένα επίπεδα αντιπνεκτίνης (31). Η λεπτίνη, είναι ορμόνη που ανήκει στην ομάδα των κυτοκινών. Εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα, και ανήκει στο “λιποστάτη” μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης του οργανισμού, παρέχοντας πληροφορίες στον εγκέφαλο αναφορικά με τα επίπεδα του λιπώδους ιστού του οργανισμού. Κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η μείωση της όρεξης και η αύξηση του μεταβολικού ρυθμού που επιτυγχάνεται μέσω της επίδρασής της στον υποθάλαμο (31). Τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα σχετίζονται ευθέως ανάλογα λοιπόν με τα επίπεδα της παχυσαρκίας (ολικής αλλά και κοιλιακής) αλλά και με την σοβαρότητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (23, 32). Η αντιπνεκτίνη, είναι και αυτή ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, και παίζει και αυτή σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό ρυθμό, δρώντας ενάντια στην περαιτέρω συσσώρευση λιπώδους ιστού, την ινσουλινοαντοχή και την παχυσαρκία. Έχει επίσης γνωστή αντι-αθηρογενετική και καρδιοπροστατευτική δράση (33). Αντίθετα με τη λεπτίνη, τα επίπεδα της αντιπνεκτίνης στο αίμα σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της παχυσαρκίας και αυξάνονται έπειτα από απώλεια βάρους (33). Μελέτες έχουν προτείνει επίσης ότι τα επίπεδα της αντιπνεκτίνης είναι μειωμένα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ανεξαρτήτως παχυσαρκίας, καθώς και σε παχύσαρκους ασθενείς με υπνική άπνοια (23, 32, 33).

Συμπερασματικά, πολλές μελέτες δικές μας (αλλά και άλλων ερευνητών) συμφωνούν ότι σε παχύσαρκους άνδρες το Σ.Α.Υ. συνδέεται με την σπλαχνική παχυσαρκία (22-24), την υπέρταση (34, 35), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα της “καλής” χοληστερόλης HDL (35), αυξημένα επίπεδα χρόνιας φλεγμονής όπως φαίνεται από τα υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών π.χ. IL-6 και TNFα, καθώς και με ινσουλινοαντοχή, και διαταραχές της λεπτίνης και της αντιπονεκτίνης, χαρακτηριστικά όλα του μεταβολικού συνδρόμου (23).

Οι μηχανισμοί που συνδέουν την σπλαχνική παχυσαρκία με την αποφρακτική άπνοια είναι προς το παρόν μόνο μερικώς κατανοητοί, είναι όμως πιθανό τόσο η τοπική όσο και η συστηματική φλεγμονή να παίζουν σημαντικό ρόλο (21). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η διασύνδεση του ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους με την αποφρακτική άπνοια είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει αυξημένη εναπόθεση λίπους στο λαιμό και τοπική στένωση των ανώτερων αεροφόρων οδών (36); υπερβολική εναπόθεση λιπιδίων στους μύες των ανώτερων αεροφόρων οδών με αποτέλεσμα σαρκοπενία, απονεύρωση και δυσλειτουργία (37), αυξημένη ενδοτικότητα των ανώτερων αεραγωγών λόγω δυσλειτουργίας των τοπικών μυών (38), και τέλος πιθανόν αυξημένη μεταγραφή και μετάφραση γονιδίων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς φλεγμονής (38).

Δυστυχώς υπάρχει έλλειψη αντίστοιχων κλινικών μελετών και δεδομένων σε μη παχύσαρκους ασθενείς με Σ.Α.Υ, παρόλο που υπολογίζεται ότι τουλάχιστον το 20% των ασθενών με υπνική άπνοια ανήκουν στην κατηγορία των μη-παχύσαρκων (2). Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει μόνο μία μελέτη σε μη-παχύσαρκους ασθενείς από την Ιαπωνία, η οποία βρήκε ότι οι ασθενείς με Σ.Α.Υ. είχαν μεγαλύτερη ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες (40). Η ανωτέρω μελέτη από την Ιαπωνία περιελάμβανε ένα πολύ μικρό αριθμό γυναικών, γεγονός που δεν επέτρεψε την ξεχωριστή ανάλυση σε αυτές. Δύο άλλες μελέτες που περιέλαβαν γυναίκες με άπνοια χρησιμοποίησαν είτε μέτρηση της Αναλογίας Περιμέτρου



Μέσης προς Περίμετρο Ισχύων είτε μέτρηση των δερματικών πτυχών (41, 42) που είναι λιγότερο ακριβείς ως προς την εκτίμηση της ποσότητας του ενδοκοιλιακού λίπους. Τέλος μια μελέτη χρησιμοποίησε την Διπλής Ενέργειας Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση (Dual energy X-ray Absorptiometry-DEXA scan) για τη μέτρηση των λιπωδών διαμερισμάτων σε μια ομάδα γυναικών με νοσογόνο παχυσαρκία (43) και έτσι τα δεδομένα για τις μη-παχύσαρκες γυναίκες είναι επίσης περιορισμένα. Έτσι, λόγω της απουσίας αντίστοιχων μελετών έχει επικρατήσει η θεωρία ότι στους μη-παχύσαρκους ασθενείς με Σ.Α.Υ, τοπικοί ανατομικοί παράγοντες, όπως στένωση στις ανώτερες αεροφόρες οδούς παίζουν κύριο παθογενετικό ρόλο και όχι η κοιλιακή παχυσαρκία και η χρόνια φλεγμονή (44).

## **1.2. Η αποφρακτική υπνική άπνοια και η μη αλκοολική στεάτωση (NAFLD)**

Πολλές μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς, έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αλλά και ανεξάρτητα αυτής, βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως το σπλαχνικό λίπος, η ινσουλινοαντοχή/σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπερτριγλυκεριδαιμία, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη λιπώδη διήθηση του ήπατος (μη αλκοολική ηπατική στεάτωση-NAFLD) (45). Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (όπως και η αλκοολική) αποτελεί ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που περιλαμβάνει την ηπατική στεάτωση, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) με ηπατική φλεγμονή και ίνωση, και στο άλλο άκρο την ηπατική κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (45, 46). Επίσης παρουσιάζει τα ίδια ιστοπαθολογικά ευρήματα με την αλκοολική νόσο του ήπατος, όμως εξ'ορισμού οι ασθενείς καταναλώνουν ελάχιστες ποσότητες αλκοόλης καθημερινά (<20 g αλκοόλ την ημέρα) ενώ άλλες πιθανές αιτίες λιπώδους διήθησης (όπως φάρμακα, τοξίνες και χρόνιες μεταβολικές νόσοι) έχουν αποκλειστεί (45, 46). Τέλος, η αποφρακτική άπνοια, είτε μέσω της σύνδεσής της με την παχυσαρκία, το σπλαχνικό λίπος και την ινσουλινοαντοχή είτε μέσω της διαλείπουσας υποξίας, είτε και μέσω

κάποιου συνδυασμού αυτών, φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την λιπώδη νόσο του ήπατος σε παχύσαρκους ασθενείς (47, 48).

Όμως οι μελέτες έως τώρα έχουν επικεντρωθεί σε παχύσαρκους άνδρες με Σ.Α.Υ ίσως επειδή κατά τη διάρκεια της βαριατρικής επέμβασης σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, είναι αρκετά σύνηθες να πραγματοποιείται βιοψία του ήπατος (47). Οι μελέτες αυτές έχουν όλες δείξει σημαντική συσχέτιση της άπνοιας με τη λιπώδη νόσο του ήπατος όμως η νοσογόνος παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό συγχυτικό παράγοντα (49-57). Από όσο γνωρίζουμε υπάρχει μόνο μια παλαιότερη μελέτη η οποία περιέλαβε μη παχύσαρκους ασθενείς, και η οποία συνεπέρανε ότι η πολύ σοβαρού βαθμού άπνοια (υπνοαπνοικός δείκτης AHI > 50) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και στεατοηπατίτιδα (48). Όμως στη μελέτη αυτή υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το Δ.Μ.Σ. μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου, που είναι πιθανό να επηρέασε τα αποτελέσματα. Επιπλέον, μόνο ένας μικρός αριθμός γυναικών έλαβε μέρος γεγονός που δεν επέτρεψε τη διαστρωμάτωση της ανάλυσης ανά φύλο και την εξέταση πιθανών διαφορών ανάμεσα σε γυναίκες και άνδρες.

### **1.3. Η αποφρακτική υπνική άπνοια και η ημερήσια υπνηλία**

Η ημερήσια υπνηλία αποτελεί ένα από τα κυρίαρχα συμπτώματα της αποφρακτικής άπνοιας και φαίνεται ότι η χρόνια φλεγμονή και η ινσουλινοαντοχή πιθανότατα παίζουν σημαντικό παθογενετικό ρόλο τόσο στην υπνηλία σε ασθενείς με Σ.Α.Υ αλλά ακόμα και σε παχύσαρκους ασθενείς απουσία άπνοιας (58, 59). Πράγματι, οι κυτοκίνες και πρωταρχικά η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) προτάθηκαν ως ουσίες που μπορεί να προωθήσουν τον ύπνο πρώτη φορά πριν από 30 χρόνια (60). Σταδιακά τα επόμενα χρόνια και άλλοι παράγοντες φλεγμονής προτάθηκαν ως πιθανοί ρυθμιστές του ύπνου και των επιπέδων υπνηλίας όπως για παράδειγμα ο TNF $\alpha$ , η IL2, η IL-6, η IL-8, η IL-15, η IL-18 (61). Αξίζει να σημειωθεί ότι η IL-1 και ο TNF $\alpha$  έχουν προταθεί ως ρυθμιστές του ύπνου και της υπνηλίας όχι μόνο στον άνθρωπο αλλά και σε

άλλα είδη όπως τα ποντίκια, οι γάτες και τα κουνέλια (61). Εμείς σε προηγούμενες κλινικές μελέτες έχουμε επιβεβαιώσει τα ανωτέρω ευρήματα σε παχύσαρκους άνδρες με Σ.Α.Υ. αφού έχουμε δείξει ότι τόσο ο TNFα όσο και η IL--6 είναι αυξημένα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και επιπλέον σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ημερήσια υπνηλία (58). Επίσης, σε παχύσαρκους άνδρες χωρίς άπνοια αλλά ημερήσια υπνηλία φαίνεται ότι τόσο ο TNFα όσο και η IL--6 σχετίζονται με τα επίπεδα παχυσαρκίας όπως αυτή εκφράζεται με το Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ) (59). Ο ρόλος του TNFα όσο και της IL--6 στην ημερήσια υπνηλία επιβεβαιώνεται και από μελέτες που έχουν επικεντρωθεί στη μερική ή ολική στέρηση ύπνου σε υγιείς εθελοντές. Στους συμμετέχοντες αυτούς τα επίπεδα του TNFα όσο και της IL--6 αυξήθηκαν μετά από μερική ή ολική στέρηση του βραδινού ύπνου παράλληλα με τη επιδείνωση της ημερήσιας υπνηλίας ενώ βελτιώθηκαν μετά από το μεσημεριανό ύπνο (62, 65). Επιπλέον μια πιλοτική μελέτη που χορήγησε etanercept, ένα φάρμακο ανταγωνιστή του TNFα, σε παχύσαρκους άνδρες ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια και ημερήσια υπνηλία, βρήκε ότι τα επίπεδα της IL--6 μειώθηκαν, ενώ ταυτόχρονα βελτιώθηκε τόσο η ημερήσια υπνηλία όσο και η βαρύτητα της άπνοιας (66). Συμπερασματικά, ο TNFα και η IL--6 αποτελούν γνωστούς διαμεσολαβητές της ημερήσιας υπνηλίας σε παχύσαρκους ασθενείς με ή χωρίς άπνοια καθώς και σε υγιείς εθελοντές μετά από μερική ή ολική στέρηση ύπνου, όμως αντίστοιχες μελέτες σε μη παχύσαρκους ασθενείς με άπνοια εκλείπουν. Επιπλέον μελέτες σε γυναίκες ασθενείς με Σ.Α.Υ ή μελέτες με επίκεντρο τις παθοφυσιολογικές διαφορές στα δύο φύλα εκλείπουν.

#### **1.4. Η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)**

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την άπνοια είναι η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω στοματο/ρινικής μάσκας (Continuous Positive Airway Pressure- CPAP).

Η CPAP χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας από τον Sullivan και τους συνεργάτες του το 1981 (67) και από τότε έχει γίνει η κυρίαρχη θεραπεία.

Η CPAP θεραπεύει τις αναπνευστικές διαταραχές που παρατηρούνται στο Σ.Α.Υ παρέχοντας αέρα υπό την ίδια σταθερή πίεση καθόλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου (εισπνοή-εκπνοή) με αποτέλεσμα τη διάνοιξη των αεραγωγών. Η πίεση που παρέχεται μετριέται σε μονάδες εκατοστών ύδατος (cm H<sub>2</sub>O) (68). Εκτός από την μάσκα, η συσκευή CPAP περιλαμβάνει ρυθμιζόμενους ιμάντες που σταθεροποιούν τη μάσκα στο πρόσωπο του ασθενή, σωλήνα που μεταφέρει τον αέρα από την συσκευή στη μάσκα, τον κινητήρα της συσκευής που παρέχει τον αέρα και τέλος φίλτρο αέρα για να καθαρίζει τον παρεχόμενο αέρα.

Η θεραπεία με CPAP ενδείκνυται για τους ασθενείς με αρκετά σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια. Η σοβαρότητα της άπνοιας ορίζεται με βάση την συχνότητα των αναπνευστικών διαταραχών, την παρουσία ή όχι συνοδών συμπτωμάτων (π.χ. ημερήσια υπνηλία) και συνοδών καρδιαγγειακών και νευροψυχιατρικών διαταραχών (π.χ. υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αϋπνία, γνωστικές διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης). Έτσι, χορηγείται στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή άπνοια (υπνοαπνοικός δείκτης AHI $\geq$ 15) απουσία συμπτωμάτων ή συνοδών διαταραχών καθώς επίσης και στους ασθενείς με ήπιου βαθμού άπνοια (υπνοαπνοικός δείκτης AHI $\geq$  5 και AHI $\leq$  14) εφόσον όμως αυτοί παρουσιάζουν συμπτώματα ή συνοδές διαταραχές όπως αυτά περιγράφονται ανωτέρω.

Η CPAP θεραπεύει αποτελεσματικά τα πολλαπλά επεισόδια της απόφραξης του αυλού των εξωθωρακικών ανώτερων αεροφόρων οδών και την υποξαιμία που απαντώνται στο Σ.Α.Υ, ενώ παράλληλα βελτιώνει τον ύπνο (69). Δυστυχώς όμως χαρακτηρίζεται τις περισσότερες φορές από πτωχή συμμόρφωση (70) που περιορίζει τη θεραπευτική της αποτελεσματικότητα, ενώ η επίδρασή της στο μεταβολικό σύνδρομο και τις μεταβολικές διαταραχές που συχνά συνοδεύουν το ΣΑΥ δεν είναι επιβεβαιωμένη (71).

## **1.5. Επίδραση της CPAP στον ενδοκοιλιακό και ενδοηπατικό λιπώδη ιστό, το μεταβολικό σύνδρομο, τη χρόνια φλεγμονή και την ινσουλινοαντοχή**

Πολλαπλές μελέτες δεν συμφωνούν στο αν και εφόσον η CPAP έχει κάποια θετική επίδραση στο μεταβολικό σύνδρομο, την σπλαχνική παχυσαρκία, τη λιπώδη διήθηση του ήπατος, τη χρόνια φλεγμονή και την ινσουλινοαντοχή που συνοδεύουν το Σ.Α.Υ (71). Οι παλαιότερες αυτές μελέτες που περιέλαβαν κατάλληλη ομάδα ελέγχου της θεραπείας (placebo), εξέτασαν μόνο ή κυρίως παχύσαρκους άνδρες με αποφρακτική άπνοια. Όλες συμφωνούν ότι η CPAP δεν έχει επίδραση στο μεταβολικό σύνδρομο σε αυτόν τον πληθυσμό (72, 73). Επιπλέον, μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση της CPAP στην ολική παχυσαρκία (σωματικό βάρος) βρήκαν ότι συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν CPAP έτειναν να βάζουν βάρος συγκριτικά με τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν ψευδο-CPAP (74). Τα αποτελέσματα αυτά σχετικά με την επίδραση της CPAP στο σωματικό βάρος επιβεβαιώθηκαν σε μια νεότερη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 25 μελέτες (75). Επιπρόσθετα, ενώ δύο παλαιότερες μελέτες βρήκαν ότι η χρήση της CPAP μπορεί να μειώσει το σπλαχνικό λίπος σε παχύσαρκους άνδρες (76, 77), νεότερες μελέτες σε παχύσαρκους άνδρες ασθενείς οι περισσότερες εκ των οποίων αξίζει να σημειωθεί περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου με θεραπεία placebo, δεν έχουν δείξει μείωση της ποσότητας του σπλαχνικού/ενδοκοιλιακού και ενδοηπατικού λίπους με τη χρήση CPAP, ανεξαρτήτως της συμμόρφωσης των ασθενών με τη θεραπεία (72, 73, 78, 79). Σχετικά με την επίδραση της CPAP στην υπεργλυκαιμία τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντιφατικά; ορισμένες μελέτες δεν έχουν δείξει βελτίωση της ινσουλινοαντοχής σε απνοϊκούς ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη (23, 71, 80), ενώ αντίθετα κάποιες άλλες κατέληξαν ότι η CPAP μπορεί να βελτιώσει την ινσουλινοαντοχή (81, 82). Επίσης η CPAP δεν είναι βέβαιο ότι μειώνει τη χρόνια φλεγμονή που συνοδεύει την αποφρακτική άπνοια και πιο συγκεκριμένα τα επίπεδα της IL-6, του TNF $\alpha$ , και του TNFR1 (23, 83), της CRP (84), και της λεπτίνης (72). Είναι πιθανό τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα να οφείλονται στη μικρή διάρκεια της θεραπείας με CPAP στις περισσότερες

από αυτές τις μελέτες ( $\leq 3$  μήνες), όμως είναι αρκετά σύνηθες μελέτες αντιδιαβητικών φαρμάκων να δείχνουν βελτίωση της ινσουλινοαντοχής σε 3 μήνες (85) οπότε κάποια μικρή βελτίωση και στις μελέτες ασθενών με Σ.Α.Υ θα ήταν αναμενόμενη. Επιπλέον, ακόμα και μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας δεν έχουν απαραίτητα βρει κάποια θετική επίδραση της CPAP στην ινσουλινοαντοχή/ χρόνια φλεγμονή. Έτσι, μια πολύ πρόσφατη μελέτη από τη Σουηδία δε βρήκε κάποια μεταβολή στα επίπεδα της CRP, IL-8 και του TNF $\alpha$  σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και καρδιαγγειακή νόσο οι οποίοι δεν έπασχαν από ημερήσια υπνηλία έπειτα από 1 έτος θεραπείας με CPAP (86), ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε βελτίωση μετά από 24 εβδομάδες όμως μόνο στην υποομάδα των ασθενών που ακολούθησαν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους σε συνδυασμό με τη χρήση CPAP (87). Τέλος, αντίστοιχες μελέτες σε μη παχύσαρκους ασθενείς ή γυναίκες εκλείπουν.

## **1.6. Η αποφρακτική υπνική άπνοια και ο Υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας (YYE άξονας)**

Σημαντικό κομμάτι της παθοφυσιολογίας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι τα πολλαπλά επεισόδια της στένωσης (απόφραξης) του αυλού των εξωθωρακικών ανώτερων αεροφόρων οδών που οδηγούν είτε σε πλήρη διακοπή (άπνοια) ή σε μείωση της ροής (υπόπνοια) του εισπνεόμενου αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου, πτώση της οξυγόνωσης και συνοδό υπερδιέγερση του αυτόνομου συμπαθητικού συστήματος και υπερέκκριση κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα συχνές αφυπνίσεις και διαταραγμένο ύπνο (88, 89).

Στον άνθρωπο, εκτός από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, μέρος του συστήματος στρες αποτελεί επίσης ο υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός (YYE) άξονας. Ο YYE ξεκινά με τους μικροκυτταρικούς νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου που συνθέτουν και εκκρίνουν την ορμόνη κορτικοεκλυτίνη (corticotropin-releasing hormone- CRH). Η κορτικοεκλυτίνη διεγείρει την σύνθεση και έκκριση της κορτικοτροπίνης (ACTH) από τα κορτικοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης με τελικό αποτέλεσμα την έκκριση κορτιζόλης

από τον επινεφριδιακό φλοιό (90). Η κορτιζόλη είναι το κύριο προϊόν του ΥΥΕ άξονα με σημαντικές δράσεις στο μεταβολισμό, τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ η υπερέκκριση της κορτιζόλης έχει πολλαπλές αρνητικές κλινικές συνέπειες όπως για παράδειγμα υπέρταση, παχυσαρκία, ινσουλινοαντοχή, οστεοπόρωση (91). Έτσι, θεωρείται αρκετά πιθανό ότι υπερέκκριση της κορτιζόλης στο Σ.Α.Υ μπορεί να είναι τουλάχιστον μερικώς υπεύθυνη για την καρδιαγγειακή συννοσηρότητα που συνοδεύει το Σ.Α.Υ.

Όμως ο ρόλος του ΥΥΕ άξονα και πιο συγκεκριμένα της κορτιζόλης στο αποφρακτικό τύπου Σ.Α.Υ δεν έχει αποσαφηνιστεί. Έτσι, παλαιότερες μελέτες του εργαστηρίου μας σε παχύσαρκους ασθενείς με Σ.Α.Υ. έχουν δείξει ότι οι επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις λόγω άπνοιας και υπόπνοιας προκαλούν διέγερση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα και υπερέκκριση κορτιζόλης (92) συγκριτικά με αντιστοιχισμένους υγιείς-μάρτυρες. Εντούτοις, δεν συμφωνούν με αυτά τα ευρήματα οι περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια, καθώς μόνο δύο έχουν δείξει υπερλειτουργία του ΥΥΕ άξονα (92, 93), ενώ άλλες έχουν δείξει είτε απουσία σχέσης μεταξύ Σ.Α.Υ και διαταραχής του ΥΥΕ άξονα (94-99), είτε υπολειτουργία (100). Αντικρουόμενα αποτελέσματα προέρχονται και από κλινικές μελέτες θεραπείας με μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP), που αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή για την αποφρακτική Υ.Α. Έτσι μια μελέτη βρήκε ότι η CPAP δεν έχει κάποια επίδραση στα επίπεδα της κορτιζόλης σε ασθενείς με Σ.Α.Υ, ενώ η διακοπή της θεραπείας με CPAP δεν προκάλεσε απότομη αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης σε μια άλλη μελέτη (99, 101).

Οι ανωτέρω μελέτες έχουν πρωταρχικώς συμπεριλάβει παχύσαρκους άνδρες με Σ.Α.Υ και όπως είναι γνωστό η παχυσαρκία αποτελεί τροποποιητή του ΥΥΕ άξονα και επομένως βασικό συγγυτικό παράγοντα. Επίσης άλλες πιθανές αιτίες των διαφορετικών αποτελεσμάτων των παλαιότερων μελετών είναι οι σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές, όπως η απουσία ομάδας ελέγχου, η απουσία ταύτισης της ομάδας ασθενών με την ομάδα ελέγχου σε σημαντικά δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (π.χ. σε ηλικία και δείκτη μάζας σώματος-

Δ.Μ.Σ) που μπορεί να έχουν επίδραση στις μεταβλητές ενδιαφέροντος, η λήψη μονήρους δείγματος αίματος προς μελέτη κ.ά. (102). Πρέπει να τονιστεί επίσης ότι μελέτες σε μη παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες με άπνοια εκλείπουν.

## 2. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως έχει γίνει κατανοητό από όσα έχουν περιγραφεί ως τώρα, υπάρχει έλλειψη μελετών σχετικά με την συσχέτιση του αποφρακτικού τύπου Σ.Α.Υ με την σπλαχνική παχυσαρκία, την ινσουλινοαντοχή, τη χρόνια φλεγμονή αλλά και τη διαταραχή του ΥΥΕ άξονα, σε μη παχύσαρκους ασθενείς, άνδρες και γυναίκες. Επιπρόσθετα, ο θεραπευτικός ρόλος της CPAP όσον αφορά στη βελτίωση των ανωτέρω παραγόντων σε αυτόν τον πληθυσμό δεν είναι επιβεβαιωμένος.

Πρωτεύων στόχος λοιπόν της παρούσας έρευνας είναι η μελέτη της παρουσίας σπλαχνικής παχυσαρκίας και λιπώδους διήθησης του ήπατος, ινσουλινοαντοχής και χρόνιας φλεγμονής καθώς της διαταραχής του ΥΥΕ άξονα, σε ένα δείγμα μη-παχύσαρκων μέσης ηλικίας ασθενών με Σ.Α.Υ, αποτελούμενο από άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Θεωρούμε ότι η διερεύνηση των παραγόντων αυτών σε γυναίκες ασθενείς και μη-παχύσαρκους άνδρες θα καλύψει τα υπάρχοντα κενά της βιβλιογραφίας όπως περιγράφονται λεπτομερώς ανωτέρω και θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου. Η μελέτη περιλαμβάνει επίσης μια ομάδα ελέγχου εξομοιωμένη ως προς το φύλο και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία και ο Δ.Μ.Σ.

Η σύγκριση των δύο ομάδων γίνεται ως προς τα επίπεδα αίματος γλυκόζης και ινσουλίνης, των προφλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και του υποδοχέα 1 του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNFR1), τα επίπεδα της πρωτεΐνης οξείας φάσης, CRP, τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης και τέλος τα 24-ωρα επίπεδα και κίρκαδιανό ρυθμό της κορτιζόλης. Επιπλέον οι δύο ομάδες των ασθενών και των υγιών μαρτύρων συγκρίνονται ως προς την κατανομή και την



ποσότητα του ενδοκοιλιακού, ενδοηπατικού και εξωκοιλιακού λιπώδους ιστού με τη χρήση αξονικού τομογράφου.

Δευτερεύων στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με CPAP ως προς τη βελτίωση των συνυπαρχουσών φλεγμονωδών και μεταβολικών διαταραχών (εφόσον ανευρεθούν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες σύγκρισης), τη μείωση του ενδοκοιλιακού, εξωκοιλιακού και ενδοηπατικού λίπους, και τέλος ως προς τα επίπεδα της κορτιζόλης, σε δείγμα μη-παχύσαρκων μέσης ηλικίας ασθενών με Σ.Α.Υ, αποτελούμενο από άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Έλεγχος της θεραπείας πραγματοποιείται με πανομοιότυπη εικονική θεραπεία με ψευδο-CPAP. Η κάθε φάση της θεραπείας έχει διάρκεια 2 μήνες.

### **3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

#### **3.1. Πληθυσμός μελέτης**

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν επισκέπτες του Ιατρείου Διαταραχών Ύπνου της Ιατρικής Σχολής του Πολιτειακού Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνιας (Hershey, PA, USA) ή μέλη της κοινότητας που ανταποκρίθηκαν στη διαφήμιση της μελέτης.

Στην παρούσα μελέτη, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών περιελάμβαναν υποαπνοικό δείκτη (AHI)>10/ώρα ύπνου για τις γυναίκες και >15/ώρα για τους άνδρες (23). Μικρότερος υποαπνοικός δείκτης επιλέχθηκε για τις γυναίκες γιατί ως πληθυσμός οι γυναίκες έχουν λιγότερο σοβαρή άπνοια από τους άνδρες και εμφανίζουν συμπτώματα σε χαμηλότερα επίπεδα αναπνευστικής διαταραχής (103). Η ομάδα ελέγχου είχε AHI<5/ώρα, και τα μέλη της επιλέχθηκαν ώστε να μην έχουν συμπτώματα κάποιας διαταραχής στον ύπνο καθώς και ικανοποιητική ποσότητα ύπνου (ποσοστό χρόνου ύπνου>75%) κατά τη διάρκεια της πρώτης νύχτας.

Ασθενείς και των δύο φύλων με ιστορικό διαβήτη τύπου 1 ή 2 ή ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν επίπεδα σακχάρου νηστείας >126 mg/dL, ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις ή αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, άλλες διαταραχές του ύπνου όπως η αϋπνία και η ναρκοληψία, καθώς και ασθενείς που έκαναν χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων όπως τα αντιδιαβητικά, τα κορτικοστεροειδή, τα συμπαθομιμητικά ή συμπαθολυτικά, τα ψυχοτρόπα φάρμακα καθώς και γυναίκες ασθενείς με ιστορικό λήψης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Παρόλο που δε μετρήθηκαν τα επίπεδα του IGF-1 και της κορτιζόλης, ασθενείς με ενδοκρινοπάθειες όπως η μεγαλακρία και το Cushing αποκλείστηκαν κατά τη διαδικασία της κλινικής εξέτασης.

Στη μελέτη αυτή ορίσαμε την εμμηνόπαυση με βάση το ιστορικό απουσίας εμμήνου ρύσης για τουλάχιστον 12 μήνες ή το ιστορικό ολικής υστερεκτομής με ταυτόχρονη αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των ωοθηκών.

Εφόσον το αλκοόλ είναι βασικός παράγοντας ηπατικής φλεγμονής και λιπώδους διήθησης του ήπατος, η κατανάλωση αλκοόλ αξιολογήθηκε με τις εξής ερωτήσεις: 1) Καταναλώνετε αλκοόλ; 2) Αν ναι, πόσα αλκοολούχα ποτά την ημέρα; Ως αποχή ή ελάχιστη χρήση τόσο στις γυναίκες όσο και στους άντρες ορίστηκε ως η κατανάλωση λιγότερων από <0.25 g/ημέρα, και ως μέση χρήση ορίστηκε για τους άνδρες η κατανάλωση <30 g/ημέρα και στις γυναίκες <20 g/ημέρα (104). Καμία από τις συμμετέχουσες γυναίκες δεν κατανάλωνε περισσότερα από ένα “ποτό” την ημέρα και κανένας από τους άντρες περισσότερα από δύο (104).

Για την παρούσα μελέτη λήφθηκε έγκριση από την Επιβλέπουσα Επιτροπή της Ιατρικής Σχολής του Πολιτειακού Πανεπιστημίου της Πενσυλβάνιας και επίσης όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη.

### 3.2. Εργαστήριο Ύπνου

Πλήρης ιατρική εκτίμηση, που περιελάμβανε ιατρικό ιστορικό, κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και ιστορικό διαταραχών ύπνου πραγματοποιήθηκε για κάθε συμμετέχοντα. Ανθρωπομετρικά στοιχεία συλλέχθηκαν κατά την κλινική εξέταση και με βάση το ύψος και το βάρος υπολογίσαμε το δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ). Οι εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν περιελάμβαναν γενική αίματος, θυρεοειδικές ορμόνες, ανάλυση ούρων και εξέταση ούρων για ναρκωτικές ουσίες και τέλος ηλεκτροκαρδιογράφημα. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν φυσιολογικά αποτελέσματα στις ανωτέρω εξετάσεις. Όλοι οι πιθανοί συμμετέχοντες πριν την οριστικοποίηση της συμμετοχής τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο, πέρασαν επίσης μία νύχτα στο εργαστήριο του ύπνου όπου πραγματοποιήθηκε πλήρης πολυ-υπνογραφική καταγραφή για 8 ώρες.

Στην συνέχεια, όσοι επιλέχθηκαν για συμμετοχή στην παρούσα έρευνα, μελετήθηκαν σε δωμάτιο του εργαστηρίου ύπνου με πλήρη πολυ-υπνογραφική καταγραφή για 4 συνεχόμενα βράδια (μία νύχτα προσαρμογής τα δεδομένα της οποίας δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση και τρεις νύχτες καταγραφής). Το δωμάτιο ήταν σκοτεινό, με την απαραίτητη ηχομόνωση και δροσερό ώστε να δημιουργεί κατάλληλο περιβάλλον για ύπνο. Κατά τη διάρκεια της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής, η οποία διήρκεσε 8 ώρες, πραγματοποιήθηκε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) 14 καναλιών, ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG) 2 καναλιών κατά το οποίο τοποθετήθηκαν δύο ηλεκτρόδια εκατέρωθεν των οφθαλμών, και ηλεκτρομυογράφημα με 2 ηλεκτρόδια στο υπογέναιο και από ένα ηλεκτρόδιο στον πρόσθιο κνημιαίο μυ στη δεξιά και αριστερή κνήμη. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG) καταγράφηκε επίσης με τη χρήση δύο ηλεκτροδίων τα οποία τοποθετήθηκαν δεξιά παραστερνικά στο 2ο μεσοπλεύριο διάστημα και αριστερά στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή στο ύψος του βου μεσοπλεύριου διαστήματος.

Για την απεικόνιση των αναπνευστικών διαταραχών, χρησιμοποιήσαμε θερμίστορα, δηλαδή ειδικό αισθητήρα που ανιχνεύει τη διαφορά της θερμοκρασίας του αέρα μεταξύ εισπνοής

και εκπνοής και επομένως παρέχει πληροφορίες για την ύπαρξη απνοιών (Salter Laboratories, Lake Forest, IL); χρησιμοποιήθηκε επίσης δεύτερος αισθητήρας, ένας ειδικός αισθητήρας μέτρησης της πίεσης του αέρα, ο οποίος τοποθετείται στα ρουθούνια και καταγράφει τις μεταβολές της ροής του αέρα στη μύτη, παρέχοντας πληροφορίες για την ύπαρξη υποπνοιών (Pro-Tech PTAF Lite, Mukilteo, WA). Επιπλέον η πολυ-υπνογραφική μελέτη περιελάμβανε δύο ελαστικές ζώνες - αισθητήρες, που τοποθετήθηκαν στο θώρακα και την κοιλιά και κατέγραφαν τις αναπνευστικές κινήσεις (model 1312, Sleepmate Technologies, Midlothian, VA) και ένα οξύμετρο (model 8800, Nonin Medical, Inc., Plymouth, MN) το οποίο τοποθετήθηκε στο δάκτυλο του χεριού και το οποίο δείχνει τις διακυμάνσεις του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (O<sub>2</sub> saturation). Η καταγραφή των δεδομένων της πολυ-υπνογραφίας πραγματοποιήθηκε με το σύστημα Grass-Telefactor Gamma Sleep Recording and Analysis Software v. 4.2.

Η διάγνωση του Σ.Α.Υ βασίστηκε στην συχνότητα των αναπνευστικών διαταραχών κατά τη διάρκεια του ύπνου (δηλαδή άπνοιες, υπόπνοιες και μικροαφυπνίσεις λόγω της αναπνευστικής προσπάθειας), καθώς και στην παρουσία σχετικών συμπτωμάτων με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας της Ιατρικής του ύπνου (American Academy of Sleep Medicine-AASM) του 2007 (105).

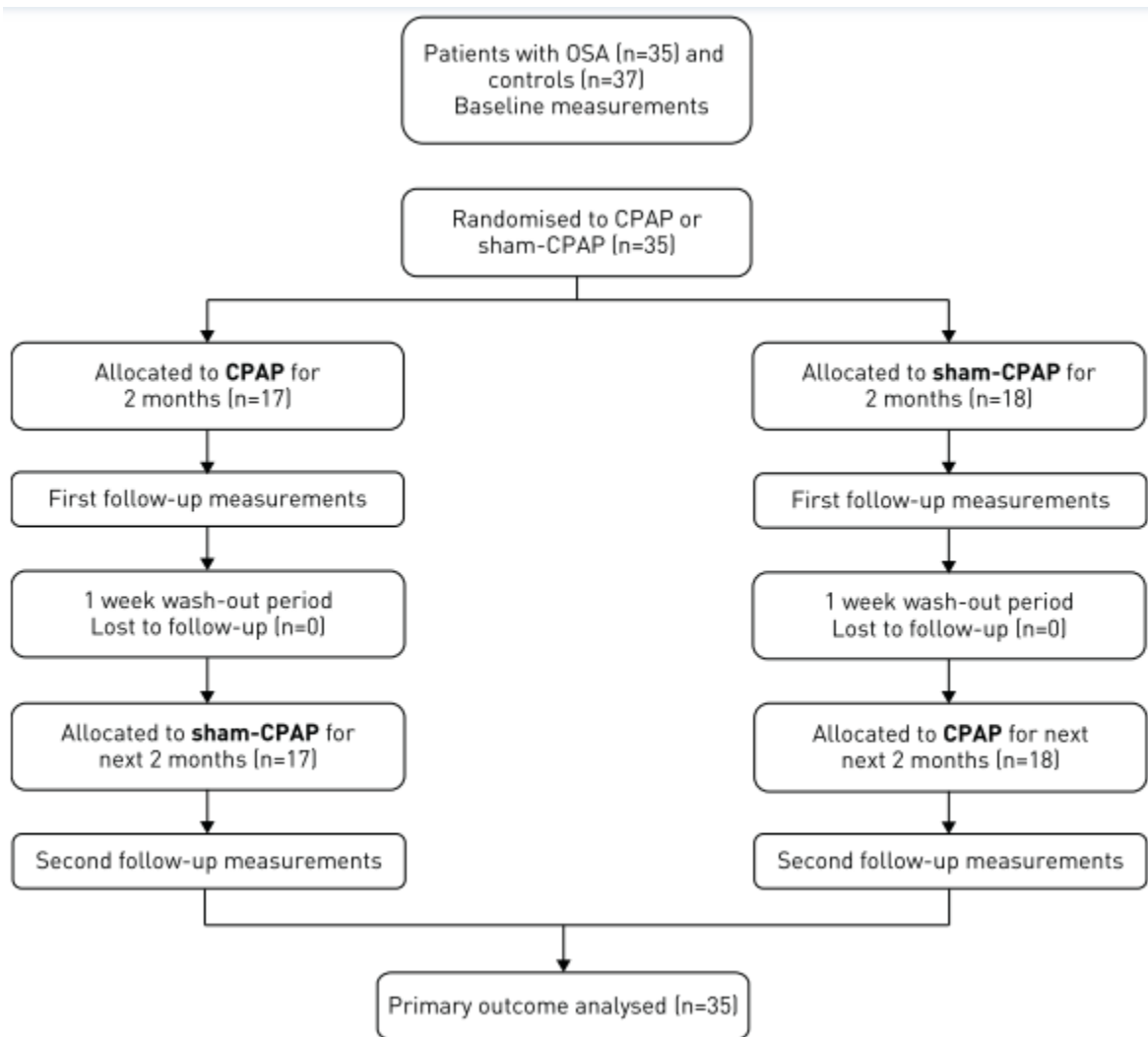
Ως αποφρακτική άπνοια ορίστηκε η ελάττωση της ροής του εισπνεόμενου αέρα κατά 90% τουλάχιστον, συγκριτικά με την προ της άπνοιας ροή, με ταυτόχρονη παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας και διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη από 10 δευτερόλεπτα. Ως υπόπνοια ορίστηκε η ελάττωση της ροής του εισπνεόμενου αέρα κατά 30% τουλάχιστον, συγκριτικά με την προ της υπόπνοιας ροή, με συνοδό πτώση της οξυγόνωσης κατά 4% και διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη από 10 δευτερόλεπτα. Εναλλακτικά, ως υπόπνοια ορίστηκε η ελάττωση της ροής του εισπνεόμενου αέρα κατά 50% τουλάχιστον, συγκριτικά με την προ της υπόπνοιας ροή, με συνοδό πτώση της οξυγόνωσης κατά 3% ή με συνοδό μικροαφύπνιση και διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη από 10 δευτερόλεπτα (105). Ο υπνοαπνοικός δείκτης (Apnea- Hypopnea Index- AHI) υπολογίστηκε με

βάση τον συνολικό αριθμό των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ολικού ύπνου (Total Sleep Time, TST).

Κατά την παραμονή στο εργαστήριο ύπνου, οι συμμετέχοντες μπορούσαν να κινηθούν στο χώρο, να δουν τηλεόραση, να παίζουν επιτραπέζια και ηλεκτρονικά παιχνίδια, να κάνουν μπάνιο κ.ά. Οι συμμετέχοντες είχαν τις ίδιες επιλογές διατροφής και έλαβαν τρία γεύματα την ημέρα: πρωινό στις 07:00 το πρωί, μεσημεριανό στις 12:00 το μεσημέρι και βραδινό στις 18:00 το απόγευμα.

Η μελέτη επίσης περιελάμβανε 2 περιόδους θεραπείας, διάρκειας 2 μηνών η καθεμία, είτε με CPAP με χρήση ρινικής μάσκας Ultra Mirage II (S8 Escape, ResMed, San Diego, CA, USA) είτε με πανομοιότυπη ψευδο-CPAP με χρήση της ίδιας ρινικής μάσκας για τους ασθενείς με Σ.Α.Υ. Μισοί από τους συμμετέχοντες ξεκίνησαν πρώτα με CPAP και συνέχισαν με ψευδο-CPAP και οι υπόλοιποι έλαβαν θεραπεία με την αντίστροφη σειρά, δηλαδή έλαβαν πρώτα ψευδο-CPAP και μετά CPAP (εικόνα 1). Οι ασθενείς δε γνώριζαν ποια θεραπεία λαμβάνουν και μελετήθηκαν με το ίδιο ακριβώς πρωτόκολλο στο τέλος κάθε δίμηνης θεραπείας. Για την αποφυγή μεταφοράς οποιονδήποτε πιθανών επιδράσεων της θεραπείας με CPAP/ψευδο-CPAP στην επόμενη φάση θεραπείας, τηρήθηκε μια εβδομάδα αποχής (wash out) από οποιαδήποτε θεραπεία μεταξύ των δύο φάσεων. Κάθε μελέτη ύπνου διαβάστηκε από ειδικό υπνολόγο που είχε άγνοια για τη φάση της μελέτης και την κλινική κατάσταση (ασθενής ή υγιής-μάρτυρας) των συμμετεχόντων.

Σε όλη τη διάρκεια της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς κράτησαν αμετάβλητο το καθημερινό τους πρόγραμμα, την σύνθεση της διατροφής τους και τα επίπεδα της σωματικής τους δραστηριότητας, τα οποία εκτιμήθηκαν με ειδικό ερωτηματολόγιο (106). Όμως η καταγραφή της διατροφής και της πρόσληψης/κατανάλωσης θερμίδων δεν ήταν δυνατή σε καθημερινή βάση κατά τη διάρκεια των 4 μηνών της μελέτης.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Σχηματική απεικόνιση της ροής της μελέτης. OSA: obstructive sleep apnoea (Σ.Α.Υ); CPAP: μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης.

### 3.3. Ημερήσια Υπνηλία και επίδοση

#### 3.3.1. Κλίμακα Υπνηλίας Epworth Sleepiness Scale

Την πρώτη ημέρα της παραμονής στο εργαστήριο ύπνου, η ημερήσια υπνηλία εκτιμήθηκε με την υποκειμενική (ερωτηματολόγιο) Κλίμακα Υπνηλίας Epworth (ESS) που χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη (107). Το ερωτηματολόγιο αυτό αναπτύχθηκε το 1991 από τον Murray Johns και αξιολογεί την πιθανότητα να αποκοιμηθεί κάποιος σε 8 διαφορετικές υποθετικές

περιπτώσεις. Η πιθανότητα ορίζεται ως καμία (0 βαθμοί), μικρή (1 βαθμός), μέτρια (2 βαθμοί) και μέγιστη (3 βαθμοί). Οι απαντήσεις σε κάθε ερώτηση βαθμολογούνται και οι βαθμοί αθροίζονται για να βγει μια τελική βαθμολογία με ελάχιστο το 0 και μέγιστο το 24. Τελική βαθμολογία ίση ή μεγαλύτερη από 10 βαθμούς θεωρείται ως ενδεικτική παθολογικής υπνηλίας.

### **3.3.2 Τεστ Πολλαπλών Δοκιμασιών Λανθάνοντος Χρόνου Επέλευσης του Ύπνου (Multiple Sleep Latency Test) και Δοκιμασίες Ψυχοκινητικής Εγρήγορσης (Psychomotor Vigilance Test)**

Κατά τη διάρκεια της τέταρτης ημέρας η “αντικειμενική” ημερήσια υπνηλία και η εγρήγορση αξιολογήθηκαν με το τεστ πολλαπλών δοκιμασιών λανθάνοντος χρόνου επέλευσης του ύπνου- Multiple Sleep Latency Test (MSLT) και τις Δοκιμασίες Ψυχοκινητικής Εγρήγορσης- Psychomotor Vigilance Test (PVT) (108).

Το *MSLT* αξιολογεί την τάση του ασθενή να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στην παρούσα μελέτη, επιτρέψαμε 5 “ευκαιρίες ύπνου” στις 0900, 1200, 1500, 1700, και στις 1900 προκειμένου να εξετάσουμε την υπνηλία και το διάστημα πριν το νυχτερινό ύπνο. Η κάθε δοκιμασία διαρκεί 20 λεπτά, κατά την οποία ο εξεταζόμενος ξαπλώνει στο κρεβάτι σε ήσυχο και σκοτεινό δωμάτιο και καλείται να προσπαθήσει να κοιμηθεί, ενώ πραγματοποιείται ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή και ηλεκτροφθαλμογράφημα. Πλήρης πολυ-υπνογραφική καταγραφή πραγματοποιήθηκε το βράδυ πριν το *MSLT*. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήσαμε για να ορίσουμε την επέλευση του ύπνου ήταν διαφορετικά από αυτά που χρησιμοποιούμε σήμερα στην κλινική πράξη. Έτσι η επέλευση του ύπνου στην παρούσα μελέτη ορίστηκε από την παρουσία οποιουδήποτε σταδίου ύπνου διάρκειας μεγαλύτερης του ενός λεπτού κατά την πολυ-υπνογραφική καταγραφή. Εάν το στάδιο αυτό ήταν στάδιο 1, έπρεπε να ακολουθείται χωρίς ενδιάμεση αφύπνιση από ένα λεπτό ύπνου σταδίου 2, ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS), ή ύπνου REM. Αυτό έγινε γιατί ορισμένες φορές η αναγνώριση του σταδίου 1 είναι προβληματική και

μπορεί να οδηγήσει στην αφύπνιση του εξεταζόμενο χωρίς την παρουσία ύπνου. Τέλος, επιτρέψαμε στον κάθε εξεταζόμενο που αποκοιμήθηκε να κοιμηθεί για ένα ακόμα λεπτό προκειμένου να επιβεβαιώσουμε όντως την επέλευση του ύπνου και κατόπιν τον αφυπνίσαμε. (Richardson GS 1978).

Οι Δοκιμασίες Ψυχοκινητικής Εγρήγορσης (Psychomotor Vigilance Test-PVT) πραγματοποιήθηκαν την 4η ημέρα κατά την αρχική φάση καθώς επίσης και την 4η ημέρα μετά το πέρας της θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP. Το τεστ έχει διάρκεια 10 λεπτά και έλαβε χώρα ανά δίωρο από τις 0800 ως τις 2200 (109).

Το τεστ αξιολογεί την προσοχή σε κατάσταση εγρήγορσης καταγράφοντας το χρόνο αντίδρασης (response time- RT) σε σειρά οπτικών ερεθισμάτων που παρουσιάζονται με τυχαίως κυμαινόμενα χρονικά διαστήματα (inter-stimulus intervals-ISI). Οι μεταβλητές του τεστ που αξιολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν: 1) ο αριθμός των λαθών παράληψης, δηλαδή οι φορές που ο εξεταζόμενος αποτυγχάνει να αντιδράσει στο οπτικό ερέθισμα ή αντιδρά αργοπορημένα και 2) ο διάμεσος χρόνος αντίδρασης στην κάθε δοκιμασία. Η απώλεια/στέρηση ύπνου προκαλεί σημαντική αύξηση στον αριθμό των λαθών καθώς και στο διάμεσο χρόνο αντίδρασης και έτσι το τεστ έχει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των μεταβολών της προσοχής λόγω απώλειας/στέρησης ύπνου (109).

### **3.4. 24ωρη αιμοληψία**

#### **3.4.1 Μέτρηση φλεγμονωδών παραγόντων και ορμονών**

Για τη μέτρηση των φλεγμονωδών παραγόντων και των ορμονών, η λήψη του αίματος έγινε μέσω φλεβοκαθετήρα καθόλη τη διάρκεια της παραμονής στο εργαστήριο και το αίμα συλλέχθηκε σε κύλινδρο με EDTA και εντός 3 ωρών φυγοκεντρήθηκε. Στην συνέχεια το πλάσμα που λάβαμε με αυτό τον τρόπο καταψύχθηκε στους  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  μέχρι την ανάλυση. Τα επίπεδα



λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος μετρήθηκαν με ειδικές ανοσοτεχνικές (RIA kits, Linc Research, St. Charles, MO). Τα επίπεδα της κορτιζόλης μετρήθηκαν επίσης με ειδικές ανοσοτεχνικές (Siemens, Tarrytown, NY, USA) (92). Η ανάλυση κάθε δείγματος πραγματοποιήθηκε δυο φορές.

Κατά τη διάρκεια του 24-ώρου η αιμοληψία για τη μέτρηση της κορτιζόλης, της IL-6 και του TNFR-1 έγινε κάθε 60 λεπτά, της λεπτίνης και της αντιπονεκτίνης κάθε 120 λεπτά, της CRP το πρωί και το βράδυ, ενώ η γλυκόζη και η ινσουλίνη μετρήθηκαν με τη λήψη μονήρους δείγματος αίματος το πρωί μετά την πρώτη πολυ-υπνογραφική καταγραφή. Το ίδιο πρωτόκολλο ακολουθήθηκε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP.

Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλαπλές αιμοληψίες έλαβαν μέρος για τις ορμόνες και τους περισσότερους δείκτες φλεγμονής εφόσον αυτοί ακολουθούν κίρκαδιανό ρυθμό έκκρισης.

Έτσι, ο κίρκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης, παρουσιάζει πρωινό μέγιστο περίπου στις 0800-0900 και νυχτερινό ελάχιστο περίπου τα μεσάνυχτα. Κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα επίπεδα της κορτιζόλης μειώνονται, μέχρι το νυχτερινό ελάχιστο που λαμβάνει χώρα περίπου τα μεσάνυχτα. Στην συνέχεια αρχίζουν να αυξάνουν σταδιακά μέχρι το επόμενο πρωινό μέγιστο (110).

Η IL-6 εμφανίζει επίσης κίρκαδιανό ρυθμό έκκρισης. Πιο συγκεκριμένα, σε μια από τις παλαιότερες μελέτες του εργαστηρίου μας (62), βρήκαμε ότι η IL-6 ακολουθεί διφασικό ρυθμό έκκρισης με δύο ελάχιστα στις 0800 και στις 2100 και δύο μέγιστα στις 1900 και στις 0500, ευρήματα που επιβεβαιώθηκαν και από δύο πιο πρόσφατες μελέτες (63, 64).

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι και η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη ακολουθούν επίσης κίρκαδιανούς ρυθμούς έκκρισης. Έτσι, αναφορικά με τη λεπτίνη ο κίρκαδιανός ρυθμός της είναι συνημιτονοειδής και παρουσιάζει αντίθετη μορφολογία με το ρυθμό της κορτιζόλης, με μέγιστο που παρατηρείται τα μεσάνυχτα (0000 ώρα). Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ η παχυσαρκία αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης, εντούτοις η μορφή του κίρκαδιανού ρυθμού δεν επηρεάζεται από την

παχυσαρκία (111). Η αντιπυρετική παρουσιάζει ένα πρωινό μέγιστο αργά το πρωί, τα επίπεδά της μειώνονται ελάχιστα το απόγευμα και έπειτα διατηρούνται σχεδόν σταθερά με ελάχιστη διακύμανση μέχρι το βράδυ, οπότε αρχίζουν και μειώνονται μέχρι ένα πρωινό ελάχιστο (112).

Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντοχής, υπολογίσαμε και χρησιμοποιήσαμε στις αναλύσεις μας το δείκτη Homeostatic Model Assessment (HOMA), με βάση τη μαθηματική εξίσωση (γλυκόζη πλάσματος νηστείας x ινσουλίνη πλάσματος νηστείας)/405. Σαν cut-off θεωρήθηκε το διεθνώς αποδεκτό.

### **3.4.2. Μέτρηση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων**

Για τη μέτρηση της χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αίματος πραγματοποιήθηκε αιμοληψία το πρωί μετά την πρώτη νύχτα παραμονής στο εργαστήριο ύπνου μετά από νηστεία 12 ωρών. Το ίδιο πρωτόκολλο ακολουθήθηκε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP. Ως υπερτριγλυκεριδαιμία ορίστηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων αίματος μεγαλύτερα από 150 mg/dL ή το ιστορικό παρούσας λήψης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

### **3.5. Μέτρηση ενδοκοιλιακού, ενδοηπατικού και εξωκοιλιακού λιπώδους ιστού με Αξονική Τομογραφία κοιλίας**

Στόχος αυτής ήταν η μέτρηση του ενδοκοιλιακού και εξωκοιλιακού λιπώδους ιστού καθώς και η μέτρηση του ενδοηπατικού λιπώδους ιστού. Για το σκοπό αυτό, οριζόντιες τομές 3-mm ελήφθησαν στο μέσο των σωμάτων των O1, O2, O3, O4 και O5 οσφυϊκών σπονδύλων. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας MDCT τομογράφος 16-τομών (Siemens Medical solutions, Malvern, PA, USA), με χαρακτηριστικά 120 kV και 200 mA, πάχος τομών 3-8 mm, αριθμός εικονοστοιχείων τομής 512 x 512 και μέγεθος εικονοστοιχείου 0.585–0.859 mm. Δε χρησιμοποιήθηκε σκιαγραφικό.

Για τη μελέτη του λιπώδους ιστού χρησιμοποιήθηκε ένα εύρος (CT) από -120 έως -40 μονάδες Hounsfield (HUs). Όσο μικρότερες οι μονάδες HUs, τόσο μικρότερη η πυκνότητα του ιστού και επομένως τόσο μεγαλύτερη η περιεκτικότητα σε λίπος (113).

Η συνολική επιφάνεια διατομής του ενδοκοιλιακού, εξωκοιλιακού και ολικού λιπώδους ιστού υπολογίστηκε σε κάθε επίπεδο χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Adobe Photoshop Elements 5 (Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA). Το Adobe Photoshop επιτρέπει την επιλογή του λίπους από το χειριστή του προγράμματος με το εργαλείο επιλογής “μαγικό ραβδί” με το οποίο ο χειριστής μπορεί να κάνει το σχεδιάγραμμα της περιοχής ενδιαφέροντος, αυτής δηλαδή που δίνει την ίδια ένταση σήματος. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι επιτρέπει στο χειριστή να κάνει διορθώσεις όταν χρειάζεται, για παράδειγμα όταν οι κοιλιακοί μύες είναι ιδιαίτερα λεπτοί, σε αντίθεση με άλλα αυτόματα υπολογιστικά προγράμματα.

Ως εξωκοιλιακός υποδόριος λιπώδης ιστός (subcutaneous adipose tissue-SAT) ορίστηκε το λίπος ανάμεσα στην επιδερμίδα και το εξωτερικό όριο του μυϊκού ιστού της πλάτης και του κοιλιακού μυϊκού τοιχώματος, ενώ ως ενδοκοιλιακό λίπος (visceral adipose tissue-VAT) ορίστηκε το λίπος που περιέχεται στην κοιλότητα που ορίζεται από τη ράχη και το κοιλιακό μυϊκό τοίχωμα.

Όσον αφορά στο ενδοηπατικό λίπος, χρησιμοποιήθηκαν τομές στο O1 μεσο-οσφυϊκό επίπεδο.

Η εκτίμηση του λιπώδους ιστού πραγματοποιήθηκε από ένα ερευνητή που είχε άγνοια για το αν ο συμμετέχων ήταν ασθενής ή μάρτυρας καθώς και ως προς τη φάση της θεραπείας.

### **3.6. Αξιολόγηση άγχους και κατάθλιψης**

Τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς Beck Anxiety Inventory (BAI) και Beck Depression Inventory (BDI)-II, αντίστοιχα.

Το BAI διαμορφώθηκε από τον Aaron T. Beck και αξιολογεί την σοβαρότητα του συναισθηματικού στρες με 21 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής. Οι ερωτήσεις αξιολογούν το πόσο τους ενοχλούσαν τα συμπτώματα την εβδομάδα πριν την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου (114). Οι πιθανές απαντήσεις είναι τέσσερις: Καθόλου = 0; Ήπια (Με ελάχιστα) = 1; Μέτρια (Ήταν δυσάρεστο, αλλά μπορούσα να το ανεχτώ) = 2; Πολύ (Ήταν πολύ δυσάρεστο, ήταν σχεδόν αδύνατο να το ανεχτώ) = 3. Οι απαντήσεις σε κάθε ερώτηση βαθμολογούνται και οι βαθμοί αθροίζονται για να βγει μια τελική βαθμολογία με ελάχιστο το 0 και μέγιστο το 63. Βαθμολογία 0 - 7 ορίζεται ως "Ελάχιστο" άγχος; 8 - 15 ως "Ήπιο" άγχος; 16 - 25 ως "Μέτριο" άγχος, και 26 - 63 ως "Σοβαρό".

Το BDI κατασκευάστηκε επίσης από τον Aaron T. Beck και αξιολογεί την σοβαρότητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας με 21 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε τη διασκευασμένη το 1996 μορφή του BDI (BDI-II) (115). Το ερωτηματολόγιο αυτό ανταποκρίνεται στα διαγνωστικά κριτήρια του Diagnostic and Statistical Manual for Mental Health Disorders, 4th Edition (DSM-IV) για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι ερωτήσεις αξιολογούν το πόσο τους ενοχλούσαν τα συμπτώματα την εβδομάδα πριν την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου (115). Οι πιθανές απαντήσεις είναι τέσσερις: Καθόλου = 0; Ήπια (Με ελάχιστα) = 1; Μέτρια (Ήταν δυσάρεστο, αλλά μπορούσα να το ανεχτώ) = 2; Πολύ (Ήταν πολύ δυσάρεστο, ήταν σχεδόν αδύνατο να το ανεχτώ) = 3. Οι απαντήσεις σε κάθε ερώτηση βαθμολογούνται και οι βαθμοί αθροίζονται για να βγει μια τελική βαθμολογία με ελάχιστο το 0 και μέγιστο το 63.

### **3.7. Φάση θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP**

Οι ασθενείς με Σ.Α.Υ έλαβαν θεραπεία με CPAP ή ψευδο-CPAP με εντελώς τυχαία σειρά. Η θεραπευτική πίεση της CPAP ορίστηκε για τον κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια της πλήρους πολυ-υπνογραφικής καταγραφής και ήταν πίεση που χρειάστηκε για να θεραπεύσει όλα τα

αποφρακτικά αναπνευστικά γεγονότα, το ροχαλητό, τις μικρο-αφυπνίσεις και τον αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης που συνδέονταν με αποφρακτικά γεγονότα κατά τη διάρκεια και του σταδίου ύπνου REM κατά την ύπτια θέση. Κατά τη φάση της θεραπείας με ψευδο-CPAP, χορηγήθηκε παρόμοια μηχανή CPAP στους ασθενείς όμως η συνεχής πίεση ορίστηκε στο 1 cmH<sub>2</sub>O και χρησιμοποιήθηκε παρόμοια μάσκα με μικρές τροποποιήσεις. Οι τροποποιήσεις περιελάμβαναν περιορισμό της ροής του εισπνεόμενου αέρα και αυξημένο αριθμό θυρίδων εκπνοής.

Ως χρήση της CPAP/ψευδο-CPAP ορίστηκε καθημερινά ως ο χρόνος που ο ασθενής εισέπνεε μέσα από τη μάσκα. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια θεραπείας με CPAP/ψευδο-CPAP, συνεργάτης μας επισκεπτόταν συστηματικά τους συμμετέχοντες προκειμένου να ενισχύσει την καθημερινή χρήση της συσκευής, να επιλύσει τυχόν προβλήματα σχετικά με τη χρήση της, να απαντήσει σε ερωτήσεις, να καταγράψει τις ώρες χρήσης. Οι ασθενείς, οι ερευνητές και οι τεχνικοί είχαν άγνοια ως προς τη θεραπευτική φάση.

## **4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

### **4.1. Πρώτο μέρος της μελέτης- Σύγκριση ασθενών με υγιείς-μάρτυρες**

Για την σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των δεδομένων της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής ανάμεσα στους υγιείς-μάρτυρες και στους απνοϊκούς ασθενείς, χρησιμοποιήθηκε το t-test και τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. Για τις μεταβλητές της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές από τη δεύτερη και τρίτη νύχτα καταγραφής (η πρώτη νύχτα θεωρήθηκε ως νύχτα προσαρμογής και η τέταρτη δεν συμπεριλήφθηκε λόγω της πιθανής διαταραχής του ύπνου των συμμετεχόντων από την 24-ωρη αιμοληψία).

Το Kolmogorov–Smirnov τεστ χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει την κανονικότητα της κατανομής των τιμών κάθε μεταβλητής. Οι μεταβλητές των οποίων οι τιμές είχαν ασύμμετρα

κατανομή (για παράδειγμα ΑΗΙ, βαθμολογίες στα ερωτηματολόγια BDI-II και BAI) μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά και η στατιστική ανάλυση έγινε στις μετασχηματισμένες τιμές τους.

Εφόσον η ινσουλινοαντοχή και η χρόνια φλεγμονή συνδέονται πιο ισχυρά με το σπλαχνικό από το υποδόριο λίπος και εφόσον βρέθηκε σημαντική αλληλεπίδραση του φύλου με τα λιπώδη διαμερίσματα, οι δείκτες της ινσουλινοαντοχής, της χρόνιας φλεγμονής και η κατανομή των λιπωδών διαμερισμάτων μελετήθηκαν ξεχωριστά ανά φύλο. Για την στατιστική ανάλυση της φλεγμονής και της ινσουλινοαντοχής, χρησιμοποιήθηκαν γραμμικά μικτά μοντέλα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, ελέγχοντας στατιστικά ως προς τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και το κάπνισμα στους άνδρες, και στις γυναίκες ως προς το Δ.Μ.Σ, την ηλικία, την υπέρταση, τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και το κάπνισμα. Επιπλέον, επειδή τα επίπεδα της IL-6 επηρεάζονται από τη διαδικασία της συνεχούς αιμοληψίας, δηλαδή είναι υψηλότερα προς το τέλος του 24-ωρου, ακολουθήσαμε μια διαδικασία ανάλυσης για την εξάλειψη αυτής της τάσης. Για την ινσουλινοαντοχή χρησιμοποιήσαμε το δείκτη Homeostatic Model Assessment (HOMA), με βάση τη μαθηματική εξίσωση (γλυκόζη πλάσματος νηστείας×ινσουλίνη πλάσματος νηστείας)/405. Επιπλέον, προκειμένου να αντιμετωπίσουμε το θέμα της στατιστικά σημαντικής διαφοράς του Δ.Μ.Σ. μεταξύ γυναικών με Σ.Α.Υ και υγιών, δημιουργήσαμε δύο υπο-ομάδες εξομοιωμένες ως προς το Δ.Μ.Σ. Εφόσον η πλειοψηφία των γυναικών με άπνοια ήταν παχύσαρκες, για αυτή την υπο-ομάδα επιλέξαμε συμμετέχουσες με Δ.Μ.Σ≥28 kg/m<sup>2</sup>. Έτσι δημιουργήσαμε δύο υπο-ομάδες, την υπο-ομάδα των ασθενών με 18 συμμετέχουσες και την υπο-ομάδα των υγιών με 13 συμμετέχουσες (συνολικά 31 άτομα). Οι στατιστικές αναλύσεις ως προς τους δείκτες φλεγμονής και ινσουλινοαντοχής επαναλήφθηκαν στην υπο-ομάδα των γυναικών εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ.

Σχετικά με την υποκειμενική υπνηλία και την εγρήγορση, στους άνδρες τα δεδομένα της υποκειμενικής υπνηλίας (Epworth Sleepiness Scale), συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας t-test και

στις γυναίκες χρησιμοποιώντας ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) διορθώνοντας στατιστικά ως προς το Δ.Μ.Σ και την ηλικία. Επίσης, στους άνδρες τα δεδομένα της αντικειμενικής υπνηλίας (MSLT) και της ψυχοκινητικής εγρήγορσης (PVT) συγκρίθηκαν διορθώνοντας στατιστικά για τη μέση διάρκεια ύπνου (μέση τιμή διάρκειας ύπνου από νύχτες 2 και 3) και στις γυναίκες διορθώνοντας στατιστικά για το Δ.Μ.Σ και τη μέση διάρκεια ύπνου ταυτόχρονα.

Για την στατιστική ανάλυση σχετικά με τα λιπώδη διαμερίσματα, επειδή οι γυναίκες με άπνοια είχαν υψηλότερο Δ.Μ.Σ σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συγκριτικά με τις υγιείς-μάρτυρες ( $p < 0.05$ ), διορθώσαμε στατιστικά για τη διαφορά αυτή μέσω ανάλυσης συνδιακύμανσης. Επίσης, οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν στην υπο-ομάδα των γυναικών εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ. Για να συγκρίνουμε τις δύο υπο-ομάδες χρησιμοποιήσαμε ανάλυση συνδιακύμανσης διορθώνοντας στατιστικά για την ηλικία, καθώς και για την ηλικία και το Δ.Μ.Σ ταυτόχρονα. Επιπλέον, δημιουργήσαμε μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης ξεχωριστά σε γυναίκες και άνδρες, προκειμένου να διερευνήσουμε την σχέση ανάμεσα στην υπνική άπνοια (εκφραζόμενη από τη μεταβλητή AHI), τη γενικευμένη παχυσαρκία (εκφραζόμενη από τη μεταβλητή Δ.Μ.Σ), και τα λιπώδη διαμερίσματα (μεταβλητές σπλαχνικό-ενδοκοιλιακό/υποδόριο). Τα μοντέλα αυτά ήταν ανεξάρτητα για κάθε μεταβλητή που μας ενδιέφερε, δηλαδή το Δ.Μ.Σ, το ολικό υποδόριο λίπος (SAT), το ολικό ενδοκοιλιακό λίπος (VAT) και το ολικό λίπος (VAT+SAT), ελέγχοντας στατιστικά μόνο για την ηλικία.

Προκειμένου η σχέση ανάμεσα στην άπνοια και την καθेमία από τις ανωτέρω μεταβλητές της παχυσαρκίας να είναι συγκρίσιμη μεταξύ γυναικών και ανδρών, η αύξηση κατά μία μονάδα της τιμής του AHI συσχετίστηκε με αύξηση των μεταβλητών της παχυσαρκίας κατά μία τυπική απόκλιση. Παρόλο που οι γυναίκες με άπνοια διέφεραν από τις υγιείς μάρτυρες ως προς το Δ.Μ.Σ, δεν ελέγξαμε στατιστικά στα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης ως προς το Δ.Μ.Σ λόγω της ισχυρής στατιστικής συσχέτισης της μεταβλητής αυτής με τις μεταβλητές των λιπωδών

διαμερισμάτων, ειδικά το υποδόριο και το ολικό λίπος. Τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης επαναλήφθηκαν στην υπο-ομάδα των γυναικών εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ.

Καθώς δε βρέθηκε σημαντική αλληλεπίδραση του φύλου με τα επίπεδα κορτιζόλης, στην αρχική φάση, οι τιμές της κορτιζόλης μελετήθηκαν για τα δύο φύλα μαζί. Οι τιμές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας γραμμικά μικτά μοντέλα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, έχοντας την ομάδα (ασθενείς-υγιείς), το φύλο, το χρόνο και τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις ως σταθερές επιδράσεις και το Δ.Μ.Σ, την ηλικία, το στρες, τα καταθλιπτικά συμπτώματα και το κάπνισμα ως τυχαίες επιδράσεις, με τη μέθοδο AR(1).

#### **4.2. Δεύτερο μέρος της μελέτης-επίδραση της θεραπείας**

Για την σύγκριση ανάμεσα στις 3 φάσεις (αρχική, μετά τη θεραπεία με CPAP, μετά τη θεραπεία με ψευδο-CPAP) χρησιμοποιήθηκαν μικτά γραμμικά μοντέλα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με τη μέθοδο AR(1).

Για τους παράγοντες φλεγμονής, χρησιμοποιήθηκαν μικτά γραμμικά μοντέλα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με τη μέθοδο AR(1), όπου η φάση της θεραπείας (αρχική, CPAP, ψευδο-CPAP), το φύλο και ο χρόνος καθώς και οι αλληλεπιδράσεις τους συμπεριλήφθηκαν ως σταθερές μεταβλητές. Στατιστικός έλεγχος της σειράς της θεραπείας (πρώτα ψευδο-CPAP ή πρώτα CPAP) έγινε με τη χρήση 2x2 ANOVA.

Για τα λιπώδη διαμερίσματα, χρησιμοποιήσαμε ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η ηλικία, ο Δ.Μ.Σ και το ύψος είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση και οι τιμές των υπόλοιπων μεταβλητών ως μέση τιμή±τυπικό σφάλμα. Επίσης δημιουργήσαμε δύο νέες μεταβλητές, το ολικό ενδοκοιλιακό/σπλαχνικό λίπος (VAT) και το ολικό εξωκοιλιακό/υποδόριο λίπος (SAT) ύστερα από πρόσθεση της επιφάνειας των λιπωδών διαμερισμάτων σε κάθε οσφυϊκό επίπεδο. Επίσης δημιουργήσαμε τη μεταβλητή “Ολικό Λίπος”



μετά από πρόσθεση του ολικού ενδοκοιλιακού/σπλαχνικού λίπους και του ολικού εξωκοιλιακού/υποδόριου λίπος.

Για την κορτιζόλη η φάση της θεραπείας (αρχική, CPAP, ψευδο-CPAP), το φύλο και ο χρόνος καθώς και οι αλληλεπιδράσεις τους ήταν οι σταθερές επιδράσεις στα γραμμικά μοντέλα. Η δομή συνδιακύμανσης που επιλέχθηκε ήταν πάλι η AR(1). Ο Δ.Μ.Σ, το συναισθηματικό στρες, τα καταθλιπτικά συμπτώματα, η σειρά της θεραπείας (πρώτα ψευδο-CPAP ή πρώτα CPAP) καθώς και η σοβαρότητα της άπνοιας (χρησιμοποιώντας ως όριο τον υπνοαπνοικό δείκτη AHI=30 γεγονότα/ώρα) συμπεριλήφθηκαν επίσης σαν σταθερές επιδράσεις στα μοντέλα. Η στατιστική ανάλυση έγινε για τα 24-ωρα, τα ημερήσια (08:00–22:00) και τα νυχτερινά (23:00–07:00) επίπεδα της κορτιζόλης.

Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν η τιμή  $p$  ήταν μικρότερη από το 0.05. Το πρόγραμμα SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) χρησιμοποιήθηκε για τις στατιστικές αναλύσεις, ενώ το πρόγραμμα SAS 9.3 (SAS, Cary, NC, USA) χρησιμοποιήθηκε για τα μικτά γραμμικά μοντέλα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

## **5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **5.1. Πρώτο μέρος της μελέτης. Σύγκριση ασθενών με υγιείς-μάρτυρες**

#### **5.1.1. Το μεταβολικό σύνδρομο, η χρόνια φλεγμονή, η ινσουλινοαντοχή και τα λιπώδη διαμερίσματα**

##### **5.1.1.1. Δημογραφικά και ύπνος**

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα της πολυ-υπνογραφίας των συμμετεχόντων με ολοκληρωμένο προφίλ δεικτών ινσουλινοαντοχής και φλεγμονής παρουσιάζονται στους πίνακες 1 και 2. Οι άνδρες με Σ.Α.Υ ήταν εξομοιωμένοι με τους υγιείς-

μάρτυρες ως προς όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, όμως έτειναν να έχουν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης και να χρησιμοποιούν υπολιπιδαιμικά φάρμακα πιο συχνά αλλά οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (πίνακας 1). Επίσης, όπως ήταν αναμενόμενο, οι άνδρες με Σ.Α.Υ είχαν χειρότερο ύπνο από τους υγιείς και μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικών διαταραχών (πίνακας 1). Πιο συγκεκριμένα, είχαν αυξημένη εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου (WASO), λιγότερο συνολικό χρόνο ύπνου, μεγαλύτερο ποσοστό ύπνου σταδίου 1, ενώ είχαν λιγότερο ποσοστό ύπνου σταδίου 2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα και ημερήσια υπνηλία στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.

	Υγιείς	Ασθενείς	p
<b>Συμμετέχοντες (n)</b>	18	20	
<b>Ηλικία (χρόνια)</b>	52.39±6.23	53.87±6.76	0.49
<b>Δ.Μ.Σ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.60±2.65	27.09±2.60	0.57
<b>Περίμετρος Μέσης (cm)</b>	96.40±7.47	99.50±6.71	0.18
<b>Αρτηριακή Πίεση</b>			
Συστολική	126.06±13.82	127.60±16.21	0.76
Διαστολική	76.06±7.04	78.95±8.19	0.26
<b>Υπέρταση (%)</b>	22.2	25.0	0.84
<b>AHI</b>	3.03±1.98	42.42±22.51	<0.01
<b>Ελάχιστη SaO<sub>2</sub></b>	89.00±5.03	80.80±8.08	<0.01
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)</b>	15.94±12.46	11.58±7.60	0.21
<b>WASO (min)</b>	66.75±29.94	110.00±49.59	<0.01
<b>TST (min)</b>	397.65±34.21	356.27±49.82	<0.01
<b>TST (%)</b>	82.56±7.16	74.16±10.61	<0.01
<b>N1 (%)</b>	14.11±3.56	21.98±9.11	<0.01
<b>N2 (%)</b>	64.71±9.61	55.47±13.53	0.02
<b>SWS (%)</b>	6.14±7.11	7.25±7.52	0.64
<b>REM (%)</b>	15.05±4.91	15.30±7.17	0.90

<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	124.95±69.71	139.57±68.66	0.51
<b>Κάπνισμα (%)</b>	22.2	5.0	0.12
<b>Υπολιπιδαιμικά Φάρμακα</b>	11.1	30.0	0.15

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή ± SD, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική υπόδειξη. Δ.Μ.Σ: Δείκτης Μάζας Σώματος; ΑΗΙ: υπνοαπνοϊκός δείκτης; SaO<sub>2</sub>: μέση αρτηριακή οξυγόνωση; WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement; ESS: Epworth Sleepiness Scale. Ως υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση ≥140 mmHg ή/και η διαστολική αρτηριακή πίεση ≥90 mmHg.

Οι γυναίκες με Σ.Α.Υ ήταν βαρύτερες από τις υγιείς-μάρτυρες, έτειναν να είναι πιο ηλικιωμένες, είχαν υψηλότερη συστολική πίεση και έκαναν χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων πιο συχνά (πίνακας 2). Είχαν επίσης χειρότερο ύπνο από τις υγιείς και όπως ήταν αναμενόμενο μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικών διαταραχών (πίνακας 2). Έτσι, οι γυναίκες με άπνοια είχαν αυξημένη εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου (WASO), λιγότερο συνολικό χρόνο ύπνου και τέλος λιγότερο ποσοστό ύπνου σταδίου 2 (πίνακας 2).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα και ημερήσια υπνηλία στις γυναίκες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις υγιείς.

	<b>Υγιείς</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>p</b>
<b>Συμμετέχουσες (n)</b>	21	18	
<b>Ηλικία (χρόνια)</b>	54.93±6.07	57.83±5.89	0.14
<b>Δ.Μ.Σ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.95±4.12	30.54±3.19	0.04
<b>Περίμετρος Μέσης (cm)</b>	90.45±12.18	100.50±8.28	
<b>Αρτηριακή Πίεση</b>			
Συστολική	120.05±12.34	131.22±15.33	0.02
Διαστολική	73.52±7.06	73.17±13.31	0.91
<b>Υπέρταση (%)</b>	23.8	44.4	0.15
<b>ΑΗΙ</b>	1.63±1.52	32.14±18.47	<0.01
<b>Ελάχιστη SaO<sub>2</sub></b>	91.19±3.77	83.11±3.80	<0.01
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)</b>	15.54±8.13	20.74±11.27	0.10

<b>WASO (min)</b>	59.98±38.56	87.63±52.21	0.06
<b>TST (min)</b>	405.93±40.49	372.81±53.91	0.03
<b>TST (%)</b>	84.32±8.59	77.48±11.18	0.03
<b>N1 (%)</b>	12.07±6.33	14.29±5.39	0.25
<b>N2 (%)</b>	59.59±7.39	54.20±10.49	0.07
<b>SWS (%)</b>	15.73±9.73	18.69±9.56	0.35
<b>REM (%)</b>	12.59±6.31	12.80±6.59	0.92
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	134.29±81.14	141.73±69.98	0.76
<b>Κάπνισμα (%)</b>	9.5	0.0	0.28
<b>Υπολιπιδαιμικά Φάρμακα</b>	0.0	22.2	0.04

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή ± SD, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική υπόδειξη. Δ.Μ.Σ: Δείκτης Μάζας Σώματος; AHI: υπνοαπνοικός δείκτης; SaO<sub>2</sub>: μέση αρτηριακή οξυγόνωση; WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement; ESS: Epworth Sleepiness Scale. Τα δεδομένα της κλίμακας εκφράζονται ως μέση τιμή ± SE. Ως υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση ≥140 mmHg ή/και η διαστολική αρτηριακή πίεση ≥90 mmHg.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα της πολυ-υπνογραφίας των συμμετεχόντων με ολοκληρωμένες μετρήσεις της ποσότητας των λιπιδίων διαμερισμάτων περιλαμβάνονται στους πίνακες 3 και 4. Οι άνδρες με Σ.Α.Υ ήταν εξομοιωμένοι με τους υγιείς-μάρτυρες ως προς όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, όμως έτειναν να έχουν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης. Επίσης, οι άνδρες με Σ.Α.Υ είχαν χειρότερο ύπνο από τους υγιείς-μάρτυρες και μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικών διαταραχών (πίνακας 3). Πιο συγκεκριμένα, είχαν αυξημένη εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου (WASO) και μεγαλύτερο ποσοστό ύπνου σταδίου 1, ενώ είχαν λιγότερο ποσοστό ύπνου σταδίου 2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.

	<b>Υγιείς</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>p</b>
<b>Συμμετέχοντες (n)</b>	19	22	
<b>Ηλικία (χρόνια)</b>	52.38±6.23	54.25±6.56	0.36

Δ.Μ.Σ (kg/m <sup>2</sup> )	26.60±2.65	27.22±2.54	0.47
Περίμετρος Λαιμού (cm)	38.63±0.57	39.51±0.44	0.22
Ύψος (cm)	176.79±8.30	177.04±6.34	0.91
Περίμετρος Μέσης (cm)	96.39±1.67	100.00±1.48	0.11
AHI	3.03±0.44	42.12±4.87	<0.01
Ελάχιστη SaO <sub>2</sub>	89.00±1.12	81.18±1.81	<0.01
Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)	17.28±2.83	14.24±1.58	0.36
WASO (min)	66.75±8.23	112.97±10.28	<0.01
TST (%)	82.56±1.82	73.59±2.19	<0.01
N1 (%)	14.11±0.81	22.42±1.88	<0.01
N2 (%)	64.71±2.16	56.28±2.82	0.03
SWS (%)	6.14±1.62	6.83±1.56	0.77
REM (%)	15.05±1.10	14.47±1.61	0.78
Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)	105.12±13.26	109.28±14.63	0.84

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή ± SE, εκτός από την ηλικία, το ύψος και το Δ.Μ.Σ. Δ.Μ.Σ: Δείκτης Μάζας Σώματος; AHI: υπνοαπνοικός δείκτης; SaO<sub>2</sub>: μέση αρτηριακή οξυγόνωση; WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement

Οι γυναίκες με Σ.Α.Υ δεν διέφεραν από τις υγιείς-μάρτυρες ως προς την περίμετρο μέσης μετά από στατιστική διόρθωση ως προς το Δ.Μ.Σ. Είχαν όμως και αυτές χειρότερο ύπνο από τις υγιείς και περισσότερες αναπνευστικές διαταραχές (πίνακας 4).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στις γυναίκες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις υγιείς.

	Υγιείς	Ασθενείς	p
Συμμετέχουσες (n)	20	20	
Ηλικία (χρόνια)	54.59±5.98	57.64±5.81	0.12
Δ.Μ.Σ (kg/m <sup>2</sup> )	27.85±4.24	30.57±3.06	0.03
Περίμετρος Λαιμού (cm)	34.92±0.47	35.77±0.48	0.23

Ύψος (cm)	164.05±5.60	163.63±6.36	0.83
Περίμετρος Μέσης (cm)	94.45±1.83	97.7±1.83	0.23
AHI	1.6±0.33	32.09±3.95	<0.01
Ελάχιστη SaO <sub>2</sub>	91.2±0.82	83.05±0.89	<0.01
Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)	14.87±2.32	21.49±2.32	0.06
WASO (min)	54.71±10.93	91.31±10.93	0.03
TST (%)	85.28±8.19	76.83±11.23	0.01
N1 (%)	11.39±1.23	13.83±1.23	0.18
N2 (%)	58.51±2.14	55.32±2.14	0.32
SWS (%)	17.18±2.22	18.57±2.22	0.67
REM (%)	12.47±6.42	12.95±6.48	0.82
Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)	125.46±16.69	141.44±16.69	0.52

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή ± SE, εκτός από την ηλικία, το ύψος και το Δ.Μ.Σ. Τα δεδομένα της περιμέτρου της μέσης και του λαιμού καθώς οι παράμετροι του ύπνου είναι διορθωμένα ως προς το Δ.Μ.Σ. Δ.Μ.Σ: Δείκτης Μάζας Σώματος; AHI: υποαπνοϊκός δείκτης; SaO<sub>2</sub>: μέση αρτηριακή οξυγόνωση; WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement

### 5.1.1.2. Φλεγμονώδεις παράγοντες (hsCRP, TNFR-1 και IL-6), ινσουλινοαντοχή

#### HOMA, λεπτίνη και αντιπυονεκτίνη και ημερήσια υπνηλία

##### 5.1.1.2.1 Ευρήματα στους Άνδρες

Οι άνδρες ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες είχαν χειρότερο μεταβολικό προφίλ και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (πίνακας 5). Πιο συγκεκριμένα, είχαν υψηλότερη πρωινή, απογευματινή και μέση τιμή της hs-CRP και υψηλότερα επίπεδα IL-6 τόσο ως μέση τιμή όσο και σε κάθε χρονικό σημείο (εικόνα 2). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές του TNFR-

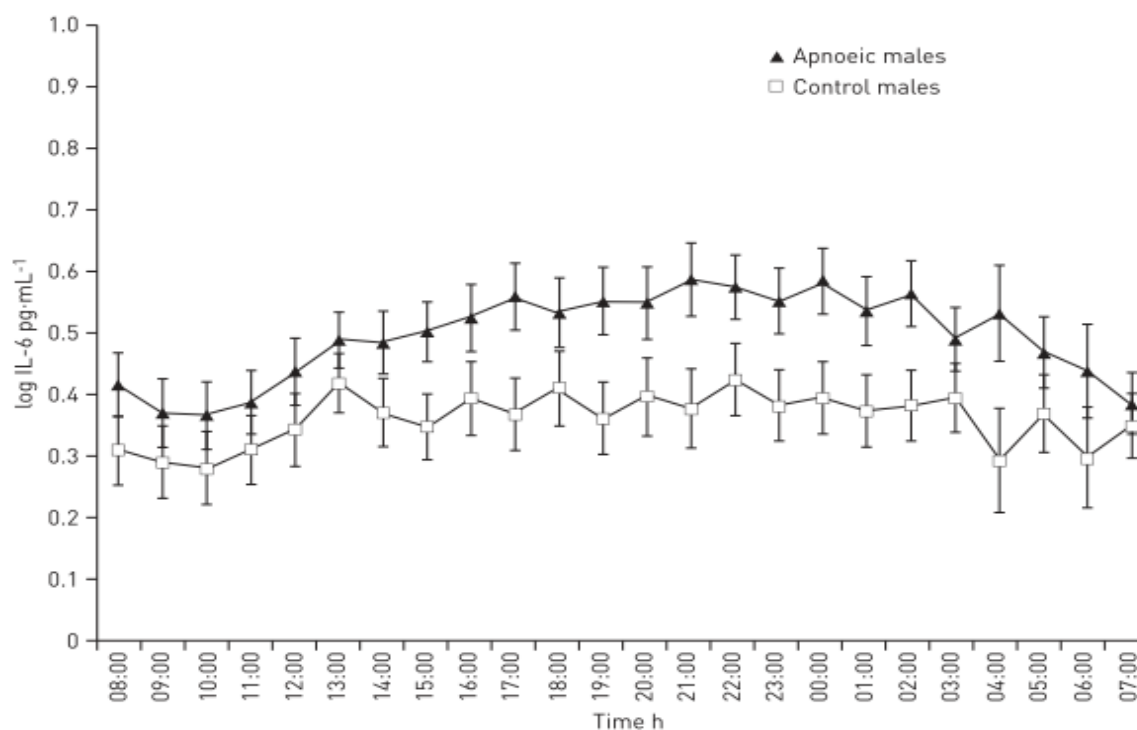
1 (πίνακας 5). Τέλος, τόσο η λεπτίνη όσο και τα επίπεδα ινσουλिनoαντοχής ήταν αυξημένα, όμως δεν ανευρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα αδιπονεκτίνης μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 5).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.

	<u>Άνδρες</u>			<u>Γυναίκες</u>		
	Υγιείς	Ασθενείς	p	Υγιείς	Ασθενείς	p
<b>Συμμετέχοντες (n)</b>	18	20		21	18	
<b>log hsCRP (ng/mL)</b>	-0.18±0.08	0.09±0.08	0.02	-0.04±0.08 (0.04±0.10)	0.45±0.08 (0.47±0.09)	0.01 (0.01)
<b>log IL-6 (pg/mL)</b>	0.37±0.03	0.48±0.03	0.02	0.44±0.04 (0.43±0.05)	0.53±0.04 (0.55±0.04)	0.10 (0.11)
<b>TNFR-1 (pg/mL)</b>	881.25±34.23	929.57±32.45	0.31	1092.77±44.07 (1144.24±63.25)	994.24±47.00 (1033.06±53.05)	0.17 (0.23)
<b>log λεπτίνη (ng/mL)</b>	0.62±0.06	0.78±0.05	0.05	1.36±0.05 (1.47±0.04)	1.43±0.06 (1.57±0.04)	0.25 (0.11)
<b>Αδιπονεκτίνη (ng/mL)</b>	4.89±0.60	4.75±0.54	0.87	12.68±1.44 (11.63±1.71)	10.84±1.57 (8.96±1.52)	0.43 (0.28)
<b>HOMA</b>	2.37±0.40	4.00±0.37	0.01	3.59±0.37 (3.81±0.44)	3.35±0.40 (3.89±0.39)	0.69 (0.90)

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±SE, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική υπόδειξη. Τα δεδομένα για τους άνδρες παρουσιάζονται μετά από στατιστική διόρθωση για τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα και το κάπνισμα. Τα δεδομένα για τις γυναίκες παρουσιάζονται μετά από στατιστική διόρθωση για το Δ.Μ.Σ., την ηλικία, τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, την υπέρταση και το κάπνισμα. Τα δεδομένα στις παρενθέσεις είναι από την υπο-ομάδα ασθενών και υγιών-μαρτύρων εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ. και έπειτα από στατιστική διόρθωση για την ηλικία, τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, την υπέρταση και το κάπνισμα (n=13 υγιείς και n=16 ασθενείς). hsCRP: πρωτεΐνη οξείας φάσης (C-reactive protein); IL: ιντερλευκίνη; TNFR1: υποδοχέας 1 παράγοντα νέκρωσης των όγκων; HOMA: Homeostatic Model Assessment.

Όσον αφορά στην ημερήσια υπνηλία, οι άνδρες με Σ.Α.Υ είχαν χειρότερα αποτελέσματα τόσο στην κλίμακα Epworth όσο και στο Τεστ Πολλαπλών Δοκιμασιών Λανθάνοντος Χρόνου Επέλευσης του Ύπνου-MSLT (μέση ESS βαθμολογία στους απονοϊκούς έναντι των υγιών  $10.85 \pm 5.44$  έναντι  $7.42 \pm 5.00$ ,  $p=0.04$ ; μέση MSLT διάρκεια στους απονοϊκούς έναντι των υγιών  $10.25 \pm 0.99$  min έναντι  $13.54 \pm 1.08$  min,  $p=0.04$ ). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό λαθών και στον διάμεσο χρόνο αντίδρασης στη δοκιμασία ψυχοκινητικής εγρήγορσης-PVT (μέσος αριθμός λαθών στους απονοϊκούς έναντι των υγιών  $2.33 \pm 0.66$  έναντι  $2.79 \pm 0.66$ ,  $p=0.27$ ; μέση τιμή διάμεσου χρόνου αντίδρασης στους απονοϊκούς έναντι των υγιών  $230.93 \pm 6.30$  ms έναντι  $237.79 \pm 6.86$  ms,  $p=0.49$ ).

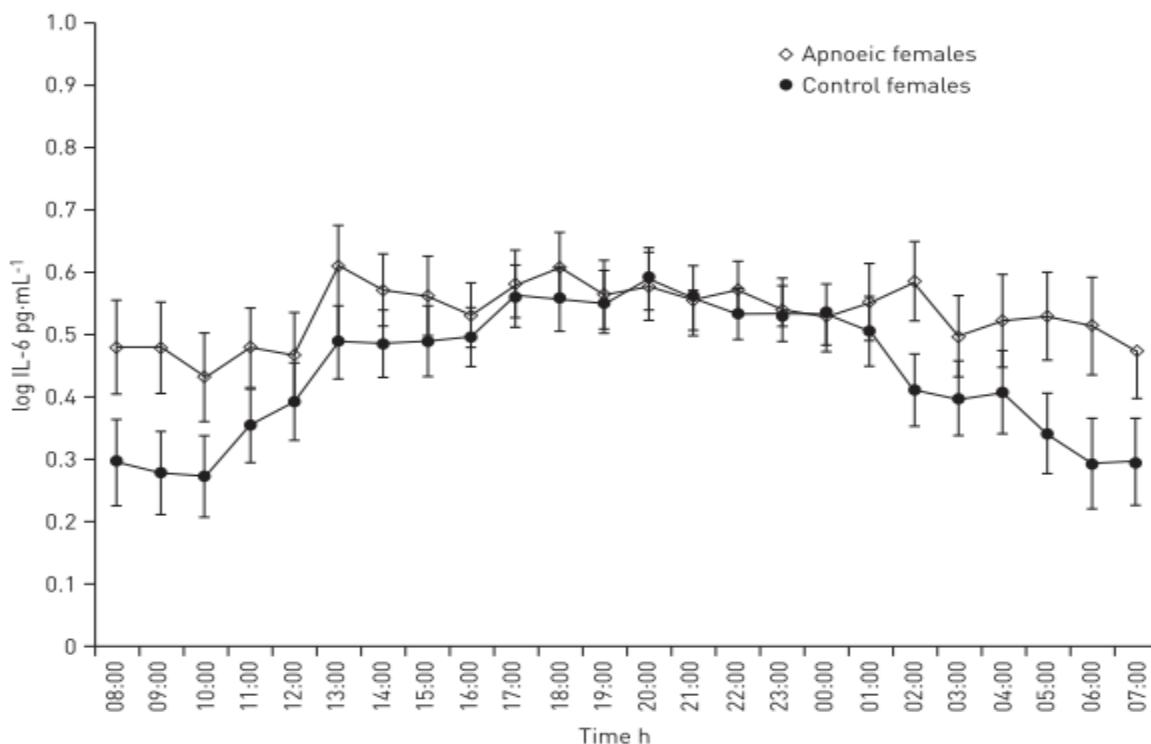


**ΕΙΚΟΝΑ 2.** 24-ωρες λογαριθμικές τιμές της ιντερλευκίνης 6 (IL)-6 στους ασθενείς άνδρες συγκριτικά με τους υγιείς.



### 5.1.1.2.2 Ευρήματα στις Γυναίκες

Οι γυναίκες με αποφρακτική υπνική άπνοια είχαν υψηλότερα επίπεδα hs-CRP και πρωινά επίπεδα IL-6, αλλά δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στα 24-ωρα επίπεδα της IL-6 ανάμεσα σε γυναίκες ασθενείς και μάρτυρες (πίνακας 5, εικόνα 3).



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** 24-ωρες λογαριθμικές τιμές της ιντερλευκίνης 6 (IL)-6 στις ασθενείς γυναίκες συγκριτικά με τις υγιείς.

Επίσης δεν ανευρέθησαν διαφορές στις τιμές των TNFR-1, του δείκτη ινσουλινοαντοχής HOMA, ούτε και στις τιμές λεπτίνης και αδιπονεκτίνης (πίνακας 5). Η σύγκριση επίσης πραγματοποιήθηκε και μεταξύ των δύο μικρότερων ομάδων ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες ήταν εξομοιωμένες ως προς το Δ.Μ.Σ. Εντούτοις τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν (πίνακας 5, τιμές στις παρενθέσεις).

Όσον αφορά στην ημερήσια υπνηλία, οι γυναίκες με Σ.Α.Υ είχαν χειρότερα αποτελέσματα στην κλίμακα Epworth όχι όμως στο Τεστ Πολλαπλών Δοκιμασιών Λανθάνοντος Χρόνου Επέλευσης του Ύπνου- MSLT (μέση ESS βαθμολογία στις απνοϊκές έναντι των υγιών

11.12±1.06 *έναντι* 7.52±0.97, p=0.02; μέση MSLT διάρκεια στις απνοϊκές *έναντι* των υγιών 12.43±1.06 min *έναντι* 10.69±0.99 min, p=0.28). Δεν ανευρέθηκαν διαφορές στη δοκιμασία ψυχοκινητικής εγρήγορσης-PVT (μέσος αριθμός λαθών στις απνοϊκές *έναντι* των υγιών 2.99±2.38 *έναντι* 6.59±2.18, p=0.30; και μέση τιμή διάμεσου χρόνου αντίδρασης στις απνοϊκές *έναντι* των υγιών 251.78±15.22 ms *έναντι* 263.43±13.99 ms, p=0.59).

### **5.1.1.3 Κατανομή του λιπώδους ιστού και επίπεδα λιπιδίων αίματος**

#### **5.1.1.3.1 Ευρήματα στους Άνδρες**

Οι ασθενείς με Σ.Α.Υ είχαν υψηλότερα επίπεδα ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους συγκριτικά με τους μάρτυρες τόσο συνολικά όσο και μεμονωμένα σε όλα τα οσφυικά επίπεδα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (πίνακας 6). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα του εξωκοιλιακού υποδόριου λίπους μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 6). Επιπλέον, οι υγιείς-μάρτυρες είχαν μικρότερη σχετική ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους από ότι εξωκοιλιακό, εκφραζόμενο ως το κλάσμα ενδοκοιλιακό/εξωκοιλιακό (VAT/SAT) λίπος (κλάσμα VAT/SAT 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο 0.46, 75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο 0.88). Αντίθετα, οι ασθενείς με Σ.Α.Υ παρουσίασαν τον αντίστροφο φαινότυπο κατανομής λίπους (κλάσμα VAT/SAT>1, 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο 0.88 και 75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο 1.20). Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων αίματος καθώς και η παρουσία υπερτριγλυκεριδαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερα στους απνοϊκούς ασθενείς (πίνακας 6).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Επιφάνεια των λιπωδών διαμερισμάτων ανά οσφυϊκό επίπεδο και τιμές λιπιδίων νηστείας στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.

	Υγιείς	Ασθενείς	p
<b>Συμμετέχοντες (n)</b>	19	22	
<b>VAT (cm<sup>2</sup>)</b>			
O1	114.67±13.84	176.29±14.88	<0.01
O2	145.5±14.99	191.24±9.03	0.04
O3	130.95±13.22	184.12±12.37	0.01
O4	114.95±11.03	150.81±8.55	0.02
O5	91.17±5.96	114.90±6.32	0.02
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	597.270±57.24	799.382±46.99	0.01
<b>SAT (cm<sup>2</sup>)</b>			
O1	112.23±10.68	100.4±6.20	0.33
O2	145.91±14.99	125.77±9.03	0.24
O3	185.39±16.87	163.27±10.89	0.25
O4	222.79±17.81	200.09±12.69	0.29
O5	218.21±15.81	207.88±14.17	0.64
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	884.55±72.69	768.72±51.13	0.20
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	1481.82±106.92	1568.10±87.66	0.34
<b>Κλάσμα VAT/SAT</b>	0.71	1.07	<0.01
<b>Ενδοηπατικό λίπος (HUs)</b>	61.88±1.36	54.71±1.53	0.01
<b>Χοληστερόλη (mg/dL)</b>	197.94±9.23	217.14±11.63	0.21
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dL)</b>	114.28±10.83	159.47±26.06	0.01

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±SE. VAT: σπλαχνικό λίπος; SAT: υποδόριο λίπος. HUs: Hounsfield units.

### 5.1.1.3.2 Ευρήματα στις Γυναίκες

Το ενδοκοιλιακό σπλαχνικό λίπος τόσο συνολικά όσο και μεμονωμένα δε διέφερε μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων (πίνακας 7). Σε αντίθεση, το εξωκοιλιακό λίπος στα επίπεδα O2 και

Ο3 όσο και το ολικό εξωκοιλιακό λίπος ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με τους μάρτυρες (πίνακας 7). Η ποσότητα του εξωκοιλιακού και ενδοκοιλιακού λιπώδους ιστού αθροιστικά ήταν επίσης υψηλότερη στην ομάδα Σ.Α.Υ σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (πίνακας 7). Όσον αφορά στην κατανομή του λιπώδους ιστού, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σύγκρισης, αφού και οι ασθενείς και οι υγιείς-μάρτυρες είχαν μικρότερη σχετική ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους από ότι εξωκοιλιακό, εκφραζόμενο ως το κλάσμα ενδοκοιλιακό/εξωκοιλιακό (VAT/SAT) λίπος (υγιείς-μάρτυρες: κλάσμα VAT/SAT=0.39, 25ο εκατοστημόριο=0.27 και 75ο εκατοστημόριο=0.45; ασθενείς: κλάσμα VAT/SAT=0.38, 25ο εκατοστημόριο=0.27 και 75ο εκατοστημόριο=0.50).

Οι γυναίκες με Σ.Α.Υ είχαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και παρουσίασαν υπερτριγλυκεριδαιμία πιο συχνά από τις υγιείς μάρτυρες (πίνακας 7).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.** Επιφάνεια των λιπωδών διαμερισμάτων ανά οσφυϊκό επίπεδο και τιμές λιπιδίων νηστείας στις γυναίκες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις υγιείς.

	Υγιείς	Ασθενείς	p
<b>Συμμετέχουσες (n)</b>	20	20	
<b>VAT (cm<sup>2</sup>)</b>			
O1	78.62±9.68	101.50±9.42	0.11
O2	103.16±9.91	109.30±9.65	0.67
O3	101.24±10.67	116.10±10.38	0.34
O4	109.55±9.87	121.09±9.60	0.42
O5	96.99±8.12	109.90±7.90	0.28
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	497.79±40.83	560.31±40.83	0.30
<b>SAT (cm<sup>2</sup>)</b>			
O1	168.47±10.77	199.12±10.48	0.06
O2	208.96±11.25	245.37±10.95	0.03

O3	283.04±14.04	287.79±13.66	0.02
O4	296.41±17.98	336.98±17.49	0.13
O5	365.74±17.18	399.74±16.72	0.18
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	1274.71±59.11	1476.24±59.11	0.02
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	1772.50±74.08	2036.55±74.08	0.02
<b>Κλάσμα VAT/SAT</b>	0.39	0.38	0.80
<b>Ενδοηπατικό λίπος</b>	62.01±±1.87	56.08±1.92	0.03
<b>Χοληστερόλη mg/dL</b>	192.22±7.65	224.80±7.21	0.01
<b>Τριγλυκερίδια mg/dL</b>	120.05±14.24	146.58±13.42	0.20

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±SE. VAT: σπλαχνικό λίπος; SAT: υποδόριο λίπος. HUs: Hounsfield units. Οι τιμές έχουν διορθωθεί στατιστικά ως προς το Δ.Μ.Σ.

Όταν η σύγκριση όσον αφορά στα λιπώδη διαμερίσματα πραγματοποιήθηκε και μεταξύ των δύο μικρότερων ομάδων ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες ήταν εξομοιωμένες ως προς το Δ.Μ.Σ, τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν (πίνακας 8).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.** Επιφάνεια των λιπωδών διαμερισμάτων ανά οσφυικό επίπεδο και τιμές λιπιδίων νηστείας στην υπο-ομάδα των γυναικών ασθενών με Σ.Α.Υ και υγιών, εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ.

	<b>Υγιείς</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>p</b>
<b>Συμμετέχουσες (n)</b>	13	18	
<b>Ηλικία (χρόνια)</b>	54.16 (42.80–64.80)	56.8 (46.20–65.30)	0.25
<b>Δ.Μ.Σ. (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.53 (28.03–36.14)	31.44 (28.40–35.00)	0.29
<b>Περίμετρος Μέσης (cm)</b>	98.83 (85–118)	101.78 (89–112)	0.32
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	572.01 (313.22–974.68)	615.65 (346.40–935.90)	0.52
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	1430.98 (898.73–1948.70)	1646.68 (1181.26–2476.04)	0.04
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	2002.99 (1513.89–2923.38)	2262.33 (1814.89–2923.80)	0.05
<b>Κλάσμα VAT/SAT</b>	0.40 (0.23–0.68)	0.39 (0.18–0.63)	0.75

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή (εύρος τιμών), εκτός και αν υπάρχει διαφορετική υπόδειξη. VAT: σπλαχνικό λίπος; SAT: υποδόριο λίπος.

Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, το ενδοηπατικό λίπος ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς με Σ.Α.Υ (πίνακες 6, 7), όμως δε διέφερε μεταξύ γυναικών με άπνοια και ανδρών με άπνοια, ούτε και μεταξύ γυναικών και ανδρών υγιών-μαρτύρων. Σύγκριση έγινε επίσης και στα επίπεδα λιπιδίων νηστείας μεταξύ ανδρών και γυναικών με Σ.Α.Υ και ανδρών και γυναικών υγιών-μαρτύρων. Παρόλο που οι άνδρες είχαν και στις δύο περιπτώσεις αυξημένα επίπεδα ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους συγκριτικά με τις γυναίκες, εντούτοις τα επίπεδα λιπιδίων δε διέφεραν ακόμα και όταν η στατιστική ανάλυση επαναλήφθηκε διορθώνοντας για τη διαφορά στο Δ.Μ.Σ χρησιμοποιώντας ανάλυση συνδιακύμανσης. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, οι δείκτες συσχέτισης έδειξαν ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων νηστείας αυξάνονταν αναλογικά με την ποσότητα του σπλαχνικού (γυναίκες:  $r=0.51$ ,  $p<0.01$ ; άνδρες:  $r=0.35$ ,  $p=0.03$ ) και ενδοηπατικού λίπους (γυναίκες:  $r=-0.31$ ,  $p=0.05$ ; άνδρες:  $r=-0.28$ ,  $p=0.07$ ).

Αξίζει να υπογραμμίσουμε ότι οι ασθενείς και οι υγιείς-μάρτυρες ήταν εξομοιωμένοι ως προς το ύψος, επομένως οι παραπάνω διαφορές στην επιφάνεια και ποσότητα του λιπώδους ιστού δε μπορούν να εξηγηθούν με βάση τη διαφορά στο ύψος των συμμετεχόντων (Πίνακες 6, 7).

#### **5.1.1.4. Συσχέτιση μεταξύ του λιπώδους ιστού και των δεικτών άπνοιας**

##### **5.1.1.4.1. Ευρήματα στους Άνδρες**

Η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στους άνδρες, έδειξε ότι το ενδοκοιλιακό σπλαχνικό λίπος ήταν η μόνη μεταβλητή που συνδεόταν με την άπνοια σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (πίνακας 9). Εφόσον οι άνδρες ασθενείς και οι υγιείς μάρτυρες ήταν εξομοιωμένοι ως προς το Δ.Μ.Σ, δεν ανευρέθησαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στο βαθμό άπνοιας και στο Δ.Μ.Σ.

##### **5.1.1.4.2. Ευρήματα στις Γυναίκες**

Στις γυναίκες όλοι οι δείκτες της παχυσαρκίας (Δ.Μ.Σ, ενδοκοιλιακό, εξωκοιλιακό λίπος, ολικό λίπος) εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με το βαθμό άπνοιας, γεγονός που μπορεί να

οφείλεται στο ότι ο Δ.Μ.Σ των γυναικών με Σ.Α.Υ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος συγκριτικά με τις υγιείς μάρτυρες. Όταν η ανάλυση επαναλήφθηκε διορθώνοντας στατιστικά για την επίδραση της ηλικίας, τα αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα. Όταν η σύγκριση πραγματοποιήθηκε και μεταξύ των δύο μικρότερων ομάδων ασθενών-μαρτύρων, οι οποίες ήταν εξομοιωμένες ως προς το Δ.Μ.Σ, τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν (πίνακας 9).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9.** Συσχέτιση της άπνοιας με τα λιπώδη διαμερίσματα στους άνδρες, τις γυναίκες, και στην υπο-ομάδα των γυναικών εξομοιωμένων ως προς το Δ.Μ.Σ.

	<b>Άνδρες</b>		
	<b>β</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	0.46	11.37	<0.01
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	-0.05	-1.29	0.76
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	0.21	6.05	0.18
<b>Δ.Μ.Σ. (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.17	4.55	0.26
	<b>Γυναίκες</b>		
	<b>β</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	0.46	9.12	<0.01
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	0.45	8.84	<0.01
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	0.51	10.04	<0.01
<b>Δ.Μ.Σ. (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.43	8.50	<0.01
	<b>Γυναίκες (εξομοιωμένες ως προς το Δ.Μ.Σ)</b>		
	<b>β</b>	<b>B</b>	<b>p</b>
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	0.34	7.21	0.05
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	0.35	7.33	0.05
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	0.49	10.38	0.007
<b>Δ.Μ.Σ. (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.33	6.82	0.07

VAT: σπλαχνικό λίπος; SAT: υποδόριο λίπος.

## 5.1.2. Ο Υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας (ΥΥΕ άξονας) στο Σ.Α.Υ.

### 5.1.2.1. Δημογραφικά και ύπνος

Η κορτιζόλη μετρήθηκε σε 36 άνδρες και 36 γυναίκες, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα της πολυ-υπνογραφίας των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Οι συμμετέχοντες ήταν μεσήλικες (ηλικία 41.70–66.30 έτη και μέση ηλικία για τους άνδρες  $52.55 \pm 6.07$  έτη και για τις γυναίκες  $56.19 \pm 6.13$  έτη). Οι γυναίκες με Σ.Α.Υ ήταν παχύσαρκες αλλά στα κατώτερα όρια της παχυσαρκίας και είχαν Δ.Μ.Σ μεγαλύτερο από αυτόν των υγιών-μαρτύρων ( $30.39 \pm 3.37$  έναντι  $27.95 \pm 4.27$  kg/m<sup>2</sup>; p=0.07), ενώ δεν υπήρχε διαφορά στο Δ.Μ.Σ μεταξύ ανδρών με άπνοια και ανδρών υγιών-μαρτύρων ( $26.94 \pm 2.58$  έναντι  $26.42 \pm 2.61$  kg/m<sup>2</sup>; p=0.55). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με άπνοια είχαν φτωχότερο ύπνο από τους υγιείς και μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικών διαταραχών (Πίνακας 10). Πιο συγκεκριμένα, είχαν αυξημένη εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου (WASO), λιγότερο συνολικό χρόνο ύπνου, μεγαλύτερο ποσοστό ύπνου σταδίου 1, ενώ είχαν χαμηλότερο ποσοστό ύπνου σταδίου 2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.** Κορτιζόλη. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα, συναισθηματικό στρες και καταθλιπτικά συμπτώματα στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.

	Υγιείς	Ασθενείς	p
Συμμετέχοντες (n)	37	35	
Ηλικία (χρόνια)	$53.27 \pm 5.94$	$55.54 \pm 6.59$	0.13
Δ.Μ.Σ (kg/m <sup>2</sup> )	$27.25 \pm 3.64$	$28.52 \pm 3.40$	0.13
Αρτηριακή Πίεση			
Συστολική	$122.76 \pm 13.67$	$128.26 \pm 15.43$	0.11
Διαστολική	$74.95 \pm 7.81$	$77.17 \pm 10.19$	0.30



<b>Υπέρταση (%)</b>	18.9	31.4	0.17
<b>AHI</b>	2.30±1.92	38.52±21.64	<0.01
<b>Ελάχιστη SaO2</b>	90.30±4.59	82.06±6.62	<0.01
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)</b>	16.05±10.47	16.57±8.96	0.82
<b>WASO (min)</b>	58.84±33.20	99.99±53.13	<0.01
<b>TST (min)</b>	406.76±36.27	364.29±53.85	<0.01
<b>TST (%)</b>	84.48±7.68	75.78±11.32	<0.01
<b>N1 (%)</b>	12.53±4.50	18.42±8.73	<0.01
<b>N2 (%)</b>	62.04±9.14	54.92±12.49	<0.01
<b>SWS (%)</b>	11.62±9.93	12.72±10.17	0.64
<b>REM (%)</b>	13.81±5.88	13.94±6.86	0.93
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	115.87±65.38	118.34±65.47	0.87
<b>BAI log</b>	0.38±0.40	0.36±0.36	0.85
<b>BDI-II log</b>	0.39±0.38	0.59±0.40	0.03

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±SD, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική υπόδειξη. Δ.Μ.Σ: Δείκτης Μάζας Σώματος; AHI: υπνοαπνοικός δείκτης; SaO<sub>2</sub>: μέση αρτηριακή οξυγόνωση; WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement; BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI-II: Beck Depression Inventory II. Ως υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 140$  mmHg ή/και η διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 90$  mmHg.

### 5.1.2.2. Επίπεδα και κιρκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης και συναισθηματικό στρες

#### 5.1.2.2.1 Η κορτιζόλη και το συναισθηματικό στρες στο Σ.Α.Υ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου

Σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση, δεν ανευρέθηκε επίδραση του φύλου (γυναίκες/άνδρες) ( $p=0.93$ ) ούτε σημαντική αλληλεπίδραση του φύλου με άλλες μεταβλητές στα

επίπεδα της κορτιζόλης (ομάδα x φύλο:  $p=0.41$ , χρόνος x φύλο:  $p=0.49$ ). Έτσι η σύγκριση των τιμών της κορτιζόλης μεταξύ ασθενών και μαρτύρων πραγματοποιήθηκε και για τα δύο φύλα μαζί (πίνακας 11). Οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης για όλο το 24-ωρο όπως και κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ η διαφορά κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν ήταν στατιστικά σημαντική (πίνακας 11). Ο κερκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης ήταν όμοιος για τις δύο ομάδες όπως αποδείχθηκε από την απουσία στατιστικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ομάδας και χρόνου ( $p>0.1$ ). Συγκεκριμένα τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες, το πρωινό μέγιστο της έκκρισης κορτιζόλης παρατηρήθηκε μεταξύ 07:00 και 08:00 το πρωί (εικόνα 4). Επίσης, τόσο η μέση τιμή όσο και το χρονικό σημείο του βραδινού ελάχιστου του κερκαδιανού ρυθμού της κορτιζόλης δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 11.** Τα επίπεδα της κορτιζόλης στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους υγιείς.

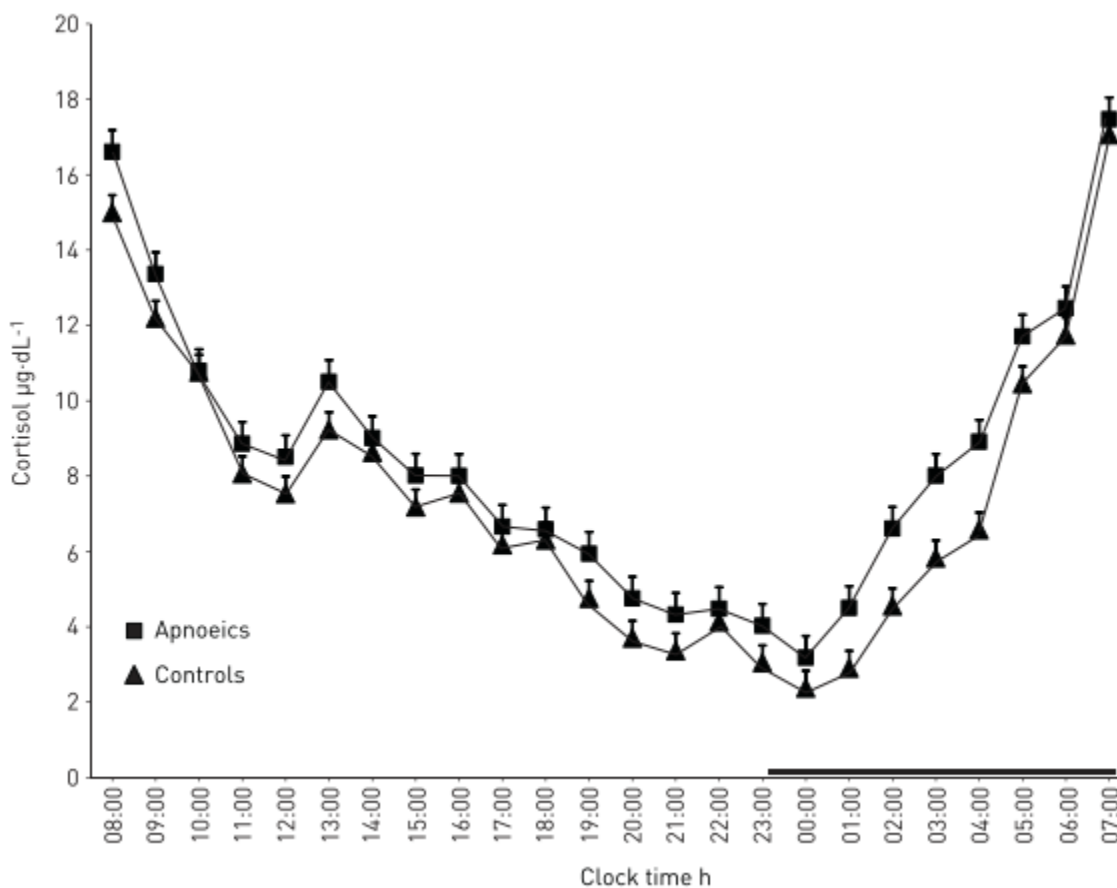
	Υγιείς	Ασθενείς	p
<b>Μοντέλο Α</b>			
Κορτιζόλη 24ωρη (μg/mL)	7.39±0.16	7.87±0.17	0.04
Κορτιζόλη νυκτερινή (μg/mL)	7.10±0.21	7.99±0.22	<0.01
Κορτιζόλη ημερήσια (μg/mL)	7.56±0.23	7.80±0.23	0.48
<b>Μοντέλο Β</b>			
Κορτιζόλη 24ωρη (μg/mL)	7.23±0.17	8.06±0.17	<0.01
Κορτιζόλη νυκτερινή (μg/mL)	6.85±0.21	8.29±0.24	<0.01
Κορτιζόλη ημερήσια (μg/mL)	7.46±0.24	7.91±0.23	0.20

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±SE.

Μοντέλο Α: κύρια επίδραση ομάδας (ασθενείς-υγιείς), και αλληλεπίδραση ομάδας x χρόνου

Μοντέλο Β: κύριες επιδράσεις ομάδας (ασθενείς-υγιείς), φύλου, και χρόνου και οι αλληλεπιδράσεις τους. Στο μοντέλο εκτιμήθηκαν οι μεταβλητές Δ.Μ.Σ, ηλικία, στρες, καταθλιπτικά συμπτώματα και κάπνισμα ως τυχαίες επιδράσεις.

Τέλος, οι ασθενείς με άπνοια είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα κατάθλιψης BDI-II (πίνακας 10), όμως η βαθμολογία στην κλίμακα άγχους BAI ήταν παρόμοια ανάμεσα σε υγιείς και μάρτυρες (πίνακας 10). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες με άπνοια ήταν αυτές που ουσιαστικά επηρέασαν τη διαφορά στην κλίμακα BDI-II αφού είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα BDI-II σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συγκριτικά με τις υγιείς-μάρτυρες, ενώ δεν παρουσιάστηκε διαφορά στις κλίμακες BDI-II ή BAI μεταξύ ανδρών με άπνοια και υγιών-μαρτύρων.



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** 24-ωρες τιμές και κικαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης (cortisol) στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς. Η μαύρη πυκνή γραμμή στον οριζόντιο άξονα σηματοδοτεί τη χρονική διάρκεια της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής.

#### 5.1.2.2.2. Συσχέτιση της διαλείπουσας υποξίας (ελάχιστη SaO<sub>2</sub>), του υποαπνοϊκού δείκτη AHI και του κατακερματισμού του ύπνου με τα επίπεδα της κορτιζόλης

Η μέση 24-ωρη και η μέση νυχτερινή τιμή της κορτιζόλης είχαν οριακά σημαντική συσχέτιση με το WASO σαν έμμεσο δείκτη κατακερματισμού του ύπνου ( $r=0.23$ ,  $p=0.05$  και

$r=0.20$ ,  $p=0.09$  αντίστοιχα). Παρόλα αυτά τόσο η 24-ωρη όσο και η νυκτερινή τιμή της κορτιζόλης δε βρέθηκαν να συσχετίζονται με τη λογαριθμική τιμή του AHI (logAHI) ή την ελάχιστη SaO<sub>2</sub> ( $r=0.06$ ,  $p=0.60$  και  $r=-0.03$ ,  $p=0.83$  αντίστοιχα).

Στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με το φύλο, η ηλικία, ο Δ.Μ.Σ., το άγχος, η κατάθλιψη και το κάπνισμα ως ανεξάρτητες μεταβλητές, η νυκτερινή τιμή της κορτιζόλης συσχετιζόταν σημαντικά με τη λογαριθμική τιμή του υποοαπνοικού δείκτη logAHI ( $r^2=0.19$ ,  $\beta=0.36$ ,  $p=0.01$ ), ενώ η μέση 24-ωρη τιμή της κορτιζόλης εμφάνισε οριακά σημαντική συσχέτιση με τη λογαριθμική τιμή του υποοαπνοικού δείκτη logAHI ( $r^2=0.23$ ,  $\beta=0.23$ ,  $p=0.08$ ).

## **5.2. Δεύτερο μέρος της μελέτης. Επίδραση της θεραπείας**

### **5.2.1. Η επίδραση στο μεταβολικό σύνδρομο, τα λιπώδη διαμερίσματα και την ινσουλινοαντοχή**

#### **5.2.1.1. Δημογραφικά, ύπνος και χρήση της CPAP**

Η θεραπεία με CPAP βελτίωσε σημαντικά τον ύπνο και τις αναπνευστικές παραμέτρους στους πληθυσμούς της μελέτης με ολοκληρωμένες μετρήσεις φλεγμονωδών παραγόντων/ινσουλινοαντοχής και λιπωδών διαμερισμάτων όμως η ψευδο-CPAP δεν είχε κάποια θετική επίδραση σε γενικές γραμμές (πίνακες 12, 13, 14, 15). Πρέπει να διευκρινιστεί ότι η πίεση που παρέχει η ψευδο-CPAP είναι 1 cm H<sub>2</sub>O, δηλαδή αρκετά χαμηλότερη από τη μέση πίεση της θεραπευτικής CPAP, οπότε είναι πιθανό κάποιος να μπορούσε να διακρίνει το είδος της θεραπείας που ελάμβανε (CPAP ή ψευδο-CPAP) ειδικά όταν είχε λάβει αρχικά την θεραπευτική CPAP.

Επειδή δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική επίδραση του φύλου και του σταδίου θεραπείας στις μεταβλητές ενδιαφέροντος, η στατιστική ανάλυση της επίδρασης της θεραπείας στους δείκτες φλεγμονής και ινσουλινοαντοχής πραγματοποιήθηκε συνδυαστικά και για τα δύο φύλα (πίνακας 12). Η μέση χρήση της CPAP κάθε ημέρα ήταν  $6.07 \pm 1.21$  ώρες, ενώ της ψευδο-

CPAP ήταν  $5.26 \pm 1.24$  ώρες. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων εκτός από δύο, χρησιμοποιούσαν την CPAP “κανονικά”. Η σειρά με την οποία χορηγήθηκε η CPAP/ψευδο-CPAP δεν επηρέασαν καμία από τις μεταβλητές που μελετήθηκαν. Όμως οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν την ψευδο-CPAP μετά την CPAP είχαν την τάση να τη χρησιμοποιούν λιγότερο. Εντούτοις, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.19$ ). Η CPAP μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου (WASO) και το ποσοστό ύπνου σταδίου 1, ενώ ταυτόχρονα αύξησε σημαντικά τον συνολικό χρόνο ύπνου (TST) (πίνακας 12). Αντίθετα η ψευδο-CPAP δε βελτίωσε σημαντικά ούτε τον ύπνο, ούτε και τις αναπνευστικές διαταραχές (πίνακας 12).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 12.** Χρόνια φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	<b>Αρχική</b>	<b>CPAP</b>	<b>Ψευδο-CPAP</b>
<b>Συμμετέχοντες (n)</b>	35	35	35
<b>AHI</b>	$38.49 \pm 3.66$	$2.53 \pm 0.75^*$	$31.84 \pm 4.91^\#$
<b>Ελάχιστη SaO<sub>2</sub></b>	$82.11 \pm 1.11$	$91.69 \pm 0.76^*$	$83.26 \pm 1.15^\#$
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)</b>	$17.43 \pm 1.16$	$14.71 \pm 1.83$	$15.43 \pm 2.22$
<b>WASO (min)</b>	$97.82 \pm 8.96$	$69.35 \pm 7.63^*$	$89.81 \pm 8.86^\#$
<b>TST (min)</b>	$365.75 \pm 9.06$	$395.85 \pm 9.24^*$	$374.85 \pm 8.41^\#$
<b>TST (%)</b>	$76.06 \pm 1.90$	$82.45 \pm 1.70^*$	$78.14 \pm 1.92^\#$
<b>N1 (%)</b>	$18.29 \pm 1.48$	$12.57 \pm 0.93^*$	$16.77 \pm 1.36^\#$
<b>N2 (%)</b>	$54.99 \pm 2.15$	$59.10 \pm 1.88$	$59.02 \pm 1.88$
<b>SWS (%)</b>	$12.56 \pm 1.72$	$12.34 \pm 1.79$	$12.00 \pm 1.66$
<b>REM (%)</b>	$14.15 \pm 1.19$	$14.02 \pm 0.95$	$12.20 \pm 1.04$
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	$120.58 \pm 10.92$	$120.66 \pm 12.88$	$136.16 \pm 11.43$

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  SE. WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement.

\*: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP;

#: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP

Λόγω των σημαντικών διαφορών του φαινότυπου κατανομής του λιπώδους ιστού στα δύο φύλα, η στατιστική ανάλυση της επίδρασης της θεραπείας στα λιπώδη διαμερίσματα πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τα δύο φύλα προκειμένου να γίνουν ευδιάκριτες πιθανές διαφορές (πίνακες 13, 14). Η μέση χρήση της CPAP κάθε ημέρα ήταν  $6.01 \pm 1.19$  ώρες για τους άνδρες και  $6.00 \pm 1.32$  ώρες για τις γυναίκες, ενώ 20 από τους 22 άνδρες και 18 από τις 20 γυναίκες χρησιμοποιούσαν την CPAP “κανονικά”. Η μέση χρήση της ψευδο-CPAP κάθε ημέρα ήταν  $5.18 \pm 1.42$  ώρες για τους άνδρες και  $5.27 \pm 1.51$  ώρες για τις γυναίκες.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 13.** Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους άνδρες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	<b>Αρχική</b>	<b>CPAP</b>	<b>Ψευδο-CPAP</b>
<b>AHI</b>	42.12±4.87	2.46±1.10*	31.55±5.76#
<b>Ελάχιστη SaO<sub>2</sub></b>	81.18±1.81	91.73±1.15*	83.18±1.64#
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου(min)</b>	14.24±1.58	11.70±1.38	11.50±1.46
<b>WASO (min)</b>	112.97±10.28	79.23±10.28*	103.11±8.65#
<b>TST (%)</b>	73.59±2.19	81.14±2.28*	76.19±1.82#
<b>N1 (%)</b>	22.42±1.88	14.67±1.32*	19.23±1.78#
<b>N2 (%)</b>	56.28±2.82	60.82±2.21	60.38±2.17
<b>SWS (%)</b>	6.83±1.56	6.99±1.66	7.18±1.69
<b>REM (%)</b>	14.47±1.61	15.18±1.13	13.20±1.13
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	109.28±14.63	95.69±12.86	110.20±12.62

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±SE. WASO: wake after sleep onset; TST: total sleep time; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement.

\*: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP;

#: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP

**ΠΙΝΑΚΑΣ 14.** Λιπώδη διαμερίσματα. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στις γυναίκες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	<b>Αρχική</b>	<b>CPAP</b>	<b>Ψευδο-CPAP</b>
<b>AHI</b>	32.09±3.95	2.15±0.62*	31.82±6.07#
<b>Ελάχιστη SaO2</b>	83.05±0.89	92.05±0.55*	83.05±1.13#
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου(min)</b>	21.15±2.55	16.95±2.96	18.34±3.71
<b>WASO (min)</b>	90.45±11.98	61.08±8.82*	79.82±14.16
<b>TST (%)</b>	76.83±2.57	83.62±2.05*	79.62±3.08
<b>N1 (%)</b>	13.96±1.25	10.10±0.87*	15.09±1.76#
<b>N2 (%)</b>	54.74±2.40	57.52±2.50	57.23±2.61
<b>SWS (%)</b>	18.63±2.13	17.59±2.42	16.81±2.19
<b>REM (%)</b>	12.95±6.48	12.92±5.85	10.87±5.25
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	139.57±15.75	141.04±18.11	167.01±15.82

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±SE. WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement.

\*: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP;

#: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP

### **5.2.1.2. Η επίδραση της CPAP στη χρόνια φλεγμονή, τους μεταβολικούς δείκτες και την ημερήσια υπνηλία**

Εφόσον δεν παρατηρήθηκε επίδραση του φύλου και της φάσης θεραπείας στις μεταβλητές που μελετήθηκαν, η επίδραση της CPAP/ψευδο-CPAP μελετήθηκε συνολικά στους άνδρες και στις γυναίκες μαζί (πίνακας 15). Παρόλο που η θεραπεία με CPAP είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση του ύπνου και των αναπνευστικών παραμέτρων, δε βελτίωσε τα επίπεδα της hsCRP, IL-6, TNFR-1, λεπτίνης, αδιπονεκτίνης ή του δείκτη HOMA (πίνακας 15).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 15.** Μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	Αρχική	CPAP	Ψευδο-CPAP	p1	p2	p3
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.55±0.57	29.02±0.57	28.67±0.57	0.11	1.00	0.12
<b>log hsCRP ng/mL</b>	0.21±0.06	0.21±0.06	0.15±0.06	1.00	0.41	0.44
<b>log IL-6 pg/mL</b>	0.47±0.03	0.47±0.03	0.45±0.03	1.00	1.00	1.00
<b>TNFR-1 pg/mL</b>	974.33±26.47	1020.36±26.47	1007.11±26.47	0.67	0.99	1.00
<b>log λεπτίνη ng/mL</b>	1.14±0.03	1.14±0.03	1.13±0.03	1.00	1.00	1.00
<b>Αδιπονεκτίνη ng/mL</b>	7.32±0.63	6.71±0.63	6.88±0.63	1.00	1.00	1.00
<b>HOMA</b>	3.82±0.34	3.46±0.24	3.64±0.43	1.00	1.00	1.00

Τα δεδομένα είναι εκφρασμένα ως μέση τιμή±SD, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική υπόδειξη. n=35. CPAP: μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης; ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; IL: ιντερλευκίνη; TNFR1: υποδοχέας 1 παράγοντα νέκρωσης των όγκων; HOMA: Homeostatic Model Assessment.

p1: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP; p2: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP; p3: σύγκριση ανάμεσα στο τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP.

Η ημερήσια υπνηλία εκφρασμένη ως ολική βαθμολογία στην κλίμακα Epworth βελτιώθηκε με τη χρήση CPAP συγκριτικά με την αρχική φάση καθώς και με την φάση θεραπείας με ψευδο-CPAP, ενώ δεν παρουσίασε σημαντική βελτίωση μετά τη θεραπεία με ψευδο-CPAP (μέση τιμή αρχικής φάσης *έναντι* μέση τιμή CPAP *έναντι* μέση τιμή ψευδο-CPAP: 10.40±0.90 *έναντι* 7.46±0.59 *έναντι* 9.66±0.76, p<0.01).

Μετά το πέρας της θεραπείας με CPAP η μέση τιμή MSLT δε βελτιώθηκε συγκριτικά με την αρχική φάση (μέση τιμή αρχικής φάσης *έναντι* μέση τιμή CPAP 12.18±0.63 min *έναντι* 12.70±0.63 min, p=1.00), ενώ χειροτέρευσε μετά το πέρας της θεραπείας με ψευδο-CPAP (μέση τιμή αρχικής φάσης *έναντι* μέση τιμή ψευδο-CPAP 12.18±0.63 min *έναντι* 10.37±0.63 min, p=0.09).



Η επίδοση στις δοκιμασίες ψυχοκινητικής εγρήγορσης δε βελτιώθηκε στο τέλος της θεραπείας με CPAP, ενώ χειροτέρευσε μετά τη θεραπεία με ψευδο-CPAP (Αριθμός λαθών: μέση τιμή±SE αρχικής φάσης έναντι μέση τιμή CPAP  $2.50\pm 0.53$  έναντι  $2.79\pm 0.68$ ,  $p=1.00$ ; μέση τιμή αρχικής φάσης έναντι μέση τιμή ψευδο-CPAP  $2.50\pm 0.53$  έναντι  $4.13\pm 0.91$ ,  $p=0.08$ ; διάμεσος χρόνος αντίδρασης: μέση τιμή±SE αρχικής φάσης έναντι μέση τιμή CPAP  $236.67\pm 6.18$  ms έναντι  $239.20\pm 5.88$  ms,  $p=1.00$ ; μέση τιμή αρχικής φάσης έναντι μέση τιμή ψευδο-CPAP  $236.67\pm 6.18$  ms έναντι  $246.67\pm 6.53$  ms,  $p=0.04$ ).

### 5.2.1.3. Η επίδραση της CPAP στο λιπώδη ιστό

Η φυσική άσκηση και ο Δ.Μ.Σ των συμμετεχόντων παρέμειναν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η CPAP δεν επηρέασε την ποσότητα ή την κατανομή του λιπώδους ιστού κατά τις 3 φάσεις της θεραπείας στους άνδρες (πίνακας 16).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 16.** Λιπώδη διαμερίσματα στους άνδρες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	Αρχική	CPAP	Ψευδο-CPAP	p1	p2	p3
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	27.22±0.55	27.57±0.52	27.39±0.54	0.13	1.00	0.67
Ολικό VAT (cm <sup>2</sup> )	799.38±46.99	812.79±49.43	781.80±45.97	1.00	0.90	0.25
Ολικό SAT (cm <sup>2</sup> )	768.72±51.13	794.48±51.67	766.95±53.47	0.22	1.00	0.23
Ολικό (VAT+SAT) (cm <sup>2</sup> )	1568.09±87.66	1612.27±87.85	1548.75±89.18	0.43	1.00	0.13
Ενδοηπατικό λίπος (HUs)	54.71±1.53	55.43±1.51	55.00±1.44	1.00	1.00	1.00

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±SE. VAT: σπλαχνικό λίπος; SAT: υποδόριο λίπος. p1: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP; p2: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP; p3: σύγκριση ανάμεσα στο τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στις γυναίκες στις οποίες η CPAP δεν είχε κάποια επίδραση στα λιπώδη διαμερίσματα συγκριτικά με την αρχική φάση της θεραπείας ή τη φάση της θεραπείας με ψευδο-CPAP (πίνακας 17).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 17.** Λιπώδη διαμερίσματα στις γυναίκες με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	Αρχική	CPAP	Ψευδο-CPAP	p1	p2	p3
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.57±0.72	31.21±0.77	30.63±0.75	0.40	1.00	0.17
<b>Ολικό VAT (cm<sup>2</sup>)</b>	604.87±46.41	621.13±48.05	603.89±46.16	1.00	1.00	0.66
<b>Ολικό SAT (cm<sup>2</sup>)</b>	1612.92±85.40	1582.86±107.79	1583.78±105.11	1.00	1.00	1.00
<b>Ολικό (VAT+SAT) (cm<sup>2</sup>)</b>	2217.79±95.56	2203.99±119.60	2187.66±121.00	1.00	1.00	1.00
<b>Ενδοηπατικό λίπος (HUs)</b>	53.63±3.65	53.63±3.57	53.38±3.47	1.00	1.00	1.00

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±SE. VAT: σπλαχνικό λίπος; SAT: υποδόριο λίπος. p1: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP; p2: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP; p3: σύγκριση ανάμεσα στο τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP

Επειδή ο χρόνος χρήσης της θεραπευτικής CPAP είναι πιθανό να έχει σημαντική επίδραση στην ποσότητα/κατανομή του λιπώδους ιστού, χρησιμοποιήσαμε ανάλυση παλινδρόμησης ξεχωριστά σε άνδρες και γυναίκες ώστε να μελετήσουμε όποια τέτοια πιθανή επίδραση. Στην ανάλυση αυτή, ως εξαρτημένη μεταβλητή ορίστηκε η διαφορά της ποσότητας του λιπώδους ιστού μεταξύ της αρχικής φάσης συγκριτικά με το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP (ΔVAT για το ενδοκοιλιακό σπλαχνικό λίπος VAT και ΔSAT για το εξωκοιλιακό υποδόριο λίπος SAT) και ως ανεξάρτητες μεταβλητές ορίστηκαν η καθημερινή χρήση της CPAP (εκφραζόμενη σε ώρες) και η ποσότητα του λίπους κατά την αρχική φάση.

Η CPAP ανεξαρτήτως ωρών χρήσης, δεν είχε σημαντική επίδραση στην ποσότητα των λιπωδών διαμερισμάτων (ΔVAT στις γυναίκες:  $\beta=0.08$ ,  $p=0.75$ ; ΔSAT στις γυναίκες:  $\beta=-0.18$ ,  $p=0.49$ ; ΔVAT στους άνδρες:  $\beta=-0.32$ ,  $p=0.18$ ; ΔSAT στους άνδρες:  $\beta=0.36$ ,  $p=0.17$ ). Επιπλέον,

σε παρόμοιο μοντέλο δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην ολική ποσότητα του ενδοηπατικού λίπους μετά το πέρας της θεραπείας με CPAP/ψευδο-CPAP (ενδοηπατικό λίπος κατά την αρχική φάση μείον ενδοηπατικό λίπος κατά το πέρας της θεραπείας με CPAP ( $r=-0.29$ ,  $p=0.24$ ) (πίνακες 16 και 17).

## **5.2.2. Η επίδραση στον ΥΥΕ άξονα**

### **5.2.2.1. Δημογραφικά, ύπνος και χρήση της CPAP**

Στους ασθενείς με ολοκληρωμένες μετρήσεις κορτιζόλης, η μέση χρήση της CPAP κάθε ημέρα ήταν  $6.04 \pm 1.19$  ώρες, ενώ της ψευδο-CPAP ήταν  $5.17 \pm 1.22$  ώρες. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων εκτός από δύο, χρησιμοποιούσαν την CPAP “κανονικά”. Μόνο τρεις από τους ασθενείς έθεσαν ερωτήματα σχετικά με το είδος της θεραπείας που έλαβαν. Η CPAP μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου (WASO) και το ποσοστό ύπνου σταδίου 1, ενώ ταυτόχρονα αύξησε σημαντικά τον συνολικό χρόνο ύπνου (TST) (πίνακας 12). Αντίθετα η ψευδο-CPAP δε βελτίωσε σημαντικά ούτε τον ύπνο, ούτε και τις αναπνευστικές διαταραχές (πίνακας 18).

Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση, η CPAP μείωσε τα μέσα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής πίεσης όμως η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την αρχική φάση (πίνακας 18). Τα αποτελέσματα αυτά δεν άλλαξαν όταν η στατιστική ανάλυση επαναλήφθηκε σε μια υπο-ομάδα ασθενών που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 18.** Κορτιζόλη. Δημογραφικά, πολυ-υπνογραφικά δεδομένα στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	<b>Αρχική</b>	<b>CPAP</b>	<b>Ψευδο-CPAP</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>	<b>p3</b>
<b>Συμμετέχοντες (n)</b>	35	35	35			
<b>Αρτηριακή Πίεση</b>						
Συστολική	128.26±2.61	126.17±2.79	121.77±2.47	1.00	0.22	0.73
Διαστολική	77.37±1.76	75.17±1.64	74.14±1.59	1.00	0.53	1.00
<b>AHI</b>	38.52±3.73	2.58±0.75	32.41±4.92	<0.01	0.97	<0.01
<b>Ελάχιστη SaO2</b>	82.06±1.12	91.57±0.75	83.17±1.16	<0.01	1.00	<0.01
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης ύπνου (min)</b>	16.57±1.52	14.28±1.83	14.87±2.21	1.00	1.00	1.00
<b>WASO (min)</b>	99.99±8.98	70.26±7.56	91.43±8.77	0.04	1.00	0.22
<b>TST (min)</b>	364.29±9.10	395.32±8.37	373.02±9.17	0.04	1.00	0.23
<b>TST (%)</b>	75.78±1.91	82.35±1.69	72.92±1.91	0.04	1.00	0.26
<b>N1 (%)</b>	18.42±1.47	12.54±0.93	17.00±1.37	<0.01	1.00	0.03
<b>N2 (%)</b>	54.92±2.11	59.22±1.87	58.93±1.88	0.40	0.48	1.00
<b>SWS (%)</b>	12.72±1.72	12.37±1.79	11.83±1.67	1.00	1.00	1.00
<b>REM (%)</b>	13.94±1.16	14.15±0.97	12.23±1.04	1.00	0.83	0.55
<b>Λανθάνων χρόνος επέλευσης REM (min)</b>	118.34±11.07	122.12±12.79	137.87±11.34	1.00	0.67	1.00

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±SE. WASO: εγρήγορση μετά την επέλευση ύπνου; TST: συνολικός χρόνος ύπνου; N1: στάδιο ύπνου 1; N2: στάδιο ύπνου 2; SWS: ύπνος βραδέων κυμάτων; REM: στάδιο ύπνου rapid eye movement.

p1: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP; p2: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP; p3: σύγκριση ανάμεσα στο τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP.

### 5.2.2.2. Η επίδραση της CPAP στα επίπεδα, τον κερκαδιανό ρυθμό της κορτιζόλης και το συναισθηματικό στρες

Η θεραπεία με CPAP μείωσε σημαντικά τα μέσα 24-ωρα επίπεδα της κορτιζόλης (πίνακας 19) συγκριτικά με την αρχική φάση, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μετά τη θεραπεία με ψευδο-CPAP (πίνακας 19). Εντούτοις σημειώθηκε μια γραμμική τάση μείωσης ανάμεσα στις 3 φάσεις, με τα μέσα 24-ωρα επίπεδα της κορτιζόλης να μειώνονται από την αρχική φάση, στη φάση μετά την ψευδο-CPAP, ενώ ήταν τα χαμηλότερα μετά τη θεραπευτική CPAP ( $p < 0.01$ ).

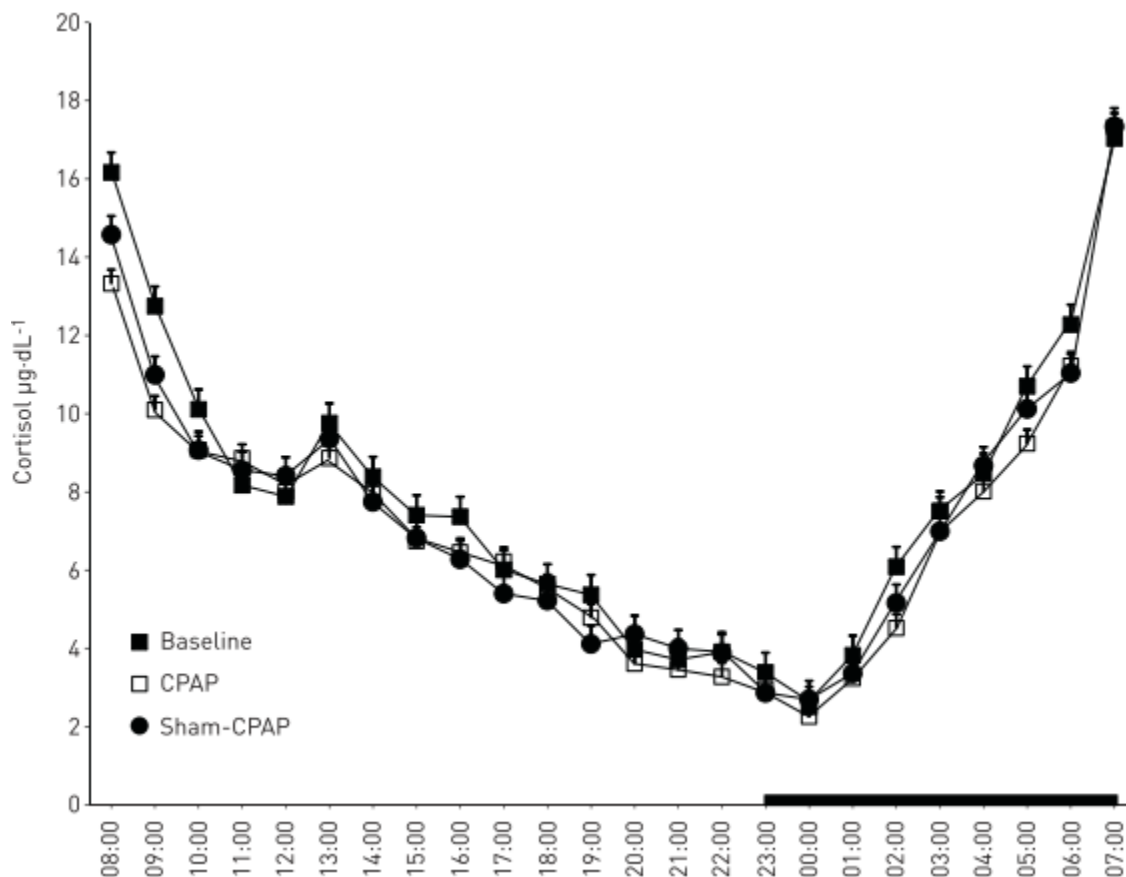
**ΠΙΝΑΚΑΣ 19.** Κορτιζόλη στους ασθενείς με άπνοια κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας.

	Αρχική	CPAP	Ψευδο-CPAP	p1	p2	p3
<b>Συμμετέχοντες(n)</b>	35	35	35			
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.52±0.57	29.18±0.60	28.81±0.59	1.00	1.00	1.00
<b>Κορτιζόλη 24ωρη (μg/mL)</b>	7.89±0.15	7.25±0.14	7.57±0.19	<0.01	0.57	0.57
<b>Κορτιζόλη νυκτερινή (μg/mL)</b>	8.01±0.24	7.35±0.21	7.68±0.28	0.14	1.00	1.00
<b>Κορτιζόλη ημερήσια (μg/mL)</b>	7.82±0.20	7.18±0.19	7.49±0.26	0.07	0.96	1.00
<b>BAI log</b>	0.36±0.06	0.27±0.06	0.35±0.06	0.89	1.00	1.00
<b>BDI-II log</b>	0.59±0.06	0.46±0.06	0.67±0.06	0.32	0.65	<0.01

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±SE. Σταθερές επιδράσεις: φάση της θεραπείας, φύλο, χρόνος και οι αλληλεπιδράσεις τους, σειρά της θεραπείας, Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), το συναισθηματικό στρες, τα καταθλιπτικά συμπτώματα, η σοβαρότητα της άπνοιας p1: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP; p2: σύγκριση ανάμεσα στην αρχική φάση και το τέλος της φάσης θεραπείας με ψευδο-CPAP; p3: σύγκριση ανάμεσα στο τέλος της φάσης θεραπείας με CPAP και ψευδο-CPAP

Η CPAP και η ψευδο-CPAP δεν είχαν καμία επίδραση στον κερκαδιανό ρυθμό της κορτιζόλης όπως αποδείχθηκε από την απουσία στατιστικά σημαντικής αλληλεπίδρασης φάση θεραπείας x χρόνος ( $p > 0.1$ ). Πιο συγκεκριμένα, σε όλες τις φάσεις το πρωινό μέγιστο και το

βραδινό ελάχιστο του κερκαδιανού ρυθμού της κορτιζόλης έλαβε χώρα σε παρόμοια χρονικά σημεία (εικόνα 5). Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του Δ.Μ.Σ ( $p=0.86$ ), του άγχους ( $p=0.28$ ), της κατάθλιψης ( $p=0.30$ ), της σειράς με την οποία χορηγήθηκε η CPAP/ψευδο-CPAP ( $p=0.19$ ) και της βαρύτητας της αποφρακτικής άπνοιας ( $p=0.87$ ) στα επίπεδα της κορτιζόλης.



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** 24-ωρες τιμές και κερκαδιανός ρυθμός της κορτιζόλης (cortisol) στους ασθενείς κατά τις τρεις φάσεις της θεραπείας (αρχική, CPAP, ψευδο-CPAP). Η μαύρη πυκνή γραμμή στον οριζόντιο άξονα σηματοδοτεί τη χρονική διάρκεια της πολυ-υπνογραφικής καταγραφής

Τέλος, η CPAP δεν επηρέασε σημαντικά την ολική βαθμολογία στις κλίμακες κατάθλιψης BDI-II και άγχους BAI (πίνακας 19). Εφόσον οι γυναίκες με Σ.Α.Υ είχαν υψηλότερη ολική βαθμολογία στην κλίμακα BDI-II συγκριτικά με τις υγιείς-μάρτυρες (καμία όμως δεν πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης για κλινική κατάθλιψη), εξετάσαμε την επίδραση της CPAP

επαναλαμβάνοντας την ίδια ανάλυση μεμονωμένα στις γυναίκες. Εντούτοις, τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν.

## 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια σε μεσήλικες μη-παχύσαρκους (υπέρβαρους) άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με: 1) αυξημένα επίπεδα ενδοκοιλιακού/σπλαχνικού λίπους στους μη-παχύσαρκους άνδρες ενώ στις γυναίκες με αυξημένα επίπεδα λιπώδους ιστού συνολικά συγκριτικά με τους αντιστοιχισμένους ως προς το φύλο υγιείς-μάρτυρες; 2) αυξημένα επίπεδα ενδοηπατικού λίπους και στα δύο φύλα με Σ.Α.Υ συγκριτικά με την κατά φύλο αντιστοιχισμένη ομάδα ελέγχου; 3) ημερήσια υπνηλία, χρόνια φλεγμονή, ινσουλινοαντοχή και χειρότερο μεταβολικό προφίλ στους μη-παχύσαρκους άνδρες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου καθώς και συγκριτικά με τις γυναίκες με άπνοια; 4) στατιστικά σημαντικά υψηλότερα 24-ωρα και νυχτερινά επίπεδα κορτιζόλης στους ασθενείς με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τους αντιστοιχισμένους υγιείς-μάρτυρες;

Επιπλέον βρήκαμε ότι η δίμηνη θεραπεία με CPAP μπορεί να μειώσει σημαντικά την υπερδραστηριότητα του Υ.Υ.Ε άξονα, όμως δεν έχει καμία θετική επίδραση στο ποσό και την κατανομή του λιπώδους ιστού, στη χρόνια φλεγμονή, την ινσουλινοαντοχή και το μεταβολικό προφίλ. Επίσης, η CPAP ενώ βελτιώνει την “υποκειμενική” υπνηλία (όπως αυτή μετράται με την κλίμακα Epworth), δεν έχει αντίθετα κάποια επίδραση στην “αντικειμενική” υπνηλία όπως αυτή μετράται με το MSLT).

Όσον αφορά στα λιπώδη διαμερίσματα, στη μελέτη μας αυτή, οι άνδρες με Σ.Α.Υ, είχαν υψηλότερη ποσότητα ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους συγκριτικά με τους υγιείς ενώ το υποδόριο λίπος δε διέφερε σε σημαντικό βαθμό. Έτσι, οι υγιείς-μάρτυρες είχαν μικρότερη σχετική ποσότητα ενδοκοιλιακού συγκριτικά με το εξωκοιλιακό λίπος, εκφραζόμενο ως κλάσμα

VAT/SAT<1, ενώ οι άνδρες με Σ.Α.Υ είχαν το αντίστροφο φαινότυπο κατανομής τους λιπώδους ιστού, με κλάσμα VAT/SAT>1. Επιπλέον, βρήκαμε ότι η σοβαρότητα της αποφρακτικής άπνοιας ήταν ευθέως ανάλογη της ποσότητας του ενδοκοιλιακού λίπους, αλλά όχι του εξωκοιλιακού. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών του εργαστηρίου μας σε παχύσαρκους άνδρες με Σ.Α.Υ που έδειξαν ότι η αυξημένη συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους είναι πρωταρχική διαταραχή στην αποφρακτική άπνοια (22, 23).

Στις γυναίκες τα ευρήματα ήταν διαφορετικά αφού το εξωκοιλιακό και ολικό λίπος ήταν αυτό που διέφερε ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς-μάρτυρες ακόμα και έπειτα από την στατιστική διόρθωση ως προς το Δ.Μ.Σ. Επιπλέον, η σοβαρότητα της αποφρακτικής άπνοιας ήταν ευθέως ανάλογη της ποσότητας του εξωκοιλιακού και ολικού λίπους, επομένως η ολική παχυσαρκία ήταν αυτή που έπαιξε σημαντικό ρόλο τουλάχιστον σε αυτό το δείγμα. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα επιδημιολογικών μελετών, στα οποία οι γυναίκες με Σ.Α.Υ έχουν μεγαλύτερο Δ.Μ.Σ συγκριτικά με τους άνδρες με Σ.Α.Υ (116), που ίσως σημαίνει ότι στις γυναίκες χρειάζεται μεγαλύτερη συσσώρευση λιπώδους ιστού για την ανάπτυξη του αποφρακτικού τύπου Σ.Α.Υ. Είχαμε υποθέσει αρχικά ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με Σ.Α.Υ θα είχαν παρόμοιο φαινότυπο κατανομής του λιπώδους ιστού συγκριτικά με τους άνδρες ασθενείς και έτσι περιμέναμε ότι το κλάσμα VAT/SAT θα ήταν μεγαλύτερο του 1. Η υπόθεση μας αυτή στηρίχθηκε στο γεγονός ότι η αποφρακτική άπνοια και η ημερήσια υπνηλία είναι πολύ συχνές στις γυναίκες (παχύσαρκες και μη-παχύσαρκες) με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, στο οποίο παρατηρείται σπλαχνικού τύπου παχυσαρκία και ινσουλινοαντοχή (117, 118). Η υπόθεση αυτή στηρίχθηκε επιπλέον στην παρατήρηση ότι τόσο η επίπτωση του Σ.Α.Υ στις γυναίκες όσο και η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους αυξάνουν μετά την εμμηνόπαυση (119, 120). Εντούτοις τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν επιβεβαίωσαν την ανωτέρω υπόθεση. Οι διαφορές αυτές ίσως οφείλονται στο ότι ενώ η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, ο φαινότυπος κατανομής του λιπώδους ιστού (που μπορεί να εκφραστεί και από το VAT/SAT κλάσμα που



χρησιμοποιήσαμε) παραμένει σταθερός (119, 120), και αρχίζει να μοιάζει στον ανδρογενή τύπο με μεγαλύτερη σχετική συσσώρευση σπλαχνικού προς υποδόριο λίπος ( $VAT/SAT > 1$ ) μόνο σε παχύσαρκες γυναίκες μεγαλύτερες των 60 ετών (120). Στην παρούσα μελέτη, η μέση ηλικία των απνοικών γυναικών ήταν τα 57 έτη, γεγονός που ίσως εξηγεί γιατί στο δικό μας δείγμα δεν παρατηρήθηκε αυξημένη, ανδρογενετικού τύπου, σπλαχνική παχυσαρκία. Αυτό υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι σε επιδημιολογικές μελέτες, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου και της υπνικής άπνοιας στις γυναίκες αυξάνεται μετά τα 60 έτη (6).

Επιπλέον και στα δύο φύλα, το ενδοηπατικό λίπος ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς με αποφρακτικό Σ.Α.Υ συγκριτικά με την εξομοιωμένη ως προς το φύλο ομάδα ελέγχου. Αυτό είναι σημαντικό εύρημα που διευρύνει αντίστοιχα συμπεράσματα προηγούμενων ερευνών σε παχύσαρκους ασθενείς, αφού δείχνει ότι και σε μη παχύσαρκους ασθενείς, η άπνοια φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μη αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα. Φαίνεται επίσης ότι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με άπνοια διατρέχουν παρόμοιο κίνδυνο για τη διαταραχή αυτή.

Παλαιότερες μελέτες έχουν υποθέσει ότι συσσώρευση σπλαχνικού και ενδοηπατικού λίπους παρατηρείται σε προχωρημένο στάδιο μεταβολικής απορρύθμισης κατά το οποίο η υπερβολική ποσότητα λιπιδίων στο αίμα δεν μπορεί να αποθηκευτεί πλέον στα κύτταρα του υποδόριου λιπώδους ιστού και έτσι “ανακατευθύνεται” για αποθήκευση στα κύτταρα του σπλαχνικού λιπώδη ιστού καθώς και του ενδοηπατικού λιπώδη ιστού (121, 122). Σε αυτό το στάδιο, τα μεγαλύτερα λιποκύτταρα προκειμένου να προστατευτούν από την επιβλαβή υπερβολική συσσώρευση ενδοκυττάρων λιπιδίων, τερματίζουν τη λειτουργία λιπογενετικών γονιδίων και την περαιτέρω αποθήκευση λιπιδίων (121-123). Το χειρότερο μεταβολικό προφίλ παρατηρείται σε άτομα στα οποία η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με το υποδόριο λίπος (121-123). Κατά το στάδιο αυτό ακόμα και τα μικρά λιποκύτταρα αδυνατούν να αποθηκεύσουν λιπίδια με αποτέλεσμα μεγαλύτερο βαθμό λιπιδαιμίας. Είναι ενδιαφέρον ότι

στη μελέτη μας αυτό το μεταβολικό προφίλ ήταν χαρακτηριστικό των ανδρών με Σ.Α.Υ. Όμως, εμείς αξιολογήσαμε τα επίπεδα λιπιδίων νηστείας ενώ κάποιοι μελετητές έχουν προτείνει ότι τα μεταγευματικά επίπεδα λιπιδίων αποτελούν καλύτερο δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (124, 125). Κάποιοι μελετητές έχουν επίσης υποθέσει ότι η ισχυρή σχέση του σπλαχνικού λίπους με την λιπιδαιμία ευθύνεται για την υπερλιπιδαιμία που παρατηρείται στους άνδρες πιο συχνά από τις γυναίκες. Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη, δε βρήκαμε μια τέτοια διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών απνοικών ούτε και μεταξύ ανδρών και γυναικών υγιών, παρόλο το διαφορετικό φαινότυπο κατανομής του λιπώδους ιστού στα δύο φύλα. Το αρνητικό αυτό εύρημα ίσως οφείλεται είτε στην απώλεια οιστρογόνων και στην απουσία του προστατευτικού τους ρόλου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είτε στο ότι αξιολογήσαμε τα επίπεδα λιπιδίων νηστείας και όχι τα μεταγευματικά είτε και στον συνδυασμό αυτών.

Πρέπει να σημειώσουμε ότι προκειμένου να μελετήσουμε τις ποσότητες των λιπιδίων διαμερισμάτων, χρησιμοποιήσαμε αξονική τομογραφία, η οποία παρέχει πιο ακριβείς μετρήσεις συγκριτικά με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες (όπως είναι η περίμετρος της μέσης) ή συγκριτικά με την Διπλής Ενέργειας Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση (Dual energy X-ray Absorptiometry-DEXA scan) που χρησιμοποιήθηκαν σε παλαιότερες μελέτες σε γυναίκες με άπνοια (41-43). Μόνο μια προηγούμενη μελέτη έχει χρησιμοποιήσει αξονική τομογραφία για τη μελέτη των λιπιδίων διαμερισμάτων σε γυναίκες με άπνοια και κατέληξε ότι αυτές έχουν μεγαλύτερη ποσότητα σπλαχνικού λίπους από ότι οι υγιείς-μάρτυρες (24). Εντούτοις, οι συμμετέχουσες είχαν νοσογόνα επίπεδα παχυσαρκίας και οι γυναίκες με άπνοια ήταν σημαντικά πιο ηλικιωμένες από τις υγιείς (>10 έτη), παράγοντας ο οποίος πιθανότατα επηρέασε τα αποτελέσματα (119).

Αναφορικά με τη χρόνια φλεγμονή και την ινσουλινοαντοχή, η μελέτη μας δείχνει ότι αυτές είναι χειρότερες στους μη-παχύσαρκους άνδρες με άπνοια συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, όπως έχουμε παρατηρήσει να συμβαίνει και στους παχύσαρκους άνδρες με άπνοια συγκριτικά με την αντιστοιχισμένη ως προς το Δ.Μ.Σ ομάδα ελέγχου (23). Έτσι ανεξαρτήτως

παχυσαρκίας, φαίνεται ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί κατάσταση μεταβολικής απορρύθμισης, χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και ινσουλινοαντοχής. Μία παλαιότερη μελέτη σε μη-παχύσαρκους υπέρβαρους άνδρες με Σ.Α.Υ. είχε επίσης δείξει ινσουλινοαντοχή (126), ενώ μια μελέτη βρήκε σημαντικά αυξημένα επίπεδα TNF-α, όμως η διαφορά αυτή πιθανόν να οφείλεται στον στατιστικά σημαντικά υψηλότερο Δ.Μ.Σ. (127). Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης συγκριτικά με αυτές τις παλαιότερες μελέτες με αντικρουόμενα ευρήματα, είναι ότι είναι η πρώτη που έχει εξετάσει συστηματικά χρησιμοποιώντας 24-ωρη αιμοληψία πολλαπλούς μεταβολικούς δείκτες καθώς και δείκτες χρόνιας φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης και της αντιγονεκτίνης. Συνολικά τα ευρήματα μας δείχνουν ότι η αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια στους μη-παχύσαρκους και παχύσαρκους ασθενείς έχει παρόμοια παθολογία και περιλαμβάνει χρόνια φλεγμονή και ινσουλινοαντοχή σε αντίθεση με ότι υποστηριζόταν έως τώρα για την απουσία καρδιομεταβολικής παθολογίας στους μη-παχύσαρκους ασθενείς με άπνοια (44, 128).

Διαφορετικοί ερευνητές έχουν σχηματίσει διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν την συσχέτιση της αποφρακτικής άπνοιας με τη χρόνια φλεγμονή. Σύμφωνα με κάποιες από αυτές, η χρόνια φλεγμονή αποτελεί συνέπεια της υπνικής άπνοιας με κύριο παθογενετικό μηχανισμό τη μηχανική βλάβη των ανώτερων αεροφόρων οδών λόγω ροχαλητού, τοπικού οιδήματος και τοπικής μηχανικής απόφραξης ενώ παράλληλα δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο στον οποίο η ίδια η φλεγμονή συμβάλλει περαιτέρω στην τοπική απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών που παρατηρείται στο Σ.Α.Υ (129, 130). Επιπλέον, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας στο Σ.Α.Υ, έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη ροή του εισπνεόμενου αέρα και συνοδό υποξία που ακολουθείται στην συνέχεια από λύση του αποφρακτικού επεισοδίου, επαναφορά της ροής του εισπνεόμενου αέρα και άνοδο του οξυγόνου του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτοί οι κύκλοι υποξίας και επανοξυγόνωσης – περιγράφονται με τον όρο διαλείπουσα υποξία (intermittent hypoxia IH). Σύμφωνα με μελέτες η διαλείπουσα υποξία

ενεργοποιεί τα φλεγμονώδη κύτταρα και πιο συγκεκριμένα τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα-μακροφάγα, τα οποία στην συνέχεια εκκρίνουν παράγοντες φλεγμονής συμπεριλαμβανόμενου του Πυρηνικού Παράγοντα-Κάππα Β (NF-κΒ), του TNFα, των κυτοκινών κ.ά (131).

Εμείς, αντίθετα έχουμε υποθέσει ότι η χρόνια φλεγμονή προϋπάρχει της αποφρακτικής άπνοιας με κύριο διαμεσολαβητή τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Το σπλαχνικό λίπος εκτός από τα λιποκύτταρα, περιέχει και φλεγμονώδη κύτταρα, για παράδειγμα ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα κ.ά (132). Καθώς η συσσώρευση των λιπιδίων μέσα στα λιποκύτταρα αυξάνεται, τα ίδια σε κατάσταση οξειδωτικού στρες, αρχίζουν και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα) και την ιντερλευκίνη IL-6 (26, 27). Ο TNFα στην συνέχεια προκαλεί την έκκριση της χυμοκίνης MCP-1 (monocyte chemoattract protein-1) από τα λιποκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ακόμα συσσώρευση μακροφάγων (30). Τα μακροφάγα με την σειρά τους εκκρίνουν και αυτά TNFα, αλλά και άλλες κυτοκίνες όπως η IL-6. Η IL-6 μετά την έκκριση της κατευθύνεται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ και προκαλεί την παραγωγή της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP. Συνολικά, φαίνεται λοιπόν πως η σπλαχνική παχυσαρκία προϋπάρχει και δημιουργεί μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που δίνει γένεση σε ένα φαύλο κύκλο δυσλειτουργίας των λιποκυττάρων, μακροφαγοκυτταρικής διήθησης και ενεργοποίησης των γονιδίων μεταγραφής προφλεγμονωδών πρωτεϊνών (30). Έτσι, η παρούσα μελέτη προτείνει ότι και στην περίπτωση των μη παχύσαρκων ασθενών με Σ.Α.Υ, η κοιλιακή παχυσαρκία και η χρόνια φλεγμονή και όχι απλά τοπικοί ανατομικοί παράγοντες, παίζουν κύριο παθογενετικό ρόλο.

Σχετικά με τις διαφορές στα δύο φύλα, στην παρούσα μελέτη, η χρόνια φλεγμονή και το μεταβολικό προφίλ ήταν χειρότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, εύρημα που μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι στους άνδρες με άπνοια το ενδοκοιλιακό λίπος ήταν ο επικρατής τύπος λιπώδους ιστού, ενώ στις γυναίκες ήταν το υποδόριο/ολικό λίπος. Αυτό συμβαδίζει με το

ότι το ενδοκοιλιακό λίπος σχετίζεται με τη φλεγμονή και την ινσουλινοαντοχή πιο ισχυρά από ότι το εξωκοιλιακό/υποδόριο λίπος όπως περιγράφηκε και στην “Εισαγωγή” (29).

Παλαιότερες έρευνες διαφωνούν ως προς την συσχέτιση της αποφρακτικής άπνοιας με τη χρόνια φλεγμονή και την ινσουλινοαντοχή στις γυναίκες. Για παράδειγμα ενώ μια έρευνα βρήκε μια συσχέτιση ανάμεσα στην αποφρακτική άπνοια και τη CRP, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μια δεύτερη έρευνα (133, 134). Επίσης, ενώ μια έρευνα δε βρήκε διαφορά στα επίπεδα ινσουλινοαντοχής μεταξύ ανδρών και γυναικών με άπνοια, δύο άλλες έρευνες βρήκαν ότι μετά από στατιστική διόρθωση για το Δ.Μ.Σ., η άπνοια δεν συσχετιζόταν πλέον σημαντικά με την ινσουλινοαντοχή στις γυναίκες (126, 135, 136). Τέλος μια άλλη μελέτη σε γυναίκες μέσης ηλικίας, βρήκε ότι το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο σε αυτό τον πληθυσμό (137).

Το ηπιότερο μεταβολικό προφίλ στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες που βρήκαμε σε αυτή τη μελέτη, μας κάνει να αναρωτιόμαστε αν οι γυναίκες με άπνοια έχουν λιγότερες καρδιομεταβολικές/καρδιαγγειακές παθήσεις όπως για παράδειγμα υπέρταση, διαβήτη, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κτλ συγκριτικά με τους άνδρες. Οι πληροφορίες που έχουμε σχετικά με αυτό το θέμα δεν είναι σαφείς. Για παράδειγμα ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άνδρες με αποφρακτική άπνοια συγκριτικά με τις γυναίκες (138-140), ενώ άλλες δεν έχουν βρει διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (34, 141). Αυτά τα αντιθετικά αποτελέσματα, αξίζει να αξιολογηθούν σε μελλοντικές μελέτες.

Όσον αφορά στα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας, οι άνδρες με Σ.Α.Υ. συγκριτικά με τους αντιστοιχισμένους υγιείς-μάρτυρες, βρέθηκαν να έχουν υψηλότερα επίπεδα τόσο στην υποκειμενική κλίμακα Epworth όσο και στο αντικειμενικό τεστ MSLT. Αντίθετα, οι γυναίκες με Σ.Α.Υ είχαν υψηλότερη βαθμολογία μόνο στην υποκειμενική κλίμακα Epworth αλλά όχι στο αντικειμενικό τεστ MSLT συγκριτικά με τις εξομοιωμένες υγιείς-μάρτυρες. Αυτά τα

αποτελέσματα είναι σύμφωνα με ευρήματα παλαιότερων μελετών που έχουν δείξει υψηλότερα επίπεδα υπνηλίας στους άνδρες με Σ.Α.Υ συγκριτικά με τις γυναίκες με Σ.Α.Υ (142).

Επίσης εμείς και άλλοι ερευνητές έχουμε προτείνει ότι η “αντικειμενική” ημερήσια υπνηλία (δηλαδή αυτή που αξιολογείται με το MSLT) είναι οργανικής αιτιολογίας, και σχετίζεται με υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως είναι η IL-6 και ο TNFα (58). Όντως, στην παρούσα μελέτη βρήκαμε υψηλότερους δείκτες φλεγμονής και υψηλότερα επίπεδα “αντικειμενικής” υπνηλίας στους άνδρες. Αντίθετα έχουμε υποθέσει ότι η “υποκειμενική” ημερήσια υπνηλία (εν απουσία “αντικειμενικής” υπνηλίας) οφείλεται κυρίως σε ψυχοπαθολογικούς παράγοντες όπως το συναισθηματικό στρες και η κατάθλιψη (143). Σύμφωνα με την παραπάνω υπόθεση, στη μελέτη μας αυτή (όπως και σε προηγούμενες μελέτες) οι γυναίκες με Σ.Α.Υ είχαν υψηλότερα επίπεδα άγχους/κατάθλιψης συγκριτικά με τις εξομοιωμένες ασθενείς-μάρτυρες όπως και συγκριτικά με τους άνδρες με Σ.Α.Υ (143, 144).

Τέλος η επίδοση στις δοκιμασίες ψυχοκινητικής εγρήγορσης (PVT) ήταν παρόμοια ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς-μάρτυρες ανεξαρτήτως φύλου. Το ότι δεν ανευρέθηκαν διαφορές (σε αντίθεση με το MSLT), ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι η επίδοση στο PVT επηρεάζεται σημαντικά από παράγοντες όπως το κίνητρο και η διάρκεια της δοκιμασίας (23).

Στη μελέτη μας αυτή δε βρήκαμε σημαντική επίδραση της CPAP στην ολική παχυσαρκία ή τα λιπώδη διαμερίσματα, ενώ τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σε παχύσαρκους άνδρες ασθενείς σε αυτόν τον τομέα είναι αντιφατικά. Έτσι, ενώ δύο παλαιότερες μελέτες βρήκαν ότι η χρήση της CPAP μπορεί να μειώσει το σπλαχνικό λίπος σε παχύσαρκους άνδρες (76, 77), νεότερες μελέτες δεν έχουν δείξει μείωση της ποσότητας του σπλαχνικού/ενδοκοιλιακού και ενδοηπατικού λίπους με τη χρήση CPAP, ανεξαρτήτως της συμμόρφωσης των ασθενών με τη θεραπεία (72, 73, 78, 79). Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι σχεδόν όλες οι μελέτες με αρνητικά ευρήματα, εκτός από μία, περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου με θεραπεία placebo, σε αντίθεση με τις δύο παλαιότερες μελέτες με θετικά ευρήματα οι οποίες δεν περιέλαβαν κατάλληλη ομάδα ελέγχου της θεραπείας

(76, 77). Μια πιθανή αιτία για τα αρνητικά ευρήματα της μελέτης μας είναι ίσως η μικρή διάρκεια της θεραπείας με CPAP ή το ότι το μικρό δείγμα συμμετεχόντων δεν είχε αρκετή δύναμη στατιστικά ώστε να αποκαλύψει όποια επίδραση. Ωστόσο, η μελέτη από τον Munzer και τους συνεργάτες του (78), που είχε παρόμοιο αριθμό συμμετεχόντων και 8 μήνες διάρκεια θεραπείας με CPAP, επίσης δε βρήκε κάποια επίδραση της θεραπείας. Τέλος, παρόμοια με τα δικά μας ευρήματα είναι αυτά δύο μελετών σε παχύσαρκους ασθενείς, που βρήκαν ότι η CPAP δε μπορεί να βελτιώσει τις ηπατικές διαταραχές που παρατηρούνται στους ασθενείς με άπνοια και ηπατική στεάτωση (73, 79). Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξέτασε σε πληθυσμό μη παχύσαρκων ασθενών με αποφρακτική άπνοια, χρησιμοποιώντας state-of-the-art μεθοδολογία όπως είναι η αξονική τομογραφία, τα λιπώδη διαμερίσματα και την επίδραση της θεραπείας με CPAP σε αυτά. Νεότερες μελέτες αξίζει να επικεντρωθούν σε αυτό των πληθυσμό χρησιμοποιώντας μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και μεγαλύτερο δείγμα καθώς και ευρύτερο εύρος ηλικιών τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες.

Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη, η CPAP δε βελτίωσε την ινσουλινοαντοχή και τη χρόνια φλεγμονή συγκριτικά με την αρχική φάση ή τη φάση θεραπείας με ψευδο-CPAP. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με ευρήματα προηγούμενων μελετών που περιέλαβαν έλεγχο της θεραπείας με placebo, οι οποίες έδειξαν ότι η CPAP δεν έχει κάποια θετική επίδραση στη χρόνια φλεγμονή και το μεταβολικό προφίλ (79, 83, 145-148). Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη έδειξε μείωση των επιπέδων του TNFR-1, όμως άλλοι δείκτες φλεγμονής παρέμειναν αμετάβλητοι (83). Δύο άλλες μελέτες που περιελάμβαναν ψευδο-CPAP έδειξαν βελτίωση της ινσουλινοαντοχής μόνο σε παχύσαρκους αποϊικούς ασθενείς ή ασθενείς με σοβαρή άπνοια και ταυτόχρονη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (147, 148). Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη θεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο υποαερισμού λόγω παχυσαρκίας, η οποία πραγματοποιήθηκε με μηχανήμα μη επεμβατικού αερισμού για ένα μήνα και περιελάμβανε ομάδα ελέγχου με placebo, δε βρήκε κάποια θετική επίδραση της θεραπείας στους φλεγμονώδεις, μεταβολικούς και καρδιαγγειακούς δείκτες (149).

Όπως και στην περίπτωση των λιπιδίων διαμερισμάτων, έτσι και αναφορικά με την ινσουλινοαντοχή και τη χρόνια φλεγμονή η μικρή διάρκεια της θεραπείας με CPAP είναι πιθανό να ευθύνεται για τα αρνητικά ευρήματα της παρούσας καθώς και των προηγούμενων μελετών που αναφέρθηκαν. Όμως, πολύ πρόσφατα μια μελέτη από την Σουηδία δε βρήκε κάποια μεταβολή στα επίπεδα της CRP, IL-8 και του TNFα σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και καρδιαγγειακή νόσο οι οποίοι δεν έπασχαν από ημερήσια υπνηλία έπειτα από 1 έτος θεραπείας με CPAP (86), ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε βελτίωση μετά από 24 εβδομάδες όμως μόνο στην υποομάδα των ασθενών που ακολούθησαν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους σε συνδυασμό με τη χρήση CPAP (87). Μια άλλη πιθανή εξήγηση για το γεγονός ότι η CPAP δεν επηρέασε τα λιπώδη διαμερίσματα αλλά ούτε και τους φλεγμονώδεις και μεταβολικούς δείκτες, είναι ότι η χρόνια φλεγμονή προϋπάρχει της αποφρακτικής άπνοιας με κύριο διαμεσολαβητή τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι παρόμοια με ευρήματα παλαιότερων μελετών, αλλά και σύμφωνα με ό,τι παρατηρείται στην κλινική πράξη, η CPAP βελτίωσε σημαντικά την υποκειμενική υπνηλία, αφού μείωσε σημαντικά τη βαθμολογία στην κλίμακα Epworth συγκριτικά και με την αρχική φάση και με τη φάση θεραπείας με ψευδο-CPAP, όμως δεν είχε κάποια επίδραση στην αντικειμενική υπνηλία, αφού δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στο μέσο χρόνο επέλευσης ύπνου στις δοκιμασίες MSLT (150). Τα ευρήματα αυτά ίσως μπορούν να εξηγηθούν τουλάχιστον εν μέρη από τη μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης που παρατηρήθηκε μετά από επιτυχή θεραπεία, αλλά και το γεγονός ότι τα επίπεδα της IL6 παρέμειναν αμετάβλητα.

Αναφορικά με την υπερκορτιζολαιμία, παρόμοια ευρήματα είχαμε και σε προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας σε παχύσαρκους άνδρες με Σ.Α.Υ, όπου οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα νυκτερινής κορτιζόλης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (92). Τα αυξημένα αυτά επίπεδα της κορτιζόλης ομαλοποιήθηκαν με τη χρήση της CPAP (92). Στην παρούσα μελέτη η διαφορά στα επίπεδα κορτιζόλης ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς-μάρτυρες ήταν ακόμα μεγαλύτερη, καθώς ήταν στατιστικά σημαντική ολόκληρο το 24-ωρο και



έγινε μέγιστη τη νύχτα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τέτοια διαφορά, μεγέθους 15-20% δεν είναι μόνο στατιστικά αλλά και κλινικά σημαντική, καθώς διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι σε χρόνια φάση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιομεταβολικών παθήσεων όπως υπέρτασης, διαβήτη τύπου 2, και οστεοπόρωσης (151). Το ότι η διαφορά στα επίπεδα κορτιζόλης ήταν μεγαλύτερη στους μη-παχύσαρκους συγκριτικά με τους παχύσαρκους ασθενείς μπορεί πιθανόν να εξηγηθεί από την επίδραση της ίδιας της παχυσαρκίας στον Υ.Υ.Ε άξονα. Όντως, στο παρελθόν έχουμε δείξει ότι οι παχύσαρκοι έχουν χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (92), πιθανή ένδειξη ότι η παχυσαρκία μπορεί να συγκαλύψει τη επίδραση του Σ.Α.Υ στον Υ.Υ.Ε άξονα.

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που έχει δείξει ότι και οι γυναίκες με αποφρακτικού τύπου Σ.Α.Υ, πάσχουν από υπερδραστηριότητα του Υ.Υ.Ε. άξονα ως αποτέλεσμα της διαλείπουσας υποξίας και του κατακερματισμού του ύπνου που παρατηρείται στη νόσο αυτή, σε βαθμό μάλιστα συγκρίσιμο με τους άνδρες. Εφόσον η χρόνια υπερκορτιζολαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας όπως η υπέρταση, τα ευρήματά μας μπορεί να εξηγούν γιατί άνδρες και γυναίκες με Σ.Α.Υ. μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο για υπέρταση.

Σε αντίθεση με τα τις δύο μελέτες του εργαστηρίου μας που συμφωνούν ως προς την υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα στην αποφρακτική άπνοια, ανεξαρτήτως φύλου και επιπέδων παχυσαρκίας, κάποιες άλλες μελέτες έχουν δείξει είτε απουσία σχέσης μεταξύ Σ.Α.Υ και διαταραχής του ΥΥΕ άξονα (94-99), είτε υπολειτουργία (100). Αξίζει να τονιστεί ότι οι όλες έρευνες αυτές επικεντρώθηκαν σε άνδρες ασθενείς με Σ.Α.Υ. και έτσι δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε συμπεράσματα ως προς τις γυναίκες ασθενείς και τα επίπεδα της κορτιζόλης. Το ότι οι παλαιότερες αυτές μελέτες δεν κατάφεραν να βρουν κάποια σχέση, ίσως οφείλεται στη λήψη μονήρους δείγματος αίματος για την εξέταση της κορτιζόλης (94-100), το μικρό αριθμό συμμετεχόντων και κατ' επέκταση την απουσία στατιστικής δύναμης ως προς την ανίχνευση κάποιας πιθανής διαφοράς (94, 99, 100), την απουσία ομάδας ελέγχου ή την συμμετοχή ομάδας

ελέγχου μη αντιστοιχισμένης ως προς το Δ.Μ.Σ ή άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της κορτιζόλης (97-99) κ.ά. Νεότερες μελέτες αξίζει να εξετάσουν τα επίπεδα όσο και τον κερκαδιανό ρυθμό της κορτιζόλης σε μη παχύσαρκους άνδρες και ιδιαίτερα μη παχύσαρκες γυναίκες με άπνοια για την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων.

Πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι στην παρούσα μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν άτομα με κλινική κατάθλιψη, εφόσον η καταθλιπτική διαταραχή αποτελεί γνωστό τροποποιητικό παράγοντα του ΥΥΕ άξονα (151). Εντούτοις, οι γυναίκες με Σ.Α.Υ είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα BDI-II συγκριτικά με τις υγιείς-μάρτυρες, ενώ δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη διαφορά στους άνδρες. Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με προηγούμενες μελέτες που έχουν βρει ότι οι γυναίκες με άπνοια συγκριτικά με τους άνδρες, έχουν πιο συχνά καταθλιπτικά συμπτώματα (144, 152). Επιπλέον δείχνουν ότι οι γυναίκες μπορεί να είναι πιο τρωτές συγκριτικά με τους άνδρες στην αρνητική επίδραση της χρόνιας υπερκορτιζολαιμίας, η οποία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για κατάθλιψη.

Αναφορικά με την επίδραση της CPAP στον ΥΥΕ άξονα, η συστηματική χρήση της θεραπευτικής CPAP τόσο στις γυναίκες όσο και στους μη-παχύσαρκους άνδρες μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της κορτιζόλης, εύρημα που δεν μπορεί να αποδοθεί στη χορήγηση και μόνο της θεραπείας (placebo effect). Όντως, αντίστοιχα αποτελέσματα είχαμε παρατηρήσει και στο παρελθόν στη μελέτη μας στους παχύσαρκους άνδρες με Σ.Α.Υ. (92). Η μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης μετά από επιτυχή θεραπεία, μπορεί να εξηγήσει τουλάχιστον εν μέρει την άμεση θετική επίδραση της CPAP στη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης και στη βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας στους ασθενείς με άπνοια (153-155). Το γεγονός όμως ότι δε βρήκαμε καμία θετική επίδραση της CPAP στην αρτηριακή πίεση σε αυτή τη μελέτη πιθανόν να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος μας και στη μεγάλη διακύμανση των τιμών της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των συμμετεχόντων.

Τα παραπάνω ευρήματα αναφορικά με την επίδραση της CPAP στις παραμέτρους που μελετήθηκαν μπορεί να μας βοηθήσουν σε κάποια χρήσιμα κλινικά συμπεράσματα. Έτσι, η βελτίωση της χρόνιας υπερκορτιζολαιμίας πιθανόν έχει ωφέλιμη επίδραση στην καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, για παράδειγμα την υπέρταση. Όμως η θετική αυτή επίδραση είναι μερική, εφόσον τουλάχιστον η μικρής διάρκειας θεραπεία με CPAP, δεν αρκεί από μόνη της να βελτιώσει τη χρόνια φλεγμονή και τις μεταβολικές δυσλειτουργίες που απαντώνται στους ασθενείς με Σ.Α.Υ. Επομένως συνίσταται να συνδυάζεται με θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο αυτές τις διαταραχές, όπως αλλαγή της διατροφής, σωματική άσκηση, αντιφλεγμονώδη φάρμακα και φάρμακα που βελτιώνουν την ινσουλινοαντοχή. Οι συνδυαστικές αυτές θεραπείες είναι πολύ σημαντικές εφόσον είναι γνωστός ο ανεξάρτητος ρόλος της ινσουλινοαντοχής και της χρόνιας φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Στην παρούσα μελέτη, η CPAP δεν επηρέασε σημαντικά την ολική βαθμολογία στις κλίμακες κατάθλιψης και άγχους. Στο παρελθόν μελέτες σε ασθενείς κατά πλειοψηφία άνδρες, έχουν βρει ότι η αποφρακτικού τύπου άπνοια συνδέεται με κατάθλιψη που όμως βελτιώνεται με τη χρήση CPAP (156-160), ενώ αντίθετα στις γυναίκες τα καταθλιπτικά συμπτώματα επιμένουν παρά την επιτυχή χρήση CPAP (157). Τα αντιθετικά αυτά ευρήματα αξίζει να διερευνηθούν σε μελλοντικές μελέτες.

Τελειώνοντας, πρέπει να αναφέρουμε τα μεθοδολογικά προβλήματα που ίσως παρουσιάζει η έρευνά μας αυτή. Καταρχήν επειδή η μελέτη αυτή είναι συγχρονική (ασθενών-μαρτύρων) και όχι προοπτική, μπορεί μόνο να διατυπώσει σημαντικές συσχετίσεις και όχι την κατεύθυνση της συσχέτισης δηλαδή οποιαδήποτε αιτιοπαθογένεια. Επιπλέον, ένα σημαντικό μειονέκτημα της μελέτης μας είναι η αδυναμία μας να αντιστοιχίσουμε γυναίκες ασθενείς και υγιείς-μάρτυρες ως προς το Δ.Μ.Σ. Εντούτοις ο Δ.Μ.Σ των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη μας ήταν στα κατώτερα όρια του Δ.Μ.Σ των γυναικών που τυπικά προσέρχονται ως ασθενείς στην Κλινική Διαταραχών Ύπνου ή αυτών που συμμετέχουν σε επιδημιολογικές μελέτες. Επιπλέον, επειδή η

παχυσαρκία συνδέεται με χαμηλότερες 24 ωρες τιμές κορτιζόλης, ο μεγαλύτερος Δ.Μ.Σ των γυναικών με άπνοια συγκριτικά με τις υγιείς, είναι πιθανό να άμβλυνε τις διαφορές ως προς τα επίπεδα της κορτιζόλης. Αυτό μας κάνει να πιστεύουμε ότι η διαφορά στα επίπεδα κορτιζόλης που βρήκαμε είναι πραγματική.

Ένα ακόμα σημαντικό μειονέκτημα είναι το ότι η διαφορά των πιέσεων ανάμεσα σε CPAP και ψευδο-CPAP μπορεί να υποψιάσει κάποιους από τους συμμετέχοντες ως προς το είδος της θεραπείας. Αυτό όντως συνέβη στη μελέτη αυτή, καθώς 3 ασθενείς μπόρεσαν να καταλάβουν την αλλαγή της θεραπείας. Εντούτοις, η ψευδο-CPAP είναι η πιο πιστή αντιγραφή της θεραπευτικής CPAP και είναι η μοναδική εικονική θεραπεία σε αντίστοιχες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές CPAP. Επιπλέον, επειδή η κάθε παρέμβαση διήρκησε μόνο δύο μήνες, ίσως η μικρή αυτή χρονική διάρκεια να ήταν ανεπαρκής ώστε να προκαλέσει μεταβολές στη χρόνια φλεγμονή, την ινσουλινοαντοχή και τα λιπώδη διαμερίσματα. Όμως μελέτες αντιδιαβητικών φαρμάκων συχνά δείχνουν βελτίωση της ινσουλινοαντοχής σε 3 μήνες, επομένως κατά αντιστοιχία και στην παρούσα μελέτη θα αναμέναμε κάποια έστω μικρή βελτίωση (85). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι βελτίωση δεν παρατηρήθηκε ούτε στην υπο-ομάδα ασθενών με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία, επομένως τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποτελούν προϊόν ανεπαρκούς θεραπείας.

Τέλος, ένα ακόμα περιορισμός ήταν η αδυναμία μας να καταγράψουμε λεπτομερώς σε καθημερινή βάση κατά τη διάρκεια της μελέτης τις διατροφικές συνήθειες, την κατανάλωση και τη δαπάνη θερμίδων των συμμετεχόντων. Εντούτοις, ο Δ.Μ.Σ των απνοϊκών ασθενών παρέμεινε σταθερός μετά το τέλος της θεραπείας με CPAP/ψευδο-CPAP, ένδειξη ότι η διατροφή και το ενεργειακό περιεχόμενο της δε μεταβλήθηκαν σημαντικά.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα μας έχουν κάποιες σημαντικές προεκτάσεις σχετικά με την παθοφυσιολογία και πιθανές εφαρμογές σχετικά με τη θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Πρώτον, έχει ειπωθεί στο παρελθόν ότι στους μη παχύσαρκους ασθενείς με Σ.Α.Υ, ανατομικοί παράγοντες, όπως τοπική στένωση στις ανώτερες αεροφόρες οδούς παίζουν κύριο παθογενετικό ρόλο (128-130). Όμως η μελέτη μας αυτή προτείνει ότι τόσο στους παχύσαρκους όσο και στους μη-παχύσαρκους άνδρες ασθενείς η σπλαχνική παχυσαρκία και η συνυπάρχουσα συστηματική φλεγμονή είναι ο κυριότερος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας. Έτσι και στους μη-παχύσαρκους ασθενείς, η αποφρακτική άπνοια αποτελεί κλινική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο έχει ως κύρια χαρακτηριστικά την αυξημένη περιφέρεια της μέσης και την σπλαχνική παχυσαρκία, την υπέρταση, τη χρόνια φλεγμονή, τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και την ινσουλινοαντοχή και το οποίο καθορίζεται από γενετικούς καθώς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή και η απουσία σωματικής άσκησης.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με Σ.Α.Υ που ανήκουν στα χαμηλότερα επίπεδα παχυσαρκίας, το μεταβολικό προφίλ και η χρόνια φλεγμονή είναι μεν διαταραγμένα, όμως σε ηπιότερο βαθμό συγκριτικά με τους άνδρες, γεγονός που ίσως οφείλεται στη διαφορά κατανομής του λιπώδους ιστού στα δύο φύλα καθώς και στη διαφορά συσχέτισης αυτού με την υπνική άπνοια.

Η θεραπεία με CPAP, δεν έχει καμία θετική επίδραση στο ποσό και την κατανομή του λιπώδους ιστού, στη χρόνια φλεγμονή, την ινσουλινοαντοχή και το μεταβολικό προφίλ. Επίσης, ενώ βελτιώνει την “υποκειμενική” υπνηλία (όπως αυτή μετράται με την κλίμακα Epworth), δεν έχει αντίθετα κάποια επίδραση στην “αντικειμενική” υπνηλία όπως αυτή μετράται με το MSLT).

Δεύτερον, η αποφρακτική άπνοια συνδέεται με υπερδραστηριότητα του Υ.Υ.Ε άξονα τόσο στους μη-παχύσαρκους όσο και στους παχύσαρκους άνδρες καθώς και στις γυναίκες. Τα επίπεδα της υπερκορτιζολαιμίας είναι παρόμοια στα δύο φύλα, γεγονός που ίσως εξηγεί γιατί η συχνότητα

της υπέρτασης είναι παρόμοια στους άνδρες και στις γυναίκες με Σ.Α.Υ. Η CPAP βελτιώνει τη χρόνια υπερκορτιζολαιμία και με αυτό τον τρόπο πιθανόν να έχει ωφέλιμη επίδραση στην καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, για παράδειγμα την υπέρταση.

Η θετική επίδραση της CPAP στη καρδιομεταβολική συννοσηρότητα είναι μερική, εφόσον τουλάχιστον η μικρής διάρκειας θεραπεία, δεν αρκεί από μόνη της να βελτιώσει τη χρόνια φλεγμονή και τις μεταβολικές δυσλειτουργίες που απαντώνται στους ασθενείς με Σ.Α.Υ και επομένως συνίσταται να συνδυάζεται με θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο αυτές τις διαταραχές, όπως αλλαγή της διατροφής, σωματική άσκηση, αντιφλεγμονώδη φάρμακα και φάρμακα που βελτιώνουν την ινσουλινοαντοχή. Οι συνδυαστικές θεραπείες είναι πολύ σημαντικές εφόσον είναι γνωστός ο ανεξάρτητος ρόλος της ινσουλινοαντοχής και της χρόνιας φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Τα ευρήματα της μελέτης μας υπογραμμίζουν επίσης την ανάγκη ανάπτυξης διαφορετικών στα δύο φύλα θεραπευτικών προσεγγίσεων. Για παράδειγμα στους άνδρες, η μείωση του σπλαχνικού λίπους μέσω άσκησης ή και φαρμακοθεραπείας, μπορεί να είναι επαρκής ενώ για τις γυναίκες μείωση του Δ.Μ.Σ ως δείκτη ολικής παχυσαρκίας μπορεί να αποτελέσει σημαντικό στόχο. Εντούτοις, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, μπορούν μόνο να θεωρηθούν προκαταρκτικά και πρέπει να αποτελέσουν έναυσμα για μελλοντικές μελέτες στα δύο φύλα και ειδικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεγαλύτερες των 60 ετών, ηλικία κατά την οποία συμβαίνει μεγαλύτερη αλλαγή της κατανομής του λιπώδους ιστού.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310(7):731-741.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549-55.
4. Ortman JM VV, Hogan H. An Aging Nation: The Older Population in the United States. In: U.S. Department of Commerce EaSA, editor. 2014.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-613.
7. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769-1778.
8. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136–143.
9. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148(4):945-52.
10. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-30.
11. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):235-40.
12. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
13. Bakker JP, Weng J, Wang R, Redline S, Punjabi NM, Patel SR. Associations between Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Abnormal Fasting Glucose. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):745-53.
14. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pepin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014;146(4):982-90.

15. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1373-1380.
16. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
17. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.
18. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM & Wilding JP (2004). Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 25, 735–741.
19. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:22. Published 2006 Nov 1.
20. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237.
21. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*. 2018;42:211-219.
22. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1151-8.
23. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(8):585-595.
24. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med*. 1997;241(1):11-18.
25. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*. 2008;3(5):545-556.
26. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- $\alpha$  primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:625–55.
27. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
28. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-1013
29. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-850.



30. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1785-1788.
31. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res.* 2001;50(5):443–459.
32. Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN. Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):143-50.
33. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658913.
34. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160(15):2289-2295.
35. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25(9):735-741.
36. Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addressi E, Costantini D, et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e47059.
37. Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Théron L, et al. Skeletal muscle lipid content and oxidative activity in relation to muscle fiber type in aging and metabolic syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(5):566–576.
38. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1995;8(7):1161–1178.
39. Poelkens F, Lammers G, Pardoel EM, Tack CJ, Hopman MT. Upregulation of skeletal muscle inflammatory genes links inflammation with insulin resistance in women with the metabolic syndrome. *Exp Physiol.* 2013;98(10):1485–1494.
40. Tatsumi K, Saibara T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005;33(2):100-104.
41. Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(1):113-118.
42. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest.* 1995;107(2):362-366.
43. Soriano-Co M, Vanhecke TE, Franklin BA, Sangal RB, Hakmeh B, McCullough PA. Increased central adiposity in morbidly obese patients with obstructive sleep apnoea. *Intern Med J.* 2011;41(7):560-566.

44. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):280-283.
45. Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2(2):135-144.
46. Tarantino G, Citro V, Finelli C. What non-alcoholic fatty liver disease has got to do with obstructive sleep apnoea syndrome and viceversa?. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2014;23(3):291-299.
47. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(7):830–841.
48. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology.* 2005;41(6):1290–1296.
49. Jouët P, Sabaté JM, Maillard D, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: a prospective study. *Obes Surg.* 2007;17(4):478–485.
50. Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, Jakate S, Cotler SJ. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(10):918–921.
51. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2008;47(6):1916–1923.
52. Mishra P, Nugent C, Afendy A, et al. Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2008;28(8):1080–1086.
53. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):910-1]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):228–234.
54. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012;56(1):225–233.
55. Daltro C, Cotrim HP, Alves E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: just a coincidence?. *Obes Surg.* 2010;20(11):1536–1543.
56. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Komorowski R, et al. A noninvasive clinical scoring model predicts risk of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2010;20(6):685–691.
57. Türkay C, Ozol D, Kasapoğlu B, Kirbas I, Yıldırım Z, Yiğitoğlu R. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care.* 2012;57(2):244–249.

58. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1313-1316.
59. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med.* 1998;158(12):1333-1337.
60. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol.* 1984;246(6 Pt 2):R994-R999.
61. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(32):3408-3416.
62. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2603-2607.
63. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(1):E253-E261.
64. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2119-2126.
65. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30(9):1145-1152.
66. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4409-4413.
67. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1(8225):862-865.
68. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Jun;21(3):204-11.
69. Ha SC, Hirai HW, Tsoi KK. Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 19-24
70. Wolkove N, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew M. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J.* 2008;15(7):365-369.
71. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*

2015; 21: 23–38.

72. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study [published correction appears in *Thorax*. 2013 Sep;68(9):879]. *Thorax*. 2012;67(12):1081–1089.

73. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;40(4):913–918.

74. Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP, et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):989-993. Published 2013 Oct 15.

75. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015;70(3):258-264.

76. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, 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(7):706-712.

77. Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, et al. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):679-687.

78. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):695–704.

79. Kohler M, Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure and liver enzymes in obstructive sleep apnoea: data from a randomized controlled trial. *Respiration*. 2009;78(2):141–146.

80. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, Willes L, Bergenstal RM, Cistulli PA, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in Type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 486–92.

81. Duarte FH, Jallad RS, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2013;16(3):341–350.

82. Iftikhar IH, Khan MF, Das A, Magalang UJ. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes [published correction appears in *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Jun;10(3):279]. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):115-120.

83. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1009–1015.
84. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(1):67–73.
85. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*. 2000;21(6):585–618.
86. Thunström E, Glantz H, Yucel-Lindberg T, Lindberg K, Saygin M, Peker Y. CPAP Does Not Reduce Inflammatory Biomarkers in Patients With Coronary Artery Disease and Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial [published correction appears in *Sleep*. 2019 Feb 1;42(2):]. *Sleep*. 2017;40(11):10.1093/sleep/zsx157
87. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2265–2275.
88. Vgontzas AN, Kales A. Sleep and its disorders. *Annu Rev Med*. 1999;50:387-400
89. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991 Mar 15;29(6):575-84.
90. Chrousos G, Vgontzas AN, Kritikou I. HPA Axis and Sleep. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
91. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):865–871.
92. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bentley CM, Bixler EO, Sarrigiannidis A, Basta M, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese men with and without sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4199-207.
93. Bratel T, Wennlund A, Carlström K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med*. 1999;93(1):1-7.
94. Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, et al. Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not of the thyrotroph and lactotroph function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):41–48.
95. Panaree B, Chantana M, Wasana S, Chairat N. Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep Breath*. 2011;15(4):649–656.

96. Lam JC, Yan CS, Lai AY, et al. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung*. 2009;187(5):291–298.
97. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63(11):946–950
98. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(2):352–358.
99. Nakamura T, Chin K, Shimizu K, et al. Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2001;24(5):545–553.
100. Karaca Z, Ismailogullari S, Korkmaz S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with relative hypocortisolemia and decreased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to 1 and 250µg ACTH and glucagon stimulation tests. *Sleep Med*. 2013;14(2):160–164.
101. Grunstein RR, Stewart DA, Lloyd H, Akinci M, Cheng N, Sullivan CE. Acute withdrawal of nasal CPAP in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. *Sleep*. 1996; 19:774– 782.
102. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev*. 2012;16(3):243-249.
103. Phillips BA, Collop NA, Drake C, Consens F, Vgontzas AN, Weaver TE. Sleep disorders and medical conditions in women. Proceedings of the Women & Sleep Workshop, National Sleep Foundation, Washington, DC, March 5-6, 2007. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(7):1191-1199.
104. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-1395.
105. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, editors. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification.
106. Wolf AM, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire. *Int J Epidemiol*. 1994;23(5):991-999.
107. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
108. Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, van den Hoed J, Dement WC, Mitler MM. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45: 621–627, 1978.

109. Basner M, Dinges DF. Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep*. 2011;34(5):581-591. Published 2011 May 1.
110. Henrik Oster, Etienne Challet, Volker Ott, Emanuela Arvat, E. Ronald de Kloet, Derk-Jan Dijk, Stafford Lightman, Alexandros Vgontzas, Eve Van Cauter, The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids, *Endocrine Reviews*, Volume 38, Issue 1, 1 February 2017, Pages 3–45.
111. Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, et al. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1706–1712
112. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2838-43.
113. Yajima Y, Narui T, Ishii M, Abe R, Ohtsuki M, Goto Y, Endo S, Yamada K, Ito M. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver: total lipid content and computed tomography number. *Tohoku J Exp Med*. 1982 Mar;136(3):337-42
114. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897.
115. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-597.
116. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*. 2008;12(6):481-496.
117. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):517-520.
118. Tasali E, Van Cauter E, Hoffman L, Ehrmann DA. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3878-3884.
119. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism*. 2009;58(3):311-315.
120. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(6):739-746.

121. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:363-378.
122. Kursawe R, Eszlinger M, Narayan D, et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes.* 2010;59(9):2288-2296.
123. Musso G, Gambino R, Durazzo M, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology.* 2005;42(5):1175-1183.
124. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2007;298(3):309-316.
125. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298(3):299-308.
126. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-676.
127. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res.* 2003;12(4):305-311.
128. Bonsignore MR, Esquinas C, Barcelo´ A, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39: 1136–1143.
129. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1996;106(8):1018–1020
130. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1995;105(2):175–177.
131. Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(4):261–266.
132. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(8):407-415.



133. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax*. 2010;65(6):523-527.
134. Svensson M, Venge P, Janson C, Lindberg E. Relationship between sleep-disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population. *J Sleep Res*. 2012;21(2):147-154.
135. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J*. 2008;31(5):1054-1060
136. Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2006;29(5):315-322.
137. Hall MH, Okun ML, Sowers M, et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: the SWAN Sleep Study. *Sleep*. 2012;35(6):783-790. Published 2012 Jun 1.
138. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2007;30(9):1173-1180.
139. Lavie-Nevo K, Pillar G. Evening-morning differences in blood pressure in sleep apnea syndrome: effect of gender. *Am J Hypertens*. 2006;19(10):1064-1069.
140. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-277.
141. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-1384.
142. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep*. 2002;25(4):412-419.
143. Kritikou I, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Determinants of objective vs. subjective sleepiness in healthy controls and apneic research volunteers: the role of depression, abdominal obesity, and sleep duration. *Sleep* 2012;35: A271.
144. Basta M, Lin HM, Pejovic S, Sarrigiannidis A, Bixler E, Vgontzas AN. Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(1):19-25.

145. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969-974.
146. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*. 2007;29(4):720-727.
147. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(5):617-625B. Published 2012 May 1.
148. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(1):138-145.
149. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest*. 2012;141(3):692-702.
150. Marshall NS, Barnes M, Travier N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(5):430-434.
151. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374-381.
152. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004;98(10):984-989.
153. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72.
154. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-596. Published 2012 Oct 15.
155. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-960.
156. Habukawa M, Uchimura N, Kakuma T, et al. Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea: Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms. *Sleep Med*. 2010;11(6):552-557.

157. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F, et al. Depressive symptoms before and after long-term CPAP therapy in patients with sleep apnea. *Chest*. 2014;145(5):1025-1031.
158. Means MK, Lichstein KL, Edinger JD, et al. Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2003;7(1):31-42.
159. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(3):1304-1309.
160. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment response to continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):512-518.

