

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΚΑΙ  
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΙΝΟ

Φώτης Καψιμάλης  
Αν. Δ/ντής Πνευμονολογικής Κλινικής  
Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν"

# Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο ( ΣΑΥ)

- Συχνή διαταραχή (5% του πληθυσμού)
- Επαναλαμβανόμενες διακοπές της αναπνοής (άπνοιες ή υπόπνοιες)
- Υποξαιμία
- Κατακερματισμός του ύπνου από αφυπνίσεις
- Ροχαλητό και ημερήσια υπνηλία
- Ορίζεται ως ο συνδυασμός  $AHI > 5$  με υπνηλία
- Σχετίζεται επιδημιολογικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα

# Adult Treatment Panel III (2001)

## Ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου

- : Ο συνδυασμός 3 από τα παρακάτω κριτήρια:
- Γλυκόζη νηστείας  $>110\text{mg/dl}$
- Περίμετρος μέσης  $>102\text{ cm}$  (Α),  $>88\text{cm}$  (Γ)
- Τριγλυκερίδια  $>150\text{mg/dl}$
- HDL Χοληστερόλη  $<40\text{mg/dl}$  (Α),  $<50\text{mg}$ (Γ)
- Αρτηριακή πίεση  $>130/85\text{mmHg}$

# Μεταβολικό σύνδρομο (X)

- ***Αντίσταση στην ινσουλίνη***
- Αύξηση σπλαχνικού λίπους
- Κεντρική Παχυσαρκία
- Δυσλιπιδαιμία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
- Διαταραχή παραγόντων πήξης
- Καρδιαγγειακές επιπλοκές

# Μεταβολικό σύνδρομο

- 2 πλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές
- 5πλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη

*Grundy 2006*

# Μεταβολικό σύνδρομο

- Κεντρική (κοιλιακή) παχυσαρκία
- *Αντίσταση στην ινσουλίνη*
- Έλλειψη Φυσικής άσκησης
  
- Παθοφυσιολογική συσχέτιση μόνο στο 50%

# Ύπνος και Μεταβολικό σύνδρομο

- Οι διαταραχές του ύπνου (ποσοτικές και ποιοτικές) μπορεί να οδηγούν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και σε παχυσαρκία , και να συμβάλουν στην αυξανόμενη συχνότητα των μεταβολικών διαταραχών.

# Η παχυσαρκία και το ΣΑΥ

- Είναι συχνές παθήσεις
- Με παρόμοια κλινική πορεία
- Παρόμοια νοσηρότητα



Η παχυσαρκία είναι  
παράγοντας κινδύνου για  
ισχαιμική καρδιακή νόσο και  
άλλες καρδιαγγειακές  
παθήσεις

Braunwald 2001

Η συσσώρευση ενδοκοιλιακού  
σπλαχνικού λίπους αποτελεί  
καλύτερο προγνωστικό  
παράγοντα ισχαιμικής  
καρδιακής νόσου από τον  
BMI

Nakamura 1994

Η κατανομή του σωματικού  
λίπους έχει σημαντικό ρόλο  
στην ισχαιμική καρδιακή νόσο  
και η κεντρικού τύπου  
παχυσαρκία αυξάνει τον  
κίνδυνο σε άνδρες και γυναίκες

Braunwald 2001

Η αποφρακτική άπνοια στον  
ύπνο είναι ανεξάρτητος  
παράγοντας κινδύνου για την  
ανάπτυξη αρτηριακής  
*υπέρτασης*

Lavie 2000, Peppard 2000

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι παράγοντας κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Wright 1997

# Παχυσαρκία και ΣΑΥ

- Αύξηση του ΣΒ κατά 10 αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΑΥ 2 φορές
- Αύξηση του BMI κατά 6 αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΑΥ κατά 4 φορές
- Αύξηση των περιμέτρων μέσης ή γοφών αυξάνει τον κίνδυνο 4 φορές
- Αύξηση του ΣΒ κατά 10% οδηγεί σε 6 πλάσια πιθανότητα για ΣΑΥ εντός 4 ετών
- Μείωση του ΣΒ κατά 10% οδηγεί σε 26% μείωση του ΑΗΙ

Οι περισσότεροι ασθενείς με  
ΣΑΥ δεν είναι  
παχύσαρκοι(BMI>30)

Οι ασθενείς με ΣΑΥ δεν  
μπορούν να χάσουν εύκολα  
βάρος  
ΑΝΤΙΘΕΤΑ  
αυξάνουν πιο εύκολα το  
βάρος από παχύσαρκους  
χωρίς ΣΑΥ

Phillips 1999



Το σπλαχνικό λίπος είναι  
σημαντικός παράγοντας  
κινδύνου για την ανάπτυξη  
ΣΑΥ σε παχύσαρκους  
ασθενείς

Shinobara 1997

Ο δείκτης απνοιών –  
υποπνοιών ανά ώρα ύπνου  
(AHI) σχετίζεται καλύτερα με  
το ενδοκοιλιακό λίπος παρά  
με το υποδόριο λίπος στην  
περιοχή του λαιμού και το  
παραφαρυγγικό λίπος

# Ο ρόλος του σπλαχνικού λίπους

- Οι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν περισσότερο σπλαχνικό λίπος
- Το σπλαχνικό λίπος προδιαθέτει στην ανάπτυξη υπνικής άπνοιας
- Ο BMI σχετίζεται με συνολικό λίπος του σώματος, το υποδόριο λίπος αλλά όχι το σπλαχνικό λίπος

# Σπλαχνικό λίπος και ΣΑΥ

- Το ΣΑΥ επιδρά στην κατανομή του σπλαχνικού λίπους
- Η θεραπεία με CPAP μειώνει τη συσσώρευση του σπλαχνικού λίπους (CT) σε ασθενείς με ΣΑΥ ακόμα και σε ασθενείς που δεν μειώθηκε το ολικό ΣΒ

# Δυσλιπιδαιμία και ΣΑΥ

- Συσχέτιση του AHI με HDL και τριγλυκερίδια ( SHHS, Newman 2001)
- Total Cholesterol/HDL >5 πιο συχνά στο ΣΑΥ
- CPAP : μείωση ολικής χοληστερόλης και αύξηση της HDL
- Πειραματικά η διαλείπουσα υποξία οδηγεί σε αύξηση των λιπιδίων σε αδύνατα ποντίκια
- Αιτιολογική σχέση???

# ΣΑΥ και υπέρταση

- Αιτιολογική συσχέτιση ανεξάρτητη από φύλο , ΣΒ, ηλικία , κάπνισμα
- Συμπαθητική δραστηριότητα
- Αύξηση αντανακλαστικών πίεσης
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

# Αντίσταση στην ινσουλίνη

- Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται στην αύξηση του BMI (Stoohs 1996)
- Οι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με παχύσαρκους χωρίς ΣΑΥ (Vgontzas 2000, Tassone 2003)
- Μη παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (Ip 2002)
- Αντίσταση στην ινσουλίνη σε ήπιο ΣΑΥ (Punjabi 2002)
- CPAP: βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ?

# Μηχανισμοί

- *Η Υποξία επηρεάζει την ομοιόσταση της γλυκόζης*
- Διαταραχή υποδοχέων ινσουλίνης
- Διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης
- Αύξηση των κατεχολαμινών και λιπόλυσης
- Αύξηση των κυτταροκινών IL-6 & TNFα
- Διαταραχή της αυξητικής ορμόνης
- Διαταραχές : leptin, adiponectin, resistin
- Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
- *Ο κατακερματισμός του ύπνου αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη*
- *Μείωση της φυσικής δραστηριότητας*



# ΣΑΥ και αντίσταση στην ινσουλίνη

- Η έκθεση σε μεγάλο υψόμετρο αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Κορεσμός 75% για 30 min οδηγεί σε διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης
- Η στέρηση του ύπνου οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη

# Λεπτίνη

- Παράγεται από το λιπώδη ιστό
- Ρύθμιση της όρεξης στον υποθάλαμο και της κατανάλωσης ενέργειας
- Αυξημένα επίπεδα στην παχυσαρκία(αντίσταση στη λεπτίνη)
- Αυξάνει τον αερισμό
- Αντίσταση στη λεπτίνη οδηγεί σε υπερκαπνία
- Αυξημένα επίπεδα στο ΣΑΥ
- Τα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με τα επίπεδα ινσουλίνης

Η λεπτίνη αυξάνει την  
δραστηριότητα του  
αναπνευστικού κέντρου στην  
παχυσαρκία

# Μεσολαβητές Φλεγμονής

- Διάφορες κυτταροκίνες συμμετέχουν στην φυσιολογική ρύθμιση του ύπνου (IL-6, IL1b, TNFa)
- Προκαλούν υπνηλία (IL-6)
- Στο ΣΑΥ αυξάνονται ανεξάρτητα από το την παχυσαρκία (Vgontzas 2000)
- Ο λιπώδης ιστός παράγει κυτταροκίνες

# ΣΑΥ και μεταβολικό σύνδρομο

- Οξειδωτικό stress
- Συστηματική Φλεγμονή
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- Υπερπηκτικότητα

Το ΣΑΥ

αποτελεί παράγοντα κινδύνου

για την ανάπτυξη του

Μεταβολικού συνδρόμου

???????

# Αυξημένος Κίνδυνος για ΣΑΥ

- Παχυσαρκία
- Περίμετρος λαιμού
- Κεντρικού τύπου Παχυσαρκία
- Ανδρικό φύλο
- Εμμηνόπαυση στις γυναίκες

Το μεταβολικό σύνδρομο οδηγεί σε ΣΑΥ  
και η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο  
αποτελεί εκδήλωση του μεταβολικού  
συνδρόμου

Vgontzas 2003, 2005



# Το ΣΑΥ είναι μεταβολική διαταραχή

- Ανατομικές ανωμαλίες δεν υπάρχουν πάντα
- Η CPAP δεν βελτιώνει τις μεταβολικές διαταραχές
- Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ΣΑΥ
- Το ΣΑΥ είναι συχνό σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την παχυσαρκία
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε οίδημα των μαλακών ιστών στο λαιμό
- Οι μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε υπνηλία
- Παράγοντες φλεγμονής οδηγούν σε υπνηλία
- Anti-TNF $\alpha$  παράγοντες οδηγούν σε μείωση του AHI

# Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και ΣΑΥ

- Σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ΣΑΥ ανεξάρτητα από την παχυσαρκία
- Χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για το ΣΑΥ από την ηλικία, BMI ή την τεστοστερόνη

Η ινσουλίνη πλάσματος είναι  
ανεξάρτητος προγνωστικός  
παράγοντας για την παρουσία  
ΣΑΥ σε παχύσαρκους  
ασθενείς

Dixon 2000

Πειραματικές ενδείξεις  
οδηγούν στο συμπέρασμα ότι  
ο σακχαρώδης διαβήτης  
μπορεί να οδηγήσει σε  
διαταραχή της λειτουργίας του  
αναπνευστικού κέντρου

Polotsky 2001

- Η μετφορμίνη που μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε μείωση των απνοιών σε πειραματικά μοντέλα

Ramadan 2006

# ΣΑΥ και διαβήτης

- Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν συχνά ΣΑΥ
- Το ροχαλητό σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη-  
Διπλασιάστηκε σε περίοδο 10 ετών σε άνδρες (Elmasry et al ,J Int Med 2000)
- Το ροχαλητό είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Al-Delaimy et al, 2002)

# Άπνοια του ύπνου και ΣΔ

- Οι ασθενείς με AHI >15, έχουν 1.62 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (Odds ratio) από ασθενείς με AHI<5 να αναπτύξουν διαβήτη εντός 4 ετίας
- Η επίπτωση ΣΔ ήταν 14.7% vs. 2.8%

*Reichmuth et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population based study. AJRCCM 2005;172:1590-5*

*Wisconsin Sleep Cohort*

# Εμμηνόπαυση και ΣΑΥ

- Το ΣΑΥ είναι συχνότερο στις γυναίκες σε εμμηνόπαυση
- Στις γυναίκες αυτές σχετίζεται με την παχυσαρκία
- Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται αύξηση της κεντρικής παχυσαρκίας , αύξηση κυτταροκινών και καρδιαγγειακές επιπλοκές



# Υπνηλία και ΣΑΥ

- 4% των ανδρών και 2% των γυναικών παρουσιάζουν το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας (AHI > 5 και υπνηλία)
- 24% των ανδρών και 9% των γυναικών έχουν AHI >5
- Άλλοι παράγοντες εκτός από τα αποφρακτικά επεισόδια καθορίζουν την κλινική εμφάνιση του συνδρόμου (μεταβολικοί?)

# Υπνηλία και μεταβολικές διαταραχές

- Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπνηλία χωρίς την παρουσία αποφρακτικών διαταραχών του ύπνου
- Η παχυσαρκία είναι ανεξάρτητος παράγοντας και περισσότερο σημαντικός από την άπνοια
- Ο διαβήτης είναι αιτία υπνηλίας ανεξάρτητα από την ηλικία, την παχυσαρκία ή την υπνική άπνοια
- Οι γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες παρουσιάζουν υπνηλία ανεξάρτητα από την παρουσία άπνοιας

# Ηλικία και ΣΑΥ

- Το ΣΑΥ και το μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν παρόμοια κατανομή στην σχέση με την ηλικία
- Μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ 50-70 ετών
- Μείωση σε ηλικίες  $>70$  όταν είναι γνωστό ότι μεγάλο ποσοστό των ατόμων  $>70$  παρουσιάζουν συχνά άπνοιες

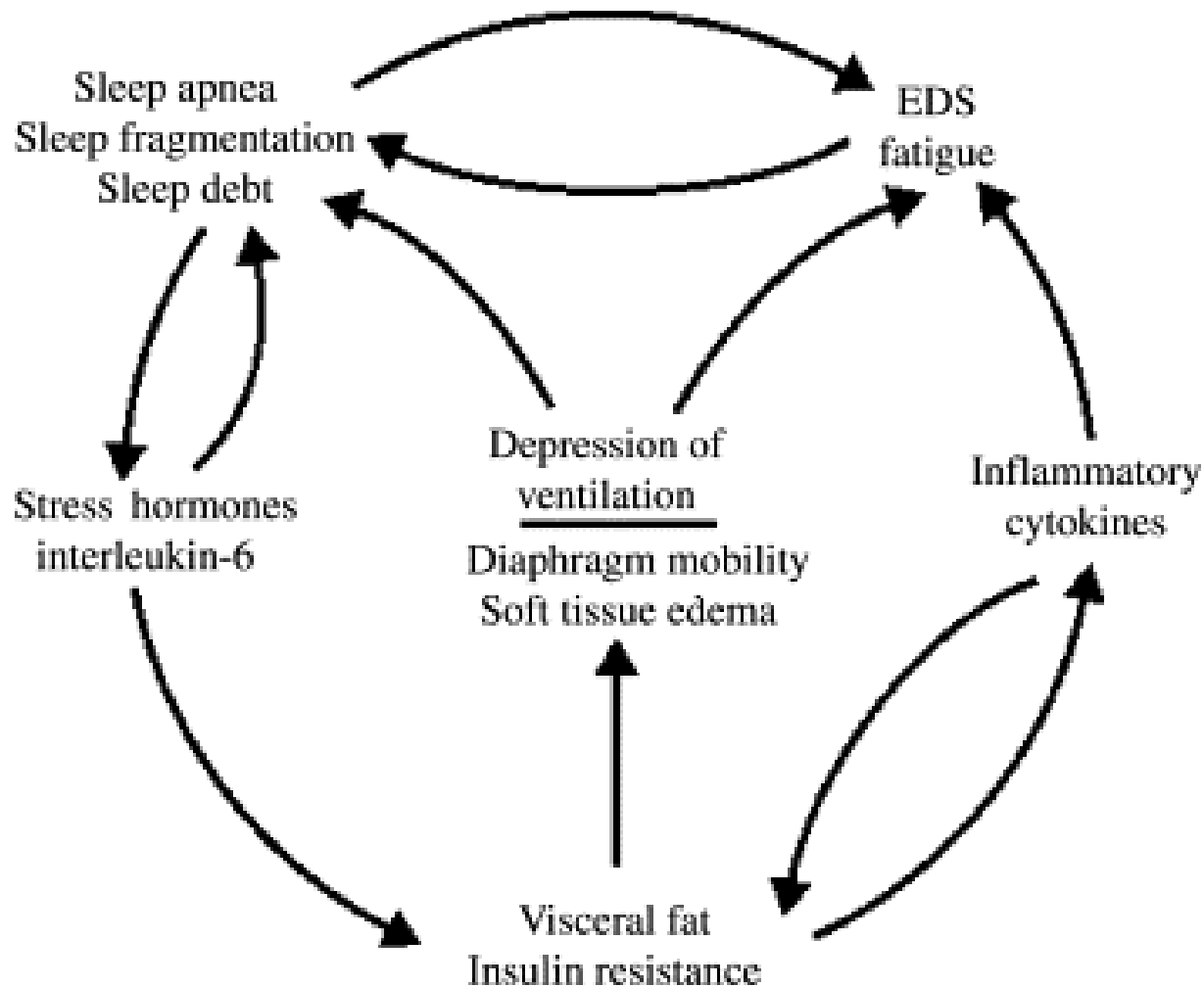
Η σχέση του ΣΑΥ με  
το Μεταβολικό σύνδρομο  
είναι ένας  
ΦΑΥΛΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Μπορεί η αύξηση του  
σπλαχνικού λίπους και η  
αντίσταση στην ινσουλίνη να  
αποτελούν τους κύριους  
παθογενετικούς παράγοντες της  
αποφρακτικής άπνοιας ???

Είναι το ΣΑΥ εκδήλωση του  
μεταβολικού συνδρόμου  
(σύνδρομο Z)  
?????

Ή το ΣΑΥ επιδεινώνει την  
αντίσταση στην ινσουλίνη με  
την προκαλούμενη υποξία και  
την αυξημένη δραστηριότητα  
του ANS

# ΜΣ ΚΑΙ ΣΑΥ





# Μηχανισμοί καρδιαγγειακών επιπλοκών

- Αυξημένη συμπαθητική εκφόρτιση
- Υποξία και οξειδωτικό stress
- Πρόκληση φλεγμονής του ενδοθηλίου (κυττατοκίνες, μόρια προσκόλλησης, CRP)
- Διαταραχές πήκτικότητας
- Αντίσταση στην ινσουλίνη

# Ενδείξεις

- Μεσολαβητές της φλεγμονής αυξάνονται στο ΣΑΥ
- Το ΣΑΥ σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την παχυσαρκία
- Το ΣΑΥ αυξάνεται σε παθήσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη
- Το ΣΑΥ είναι παράγοντας κινδύνου για ΣΔ
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο σημαντικότερος παράγοντας καρδιαγγειακών επιπλοκών

# Διαταραχές του ύπνου και ΜΣ

	ΣΑΥ	Έλλειψη ύπνου	Shift-work
Αντίσταση στην ινσουλίνη	+#	+	+
Κεντρική παχυσαρκία	+#	+	+
Δυσλιπιδαιμία	+		+
Υπέρταση	+	+	+
Φλεγμονή	+#	+	
Οξειδωτικό στρες	+/-	+/-	+/-
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	+		+
Υπερπηκτικότητα	+ _		+/-

# Συμπέρασμα

- Η συσχέτιση του ΣΑΥ με τις μεταβολικές διαταραχές είναι σημαντική για την εξήγηση των καρδιαγγειακών επιπλοκών
- Οι δυο καταστάσεις συνυπάρχουν σε ένα φαύλο κύκλο
- Δεν μπορεί να αποδειχθεί αιτιολογική σχέση
- Συχνές διαταραχές του ύπνου όπως η αϋπνία σχετίζονται με την επιδημία της παχυσαρκίας
- Η παχυσαρκία και οι διαταραχές του ύπνου ίσως ευθύνονται για την αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας

Μήνυμα

Περισσότερη ΕΡΕΥΝΑ