

JAMA | Original Investigation

Adherence to CPAP Treatment and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events

A Meta-Analysis

Manuel Sánchez-de-la-Torre, PhD; Esther Gracia-Lavedan, BSc (Stat); Ivan D. Benitez, BSc (Stat); Alicia Sánchez-de-la-Torre, PhD; Anna Moncusí-Moix, MsC; Gerard Torres, MD, PhD; Kelly Loffler, PhD; Richard Woodman, PhD; Robert Adams, MD; Gonzalo Labarca, MD; Jorge Dreyse, MD, PhD; Christine Eulenburg, PhD; Erik Thunström, PhD; Helena Glantz, PhD; Yüksel Peker, MD, PhD; Craig Anderson, MD, PhD; Doug McEvoy, MD; Ferran Barbé, MD

IMPORTANCE The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on secondary cardiovascular disease prevention is highly debated.

OBJECTIVE To assess the effect of CPAP treatment for obstructive sleep apnea (OSA) on the risk of adverse cardiovascular events in randomized clinical trials.

DATA SOURCES PubMed (MEDLINE), EMBASE, Current Controlled Trials: metaRegister of Controlled Trials, ISRCTN Registry, European Union clinical trials database, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), and ClinicalTrials.gov databases were systematically searched through June 22, 2023.

STUDY SELECTION For qualitative and individual participant data (IPD) meta-analysis, randomized clinical trials addressing the therapeutic effect of CPAP on cardiovascular outcomes and mortality in adults with cardiovascular disease and OSA were included.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS Two reviewers independently screened records, evaluated potentially eligible primary studies in full text, extracted data, and cross-checked errors. IPD were requested from authors of the selected studies (SAVE [NCT00738179], ISAACC [NCT01335087], and RICCADSA [NCT00519597]).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES One-stage and 2-stage IPD meta-analyses were completed to estimate the effect of CPAP treatment on risk of recurrent major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCEs) using mixed-effect Cox regression models. Additionally, an on-treatment analysis with marginal structural Cox models using inverse probability of treatment weighting was fitted to assess the effect of good adherence to CPAP (≥ 4 hours per day).

RESULTS A total of 4186 individual participants were evaluated (82.1% men; mean [SD] body mass index, 28.9 [4.5]; mean [SD] age, 61.2 [8.7] years; mean [SD] apnea-hypopnea index, 31.2 [17] events per hour; 71% with hypertension; 50.1% receiving CPAP [mean {SD} adherence, 3.1 {2.4} hours per day]; 49.9% not receiving CPAP [usual care], mean [SD] follow-up, 3.25 [1.8] years). The main outcome was defined as the first MACCE, which was similar for the CPAP and no CPAP groups (hazard ratio, 1.01 [95% CI, 0.87-1.17]). However, an on-treatment analysis by marginal structural model revealed a reduced risk of MACCEs associated with good adherence to CPAP (hazard ratio, 0.69 [95% CI, 0.52-0.92]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Adherence to CPAP was associated with a reduced MACCE recurrence risk, suggesting that treatment adherence is a key factor in secondary cardiovascular prevention in patients with OSA.

[+ Supplemental content](#)

[+ CME Quiz at jamacmelookup.com](#)

JAMA. 2023;330(13):1255-1265. doi:10.1001/jama.2023.17465

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Ferran Barbé, MD, Translation Research in Respiratory Medicine, Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Santa Maria, IRB Lleida, CIBERes, Avda, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain (febarbe.lleida.ics@gencat.cat).

Σχόλιο:

ΣΚΟΠΟΣ: Η επίδραση της cpap θεραπείας σαν 2γενή καρδιαγγειακή πρόληψη είναι αμφιλεγόμενη. Σαν συνέπεια αυτού, η ακόλουθη μετανάλυση στόχευσε την αξιολόγηση της θεραπείας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με cpap στο πώς επιδρά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για τη μετα-ανάλυση ποιοτικών και ατομικών δεδομένων συμμετεχόντων (IPD), συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν τη θεραπευτική επίδραση της CPAP στα καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς και τη θνησιμότητα σε ενήλικες με καρδιαγγειακή νόσο και OSA. Ολοκληρώθηκαν οι μετα-αναλύσεις IPD σταδίου 1 και 2 για την εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας με CPAP στον κίνδυνο υποτροπιάζοντων μείζονων ανεπιθύμητων καρδιακών και εγκεφαλοαγγειακών συμβαμάτων (MACCEs) χρησιμοποιώντας μοντέλα Cox regression.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αξιολογήθηκαν συνολικά 4186 μεμονωμένοι συμμετέχοντες (82,1% άνδρες· / μέσος [SD] δείκτης μάζας σώματος, 28,9 [4,5]· / μέση [SD] ηλικία, 61,2 [8,7] έτη· / μέσος [SD] δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, 31,2 [17] ανά ώρα/ 71% με υπέρταση/ 50,1% λήψη CPAP [μέση συμμόρφωση με {SD}, 3,1 {2,4} ώρες την ημέρα] / 49,9% μη λήψη CPAP [συνήθης θεραπεία], μέση παρακολούθηση [SD], 3,25 [1,8] έτη).

Το κύριο αποτέλεσμα ορίστηκε ως η εμφάνιση του πρώτου MACCE, το οποίο ήταν παρόμοιο για τις ομάδες CPAP και NO CPAP (αναλογία κινδύνου, 1,01 [95% CI, 0,87-1,17]). Ωστόσο, μία υποανάλυση αποκάλυψε μειωμένο κίνδυνο MACCE που σχετίζεται με καλή συμμόρφωση στην θεραπεία CPAP (αναλογία κινδύνου, 0,69 [95% CI, 0,52-0,92]).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η καλή συμμόρφωση στην CPAP θεραπεία με χρήση CPAP (≥4 ώρες/ημέρα), συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης MACCE, υποδηλώνοντας ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι βασικός παράγοντας της καρδιαγγειακής πρόληψης σε ασθενείς με AYA.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Ευαγγελία Φλώρου



OSA and Subsequent Risk of Hospitalization With Pneumonia, Respiratory Infection, and Total Infection

The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Pamela L. Lutsey, PhD; Islam Zineldin, MD; Jeffrey R. Misialek, MPH; Kelsie M. Full, PhD; Kamakshi Lakshminarayan, MD, PhD; Junichi Ishigami, MD; Logan T. Cowan, PhD; Kunihiro Matsushita, MD, PhD; and Ryan T. Demmer, PhD



BACKGROUND: OSA has been linked to microaspiration, systemic inflammation, and sub-optimal immune function.

RESEARCH QUESTION: Is OSA prospectively associated with risk of hospitalization for pneumonia, respiratory, and total infections?

STUDY DESIGN AND METHODS: Prospective cohort. Participants in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study (N = 1,586) underwent polysomnography in 1996-1998 and were followed up through 2018 for infection-related hospitalizations. The apnea-hypopnea index (AHI; events/h) was used to categorize participants as having severe OSA (≥ 30), moderate OSA (15-29), mild OSA (5-14), or a normal breathing pattern (< 5). Cox regression was used to calculate hazard ratios (HRs) and 95% CIs.

RESULTS: ARIC participants were on average 62.7 (SD = 5.5) years of age, and 52.8% were female. Severe OSA was present in 6.0%, moderate OSA in 12.7%, mild OSA in 30.0%, and normal breathing in 51.3%. A total of 253 hospitalizations with pneumonia occurred over a median 20.4 (max, 22.9) years' follow-up. Participants with severe OSA were at 1.87 times (95% CI, 1.19-2.95) higher risk of hospitalization with pneumonia compared with those with a normal breathing pattern after adjustment for demographics and lifestyle behaviors. Results were attenuated modestly after adjustment for BMI (1.62 [0.99-2.63]), and prevalent asthma and COPD (1.62 [0.99-2.63]). A similar pattern existed for hospitalization with respiratory infection and composite infection (demographic and behavior-adjusted HRs: 1.47 [0.96-2.25] and 1.48 [1.07-2.04], respectively).

INTERPRETATION: Severe OSA was associated with increased risk of hospitalizations with pneumonia in this community-based cohort. OSA patients may benefit from more aggressive efforts to prevent pneumonia and other infectious conditions. CHEST 2023; 163(4):942-952

KEY WORDS: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study; infection; OSA; pneumonia; Sleep Heart Health Study (SHHS)

ABBREVIATIONS: AHI = apnea-hypopnea index; ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities; CRP = C-reactive protein; CVD = cardiovascular disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HR = hazard ratio; ICD = International Classification of Diseases; SHHS = Sleep Heart Health Study; T90 = hypoxic burden

AFFILIATIONS: From the Division of Epidemiology & Community Health, School of Public Health (P. L. L., J. R. M., K. M. F., K. L., and R. T. D.) and M Health Fairview (I. Z.), University of Minnesota, Minneapolis, MN; the Division of Epidemiology (K. M. F.), Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; the Division of

Epidemiology (J. I. and K. M.), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD; and the Department of Biostatistics, Epidemiology, and Environmental Health Sciences (L. C.), Georgia Southern University, Statesboro, GA.

CORRESPONDENCE TO: Pamela L. Lutsey, PhD; email: lutsey@umn.edu

Copyright © 2023 Published by Elsevier Inc under license from the American College of Chest Physicians.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.11.028>

Σχόλιο:

Αποφρακτική Υπνική Άπνοια και κίνδυνος νοσηλείας λόγω πνευμονίας, άλλων αναπνευστικών λοιμώξεων και λοιμώξεων οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Στην προοπτική αυτή μελέτη κοόρτης εξετάστηκαν 1586 άτομα τα οποία υποβλήθηκαν σε μη παρακολουθούμενη πολυυπνογραφία και κατόπιν παρακολουθήθηκαν για 20,4έτη(max 22,9). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 62,7 έτη (SD 5,5) και το 52,8% ήταν γυναίκες. Το 51% των ατόμων δεν εμφάνισαν διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, ενώ το 6% είχε σοβαρή OSA.

Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρή OSA έχουν 87% υψηλότερο κίνδυνο για νοσηλεία λόγω πνευμονίας, 47% για νοσηλεία λόγω άλλης αναπνευστικής λοίμωξης και 48% υψηλότερο κίνδυνο για νοσηλεία λόγω οποιασδήποτε λοίμωξης.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οι συχνές μικροεισροφήσεις, η φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών και η μειωμένη ανοσιακή απαντηση λόγω κακής ποιότητας ύπνου είναι κάποιοι από τους παράγοντες στους οποίους θα μπορούσε να αποδοθεί ο αυξημένος κίνδυνος για πνευμονία στους ασθενείς με OSA.

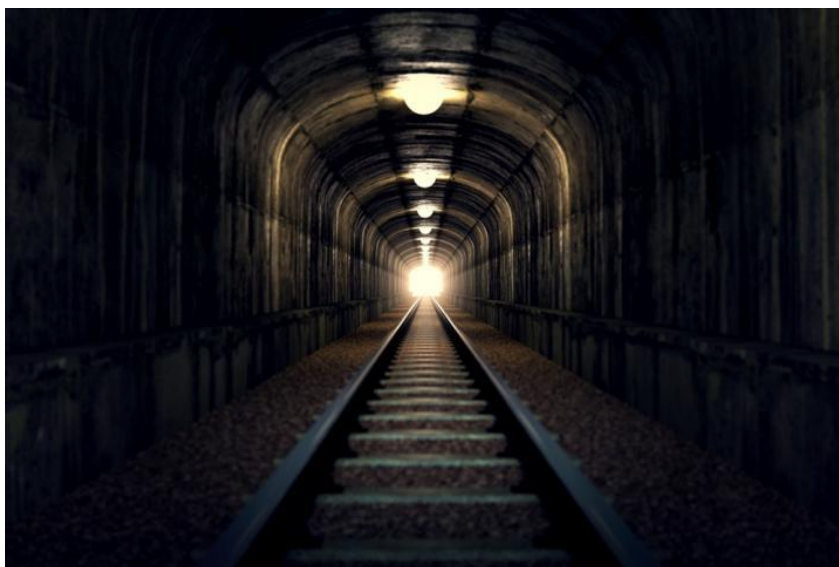
Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες απαιτούνται ώστε να απαντηθεί το ερώτημα εάν η ανίχνευση και θεραπεία της OSA οδηγεί σε μείωση νοσηλειών για πνευμονία και άλλες λοιμώξεις, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Αθηνά Βλάχου

Σχόλιο:

Najib Ayas, Jean-Louis Pépin. Pharmacologic Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Are We Seeing Some Light at the End of the Tunnel? Am J Respir Crit Care Med. 2023 Nov 8.

Στην παρούσα φάση, η θεραπεία με CPAP θεωρείται η ενδεδειγμένη θεραπεία για την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, όμως λόγω προβλημάτων αποδοχής και προσκόλλησης στην θεραπεία, συνεχίζεται η ερευνητική προσπάθεια για την εύρεση μίας φαρμακευτικής θεραπείας που θα μπορούσε να δώσει λύση στην εξάλειψη της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Σε αυτή την κατεύθυνση, μέχρι στιγμής, όσες ερευνητικές προσπάθειες έχουν πραγματοποιηθεί έχουν αποβεί άκαρπες. Όμως, η μελέτη MARIPOSA, που δημοσιεύθηκε προ μηνός, έφερε νέα νότα αισιοδοξίας στους ιατρούς που ασχολούνται με την Ιατρική του ύπνου. Το άρθρο αυτό αποτελεί μία κριτική προσέγγιση της μελέτης MARIPOSA, τονίζοντας ότι τα φάρμακα αυτά μπορεί να παρουσιάζουν μια μείωση του AHI, της τάξεως του 4%, όμως παρουσιάζουν και μεγάλα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, με πιο συχνές την ξηροστομία, την αυπνία και την διαταραχή στην έναρξη της ούρησης. Επίσης, το άρθρο τονίζει την αναγκαιότητα να διευκρινιστεί αν η θεραπεία αυτή είναι ασφαλής ως προς το καρδιαγγειακό σύστημα και αν όντως παρατηρείται μια αύξηση της διαστολικής πίεσης στους ασθενείς που την λαμβάνουν. Τα ερωτήματα, ως προς την ασφάλεια των φαρμάκων είναι πολλά, και εύλογα δημιουργείται το ερώτημα, αν τελικά, η μελέτη MARIPOSA αποτελεί φως στο τούνελ ή το τρένο που έρχεται από την αντίθετη κατεύθυνση.



Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Αικατερίνη Μπάου

Pharmacologic Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Are We Seeing Some Light at the End of the Tunnel?

Najib Ayas MD MPH^{1,*}, Jean-Louis Pépin MD PhD²

1: Leon Judah Blackmore Centre for Sleep Disorders, University of British Columbia Hospital; Department of Medicine University of British Columbia; Vancouver, Canada

2: University Grenoble Alpes, HP2 Laboratory, INSERM U1300, Grenoble, France; EFCR Laboratory, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

*Correspondence: nayas@providencehealth.bc.ca

Obstructive sleep apnea (OSA) is a substantial global health concern with almost a billion adults affected.¹ Continuous positive airway pressure therapy (CPAP) is considered the primary therapy for disease. CPAP is highly effective in improving: hypoxemia, sleep fragmentation, and daytime sleepiness; regular use of the device is also associated with improved long-term outcomes such as cardiovascular disease.² However, one of the major challenges with CPAP is acceptance of and adherence to therapy. Although alternative therapies to CPAP exist (e.g., oral appliances, hypoglossal nerve stimulation, upper airway surgery, weight loss), we desperately need to develop other treatments. A variety of pharmacologic approaches have been attempted to treat OSA including serotonin reuptake inhibitors,³ hormones,⁴ and nicotine⁵ -- just to name a few; these attempts have not been successful, and to date, there are no approved pharmacologic therapies for this common disease.⁶

Here, Schweitzer and colleagues report the results of the MARIPOSA trial, a Phase 2 Trial of the combination of an anticholinergic (aroxybutynin) and a noradrenergic reuptake inhibitor (atomoxetine) (AD109).⁷ As shown by in vivo animal studies, these drugs can increase activation of the genioglossus muscle and may thus improve the upper airway collapse associated with OSA.⁸ The MARIPOSA investigators randomized 209 patients with OSA (age between 18-65 yrs, AHI between 10 and 45/hr, BMI \leq 38 kg/m² for men and \leq 40 kg/m² for women) to one of four treatment arms: lower dose AD109 (2.5 mg aroxybutynin with 75 mg atomoxetine), higher dose AD109 (5.0 mg aroxybutynin with 75 mg atomoxetine), atomoxetine alone (75 mg), or placebo for four weeks. In the modified intention to treat (ITT) analysis (n=181), there were significant reductions in 4% AHI (primary outcome) in all three active arms (placebo adjusted reductions in AHI of 5.19/hr with atomoxetine alone, 7.16/hr with low dose AD109, and 7.20/hr with higher dose AD109).

This results of this trial are consistent with and extend the results of a previous one-night crossover trial, and is an important step forwards in the field.⁹ However, a number of issues about the study should be considered. First, although there was a reduction in the PROMIS Fatigue score in the lower dose AD109 group, the impact on other patient reported outcomes were not significantly improved (though this might have been due to the relatively low numbers of participants and short duration of the study). This lack of improvement in subjective outcomes might also be explained by the significant proportion of participants that had been previously exposed to primary OSA therapy including CPAP. This previous negative experience with treatment might have partially biased evaluation of subjective outcomes. Second, side effects were more frequent in the participants who received drug; adverse events were reported in 61.9% of participants in the lower dose AD109 group, 78% in the higher dose, 81% in the atomoxetine group, and 39.7% in the placebo group. Consistent with the known side effects of these drugs, the most common were dry mouth, insomnia, and urinary hesitancy. Of the 23 participants who discontinued the study for side effects, 22 of them were in one of the treatment arms (5 for each dose of AD109, 12 in the atomoxetine group). Finally, cardiovascular safety was poorly documented, but there was an increase in heart rate in the morning in all treatment arms, and in diastolic blood pressure in the lower dose AD109 group. The elevation of diastolic blood pressure (around 4 mmHg), if confirmed in the long term, might have an impact on cardiovascular outcomes. Such a blood pressure increase has previously been reported with solriamfetol, a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor wake stimulant agent, leading not to reimburse the highest 300 mg dose in the indication of residual sleepiness for patients with OSA.¹⁰ Given the high prevalence of comorbidities in OSA patients, any potential cardiovascular effects need to be cautiously monitored in longer trials. The many concerns raised above may be addressed by

ongoing large phase 3 multi-site randomized controlled trials (NCT05811247 LunAIRo, NCT05813275 SynAIRgy) where patients are randomized to AD109 or placebo for 6-12 months. These longer RCTs are required to establish long-term efficacy, safety, tolerability, and potential health benefits of drug therapy for OSA.

The hope for a pharmaceutical approach to OSA is an exciting direction for the field, and MARIPOSA is one of the first steps towards this goal. This study also demonstrates the usefulness of translational animal work of upper airway neural circuitry in helping to discover viable targets for sleep apnea therapies.¹¹ Future studies should assess whether specific drugs may be more effective in particular physiologic endotypes,¹² and whether assessment of these endotypes may help match the right pharmacotherapy to the right patient. For example, patients with a reduced muscle response to respiratory stimuli may be more likely to respond to drugs that activate the genioglossus (like AD109), while patients with high gain of the respiratory system may respond to drugs that dampen gain.^{13 14} In addition, combined treatments targeting multiple physiologic targets may be a fruitful future direction.

¹ Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698.

² Sánchez-de-la-Torre M, Gracia-Lavedan E, Benitez ID, Sánchez-de-la-Torre A, Moncusí-Moix A, Torres G, Löffler K, Woodman R, Adams R, Labarca G, Dreyse J, Eulenburg C, Thunström E, Glantz H, Peker Y, Anderson C, McEvoy D, Barbé F. Adherence to CPAP Treatment and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2023 Oct 3;330(13):1255-1265.

³ Zhang B, Hao Y, Jia F, Li X, Tang Y, Zheng H, Liu W. Effect of sertraline on breathing in depressed patients without moderate-to-severe sleep-related breathing disorders. *Sleep Breath*. 2015 Dec;19(4):1377-86.

⁴ Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH Jr. Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA*. 1981 Mar 27;245(12):1230-2.

⁵ Gothe B, Strohl KP, Levin S, Cherniack NS. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985 Jan;87(1):11-7.

⁶ Hedner J, Zou D. Turning Over a New Leaf-Pharmacologic Therapy in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2022 Sep;17(3):453-469. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.06.010.

⁷ Schweitzer PK, Taranto-Montemurro L, Ojile JM, Thein SG, Drake CL, Rosenberg R, Corser B, Abaluck B, Sangal RB, Maynard J. The Combination of Aroxybutynin and Atomoxetine in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea (MARIPOSA): A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [online ahead of print] 9 Oct 2023; www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202306-1036OC.

-
- ⁸ Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):311-9.
- ⁹ Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, Eckert DJ, White DP, Wellman A. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 15;199(10):1267-1276.
- ¹⁰ Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, Wang H, Lu Y, Black J, Malhotra A, Strohl KP; TONES 3 Study Investigators. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1421-1431.
- ¹¹ Horner RL, Grace KP, Wellman A. A resource of potential drug targets and strategic decision-making for obstructive sleep apnoea pharmacotherapy. *Respirology*. 2017 Jul;22(5):861-873.
- ¹² Finnsson E, Ólafsdóttir GH, Loftsdóttir DL, Jónsson SÆ, Helgadóttir H, Ágústsson JS, Sands SA, Wellman A. A scalable method of determining physiological endotypes of sleep apnea from a polysomnographic sleep study. *Sleep*. 2021 Jan 21;44(1):zsaa168.
- ¹³ Hedner J, Stenlöf K, Zou D, Hiff E, Hansen C, Kuhn K, Lennartz P, Grote L. A Randomized Controlled Clinical Trial Exploring Safety and Tolerability of Sulthiame in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(12):1461-1469.
- ¹⁴ Schmickl CN, Edwards BA, Malhotra A. Drug Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Are We There Yet? *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jun 15;205(12):1379-1381.

Factors Associated With Residual Apnea-Hypopnea Index Variability During CPAP Treatment



Anais Rossetto, MS; Alphanie Midelet, MS; Sébastien Baillieul, MD, PhD; Renaud Tamisier, MD, PhD; Jean-Christian Borel, PhD; Arnaud Prigent, MD; Sébastien Bailly, PharmD, PhD; and Jean-Louis Pépin, MD, PhD

BACKGROUND: CPAP is the first-line therapy for OSA. A high or variable residual apnea-hypopnea index (rAHI) reflects treatment failure and potentially is triggered by exacerbation of cardiovascular comorbidities. Previous studies showed that high rAHI and large rAHI variability are associated with underlying comorbidities, OSA characteristics at diagnosis, and CPAP equipment, including mask type and settings.

RESEARCH QUESTION: What factors are associated with predefined groups with low to high rAHI variability?

STUDY DESIGN AND METHODS: This registry-based study included patients with a diagnosis of OSA who were receiving CPAP treatment with at least 90 days of CPAP remote monitoring. We applied the hidden Markov model to analyze the day-to-day trajectories of rAHI variability using telemonitoring data. An ordinal logistic regression analysis identified factors associated with a risk of having a higher and more variable rAHI with CPAP treatment.

RESULTS: The 1,126 included patients were middle-aged (median age, 66 years; interquartile range [IQR], 57-73 years), predominantly male (n = 791 [70.3%]), and obese (median BMI, 30.6 kg/m² [IQR, 26.8-35.2 kg/m²]). Three distinct groups of rAHI trajectories were identified using hidden Markov modeling: low rAHI variability (n = 393 [35%]), moderate rAHI variability group (n = 420 [37%]), and high rAHI variability group (n = 313 [28%]). In multivariate analysis, factors associated with high rAHI variability were age, OSA severity at diagnosis, heart failure, opioids and alcohol consumption, mental and behavioral disorders, transient ischemic attack and stroke, an oronasal mask, and level of leaks when using CPAP.

INTERPRETATION: Identifying phenotypic traits and factors associated with high rAHI variability will allow early intervention and the development of personalized follow-up pathways for CPAP treatment.

CHEST 2023; 163(5):1258-1265

KEY WORDS: cardiovascular comorbidities; CPAP; ordered category outcome; OSA; proportional odds logistic regression; residual apnea-hypopnea index

ABBREVIATIONS: AHI = apnea-hypopnea index; COMISA = comorbid insomnia and sleep apnea; IQR = interquartile range; rAHI = residual apnea-hypopnea index

AFFILIATIONS: From the HP2 Laboratory (A. R., A. M., S. Baillieul, R. T., J.-C. B., A. P., S. Bailly, and J.-L. P.), Inserm U1300, Université Grenoble Alpes, the Service Universitaire de Pneumologie Physiologie (S. Baillieul, R. T., S. Bailly, and J.-L. P.), CHU Grenoble Alpes, Grenoble, Probayes (A. M.), Montbonnot-Saint-Martin, the AGIR à dom. HomeCare Charity (J.-C. B.), Meylan, and the Groupe Medical de Pneumologie (A. P.), Polyclinique Saint-Laurent, Rennes, France.

Ms Rossetto and Ms Midelet contributed equally to this manuscript as first authors. Drs Bailly and Pépin contributed equally to this manuscript as senior authors.

CORRESPONDENCE TO: Jean-Louis Pépin, MD, PhD; email: jpépin@chu-grenoble.fr

Copyright © 2023 Published by Elsevier Inc under license from the American College of Chest Physicians.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.12.048>

Σχόλιο:

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη διακύμανση του υπολειπόμενου υπνο-απνοϊκού δείκτη στη διάρκεια θεραπείας με CPAP

Η μελέτη αυτή προσπάθησε να απαντήσει στο ερώτημα ποιοι παράγοντες συνδέονται με υψηλό υπολειπόμενο AHI και με μεγάλη διακύμανση του AHI σε ασθενείς υπό θεραπεία με CPAP.

Εξετάστηκαν τα δεδομένα τηλεπαρακολούθησης 1126 ασθενών με διάμεση ηλικία τα 66 έτη (57-73 ετών, 70% άνδρες) οι οποίοι ήταν υπό θεραπεία με CPAP για τουλάχιστον 90 ημέρες

Από την ανάλυση βρέθηκε ότι οι κλινικοί παράγοντες που σχετίζονται με μεγάλη διακύμανση του υπολειπόμενου AHI είναι η μεγαλύτερη ηλικία, η βαρύτητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στη διάγνωση, η συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας, η χρήση οπιοειδών και αλκοόλ, οι νοητικές και συμπεριφορικές διαταραχές, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη CPAP είναι η χρήση στοματορινικής μάσκας και οι υψηλές διαρροές κατά τη χρήση της.

Σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών είναι πολύ σημαντική η αναγνώριση των παραγόντων που οδηγούν σε υψηλό υπολειπόμενο AHI και μεγάλη διακύμανση αυτού, προκειμένου να γίνει διόρθωση αυτών των παραγόντων όταν είναι εφικτό.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Αθηνά Βλάχου

Association Between Positive Airway Pressure Adherence and Health Care Costs Among Individuals With OSA



Jaejin An, PhD, BPharm; Henry A. Glick, PhD; Amy M. Sawyer, PhD, RN; Jessica Arguelles, BS; Charles J. Bae, MD; Brendan T. Keenan, MS; Samuel T. Kuna, MD; Greg Maislin, MS, MA; Diego R. Mazzotti, PhD; Allan I. Pack, MBChB, PhD; Jiaxiao M. Shi, PhD; Alexa J. Watach, PhD, RN; and Dennis Hwang



BACKGROUND: The impact of positive airway pressure (PAP) therapy for OSA on health care costs is uncertain.

RESEARCH QUESTION: Are 3-year health care costs associated with PAP adherence in participants from the Tele-OSA clinical trial?

STUDY DESIGN AND METHODS: Participants with OSA and prescribed PAP in the Tele-OSA study were stratified into three PAP adherence groups based on usage patterns over 3 years: (1) high (consistently ≥ 4 h/night), (2) moderate (2-3.9 h/night or inconsistently ≥ 4 h/night), and (3) low (< 2 h/night). Using data from 3 months of the Tele-OSA trial and 33 months of posttrial follow up, average health care costs (2020 US dollars) in 6-month intervals were derived from electronic health records and analyzed using multivariable generalized linear models.

RESULTS: Of 543 participants, 25% were categorized as having high adherence, 22% were categorized as having moderate adherence, and 52% were categorized as having low adherence to PAP therapy. Average PAP use mean \pm SD was 6.5 ± 1.0 h, 3.7 ± 1.2 h, and 0.5 ± 0.5 h for the high, moderate, and low adherence groups, respectively. The high adherence group had the lowest average covariate-adjusted 6-month health care costs \pm SE ($\$3,207 \pm \251) compared with the moderate ($\$3,638 \pm \363) and low ($\$4,040 \pm \304) adherence groups. Significant cost differences were observed between the high and low adherence groups ($\$832$; 95% CI, $\$127$ to $\$1,538$); differences between moderate and low adherence were nonsignificant ($\$401$; 95% CI, $-\$441$ to $\$1,243$).

INTERPRETATION: In participants with OSA, better PAP adherence was associated with significantly lower health care costs over 3 years. Findings support the importance of strategies to enhance long-term PAP adherence. CHEST 2023; 163(6):1543-1554

KEY WORDS: adherence; cost and cost analysis; OSA; positive airway pressure

FOR EDITORIAL COMMENT, SEE PAGE 1358

ABBREVIATIONS: AHI = apnea hypopnea index; DME = durable medical equipment; GLM = generalized linear model; PAP = positive airway pressure

AFFILIATIONS: From the Department of Research & Evaluation (J. An and J. A. M.), Kaiser Permanente Southern California, Pasadena, CA; the Department of Medicine (H. A. G. and S. T. K.), Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; the Department of Biobehavioral Health Sciences (A. M. S. and A. J. W.), School of Nursing, University of Pennsylvania; the Corporal Michael J. Crescenz Veterans Affairs Medical Center (A. M. S. and S. T. K.), Philadelphia, PA; Kaiser Permanente Southern California (J. Arguelles and D. H.), Fontana, CA; the Division of Sleep Medicine (C. J. B., B. T. K., G. M., and A. I. P.),

Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; and the Division of Medical Informatics (D. R. M.), Department of Internal Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS.

Preliminary findings have been presented in poster form at Virtual Sleep, 2021, June 10-13, 2021.

CORRESPONDENCE TO: Dennis Hwang, MD; email: Dennis.x.hwang@kp.org

Copyright © 2023 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.01.025>

Σχόλιο:

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν 543 ασθενείς από τη μελέτη Tele-OSA οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με τη συμμόρφωσή τους στη χρήση της CPAP και έγινε παρακολούθησή τους μέσω συστήματος τηλεπαρακολούθησης για 3 συνολικά χρόνια.

Το 25% των ασθενών έδειξε υψηλή συμμόρφωση (χρήση ≥ 4 ωρών /νύκτα για όλο το διάστημα), το 22% μέτρια συμμόρφωση (2-3.9 ώρες/νύκτα ή μη συνεχή χρήση για ≥ 4 ώρες) και το 52% χαμηλή συμμόρφωση (<2 ώρες/νύκτα)

Το κόστος στην υγεία που αφορούσε, επισκέψεις σε ιατρεία ύπνου, νοσηλείες, κόστος σε εργαστηριακές εξετάσεις και κόστος τηλεφωνικών επικοινωνιών βρέθηκε να είναι σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς με την υψηλή συμμόρφωση σε σχέση με εκείνους με τη χαμηλή συμμόρφωση. Μεταξύ ασθενών με μέτρια και χαμηλή συμμόρφωση δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η μελέτη αυτή που δείχνει ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία με CPAP των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια έχει σημαντικό όφελος για τα οικονομικά της υγείας, έχει το πλεονέκτημα ότι εξέτασε το οικονομικό όφελος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με άλλες μελέτες.

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι θα πρέπει να γίνεται στενότερη παρακολούθηση των ασθενών για τη συμμόρφωση στη θεραπεία δεδομένου ότι αυτό έχει και επίδραση στα οικονομικά της υγείας μακροπρόθεσμα.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Αθηνά Βλάχου

Sleep from Infancy Through Adolescence



Stephanie O. Zandieh, MD, MS^a, Sheryl Johnson, MD^b, Eliot S. Katz, MD^{c,*}

KEYWORDS

- Sleep • Infant • Toddler • School-aged children • Adolescents • Sleep duration • Sleep timing
- Sleep efficiency

KEY POINTS

- Pediatric sleep is characterized by considerable interindividual and night-to-night variability in sleep timing and duration.
- The structure of sleep in infants and children evolves over time, with longer sleep duration, shorter sleep cycles, and more rapid eye movement sleep in infants, and a delayed circadian phase and less slow-wave sleep in adolescence.
- Infants have a more collapsible upper airway and lower lung volumes than older children, which predisposes them to obstructive sleep apnea and sleep-related hypoxemia.

INTRODUCTION

Sleep is a universal need and an active process that changes dramatically from infancy through adolescence. Sleep-wake patterns are distinguished through a constellation of behavioral and physiologic changes. The following characteristics establish sleep from wakefulness: (1) behavioral quiescence when motor activity may be reduced; (2) adoption of specific postures; (3) elevated arousal thresholds so that a higher-intensity stimulus is required to elicit a response; (4) rapid, spontaneous reversibility; (5) homeostatic regulation, which drives sleep in response to sleep deprivation; and (6) partial governance by circadian or ultradian biorhythms.¹ Sleep has an age-specific timing, duration, state distribution, electroencephalogram (EEG) microarchitecture, and respiratory physiology, which are reviewed.

Defining what constitutes “normal” or “optimal” sleep for any age range is difficult because sleep has many dimensions, including duration, timing, and quality. Moreover, differences in biology,

environment, and culture create dramatic intraindividual and interindividual variability. Sleep promotes health through multiple pathways. Sleep enhances learning and cognition and regulates hormonal rhythms and behaviors.^{2–5} Sleep also strengthens the immune system.^{6,7} Sleep plays a crucial role in early brain development in infants and children. By 2 years of age, children will have spent more time asleep than awake (approximately 14 months asleep vs 10 months awake).

The development of sleep in children is best understood as an interaction between cultural, physiologic, and environmental factors.⁸ Sleep in newborns rapidly evolves in conjunction with the caregiving environment, which provides appropriate feeding and interaction schedules. Conversely, children’s sleep habits and temperaments affect their caregivers’ sleep environment and schedules.⁹ Understanding this complex interaction is essential to determine what is developmentally appropriate regarding the duration, structure, and regulation of sleep in children.

^a Division of Pediatrics, Cooperman Barnabas Medical Center and Children’s Hospital of New Jersey at Newark Beth Israel, New Jersey Medical School, 375 Mount Pleasant Avenue, Suite 105, West Orange, NJ 07052, USA;

^b Division of Pediatrics, Children’s Hospital of New Jersey at Newark Beth Israel Hospital, 201 Lyons Avenue, Newark, NJ 07112, USA; ^c Division of Respiratory Diseases, Children’s Hospital, Boston, Harvard Medical School, Mailstop 208, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA

* Corresponding author.

E-mail address: eliot.katz@childrens.harvard.edu

Από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση κρατάμε την εισαγωγή με έναν πλήρη, κατά την γνώμη μου, ορισμό του ύπνου ως: μια βασική ανάγκη για όλα τα έμβια όντα και μια δυναμική διαδικασία, η οποία μεταβάλλεται δραματικά από τη βρεφική ηλικία μέχρι την εφηβεία. Τα μοτίβα ύπνου-εγρήγορσης διακρίνονται μεταξύ τους μέσα από πληθώρα μεταβολών στη συμπεριφορά και τη φυσιολογία. Τα χαρακτηριστικά που διαχωρίζουν τον ύπνο από την εγρήγορση είναι: 1) περιορισμένη αλληλεπίδραση με το περιβάλλον με μειωμένη μυϊκή δραστηριότητα, 2) υιοθέτηση συγκεκριμένων στάσεων, 3) αυξημένος ουδός αφύπνισης, έτσι ώστε να απαιτείται ένα ερέθισμα υψηλότερης έντασης για να προκληθεί απόκριση, 4) ταχεία, αυθόρμητη αναστρεψιμότητα, 5) ομοιοστατική ρύθμιση, που προωθεί τον ύπνο ως απάντηση στη στέρηση ύπνου και 6) μερικός έλεγχος από τον κερκάδιο βιορυθμό. Ο ύπνος έχει για τις διάφορες ηλικίες συγκεκριμένο χρονισμό, διάρκεια, κατανομή κατά στάδια, ηλεκτροεγκεφαλογραφική μικροαρχιτεκτονική και φυσιολογία του αναπνευστικού, τα οποία εξετάζονται με έναν πολύ επεξηγηματικό τρόπο στην ανασκόπηση αυτή.

Επιλογή άρθρου-σχολιασμός: Άγης Δέρβας

Unmasking Heterogeneity of Sleep Apnea



Allan I. Pack, MBChB, PhD

KEYWORDS

- Obstructive sleep apnea • Risk factors for OSA • Symptoms of OSA • Hypoxic burden
- Heart rate response to events

KEY POINTS

- Obstructive sleep apnea (OSA) is a very heterogeneous disorder in multiple dimensions.
- There are different physiological risk factors.
- There are different clinical subtypes of OSA.
- The preponderance of evidence indicates that the excessively sleepy subtype is at increased risk of future cardiovascular (CV) events if OSA is untreated.
- New metrics of the physiological derangements in OSA—hypoxic burden and heart rate response to events—may provide information on who with OSA is at most risk for cardiovascular consequences.

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder.¹ There is growing evidence that there is substantial heterogeneity among patients with the same apparent severity of disease. There are multiple dimensions to this heterogeneity. This includes the following: (1) physiological risk factors for the disorder, (2) symptom subtypes, and (3) physiological consequences of the breathing disorder during sleep. In this brief review, we will discuss each of these aspects.

PHYSIOLOGICAL RISK FACTORS FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

It has been proposed that there are 4 major physiological risk factors for OSA, that is, (1) airway collapsibility, (2) overall loop gain—a measure of stability of the ventilatory control system, (3) arousal threshold, and (d) muscle responsiveness, that is, the increase in activity of upper airway dilator muscles because of the reflex driven by negative intraluminal pressure.² Early studies sought to estimate these different risk factors using a complex laboratory protocol that involved recording of activity of a representative upper airway dilator muscle, that is, genioglossus, as

well as intraluminal pressure in the upper airway.³ The protocol to do this was complex and, while of research value, was not clinically applicable.

More recently there have been efforts to determine these 4 variables from the assessment of data collected during routine polysomnography. This is based on a simple model of ventilatory control.⁴ The concept is that one seeks to match the model output with the measured nasal pressure during sleep. This approach is controversial. Younes and Schwab have indicated that the very simple model that is the basis of this approach is based on untenable assumptions.⁵ The key assumptions they challenged are the following: (1) that following an arousal and resumption of ventilation at the end of an obstructive event the airway is always completely open and (2) that the effect of arousal is the same for all events within an individual. There are different intensities of arousal⁶ that are not accounted for. Proponents of this approach accept these are reasonable concerns as stated in a Pro-Con debate.⁷

Currently, we do not know how big an effect these concerns have on the results obtained, and this has not been assessed in sensitivity analyses. There are additional concerns about this approach

Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, 125 South 31st Street, Translational Research Laboratories, Suite 2100, Philadelphia, PA 19104, USA
E-mail address: pack@penmedicine.upenn.edu

Sleep Med Clin 18 (2023) 293–299

<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2023.05.003>

1556-407X/23/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Downloaded for Martha Petromichelaki (mpetrom@med.uoa.gr) at Evangelismos Athens General Hospital from ClinicalKey.com by Elsevier on September 04, 2023. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2023. Elsevier Inc. All rights reserved.

Σχόλιο:

Σε αυτήν τη σύντομη ανασκόπηση, οι συγγραφείς τονίζουν την πρόκληση αλλά και την ευκαιρία που προσφέρει η ετερογένεια του ΣΑΥ ως διαταραχή. Μεταξύ ασθενών με την ίδια φαινομενική βαρύτητα υπάρχει μεγάλη ετερογένεια σε πολλά επίπεδα και κυρίως όσο αφορά: 1) τους διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου 2) τα συμπτώματα και 3) τις επιπτώσεις της διαταραχής. Για παράδειγμα, ο ενδότυπος του υπνηλικού απνοϊκού ασθενή που δεν υπόκειται σε θεραπεία εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

Φαίνεται απίθανο να αλλάξει η επιλογή της χρήσης CPAP ως θεραπείας πρώτης γραμμής. Αυτό που μπορεί να αρχίσει να αμφισβητείται είναι ποιες κατηγορίες ασθενών με ΣΑΥ χρειάζονται θεραπεία. Έχει υποστηριχθεί ότι οι ελάχιστα συμπτωματικοί μπορεί να μην χρειάζονται θεραπεία. Με στόχο την καλύτερη εκτίμηση της υποομάδας εκείνης των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία, έχει προταθεί ένας αλγόριθμος, ο οποίος πάντως απαιτεί πρόσθετες δοκιμές. Άλλοι έχουν προτείνει, ωστόσο, ότι αυτό δεν πρέπει να είναι το επίκεντρο της έρευνας, δεδομένης της σχετικής έλλειψης κλινικών πόρων. Αντίθετα, οι έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν στον εντοπισμό των πασχόντων από υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Είναι γνωστό το όφελος στη μείωση των συμπτωμάτων των ασθενών της κατηγορίας αυτής μέσω της θεραπείας με CPAP και ένα ακόμα πιθανό όφελος είναι η μείωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα της αναζήτησης της υπο-ομάδας εκείνης των ασθενών με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές, προτάθηκε η εισαγωγή δύο νέων φυσιολογικών παραμέτρων, που θα είναι πιο ειδικές του ΑΗΙ ως προς την πρόβλεψη του κινδύνου: το υποξικό φορτίο (HB) και η απόκριση του καρδιακού ρυθμού στα επεισόδια (ΔHR). Η πρώτη δεν έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, συσχετίζεται όμως με καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η δεύτερη είναι μια έκφραση της συμμετοχής του συμπαθητικού και μελέτες έδειξαν μια κυπελλοειδή κυματομορφή της σχέσης της με υποκλινικούς βιοδείκτες καρδιαγγειακής νόσου, όπως πχ. ο βαθμός αποτιτάνωσης των στεφανιαίων. Ο κίνδυνος σε ασθενείς με υψηλό ΔHR είναι ιδιαίτερος υψηλός σε εκείνους που εμφανίζουν παράλληλα και υψηλό HB και μάλιστα αποκλειστικά στον μη υπνηλικό ενδότυπο.

Επιλογή άρθρου - Σχολιασμός: Άγης Δέρβας

Integrative Approach to Managing Obstructive Sleep Apnea



Kathleen R. Billings, MD^{a,b,*}, John Maddalozzo, MD^{a,b}

KEYWORDS

- Obstructive sleep apnea • Integrative medicine • Complementary and integrative medicine
- Continuous positive airway pressure

KEY POINTS

- Conventional therapies for obstructive sleep apnea (OSA), including continuous positive airway pressure and oral appliances, offer the best opportunity for symptomatic improvement and reduction in OSA overall health impact.
- Integrative medicine brings conventional and complementary approaches together in a coordinated way.
- With rising obesity rates, weight loss and lifestyle programs seem to be the most favorable integrative methods to combine with conventional OSA therapies.
- Complementary and alternative approaches to OSA management are varied and, in conjunction with conventional methods, may offer some reduction in the apnea-hypopnea index (AHI).
- Studies of complementary and integrative management options alone have not demonstrated sustainable reductions in the AHI.

OVERVIEW

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder affecting 14% of men and 5% of women when defined by the apnea-hypopnea index (AHI) greater than 5 events/h and symptoms of daytime sleepiness.^{1–3} Adult OSA is associated with several adverse effects if left untreated, including daytime sleepiness, reduced quality of life (QoL), increased cardiovascular morbidity and mortality, and increased risk of motor vehicle accidents.^{4–7} The conventional treatment of OSA includes noninvasive options, that is, continuous positive airway pressure (CPAP) and dental appliances and invasive options, including a variety of surgical procedures aimed at addressing site-specific areas of upper airway obstruction. The

goal of any treatment is reduction in sleep disruption and the AHI, with resultant improved overall health and QoL.

CONVENTIONAL TREATMENT APPROACHES AND OUTCOMES FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

The gold standard treatment of OSA is CPAP.^{1,8} CPAP is effective in preventing upper airway collapse, correcting oxyhemoglobin saturation, and reducing cortical arousals associated with apnea/hypopnea events. Despite improvements in mask design and flow technology to address issues with PAP mask tolerance, a large number of patients struggle to adhere to long-term PAP therapy.^{9–11} Nonadherence rates with PAP therapy are

This article originally appeared in *Otolaryngologic Clinics of North America*, Volume 55 Issue 5, October 2022.

^a Division of Pediatric Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, 225 E Chicago Ave, Box #25, Chicago, IL, 60611, USA; ^b Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 675 N St Clair St, Chicago, IL, 60611, USA

* Corresponding author. Division of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, 225 East Chicago Ave, Box #25, Chicago, IL 60611.

E-mail address: kbillings@luriechildrens.org

Sleep Med Clin 18 (2023) 269–275

<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2023.05.011>

1556-407X/23/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Downloaded for Martha Petromichelaki (mpetrom@med.uoa.gr) at Evangelismos Athens General Hospital from ClinicalKey.com by Elsevier on September 04, 2023. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2023. Elsevier Inc. All rights reserved.

Πρόκειται για μια ανασκόπηση μελετών που ερεύνησαν τα αποτελέσματα θεραπειών πέραν των συμβατικών που αποτελούν την κύρια βάση της διαχείρισης του OSA (CPAP, στοματικές συσκευές και διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις).

Δεδομένης της πανδημίας της παχυσαρκίας, οι ολοκληρωμένες προσεγγίσεις που στοχεύουν στην απώλεια βάρους και στην εγκατάσταση πιο υγιεινών συνηθειών τρόπου ζωής είναι ιδιαίτερης σημασίας στα πλαίσια της διαχείρισης των ασθενών, με στόχο την επίτευξη μακροπρόθεσμης επιτυχίας.

Ως συμπλήρωμα στη βελτίωση της καθημερινότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών, ο βελονισμός και άλλες επικουρικές θεραπείες (Ayurveda, διαλογισμός, φυτικά συμπληρώματα, ενεργειακές θεραπείες, χειροπρακτική και οστεοπαθητική ιατρική), εξετάστηκαν σε μελέτες, που πάντως σημειώνονται ως low to very low quality of evidence. Παρότι ενδιαφέρουσες επιλογές, η διαθεσιμότητά τους είναι ασαφής και πιθανώς περιορισμένη.

Δεδομένης της έλλειψης περισσότερων στοιχείων που να δείχνουν μακροπρόθεσμα οφέλη, η εφαρμογή τέτοιων ειδών θεραπείας δεν μπορεί να συνιστάται ως κύρια θεραπεία του OSA.

Η ανασκόπηση καταλήγει με το συμπέρασμα ότι καθώς όλο και περισσότεροι ασθενείς αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες, αλλά και η ιατρική κοινότητα αναζητά τρόπους ενίσχυσης της χρόνιας προσκόλλησης στη συμβατική θεραπεία, οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τον ρόλο και τη χρησιμότητα των θεραπειών αυτών στην ολιστική προσέγγιση των ασθενών με OSA.

Προσωπικό σχόλιο-παρατήρηση: δεν αναφέρονται τα κριτήρια ένταξης στις μελέτες. Αυτόνομο είναι πως η ετερογένεια της πάθησης επιβάλλει τη στοχευμένη προσέγγιση και προσωποποιημένη θεραπεία (one size does not fit all). Κάθε προσέγγιση επιδρά με διαφορετικό τρόπο στο σύνδρομο και μέσω άλλου μηχανισμού (ο βελονισμός εκμεταλλεύεται την έκκριση σεροτονίνης και την αύξηση του μυϊκού τόνου του ανώτερου αεραγωγού, ορισμένα φυτικά σκευάσματα στοχεύουν στον έλεγχο του loop gain ή του arousal threshold, οι ενεργειακές θεραπείες μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση της κόπωσης και της αϋπνίας κ.ο.κ.). Για να μπορέσουν να έχουν κλινικό όφελος, τέτοιου είδους έρευνες θα πρέπει να επιλέγουν με αυστηρά κριτήρια τους συμμετέχοντες, μετά από προσεκτική διάκριση του φαινοτύπου τους.

Επιλογή άρθρου-σχολιασμός: Άγης Δέρβας



Obstructive sleep apnoea and the risk of cancer

Miguel Ángel Martínez-García^{1,2}, Grace Oscullo ¹ and José Daniel Gómez-Olivas¹

¹Respiratory Dept, University and Polytechnic La Fe Hospital, Valencia, Spain. ²CIBER de enfermedades respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Corresponding author: Miguel Ángel Martínez-García (mianmartinezgarcia@gmail.com)

Cite as: Martínez-García MÁ, Oscullo G, Gómez-Olivas JD. Obstructive sleep apnoea and the risk of cancer. *In:* Martínez-García MÁ, Gaga M, Fong KM, eds. Lung Diseases and Cancer (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 168–177 [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10019821>].

@ERSpublications

There is biological plausibility to link an increase in cancer incidence and aggressiveness with OSA. The relationship depends on many factors, especially severity of hypoxaemia, presence of obesity, age, sex and histological type of tumour. <https://bit.ly/3zRuLzp>

Copyright ©ERS 2022. Print ISBN: 978-1-84984-154-2. Online ISBN: 978-1-84984-155-9. Print ISSN: 2312-508X. Online ISSN: 2312-5098.

Two of the characteristics that define OSA from a pathophysiological point of view are IH and sleep fragmentation produced by various sleep respiratory events. These two factors have been attributed carcinogenic properties and considered inducers of greater aggressiveness or resistance to treatment of a pre-existing tumour. They have recently been complemented in this respect by other factors such as changes in the immune system, the sympatho-catecholaminergic system, exosomes and IH-mediated pathways. In recent years, efforts have been made to assess the real increase in the incidence of mortality from all-cause or specific types of cancer in individuals with OSA. Several studies using murine models have shown that the induction of sleep fragmentation or IH produced greater tumour growth and metastases, but this research was preceded by a host of clinical studies with conflicting results and various limitations. In this chapter, we review the evidence currently available on the relationship between the incidence and aggressiveness of all-cause or specific types of cancer and OSA, based on both murine and clinical studies.

Introduction

Both OSA and cancer are significant public health problems due to their high prevalence, their severe consequences and the high financial costs that they engender [1, 2]. Various pathophysiological mechanisms could give biological plausibility to a possible relationship between OSA and the transformation of healthy cells into malignant ones and the spread and growth of tumours, thereby provoking an increased incidence of cancer and the resulting mortality [3–8]. Most of these mechanisms are induced by one of the hallmarks of OSA (namely IH), but other pathways are also potentially related to sleep fragmentation or altered immunity [3–5]. Moreover, the relationship between OSA and cancer could be affected by a myriad of confounders, especially age, sex, comorbidities and obesity [3–5, 9]. It seems, however, that not all malignant cells respond in the same way to IH or sleep fragmentation, as both the histological type and the genetic/epigenetic malignant variant appear to play important roles [10]. Given that these mechanisms have been discussed in

Σχόλιο:

Το ΣΑΑΥ (αποφρακτική υπνική άπνοια) παρουσιάζει δύο χαρακτηριστικά: α) την διαλείπουσα υποξία (IH) και β) τον κατακερματισμό του ύπνου. Σε αυτούς τους δύο παράγοντες έχουν αποδοθεί καρκινογενείς ιδιότητες και δημιουργούν περισσότερο επιθετικούς και ανθεκτικούς στη θεραπεία καρκίνους. Συμμετέχουν επίσης αλλαγές στο ανοσοποιητικό, συμπαθητικο-χολινεργικό σύστημα, εξωσώματα και μονοπάτια από την IH.

Η πρώτη μελέτη που συσχετίζει ΣΑΑΥ με καρκίνο έγινε το 2013 σε 4910 άτομα (cancer naive) και μετά παρακολούθηση 4.5 χρόνων βρέθηκε το 79% (σαν δείκτης βαρύτητας ΣΑΑΥ) να παρουσιάζει HR=2.33 (οχι ο AHI). Σε νεώτερες μελέτες βρέθηκε αυξημένη επίπτωση καρκίνου μόνο σε καπνιστές. Η σχέση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την ιστολογία, και την εντόπιση του καρκίνου (μελάνωμα, νεφρός, πάγκρεας) και όχι εντέρου, μαστού, προστάτου. Άλλη μελέτη με παρακολούθηση ασθενών για 22 χρόνια βρήκε αύξηση της ολικής θνησιμότητας από καρκίνο σε ασθενείς με σοβαρό σύνδρομο (>30/επεισόδια / ώρα), HR=4.8 και για το 79% HR=8.6 (95% CI 2.6-28.7).

Μελάνωμα και ΣΑΑΥ: Αποτελεί την πιο στενή συσχέτιση για επιθετικό μελάνωμα (Breslow index >1 mm) , HR=1.94 και 1.93 για AHI >15.6 και ODI4% >9.3. Σε άλλη μελέτη παρόμοια αποτελέσματα (HR=1.71)

Άλλοι καρκίνοι:

Μαστός (δύο μελέτες) HR=2.10 ,HR=2.9.

Πνεύμονας (ανεξάρτητα καπνίσματος) HR=1.2%, HR=1.28.

Θυρεοειδής: Papillary carcinoma (ο πιο συχνός τύπος), 20% των ασθενών με AHI > 20, HR=4.31. Συσχέτιση επίσης με μεγαλύτερο μέγεθος όγκου, διήθηση κάψας, πολλαπλές εντοπίσεις και BRAF μετάλλαξη ,HR= 2.88.

Επίσης βρέθηκε συσχέτιση με λευχαιμίες, καρκίνους του κεντρικού νευρικού, ενώ δεδομένα για την χρήση θεραπευτικής θετικής πίεσης δεν υπάρχουν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Δεδομένου ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί θεραπεύσιμο παράγοντα (treatable trait), θα πρέπει οι θεράποντες ιατροί (δερματολόγοι, ογκολόγοι, αιματολόγοι, ενδοκρινολόγοι κλπ.) να έχουν αυξημένη ευαισθησία και κλινική εγρήγορση για πιθανότητα ύπαρξης μετρίου-σοβαρού ΣΑΑΥ και να αποστέλλουν τους ασθενείς στα εργαστήρια ύπνου για περαιτέρω έλεγχο-θεραπεία.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Παναγιώτης Πανάγου

Sleep Arousal-Related Ventricular Repolarization Lability Is Associated With Cardiovascular Mortality in Older Community-Dwelling Men



Sobhan Salari Shahrababaki, PhD; Dominik Linz, MD, PhD; Susan Redline, MD, MPH; Katie Stone, PhD; Kristine Ensrud, MD, MPH; and Mathias Baumert, PhD

BACKGROUND: Sleep is fragmented by brief arousals, and excessive arousal burden has been linked to increased cardiovascular (CV) risk, but mechanisms are poorly understood.

RESEARCH QUESTION: Do arousals trigger cardiac ventricular repolarization lability that may predispose people to long-term cardiovascular mortality?

STUDY DESIGN AND METHODS: This study analyzed 407,541 arousals in the overnight polysomnograms of 2,558 older men in the Osteoporotic Fractures in Men sleep study. QT and RR intervals were measured beat-to-beat starting 15 s prior to arousal onset until 15 s past onset. Ventricular repolarization lability was quantified by using the QT variability index (QTVi).

RESULTS: During 10.1 ± 2.5 years of follow-up, 1,000 men died of any cause, including 348 CV deaths. During arousals, QT and RR variability increased on average by 5 and 55 ms, respectively, resulting in a paradoxical transient decrease in QTVi from 0.07 ± 1.68 to -1.00 ± 1.68 . Multivariable Cox proportional hazards analysis adjusted for age, BMI, cardiovascular and respiratory risk factors, sleep-disordered breathing and arousal, diabetes, and Parkinson disease indicated that excessive QTVi during arousal was independently associated with all-cause and CV mortality (all-cause hazard ratio, 1.20 [95% CI, 1.04-1.38; $P = .012$]; CV hazard ratio, 1.29 [95% CI, 1.01-1.65; $P = .043$]).

INTERPRETATION: Arousals affect ventricular repolarization. A disproportionate increase in QT variability during arousal is associated with an increased all-cause and CV mortality and may reflect ventricular repolarization maladaptation to the arousal stimulus. Whether arousal-related QTVi can be used for more tailored risk stratification warrants further study, including evaluating whether arousal suppression attenuates ventricular repolarization lability and reduces subsequent mortality.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); No.: NCT00070681; URL: www.chestjournal.org; CHEST 2023; 163(2):419-432

KEY WORDS: all-cause mortality; cardiovascular mortality; QT variability index; sleep apnea; sleep arousal; ventricular repolarization

ABBREVIATIONS: AHI = apnea-hypopnea index; CAD = coronary artery disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; MI = myocardial infarction; PSG = polysomnogram; QTVi = QT variability index; REM = rapid eye movement; SD_{QT} = SD of QT intervals; SD_{RR} = SD of RR intervals

AFFILIATIONS: From the School of Electrical and Electronic Engineering (S. S. and M. B.), The University of Adelaide, Adelaide, Australia; Department of Cardiology (D. L.), Maastricht University Medical Centre and Cardiovascular Research Institute Maastricht,

Σχόλιο:

Οι διαταραχές επαναπόλωσης των κοιλιών στα arousals κατά τη διάρκεια του ύπνου συνδέονται με αυξημένη θνητότητα σε ηλικιωμένους άνδρες της κοινότητας.

Ο μεγάλος αριθμός arousal κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει συνδεθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, ωστόσο οι μηχανισμοί δεν έχουν γίνει κατανοητοί.

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν 407,541 arousals σε πολυπνογραφίες κατ'οίκον 2558 ανδρών ηλικίας >65 ετών. Οι διαταραχές επαναπόλωσης ποσοτικοποιήθηκαν με τη χρήση του δείκτη διακύμανσης του QT (QTVi).

Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 10,1± 2,5 έτη και στο διάστημα αυτό παρατηρήθηκαν 1000 θάνατοι από διάφορες αιτίες εκ των οποίων οι 348 οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τα arousals στον ύπνο συνδέονται με διαταραχές επαναπόλωσης των κοιλιών και η δυσανάλογη αύξηση στο variability του QT που σχετίζεται με τα arousals συνδέεται με αυξημένη θνητότητα.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να δειχθεί αν η χρήση του δείκτη QTVi-σχετιζόμενου με arousal βελτιώνει την κλινική εκτίμηση των arousals και οδηγεί σε καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου των ασθενών με arousal. Καθώς επίσης για να διαπιστωθεί η χρησιμότητά του σε προσωποποιημένες παρεμβάσεις για τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τα arousal.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Αθηνά Βλάχου

Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Men Participating in the Multicenter AIDS Cohort Study



Naresh M. Punjabi, MD, PhD; Todd T. Brown, MD, PhD; R. Nisha Aurora, MD; Sanjay R. Patel, MD; Valentina Stosor, MD; Joshua Hyong-Jin Cho, MD, PhD; Gypsyamber D'Souza, PhD; and Joseph B. Margolick, MD, PhD



BACKGROUND: Data on the prevalence of sleep-disordered breathing (SDB) in people with HIV are limited. Moreover, whether the associations between SDB and age or BMI differ by HIV status is unknown.

RESEARCH QUESTION: Is SDB more prevalent in men with HIV than those without HIV, and do the predictors of SDB differ between the two groups?

STUDY DESIGN AND METHODS: Home polysomnography was used in the Multicenter AIDS Cohort Study to assess SDB prevalence in men with ($n = 466$; 92% virologically suppressed) and without ($n = 370$) HIV. SDB was defined using the oxygen desaturation index (ODI) and the apnea-hypopnea index (AHI), using four definitions: ≥ 5 events/h based on an ODI with a 3% (ODI₃) or 4% (ODI₄) oxygen desaturation, or an AHI with a 3% oxygen desaturation or EEG arousal (AHI_{3a}) or with a 4% oxygen desaturation (AHI₄).

RESULTS: SDB prevalence was similar in men with and without HIV using the ODI₃ and AHI_{3a} definitions. However, SDB prevalence was higher in men with than without HIV using the ODI₄ (55.9% vs 47.8%; $P = .04$) and the AHI₄ definitions (57.9% vs 50.4%; $P = .06$). Mild and moderate SDB were more common in men with than without HIV. Associations between SDB prevalence and age, race, and BMI were similar in men with and without HIV. Among men with HIV, viral load, CD4 cell count, and use of antiretroviral medications were not associated with SDB prevalence.

INTERPRETATION: SDB prevalence was high overall but greater in men with than without HIV using the ODI₄ threshold definition. Efforts to diagnose SDB are warranted in people with HIV, given that SDB is associated with daytime sleepiness and impaired quality of life.

CHEST 2023; 163(3):687-696

KEY WORDS: HIV; prevalence; sleep apnea; sleep-disordered breathing

ABBREVIATIONS: AHI = apnea-hypopnea index; AHI₄ = apnea-hypopnea index with $\geq 4\%$ oxygen desaturation; AHI_{3a} = apnea-hypopnea index with $\geq 3\%$ oxygen desaturation or EEG arousal; ESS = Epworth sleepiness scale; MACS = Multicenter AIDS Cohort Study; ODI = oxygen desaturation index; ODI₄ = oxygen desaturation index with $\geq 4\%$ oxygen desaturation; ODI₃ = oxygen desaturation index with $\geq 3\%$ oxygen desaturation; SDB = sleep-disordered breathing

AFFILIATIONS: From the Miller School of Medicine (N. M. P.), University of Miami, Miami, FL, the School of Medicine (T. T. B.), the Bloomberg School of Public Health (G. D. and J. B. M.), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, the Robert Wood Johnson Medical School

(R. N. A.), Rutgers University, New Brunswick, NJ, the School of Medicine (S. R. P.), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, the Feinberg School of Medicine (V. S.), Northwestern University, Chicago, IL, and the David Geffen School of Medicine (J. H.-J. C.), University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA.

CORRESPONDENCE TO: Naresh M. Punjabi, MD, PhD; email: npunjabi@miami.edu

Copyright © 2022 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.030>

Σχόλιο:

Επίπτωση και προβλεπτικοί παράγοντες για διαταραχές αναπνοής στον ύπνο σε άνδρες από την Πολυκεντρική Cohort AIDS μελέτη.

Στη μελέτη αυτή ετέθησαν τα ερωτήματα εάν οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι πιο συχνές σε HIV θετικούς ασθενείς σε σχέση με HIV αρνητικούς άνδρες και εάν διαφέρουν οι προβλεπτικοί παράγοντες για αυτές τις διαταραχές μεταξύ των δύο ομάδων.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 466 HIV θετικούς άνδρες και 370 HIV αρνητικούς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου τύπου II (NOX 1).

Ως διαταραχή αναπνοής στον ύπνο θεωρήθηκε η ανεύρεση AHI >- 5 ή ODI >-5, με όρια αποκορεσμού 3% ή 4%, ενώ ο ελάχιστος χρόνος ύπνου ήταν 3 ώρες.

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση (HIV 55,9% vs 47,8%, $p=0,04$) μόνο στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο ο ODI με όριο αποκορεσμού το 4%.

Η επίπτωση με βάση την ηλικία, τη φυλή και το BMI ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Και επίσης, μεταξύ των HIV ασθενών δεν υπήρχαν διαφορές στην επίπτωση των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο λόγω διαφορών στο ιικό φορτίο, τον αριθμό των CD4 κυττάρων και τα αντιρετροικά φάρμακα.

Δεδομένης της αυξημένης επίπτωσης που δείχνει αυτή η μελέτη, θα πρέπει να υπάρχει αυξημένη υποψία σε HIV θετικούς ασθενείς για την ανιχνευση διαταραχών αναπνοής στον ύπνο με στόχο την αντιμετώπιση και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Αθηνά Βλάχου

Creating an Optimal Approach for Diagnosing Sleep Apnea



Jean-Louis Pépin, MD, PhD^{a,b,*}, Renaud Tamisier, MD, PhD^{a,b},
Sébastien Baillieux, MD, PhD^{a,b}, Raoua Ben Messaoud, PhD^{a,b},
Alison Foote, PhD^b, Sébastien Bailly, PharmD, PhD^{a,b},
Jean-Benoît Martinot, MD^{c,d}

KEYWORDS

- Sleep apnea • Diagnosis • Home sleep apnea testing • Virtual sleep laboratory
- Mandibular jaw movements • Photoplethysmography • Peripheral arterial tone

KEY POINTS

- Home multi-night sleep testing reduces misclassification of sleep apnea level of severity.
- Scoring of abnormal respiratory events and sleep disturbances could be assisted by artificial intelligence to reduce burden of manual scoring and inter-scorer variability.
- Sleep testing methods should be low-cost, simple to install, and easy to use at home.
- Robust clinical trials are needed to validate new sensors, algorithms, and digital solutions.

INTRODUCTION

Sleep apnea is one of the most frequent chronic diseases, affecting nearly one billion people worldwide.¹ Its prevalence is expected to continue to increase owing to the sustained progression of obesity, sedentariness, and diabetes epidemics that represent the most common risk factors for sleep apnea.² At an individual level, sleep apnea is responsible for deterioration in quality of life, neurocognitive dysfunctions, and sleepiness (causing related traffic accidents).^{3,4} Sleep apnea is associated with a higher risk of the occurrence and cumulation of cardiometabolic comorbidities, which in turn lead to early mortality.^{5–7} The impact on health systems is substantial, and in response to the burden of sleep apnea, specific national programs have been initiated to review diagnostic methods, along with the reorganization of treatment and follow-up care pathways.⁸

Conventionally, diagnosis usually depends on overnight polysomnography in a sleep clinic, for which there are often long waiting lists, as well as being highly human-resource intensive. Once diagnosed, the efficient treatments are available to confront the medical challenge of sleep apnea. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first-line therapy for moderate-to-severe obstructive sleep apnea (OSA) and is highly efficient in improving quality of life and reducing symptoms and sleepiness.⁹ The efficacy of CPAP is less clear concerning reduction in the risk of cardiovascular diseases and mortality, but there is strong evidence from real-world studies of a positive impact^{10,11} of OSA treatment. Positive airway therapies also reduce health-related costs, particularly in the comorbid combinations of sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (COPD),¹² or sleep apnea and type 2 diabetes.¹³

Although often ignored in the past, for all these reasons there is an increase in sleep apnea

^a Univ. Grenoble Alpes, HP2 (Hypoxia and Physio-Pathologies) Laboratory, Inserm (French National Institute of Health and Medical Research) U1300, Grenoble, 38000 France; ^b Sleep Laboratory, Grenoble Alpes University Hospital Center, Grenoble, 38043 France; ^c Sleep Laboratory, CHU Université Catholique de Louvain (UCL) Namur Site Sainte-Elisabeth, Namur, Belgium; ^d Institute of Experimental and Clinical Research, UCL Bruxelles Woluwe, Brussels, Belgium

* Corresponding author. Laboratoire EFCR, CHU de Grenoble Alpes, CS10217, 38043, Grenoble.

E-mail address: JPepin@chu-grenoble.fr

Σχόλιο:

Βέλτιστη προσέγγιση για τη διάγνωση της Υπνικής Άπνοιας

Με δεδομένη την αυξημένη ζήτηση υπηρεσιών για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με ΣΑΥ και με αναφορά στο παράδειγμα του φινλανδικού συστήματος υγείας (όπου με την εφαρμογή μιας αναθεωρημένης πολιτικής απλοποίησης των διαδικασιών επετεύχθη μια σημαντική μείωση της δημόσιας δαπάνης), οι συγγραφείς σημειώνουν ότι προβάλλει μια επιτακτική η ανάγκη για μεταρρυθμίσεις στις μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας. Αυτή η ανασκόπηση στοχεύει να συνοψίσει τις κύριες βελτιώσεις που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν στη διάγνωση της υπνικής άπνοιας με προτάσεις, μεταξύ των οποίων:

1. Ταχεία ανάπτυξη και εφαρμογή πιο απλοποιημένου τύπου καταγραφών στο σπίτι. Η μελέτη ύπνου κατ'οίκον σε διαδοχικές νύχτες (πολυνύχτια καταγραφή), αντιπροσωπεύει μια πρόταση που θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εσφαλμένης ταξινόμησης της βαρύτητας με μια μόνο μελέτη (εσφαλμένη ταξινόμηση σχεδόν στο 1/3), παρότι η στρατηγική αυτή αμφισβητήθηκε αρχικά λόγω κόστους και ταλαιπωρίας για τους ασθενείς.

2. Εφαρμογή νέων τεχνολογιών, αισθητήρων και λύσεων τηλε-ιατρικής που θα διαθέτουν ως ιδανικά χαρακτηριστικά να είναι: σταθμισμένες, ικανές να συνοψίσουν όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τον προσδιορισμό της παθοφυσιολογίας της υπνικής διαταραχής και να ταξινομήσουν ορθά τη διαταραχή ως προς τη σοβαρότητά της. Ορισμένες τεχνολογίες (περιγράφονται στο άρθρο) χρησιμοποιούν π.χ. την μέτρηση των κινήσεων της κάτω γνάθου (MJMs), άλλες την φωτοπληθυσμογραφία (PPG) και άλλες τον περιφερικό αρτηριακό τόνο (PAT) και είναι από τις πιο υποσχόμενες τεχνικές, που έχουν έχει ήδη επιδείξει πολύ καλές αποδόσεις σε ερευνητικό και κλινικό περιβάλλον.

3. Βαθμολόγηση (σκοράρισμα) αναπνευστικών επεισοδίων και υπνικών διαταραχών που υποστηρίζεται από αυτοματοποιημένες συσκευές και ερμηνεύσιμα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης. Η χειροκίνητη βαθμολόγηση είναι πολύ χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και ανθρώπινους πόρους. Εξάλλου, έχει άλλα δύο βασικά μειονεκτήματα: μεγάλη διακύμανση μεταξύ των βαθμολογητών, αλλά και αποκλίσεις μεταξύ των αποτελεσμάτων σε επαναξιολογήσεις από τον ίδιο βαθμολογητή. Αυτοματοποιημένοι αλγόριθμοι βαθμολόγησης έχουν επιτύχει πλέον ένα αποδεκτό επίπεδο ακρίβειας και συμφωνία κοντά στο 85% με τη χειροκίνητη βαθμολόγηση.

4. Νέες διαγνωστικές προσεγγίσεις που θα είναι κατάλληλες να ανταποκριθούν στο μέγεθος του επιδημιολογικού προβλήματος (οι εξεταστικές μέθοδοι θα πρέπει να είναι χαμηλού κόστους, εύκολες στη χρήση και άμεσα διαθέσιμες). Ο δείκτης AHI αποτελεί μια παράμετρο που δεν συσχετίζεται ούτε με τα συμπτώματα ούτε με τη βαρύτητα των αποτελεσμάτων, αλλά και δεν αποτυπώνει στο σύνολό του τον καρδιαγγειακό και μεταβολικό κίνδυνο. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων βασιζόμενη αποκλειστικά σε έναν υπολογιζόμενο αριθμό με τις γνωστές ατέλειες και περιορισμούς του, δε μπορεί να λάβει υπόψη τις επιπτώσεις του συμπαθητικού τόνου, της διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής του ύπνου και της αναπνευστικής προσπάθειας. Φαίνεται ότι οι αλγοριθμικές μετρήσεις και η τεχνητή νοημοσύνη έχουν τη δυνατότητα να υποστηρίξουν την πρόβλεψη κινδύνου σε ασθενείς με ΣΑΥ, προσφέροντας περισσότερες πληροφορίες από την κλασική PSG.

Υπάρχουν εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν, προκειμένου τα καινοτόμα τεχνολογικά επιτεύγματα να μπορέσουν να εφαρμοστούν σε μεγάλη κλίμακα στην κλινική πρακτική. Η πρόκληση με την οποία είμαστε αντιμέτωποι είναι, μέσω της εφαρμογής της ψηφιακής ανάλυσης και της τεχνολογίας, να ενισχυθούν οι δυνατότητες ταχύτερης και πιο αξιόπιστης διάγνωσης, βελτιώνοντας έτσι την πρόσβαση των ασθενών σε κατάλληλες δομές υγείας και μειώνοντας την υγειονομική δαπάνη.

Επιλογή άρθρου-σχολιασμός: Άγης Δέρβας

Gut microbiota mediate vascular dysfunction in a murine model of sleep apnoea: effect of probiotics

Mohammad Badran, Abdelnaby Khalyfa, Aaron C. Ericsson, Clementine Puech, Zachary McAdams, Shawn B. Bender, David Gozal
European Respiratory Journal 2023 61: 2200002; DOI: 10.1183/13993003.00002-2022

Abstract

Background Obstructive sleep apnoea (OSA) is a chronic prevalent condition characterised by intermittent hypoxia (IH), and is associated with endothelial dysfunction and coronary artery disease (CAD). OSA can induce major changes in gut microbiome diversity and composition, which in turn may induce the emergence of OSA-associated morbidities. However, the causal effects of IH-induced gut microbiome changes on the vasculature remain unexplored. Our objective was to assess if vascular dysfunction induced by IH is mediated through gut microbiome changes.

Methods Faecal microbiota transplantation (FMT) was conducted on C57BL/6J naïve mice for 6 weeks to receive either IH or room air (RA) faecal slurry with or without probiotics (VSL#3). In addition to 16S rRNA amplicon sequencing of their gut microbiome, FMT recipients underwent arterial blood pressure and coronary artery and aorta function testing, and their trimethylamine *N*-oxide (TMAO) and plasma acetate levels were determined. Finally, C57BL/6J mice were exposed to IH, IH treated with VSL#3 or RA for 6 weeks, and arterial blood pressure and coronary artery function assessed.

Results Gut microbiome taxonomic profiles correctly segregated IH from RA in FMT mice and the normalising effect of probiotics emerged. Furthermore, IH-FMT mice exhibited increased arterial blood pressure and TMAO levels, and impairments in aortic and coronary artery function ($p < 0.05$) that were abrogated by probiotic administration. Lastly, treatment with VSL#3 under IH conditions did not attenuate elevations in arterial blood pressure or CAD.

Conclusions Gut microbiome alterations induced by chronic IH underlie, at least partially, the typical cardiovascular disturbances of sleep apnoea and can be mitigated by concurrent administration of probiotics.

Σχόλιο:

Το ΣΑΑΥ εμφανίζεται σε περίπου 1 δισ. ανθρώπους και εκτός άλλων συνοδεύεται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

ΣΑΥΥ διαγιγνώσκεται σε 40-80% ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η ανάγκη για συμπληρωματικές θεραπείες είναι επιτακτική ένεκα των ανεπαρκών και διφορούμενων αποτελεσμάτων που έχει η θεραπεία με CPAP.

Το μικροβίωμα του εντέρου συμμετέχει πέραν της διαδικασίας της πέψης, στην ακεραιότητα και τον φραγμό του εντερικού βλεννογόνου, ενώ διαταραχές στην βιοποικιλότητα και το μέγεθος της χλωρίδος παρουσιάζονται σε πολλές παθήσεις συμπεριλαμβανομένου του ΣΑΑΥ. Μια ουσία που παράγεται από την χλωρίδα, η ΤΜΑΟ (systemic trimethylamine N-oxide) έχει βρεθεί να σχετίζεται με αθηρωμάτωση, στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση. Τα προβιοτικά ελαττώνουν την ΤΜΑΟ, τη συστηματική φλεγμονή και αυξάνουν τα μικράς αλύσσου λιπαρά οξέα.

Στην μελέτη οι συγγραφείς έκαναν μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδος σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε διαλείπουσα υποξία με ή χωρίς προβιοτικά. Επίσης έγινε έλεγχος της αρτ.πίεσης και της λειτουργίας των στεφανιαίων και της αορτής με παράλληλη μέτρηση της ΤΜΑΟ. Τα ποντίκια που εκτέθηκαν σε συνθήκες ΣΑΑΥ είχαν καρδιομεταβολικές διαταραχές και αύξηση της ΤΜΑΟ που εξαλείφθηκαν με τη χρήση προβιοτικών, όμως δεν βελτιώθηκε η αρτηρ. πίεση και η λειτουργία των στεφανιαίων σε παρατεινόμενες συνθήκες υποξίας.

Συμπερασματικά οι αλλαγές στο μικροβίωμα που συμβαίνουν σε διαλείπουσα υποξία μερικώς αντανακλούν τις καρδιομεταβολικές διαταραχές του ΣΑΑΥ και δυνατόν να βελτιωθούν με τη ταυτόχρονη χορήγηση προβιοτικών.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Παναγιώτης Πανάγου



Effects of continuous positive airway pressure therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Jonas Herth ^{1,2}, Noriane Adriana Sievi ², Felix Schmidt ^{1,2} and Malcolm Kohler^{1,2}

¹Faculty of Medicine, University of Zurich, Zurich, Switzerland. ²Department of Pulmonology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.

Corresponding author: Malcolm Kohler (malcolm.kohler@usz.ch)



Shareable abstract ([@ERSpublications](#))

CPAP therapy seems to significantly improve HbA1c in patients with type 2 diabetes and OSA. The amount of improvement is associated with the hours of usage of CPAP; optimal adherence to CPAP should be a primary goal in these patients. <https://bit.ly/3CZL9ic>

Cite this article as: Herth J, Sievi NA, Schmidt F, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 230083 [DOI: 10.1183/16000617.0083-2023].

Copyright ©The authors 2023

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 24 April 2023
Accepted: 27 June 2023

Abstract

Obstructive sleep apnoea is a highly prevalent chronic disorder and has been shown to be associated with disturbed glucose metabolism and type 2 diabetes. However, the evidence from individual clinical trials on the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment on glycaemic control in patients with co-existing obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes remains controversial. A systematic review of randomised controlled trials assessing the effect of CPAP on glycaemic control in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes was conducted using the databases MEDLINE, Embase, Cochrane and Scopus up to December 2022. Meta-analysis using a random-effect model was performed for outcomes that were reported in at least two randomised controlled trials. From 3031 records screened, 11 RCTs with a total of 964 patients were included for analysis. CPAP treatment led to a significant reduction in haemoglobin A1c (HbA1c) (mean difference -0.24% , 95% CI -0.43 – -0.06% , $p=0.001$) compared to inactive control groups. Meta-regression showed a significant association between reduction in HbA1c and hours of nightly CPAP usage. CPAP therapy seems to significantly improve HbA1c and thus long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. The amount of improvement is dependent on the hours of usage of CPAP and thus optimal adherence to CPAP should be a primary goal in these patients.

Introduction

Obstructive sleep apnoea (OSA) and type 2 diabetes are highly prevalent diseases that have major clinical, epidemiological and healthcare implications [1]. Epidemiological studies have demonstrated a high prevalence of OSA in patients with type 2 diabetes and vice versa [2]. Despite OSA and type 2 diabetes sharing common risk factors such as advanced age and obesity, several studies recently suggested that the two diseases may influence each other [3]. In patients with OSA, sleep fragmentation and episodes of hypoxaemia, caused by recurrent episodes of partial or complete airway collapse during sleep, lead to pathophysiological sequelae such as activation of the sympathetic nervous system (SNS), systemic inflammation, oxidative stress and changes in hormonal systems (*e.g.* modulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis) [4]. These OSA-induced alterations likely contribute to derangements in glucose metabolism with development of insulin resistance and glucose intolerance, possibly promoting the development of type 2 diabetes [5, 6]. The results of a recent meta-analysis of different cohort studies including over 60 000 patients with OSA indicate that the presence of OSA has a comparable impact on developing type 2 diabetes as traditional risk factors such as overweight, family predisposition and physical inactivity [7]. In turn, several reports have shown that type 2 diabetes may promote OSA through the effects of peripheral neuropathy, with impaired microvascular regulation and increased nitrosative/oxidative



Σχόλιο:

Πρόκειται για κομβικό paper που προτείνεται από την ERS να διαβασθεί σε πρόσφατη διαδικτυακή επικοινωνία.

Το ΣΑΑΥ και ο διαβήτης τύπου 2 είναι συχνές νόσοι και η μεταξύ τους σχέση είναι αμφίδρομη, δηλ. έχουμε κοινούς επιβαρυντικούς παράγοντες (παχυσαρκία, μεγάλη ηλικία). Στο ΣΑΑΥ ο κατακερματισμός ύπνου, η υποξία, η αύξηση του συμπαθητικού, η αύξηση της φλεγμονής και η τροποποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης δημιουργούν δυσλειτουργία στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ στο διαβήτη η περιφερική νευροπάθεια, η μικροαγγειακή βλάβη και το οξειδωτικό stress, η μειονεξία του central control, προδιαθέτουν για εμφάνιση ΣΑΑΥ.

Τα κύρια ευρήματα από αυτή την μετα-ανάλυση 11 RCTs από 964 ασθενείς είναι ότι η θεραπεία με χρήση CPAP βελτιώνει τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και τα 24ωρα επίπεδα γλυκόζης αίματος, αλλά χωρίς επίδραση στη γλυκόζη νηστείας, στα επίπεδα φρουκτοσαμίνης και το HOMA-IR. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ελάττωσης της HBA1c και των ωρών χρήσης του CPAP.

Μέσω της ελάττωσης του συμπαθητικού και της βελτίωσης του κερκαδιανού κύκλου, το CPAP βελτιώνει τη λειτουργία των παγκρεατικών Β-κυττάρων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ελάττωση της HBA1c κατά 0.24% (-0.43-0.06%, $p=0.001$). Sensitivity analysis-no evidence of small study effects, heterogeneity $I^2=39.3\%$. Μια ώρα επί πλέον χρήσης CPAP ελάττωση κατά 0.08% της HBA1c.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης που επιτυγχάνεται με τη θεραπεία της υπνικής άπνοιας είναι σημαντική, παρόμοια με αυτήν που επιτυγχάνεται με την δίαιτα και την άσκηση. Θα πρέπει να γίνεται screening των διαβητικών τύπου 2 ασθενών, ιδίως σε δύσκολα ρυθμιζόμενους και υποβολή σε πολυυπνογραφία.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Παναγιώτης Πανάγου



Contribution of central sleep apnea to severe sleep apnea hypopnea syndrome

Guoxin Zhang^{1,2,3,4} · Xiaoyun Zhao^{2,3} · Fang Zhao^{2,3} · Jin Tan¹ · Qiang Zhang¹

Received: 3 July 2022 / Revised: 4 January 2023 / Accepted: 10 January 2023 / Published online: 28 February 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Purpose Central sleep apnea (CSA) is usually distinguished from obstructive sleep apnea (OSA). In fact, CSA is often a component of severe sleep apnea hypopnea syndrome (SAHS), rather than occurring alone. We investigated the clinical characteristics and polysomnography (PSG) parameters of CSA components in patients with severe SAHS.

Methods The clinical characteristics and PSG parameters were retrospectively analyzed.

Results Pure or dominant CSA was rare (5% of all patients). Of all patients with CSA, 72% also exhibited other apnea subtypes that contributed to severe SAHS. Among patients with severe SAHS, those with CSA were more likely than others to be older; thinner; exhibit higher prevalences of comorbid coronary heart disease, arrhythmia, and heart failure; a higher apnea/hypopnea index (AHI); mixed apnea index (MAI); an elevated oxygen desaturation index (ODI); and more nighttime oxygen saturation levels < 90%. Multivariate logistic regression analysis revealed that older age, comorbid arrhythmia or heart failure, and an elevated ODI were independently associated with CSA.

Conclusion Patients who complain of snoring or apnea may be better evaluated by comprehensive PSG prior to treatment if they are old, show greater hypoxia, or suffer from arrhythmia and/or heart failure, because such patients are more likely than others to exhibit CSA.

Keywords Central sleep apnea (CSA) · Mixed sleep apnea (MSA) · Arrhythmia · Heart failure

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is very common and is characterized by recurrent episodes of upper airway collapse leading to complete or partial cessation of airflow even with respiratory effort [1]. By contrast, central sleep apnea (CSA), characterized by respiratory apnea accompanied by a lack of respiratory effort during sleep, is much less common, except in patients with cardiac diseases or those who take opiates [2–4]. Previous studies have focused on patients with

dominant CSA, regardless of the severity of sleep apnea hypopnea syndrome (SAHS) [5–7]. However, it is noteworthy that CSA is typically comorbid with OSA, mixed sleep apnea (MSA), and hypopnea. These types of SAHS may constitute a severe phenotype (the apnea/hypopnea index [AHI] is ≥ 30) together, which may be more harmful and deserving treatment. Continuous positive airway pressure ventilation (CPAP) may be used to treat suspected OSA directly. But for those patients with a component of CSA, there may be a greater possibility of complex sleep apnea syndrome or lower adherence to CPAP therapy [8–10]. The home sleep apnea test (HSAT) detects OSA in a cost-effective manner but does not distinguish CSA [8, 11]. To allocate medical resources optimally and to ensure appropriate treatment, it is important to be alert for CSA in patients with SAHS irrespective of which apnea subtype predominates. We therefore explored the clinical characteristics and PSG parameters of patients with severe SAHS with and without CSA regardless of whether or not CSA predominated. We also sought indicators of CSA events in an effort to facilitate appropriate diagnosis and treatment.

✉ Qiang Zhang
zhangqiangyulv@163.com

¹ Department of Geriatrics, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Geriatrics Institute, Tianjin, China

² Chest Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300222, China

³ Respiratory and Critical Care Medicine Department and Sleep Center, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

⁴ Tianjin Medical University, Tianjin, China

Σχόλιο:

Συμβολή της κεντρικής υπνικής άπνοιας στο σύνδρομο σοβαρής υπνικής άπνοιας



Η κεντρική άπνοια ύπνου (CSA) συνήθως διακρίνεται από την αποφρακτική άπνοια (OSA). Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι το CSA είναι τυπικά συννοσηρό με OSA, μικτή υπνική άπνοια (MSA) και υπόπνοια. Ο συνεχής αερισμός με θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) σε ασθενείς με συνυπάρχον στοιχείο CSA, μπορεί να συντελέσει στην εμφάνιση του συνδρόμου των complex apnea ή να συμβάλλει στη χαμηλότερη συμμόρφωση στη θεραπεία CPAP. Τα test υπνικής άπνοιας στο σπίτι (HSAT) ανιχνεύει το OSA αλλά δε διακρίνει το CSA. Στη μελέτη πήραν μέρος 714 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) των οποίων τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι παράμετροι της PSG αναλύθηκαν αναδρομικά. Ορίστηκε καθαρό CSA αυτό με δείκτη κεντρικής άπνοιας (CAI) ≥ 5 με δείκτη αναπνευστικών συμβάντων οποιουδήποτε/όλων των άλλων υποτύπων < 5 . Η καθαρή ή επικρατούσα CSA ήταν σπάνια (5% όλων των ασθενών). Από όλους τους ασθενείς με CSA, το 72% εμφάνισε επίσης άλλους υποτύπους άπνοιας που συνέβαλαν στο σοβαρό σύνδρομο άπνοιας (SAHS). Μεταξύ των ασθενών με σοβαρό SAHS, εκείνοι με CSA ήταν πιο πιθανό από άλλους να είναι μεγαλύτεροι, λεπτότεροι, να παρουσιάζουν υψηλότερους επιπολασμούς συννοσηρότητας στεφανιαίας νόσου, αρρυθμίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα είχαν υψηλότερο δείκτη άπνοια/υπόπνοιας (AHI), μικτής άπνοιας (MAI), αυξημένο δείκτη αποκορεσμού οξυγόνου (ODI) και περισσότερα επίπεδα κορεσμού οξυγόνου κατά τη διάρκεια της νύχτας $< 90\%$. Συνιστάται σε ασθενείς, ηλικιωμένους, με μεγαλύτερη υποξία ή συννοσηρότητες όπως αρρυθμία ή /και καρδιακή ανεπάρκεια να υποβάλλονται σε PSG αντί για HSAT για την ακριβή διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Ελένη Περράκη



Perspective

Does insomnia treatment prevent depression?

Elaine M. Boland^{1,2,*}, Jennifer R. Goldschmied¹  and Philip R. Gehrman^{1,2} 

¹Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA and

²Cpl. Michael J. Crescenz VA Medical Center, Mental Illness Research Education and Clinical Center, Philadelphia, PA, USA

*Corresponding author. Elaine M. Boland, Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. Email: bolande@penmedicine.upenn.edu.

Abstract

Rates of major depressive disorder (MDD) are increasing globally, in part due to the coronavirus disease 2019 pandemic, contributing to disease burden. It has long been known that insomnia is intricately connected with depression as indicated by greater depression severity and lower treatment response. Furthermore, insomnia is a significant risk factor for new-onset depression. Treatment of insomnia is thus a logical target for prevention of incidents and recurrent MDD. This systematic review sought to evaluate the current evidence for the preventive effects of insomnia treatment on depression onset. A database search yielded 186 studies, six of which met criteria for inclusion in this review. All of the studies utilized cognitive behavioral treatment for insomnia (CBT-I) as the target intervention and most delivered treatment via a digital platform. Four of the studies found significantly lower rates of MDD onset in those who received CBT-I compared to a control condition. The two remaining studies failed to confirm these effects in primary analyses but secondary analyses suggested evidence of a preventive effect. There was significant methodologic heterogeneity across studies in terms of sample selection, outcomes, and follow-up periods, limiting the ability to draw firm conclusions. The evidence overall is in the direction of insomnia treatment reducing the risk for onset of MDD, but further research is warranted.

Key words: Insomnia; Depression; Cognitive Behavioral Therapy

Σχόλιο:

Τα ποσοστά της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (MDD) αυξάνουν παγκοσμίως .Είναι γνωστό πως η αυπνία συνδέεται με μεγαλύτερης βαρύτητας κατάθλιψη καθώς και με μικρότερη θεραπευτική ανταπόκριση. Επιπλέον, η αυπνία αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης και η θεραπεία της είναι στόχος για την αποτροπή εμφάνισης και υποτροπής της MDD. Η ακόλουθη ανασκόπηση αξιολόγησε την βιβλιογραφία σχετικά με τα προφυλακτική επίδραση της θεραπείας της αυπνίας στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε σαν παρέμβαση η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT). 4/6 μελέτες βρήκαν σημαντικά μικρότερα ποσοστά εμφάνισης MDD σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε CBT . Οι 2/6 μελέτες δεν το επιβεβαίωσαν στα αρχικά αποτελέσματα, αλλά στην συνέχεια παρουσίασαν αποτρεπτική επίδραση. Λόγω της ετερογένειας της μεθοδολογίας περιορίζεται η δυνατότητα να εδραιωθούν συμπεράσματα και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός: Ευαγγελία Φλώρου

Original Article

Metabolic disturbances in children with narcolepsy: a retrospective study

Min Zhang¹, Marine Thieux^{1,2}, Laura Arvis³, Jian-Sheng Lin¹, Aurore Guyon^{1,2}, Sabine Plancoulaine⁴, Carine Villanueva^{3,4} and Patricia Franco^{1,2,*,#}

¹Integrative Physiology of the Brain Arousal Systems, CRNL, INSERM U1028, CNRS UMR5292, University of Lyon 1, Lyon, France,

²Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon and National Reference Center for Narcolepsy, University of Lyon1, Lyon, France,

³Pediatric endocrinology Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France and

⁴CRESS, Inserm, INRAE, Université de Paris Cité, Paris, France

*These two authors have contributed equally to this work.

#Corresponding author. Patricia Franco, Unité de sommeil pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 59 Boulevard Pinel, 69500 Lyon, France. Email: Patricia.Franco@univ-lyon1.fr.

Abstract

Study objectives: To determine the prevalence of metabolic syndrome (MS) in children with narcolepsy and to evaluate their clinical and sleep characteristics according to the different components of MS.

Methods: This retrospective study consisted of 58 de novo children with narcolepsy (median age: 12.7 years, 48.3% of boys). The recently published MS criteria in a French population of children were used. Clinical and sleep characteristics were compared between groups with different components of MS.

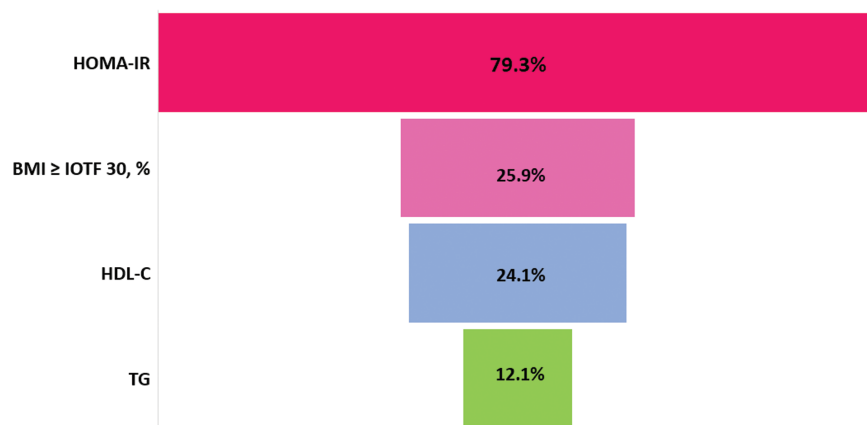
Results: MS was present in 17.2% of children with narcolepsy, among whom 79.3% presented with high homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), 25.9% with high body mass index, 24.1% with low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and 12.1% with high triglycerides. Patients with at least two MS components had more night eating behaviors and tended to have lower percentage of slow-wave sleep and more fragmented sleep. On multiple sleep latency test, they had shorter mean sleep latencies to rapid eye movement (REM), non-REM sleep and tended to have more sleep onset REM periods (SOREMPs) than those with less than two MS components.

Conclusions: Insulin resistance was found to be the core metabolic disturbance in obese as well as in nonobese children with narcolepsy. Children with narcolepsy with at least two MS components presented a more severe daytime sleepiness and a higher prevalence of night-eating behaviors than those with less than two MS components. Such children might benefit from early evaluation and management in order to prevent future complications.

Key words: Narcolepsy; children; metabolic syndrome; obesity; sleep

Graphical Abstract

PREVALENCE OF THE DIFFERENT COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN WITH NARCOLEPSY



Submitted for publication: May 10, 2022; Revised: September 22, 2022

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of Sleep Research Society. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Σχόλιο:

Αναδρομική μελέτη 58 παιδιών με ναρκοληψία (μέση ηλικία 12,7 έτη , 48,3% αγόρια) και μεταβολικές διαταραχές .Κλινικά και χαρακτηριστικά του ύπνου συγκρίθηκαν μεταξύ ομάδων με διαφορετικές παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου. Βρέθηκε πώς είχε μεταβολικό σύνδρομο 17,2% των παιδιών με ναρκοληψία, εκ των οποίων

- 79,3% είχε αντίσταση στην ινσουλίνη
- 25,9% αυξημένο BMI
- 24,1% χαμηλή HDL χοληστερίνη
- 12,1% υψηλά τριγλυκερίδια

Τα παιδιά με τουλάχιστον 2 παραμέτρους μεταβολικού συνδρόμου είχαν μεγαλύτερη υπνηλία και μικρότερα ποσοστά SWS και μεγαλύτερο κατακερματισμό του ύπνου. Επίσης στα MSLT είχαν πιο σύντομα και περισσότερα SOREM καθώς και πιο μικρές NREM SLEEP LATENCIES.

Επιλογή άρθρου – Σχολιασμός : Ευαγγελία Φλώρου



Original Article

Transvenous phrenic nerve stimulation is associated with normalization of nocturnal heart rate perturbations in patients with central sleep apnea

Mathias Baumert^{1,*} , Dominik Linz^{4,5,6} , Scott McKane³  and Sarah Immanuel^{1,2}¹Discipline of Biomedical Engineering, School of Electrical and Mechanical Engineering, The University of Adelaide, Adelaide, Australia,²School of Business Information Systems, Torrens University, Adelaide, Australia,³ZOLL Respicardia, Inc. Minnetonka, MN, USA,⁴Department of Cardiology, Maastricht University Medical Centre and Cardiovascular Research Institute, Maastricht, The Netherlands,⁵Centre for Heart Rhythm Disorders, The University of Adelaide and Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia and⁶Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark^{*}Corresponding author. Mathias Baumert, Discipline of Biomedical Engineering, School of Electrical and Mechanical Engineering, The University of Adelaide, Adelaide, Australia. Email: mathias.baumert@adelaide.edu.au

Abstract

Study Objectives: To determine the effect of transvenous phrenic nerve stimulation (TPNS) on nocturnal heart rate perturbations in patients with CSA.**Methods:** In this ancillary study of the remedē System Pivotal Trial, we analyzed electrocardiograms from baseline and follow-up overnight polysomnograms (PSG) in 48 CSA patients in sinus rhythm with implanted TPNS randomized to stimulation (treatment group; TPNS on) or no stimulation (control group; TPNS off). We quantified heart rate variability in the time and frequency domain. Mean change from baseline and standard error is provided.**Results:** TPNS titrated to reduce respiratory events is associated with reduced cyclical heart rate variations in the very low-frequency domain across REM (VLFI: $4.12 \pm 0.79\%$ vs. $6.87 \pm 0.82\%$, $p = 0.02$) and NREM sleep (VLFI: $5.05 \pm 0.68\%$ vs. $6.74 \pm 0.70\%$, $p = 0.08$) compared to the control group. Further, low-frequency oscillations were reduced in the treatment arm in REM (LFn: 0.67 ± 0.03 n.u. vs. 0.77 ± 0.03 n.u., $p = 0.02$) and NREM sleep (LFn: 0.70 ± 0.02 n.u. vs. 0.76 ± 0.02 n.u., $p = 0.03$).**Conclusion:** In adult patients with moderate to severe central sleep apnea, transvenous phrenic nerve stimulation reduces respiratory events and is associated with the normalization of nocturnal heart rate perturbations. Long-term follow-up studies could establish whether the reduction in heart rate perturbation by TPNS also translates into cardiovascular mortality reduction.**Clinical Trial:** A Randomized Trial Evaluating the Safety and Effectiveness of the remedē® System in Patients With Central Sleep Apnea, ClinicalTrials.gov, [NCT01816776](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01816776)**Key words:** central sleep apnea; heart rate variability; transvenous phrenic nerve stimulation

Σχόλιο:

Η κεντρική υπνική άπνοια (CSA) είναι συχνή σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Στην παραπάνω μελέτη ελέγχθηκε η επίδραση της διαφλεβίως διέγερσης του φρενικού νεύρου (TPNS) στην διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με CSA. Ελέγχθηκαν τα ΗΚΓ κατά την baseline και follow-up PSG 48 ασθενών με CSA και εμφύτευση TPNS που βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Υπήρχαν 2 ομάδες ασθενών, η ομάδα θεραπείας με παρέμβαση-διέγερσης και ομάδα μη παρέμβασης control. Οδηγήθηκαν στο αποτέλεσμα πως σε ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού CSA, η TPNS μείωσε τα αναπνευστικά συμβάματα και συσχετίστηκε την ομαλοποίηση των διακυμάνσεων του νυχτερινού καρδιακού ρυθμού. Θα χρειαστούν μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης ώστε να δούμε αν αυτή η μείωση μεταφράζεται και σε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιλογή άρθρου - Σχολιασμός : Ευαγγελία Φλώρου