

Le syndrome obésité-hypoventilation : revue de la littérature

Obesity-hypoventilation syndrome: state-of-the-art

P. Priou · W. Trzepizur · F. Gagnadoux

Reçu le 16 mars 2013 ; accepté le 21 mai 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Le syndrome obésité-hypoventilation (SOH) associe une obésité et une insuffisance respiratoire chronique hypercapnique, en l'absence d'autres causes d'hypercapnie. Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil a une très forte prévalence chez ces patients (80 %). Son incidence tend à augmenter, parallèlement à l'épidémie d'obésité dans les pays occidentaux. Les signes cliniques (dyspnée, fatigue) ne sont pas spécifiques et peuvent conduire à des erreurs diagnostiques. Il s'agit d'une pathologie sous-diagnostiquée entraînant des séjours itératifs en soins intensifs pour détresse respiratoire aiguë hypercapnique, souvent associée à des signes de décompensation cardiaque droite. L'absence de prise en charge adaptée du SOH conduit chez ces patients à une altération de la qualité de vie, à une augmentation de la consommation de soins, au développement d'hypertension pulmonaire et de complications métaboliques et vasculaires ainsi qu'à une augmentation de la mortalité, en comparaison aux patients obèses sans SOH. Les traitements actuellement recommandés sont l'assistance respiratoire par ventilation barométrique non invasive (pression positive continue ou ventilation à double niveau de pression), traitement efficace pour réduire la mortalité et bien toléré sur le long terme, et la perte pondérale par prise en charge diététique mais surtout par chirurgie bariatrique.

Mots clés Syndrome obésité-hypoventilation · Hypercapnie · Insuffisance respiratoire · Ventilation barométrique · Chirurgie bariatrique

Abstract Obesity-hypoventilation syndrome (OHS) is a combination of obesity and hypercapnic chronic respiratory failure, without any other causes of hypercapnia. OHS is frequently associated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (80%). Its prevalence is increasing in relation to the epidemics of obesity in Occidental countries. Clinical

presentation including dyspnea and fatigue is not specific and may explain that OHS is under-recognized, responsible for many recurrent admissions in the intensive care unit for acute hypercapnic respiratory failure, generally associated with clinical right ventricular failure. Without any treatment, patients with OHS have a lower quality of life with increased healthcare expenses by recurrent hospitalisations and are at a higher risk for the development of pulmonary hypertension, metabolic and vascular morbidities as well as early mortality, in comparison to eucapnic obese patients. Available treatments include home continuous or bi-level positive airway pressure therapy, well-tolerated and effective to reduce mortality as well as different approaches for weight loss including bariatric surgery.

Keywords Obesity-hypoventilation syndrome · Hypercapnia · Acute respiratory failure · Positive airway pressure therapy · Bariatric surgery

Introduction

Le syndrome obésité-hypoventilation (SOH) associe une obésité (indice de masse corporelle [IMC] >30 kg/m²), et une hypoventilation alvéolaire diurne chronique (PaCO₂ >45 mmHg), en l'absence d'autres causes d'hypoventilation alvéolaire (pathologie neuromusculaire, cyphoscoliose, bronchopneumopathie chronique obstructive). S'y associent également des troubles respiratoires nocturnes tels une ventilation d'obèse (caractérisée par des plages d'hypoventilation prolongée en sommeil paradoxal) ou de façon extrêmement fréquente (>80 % des cas), un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) [1,2]. Il s'agit d'une maladie chronique, décrite de plus en plus comme une maladie systémique, associant des complications cardiovasculaires et métaboliques, engendrant une surmortalité et représentant de ce fait un problème de santé publique important. Cette pathologie très sévère et potentiellement mortelle est pour autant largement sous-diagnostiquée, comme le

P. Priou · W. Trzepizur · F. Gagnadoux (✉)
Département de pneumologie, centre hospitalier universitaire,
4, rue Larrey, F-49035 Angers
e-mail : frgagnadoux@chu-angers.fr

montre l'étude de Carillo et al. [3]. De ce fait, l'entrée dans la maladie se fait souvent de façon aiguë avec un tableau de détresse respiratoire aiguë hypercapnique justifiant généralement un séjour en soins intensifs ou en unité de réanimation [4,5]. Ces séjours en réanimation peuvent être répétés avant que le SOH ne soit pris en charge au long cours [3].

Épidémiologie

La prévalence du SOH augmente parallèlement à l'épidémie d'obésité dans les pays développés [6], même si la majorité des obèses ne développe pas un SOH. La prévalence est estimée à 0,3-0,4 % de la population générale [7], 10-20 % chez les patients présentant un SAHOS [8-10], mais augmente à 50 % chez les patients en obésité morbide (IMC >50 kg/m²) [11]. Berg et al. ont montré, sur un faible effectif, une augmentation du nombre de consultations, d'hospitalisations et du coût des soins des patients SOH non traités en comparaison à des sujets contrôles obèses sans SOH [12]. Les patients SOH présentaient une surmortalité importante sans traitement, 23 % à 18 mois dans l'étude de Nowbar et al. [11].

Physiopathologie

Les conséquences de l'obésité sur la ventilation sont complexes [13] :

- les conséquences pulmonaires : une restriction des volumes pulmonaires, une augmentation des résistances des voies aériennes inférieures (asthme de l'obèse), une diminution de la compliance de la paroi thoracique, des troubles des rapports ventilation/perfusion du fait d'atélectasies basales menant à une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle, et le développement d'une pression expiratoire positive (PEP) intrinsèque résultant d'une diminution du flux expiratoire liée elle-même à la diminution du volume de réserve expiratoire ;
- un fonctionnement des muscles respiratoires : une augmentation du travail des muscles respiratoires avec donc un coût en oxygène plus élevé, particulièrement en décubitus, du fait d'une augmentation de la charge, une moindre efficacité du travail des muscles respiratoires liée aux conditions d'acidose et d'hypoxémie et au déplacement du diaphragme en position moins physiologique du fait de l'obésité abdominale (particulièrement en décubitus) ;
- une altération du contrôle des centres respiratoires avec une réponse au CO₂ diminuée liée à une rétention chronique de bicarbonates (initiée par l'hypercapnie nocturne), et à l'insulinorésistance liée à l'obésité viscérale (l'insuline ayant un effet stimulant sur les centres respiratoires) ;
- des troubles respiratoires nocturnes (ventilation d'obèse ou SAHOS) participant à l'instauration de l'hypercapnie nocturne et donc à la rétention de bicarbonates facilitant l'hypercapnie diurne. L'hypoxie nocturne et la fragmentation du sommeil liés au SAHOS pourraient également altérer le fonctionnement des centres respiratoires [14] ;
- la résistance à la leptine (hormone stimulant la satiété et la ventilation), présente dans l'obésité, pourrait être une autre voie de développement de l'hypoventilation alvéolaire [15] ;
- une hypertension pulmonaire complique fréquemment le SOH et se développe selon plusieurs mécanismes [16] :
 - respiratoires : l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose chronique qui s'aggravent la nuit quand il existe un SAHOS associé, entraînant une vasoconstriction hypoxique des artérioles pulmonaires, puis une dysfonction endothéliale, enfin un remodelage vasculaire ;
 - cardiaques : cardiomyopathie hypertrophique excentrique liée à l'obésité (mais aussi au diabète et à l'hypertension artérielle souvent présents dans le SOH) entraînant une insuffisance cardiaque diastolique et ajoutant donc une composante post-capillaire à l'hypertension pulmonaire ;
 - prise d'anorexigènes plus fréquente dans cette population.

L'ensemble de ces mécanismes amenant à l'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique dans l'obésité est résumé sur la Figure 1.

Présentation clinique

Les symptômes sont peu spécifiques, associant une dyspnée, souvent un tableau clinique de SAHOS (sommolence diurne excessive, ronflements, céphalées matinales, suffocations nocturnes), parfois des signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes périphériques) témoignant dans les formes sévères d'une hypertension pulmonaire ou d'un cœur pulmonaire chronique. Il existe souvent des comorbidités associées : métaboliques (diabète, hypertension artérielle, stéatose hépatique) et cardiovasculaires (coronopathie, athérome des vaisseaux du cou ou des membres inférieurs). La responsabilité du SAHOS dans la physiopathologie de ces comorbidités est de plus en plus reconnue sur le plan métabolique, notamment pour le diabète [17] et cardiovasculaire [18], expliquant, parallèlement à l'obésité, leur forte prévalence dans le SOH. Les patients atteints de SOH ont une qualité de vie souvent altérée avec une diminution des activités quotidiennes secondaires à la dyspnée [11] et à la souffrance psychique liée à l'obésité ; ceci aggrave le déconditionnement à l'effort et la sédentarité, facilitant l'aggravation de l'obésité [19].

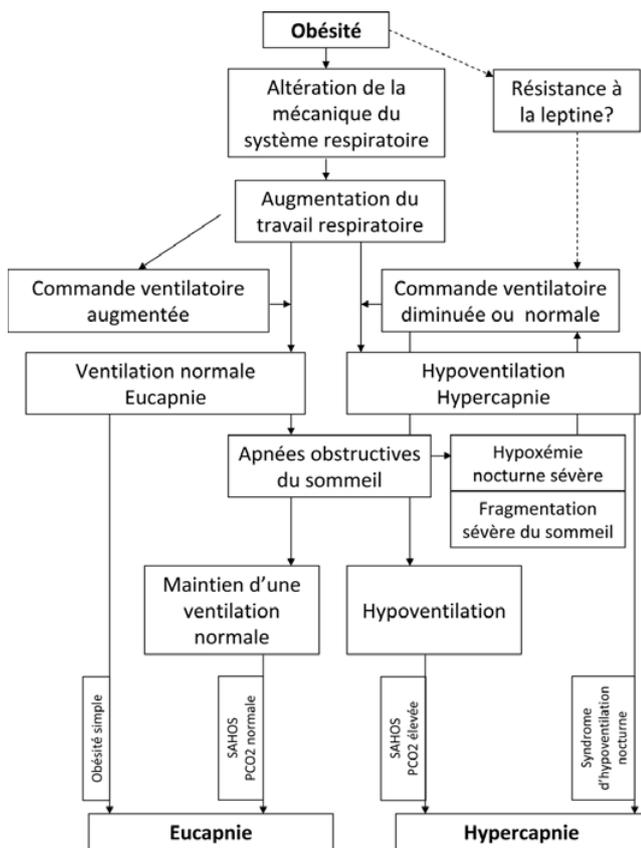


Fig. 1 Physiopathologie de l’hypercapnie dans le syndrome obésité-hypoventilation, selon Olson et al. [14]. SAHOS : syndrome d’apnées hypopnées obstructives du sommeil

Sur le plan fonctionnel, les épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvent le plus souvent un trouble ventilatoire restrictif, ou juste une diminution du volume de réserve expiratoire. Les gaz du sang diurnes montrent une hypoventilation alvéolaire avec une hypoxémie parfois sévère, et une hypercapnie diurne. Une concentration sérique élevée de bicarbonates (>28 mmol/L) est un bon marqueur d’insuffisance respiratoire chronique chez les obèses et doit faire suspecter le diagnostic de SOH [11].

Les symptômes peu spécifiques expliquent que le SOH soit sous-diagnostiqué et que l’entrée dans la maladie se fasse souvent en conditions aiguës, lors d’une détresse respiratoire aiguë hypercapnique, associée à un tableau d’insuffisance ventriculaire droite, prise en charge en réanimation. Les étiologies les plus fréquentes des décompensations sont les infections respiratoires basses, l’insuffisance cardiaque ou les traitements dépresseurs respiratoires [3].

Une forme clinique particulièrement sévère a été récemment identifiée, le MOSH (*malignant obesity hypoventilation syndrome*) [20], défini par une défaillance multiorganique liée à l’obésité, notamment cardiaque, sur l’hypertension pulmonaire et l’insuffisance cardiaque diastolique, rénale et hépa-

tique. Des critères diagnostiques ont été détaillés et le diagnostic repose sur la présence des quatre critères majeurs et au moins deux des critères mineurs (Tableau 1). Cette forme très sévère conduit souvent à des hospitalisations répétées en unités de soins intensifs ou de réanimation.

Le principal diagnostic différentiel du SOH est l’*overlap syndrome*, association d’une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d’un SAHOS. L’IMC est souvent plus élevé que chez les patients BPCO sans SAHOS. Il existe dans cette entité, de la même façon que dans le SOH, une hypercapnie diurne, une hypoxémie et une hypertension pulmonaire, à des stades de BPCO beaucoup plus précoces que dans la BPCO sans SAHOS [21]. L’*overlap syndrome* entraîne une surmortalité et une plus grande fréquence d’exacerbations sévères de BPCO avec détresse respiratoire aiguë hypercapnique et insuffisance ventriculaire droite [22].

Traitement

Prise en charge en aigu

Du fait d’un dépistage insuffisant et du sous-diagnostic du SOH, l’entrée dans la maladie se fait généralement par une admission en unité de soins intensifs pour une détresse

Tableau 1 Critères diagnostiques du MOSH (*malignant obesity hypoventilation syndrome*) selon Marik et al. [20]

Critères majeurs

- Obésité morbide (indice de masse corporelle >40kg/m²)
- Hypoventilation alvéolaire diurne chronique (PaCO₂>45 mmHg et HVO₃>28 mmol/l)
- Trouble ventilatoire restrictif / exclusion d’une maladie respiratoire obstructive ou neuromusculaire
- Syndrôme métabolique / Diabète de type 2

Critères mineurs

- Hospitalisations répétées pour insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique
- Troubles respiratoires nocturnes (apnées obstructives du sommeil)
- Hypertrophie excentrique du ventricule gauche
- Dysfonction diastolique du ventricule gauche
- Hypertension pulmonaire
- Dilatation du ventricule droit
- Hypertension artérielle systémique
- Insuffisance rénale chronique
- Stéato-hépatite non alcoolique
- Déficit en vitamine D
- Protéine C réactive élevée

respiratoire aiguë hypercapnique avec un tableau d'insuffisance ventriculaire droite [3,4]. Dans l'étude de Carillo et al., malgré des antécédents de détresse respiratoire aiguë hypercapnique fréquents (65 % des patients), seulement 9 % des patients SOH étaient traités au long cours par pression positive continue (PPC) ou ventilation nasale à double niveau de pression (VNDP), le SOH ayant donc été le plus souvent sous-diagnostiqué. Elle montrait qu'en aigu, la VNDP dans le SOH était au moins aussi efficace que dans le traitement des décompensations de BPCO en termes de recours à la ventilation mécanique, de mortalité, de durée de séjour en soins intensifs et de taux de réadmission en soins intensifs. Cependant, la prise en charge au décours du séjour en soins intensifs était surprenante pour les patients SOH puisque seulement 55 % d'entre eux bénéficiaient par la suite d'un traitement par VNDP ou PPC à domicile [23]. De manière plus générale, la ventilation non invasive (VNI) utilisée lors de détresse respiratoire aiguë hypercapnique liée à un SOH permet de réduire de manière significative le recours à l'intubation orotrachéale [4], et ce malgré des gaz du sang parfois extrêmement altérés à l'entrée en réanimation, notamment des hypercapnies très élevées (>100 mmHg) étonnamment bien tolérées, par exemple dans le MOSH [20]. Les anomalies gazométriques mettent souvent plusieurs jours à s'améliorer. Ainsi, la décision d'une intubation orotrachéale doit être guidée surtout par la clinique et doit être prise uniquement sur le critère d'une hypercapnie persistante les premiers jours sous VNI.

Concernant les particularités de la prise en charge en unités de soins intensifs des patients atteints de SOH, plusieurs éléments sont à souligner [24] :

- la bonne efficacité de la VNDP avec recours en général à une pression expiratoire élevée (8-12 cmH₂O) pour stabiliser les voies aériennes supérieures, et à une aide inspiratoire d'au moins 8 à 10 cmH₂O selon une revue de la littérature, généralement sur masque facial [5,25] ;
- l'intubation difficile du fait de l'obésité et de la grande prévalence du SAHOS ;
- la nécessité d'un relais précoce par VNDP après extubation le cas échéant ;
- la nécessité d'un enregistrement du sommeil diagnostique et d'épreuves fonctionnelles respiratoires à la suite d'un séjour en réanimation chez les patients non diagnostiqués auparavant pour une prise en charge adaptée au long cours du SAHOS ou du SOH.

Il semble que la mise en place du traitement par VNDP à domicile au décours d'un séjour en réanimation n'influe pas à long terme sur l'observance, l'efficacité du traitement sur les gaz du sang et la survie de ces patients, en comparaison aux patients appareillés en période stable [5].

Traitement au long cours du SOH

Prévention des facteurs aggravant l'hypoventilation alvéolaire

Le SOH constitue comme toutes les insuffisances respiratoires chroniques hypercapniques une contre-indication aux traitements hypnotiques, aux benzodiazépines, aux neuroleptiques et aux opiacés. La consommation d'alcool doit être limitée. La prévention des infections respiratoires par la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique doit être réalisée.

Assistance ventilatoire à domicile

La prise en charge du SOH au long cours fait appel à l'assistance ventilatoire barométrique. Le choix entre la PPC et la VNDP ne répond pas à des recommandations précises. Toutefois, un organigramme a été proposé par Mokhlesi (Fig. 2) [26]. La PPC serait alors indiquée en première intention, avec une titration pour supprimer les événements respiratoires obstructifs. La VNDP serait ensuite justifiée seulement chez les patients gardant une hypoxémie nocturne inférieure à 90 %, avec une aide inspiratoire (différence entre la pression inspiratoire et la pression expiratoire) d'au moins 8 à 10 cmH₂O. En cas de persistance d'une hypoxémie nocturne réfractaire, l'ajout d'une oxygénothérapie sur la VNDP serait nécessaire.

Dans une étude randomisée comparant l'efficacité d'une nuit de titration de PPC en polysomnographie entre deux groupes de 23 patients SOH et 23 patients SAHOS seul, en conditions stables, la PPC serait efficace sur les troubles respiratoires obstructifs et l'hypoxémie nocturne chez 57 % de patients SOH et 43 % nécessiteraient la mise en place d'une VNDP [27]. Une autre étude randomisée sur de faibles effectifs et sur trois mois, après exclusion des patients gardant une hypoxémie nocturne sévère sous PPC et une hypercapnie diurne supérieure à 55 mmHg, a montré une efficacité comparable de la PPC et la VNDP sur les gaz du sang à trois mois, avec une observance comparable [28]. Récemment, Brown s'est intéressé au profil des patients SOH répondeurs à la PPC [29]. Chez les patients répondeurs, le mécanisme de pathogenèse principal de l'hypercapnie diurne serait la rétention rénale de bicarbonates secondaire aux événements respiratoires obstructifs nocturnes [10,30,31]. À l'inverse, chez les patients non répondeurs, l'hypercapnie diurne serait le résultat des différents mécanismes décrits ci-dessus [32].

Actuellement, aucune étude randomisée sur de larges effectifs n'est disponible pour comparer l'efficacité à long terme de la PPC et de la VNDP dans le SOH. Les seules études observationnelles à long terme, concernant uniquement la VNDP, montrent qu'il s'agit d'un traitement bien toléré, qui améliore la somnolence diurne, la qualité de vie,

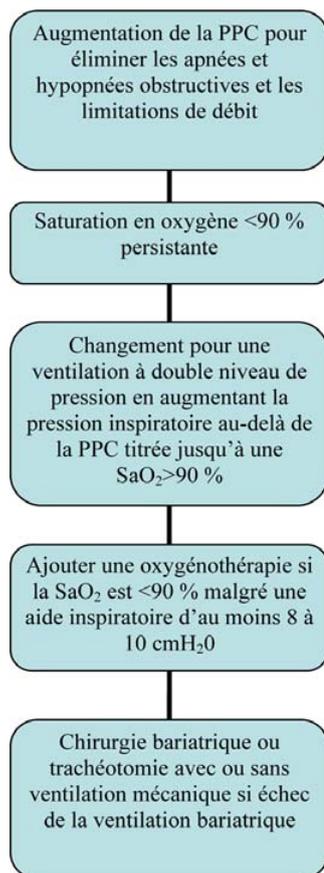


Fig. 2 Prise en charge du syndrome obésité-hypoventilation par assistance ventilatoire en période stable selon Mokhlesi et al. [26]. PPC : pression positive continue

la dyspnée, les gaz du sang et la survie [4,5,33-35], en comparaison avec la seule étude de survie disponible de Nowbar et al. sur 18 mois chez des patients présentant un SOH non traité [11]. Les résultats de la VNDP à long terme sont identiques quelles que soient les conditions d'appareillage, aiguës ou stables, notamment au niveau de la survie et de l'observance à long terme [4,5]. Une étude montre que la PPC améliore la qualité de vie chez les patients SOH à six mois principalement en limitant la symptomatologie liée au SAHOS [34].

Pour les patients traités par VNDP, aucune étude randomisée sur de larges effectifs n'est disponible pour privilégier un mode de ventilation. Les études récentes comparant le mode AVAPS (*average volume assured pressure support*) au traditionnel mode ST (*spontaneous timed*) ne montrent aucun apport de la ventilation avec un volume courant cible [25,36].

L'oxygénothérapie seule n'a pas sa place dans la prise en charge du SOH et peut aggraver l'hypoventilation alvéolaire [37]. Le recours à l'oxygénothérapie décroît avec l'augmentation de l'observance de la VNDP [4,37,38] mais reste nécessaire chez des patients souvent extrêmement obèses

présentant une hypertension pulmonaire. La nécessité d'une oxygénothérapie est un facteur prédictif de surmortalité [5,33].

La trachéotomie n'a plus sa place en première intention dans la prise en charge du SOH depuis l'avènement de la VNDP. Elle permet de traiter la majorité des événements obstructifs des voies aériennes supérieures et peut permettre une disparition de l'hypercapnie [39]. Elle doit être réservée aux patients ne tolérant pas la VNDP [26].

Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est aujourd'hui l'approche la plus efficace pour obtenir une perte pondérale significative et durable dans le temps chez les patients super-obèses (IMC >50 kg/m²) [40]. Les patients candidats à une chirurgie bariatrique sont souvent des femmes jeunes. Une étude évaluant la prévalence des troubles respiratoires nocturnes chez ces patientes a montré que 8 % d'entre elles présentaient un SOH [41].

La chirurgie bariatrique permet de diminuer la sévérité des complications métaboliques et respiratoires de l'obésité, le SAHOS [42] ou le SOH [43], et de diminuer la mortalité toute cause confondue chez les patients super-obèses [40]. La plupart des études évaluant les effets de la chirurgie bariatrique sur les troubles respiratoires se sont intéressées seulement aux épreuves fonctionnelles respiratoires, dans des populations obèses sans cibler les patients SOH. Elles montrent une amélioration des volumes mobilisables (capacité vitale et volume expiré maximal en une seconde) [44-47]. Une étude prospective sur 30 patients en obésité morbide a montré une amélioration significative des volumes respiratoires et des gaz du sang (SaO₂ et PaCO₂) [47]. Une autre étude prospective sur 28 patients super-obèses a montré que les patients présentant initialement une dyspnée d'effort plus importante, à IMC comparable, avaient une restriction plus importante des volumes respiratoires et une augmentation de la réponse au CO₂. La chirurgie bariatrique permettait chez ces patients, un an après, une amélioration de la dyspnée, des volumes mobilisables et une diminution de la réponse au CO₂ parallèlement à la diminution de l'IMC de 47 à 31 kg/m² [48]. Malheureusement, cette étude ne comprenait pas d'évaluation gazométrique diurne et nocturne.

Cependant, le risque péri-opératoire global est de 0,5 à 1,5 % [49] et est majoré chez les patients présentant un SAHOS, un SOH, un syndrome métabolique [50], un diabète [50] ou une pathologie cardiaque [49].

Conclusion

Le SOH est donc une maladie difficile à diagnostiquer du fait d'une clinique peu spécifique. Il s'accompagne souvent

de comorbidités vasculaires et métaboliques, se complique à un stade sévère d'hypertension pulmonaire et entraîne une augmentation de la consommation de soins du fait d'hospitalisations répétées pour insuffisance respiratoire aiguë. Il s'accompagne d'une surmortalité en l'absence de traitement. La ventilation non invasive par VNNDP est le traitement de choix en aigu et au long cours. La chirurgie bariatrique représente un traitement radical, mais à risque chez ces patients aux multiples comorbidités.

L'augmentation du dépistage du SAHOS dans les laboratoires de sommeil participe à diagnostiquer les patients SOH plus précocement, en conditions stables. Les liens avec les services de nutrition ou d'endocrinologie doivent être privilégiés afin d'améliorer son dépistage et d'éviter les séjours en réanimation. Un premier séjour en réanimation doit faire l'objet d'un bilan diagnostique pour mettre en place un suivi et un traitement adaptés.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Mokhlesi B (2010) Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 55:1347–62
- Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM (1986) Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest* 89:627–35
- Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al (2012) Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1279–85
- Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al (2005) Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 128:587–94
- Priou P, Hamel JF, Person C, et al (2010) Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 138:84–90
- Sturm R (2007) Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005. *Public Health* 121:492–6
- Kaw R, Hernandez AV, Walker E, et al (2009) Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest* 136:787–96
- Laaban JP, Chailleux E (2005) Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 127:710–5
- Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al (2001) The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 120:369–76
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, et al (2007) Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 11:117–24
- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al (2004) Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 116:1–7
- Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al (2001) The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 120:377–83
- Piper AJ, Grunstein RR (2011) Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183:292–8
- Olson AL, Zwillich C (2005) The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 118:948–56
- Phipps PR, Starritt E, Catterson I, Grunstein RR (2002) Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 57:75–6
- Friedman SE, Andrus BW (2012) Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes* 2012:505274
- Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E (2008) Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 133:496–506
- Bradley TD, Floras JS (2009) Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373:82–93
- Hida W, Okabe S, Tatsumi K, et al (2003) Nasal continuous positive airway pressure improves quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath* 7:3–12
- Marik PE (2012) The malignant obesity hypoventilation syndrome (MOHS). *Obes Rev* 13:902–9
- Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M (2008) Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 5:237–41
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al (2010) Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 182:325–31
- Pepin JL, Borel JC, Janssens JP (2012) Obesity hypoventilation syndrome: An underdiagnosed and undertreated condition. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1205–7
- Malhotra A, Hillman D (2008) Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 63:925–31
- Murphy PB, Davidson C, Hind MD, et al (2012) Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 67:727–34
- Mokhlesi B, Tulaimat A (2007) Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 132:1322–36
- Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, et al (2007) Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 131:1678–84
- Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al (2008) Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 63:395–401
- Brown LK (2013) Noninvasive ventilatory support in obesity hypoventilation syndrome: backup early and often? *Chest* 143:8–10
- Norman RG, Goldring RM, Clain JM, et al (2006) Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: predictions from a computer model. *J Appl Physiol* 100:1733–41
- Berger KI, Norman RG, Ayappa I, et al (2008) Potential mechanism for transition between acute hypercapnia during sleep to chronic hypercapnia during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol* 605:431–6
- Piper AJ, Grunstein RR (2007) Current perspectives on the obesity hypoventilation syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 13:490–6
- Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA, et al (2007) Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 261:375–83

34. Hida W (2003) Quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath* 7:1–2
35. Windisch W (2008) Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 32:1328–36
36. Windisch W, Storre JH (2012) Target volume settings for home mechanical ventilation: great progress or just a gadget? *Thorax* 67:663–5
37. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, et al (1997) Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest* 112:207–13
38. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, et al (2006) Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2:57–62
39. Kim SH, Eisele DW, Smith PL, et al (1998) Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:996–1000
40. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al (2007) Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357:741–52
41. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, et al (2010) Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg* 20:454–61
42. Harman EM, Wynne JW, Block AJ (1982) The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest* 82:291–4
43. Sugerman HJ, Fairman RP, Baron PL, Kwentus JA (1986) Gastric surgery for respiratory insufficiency of obesity. *Chest* 90:81–6
44. Nguyen NT, Hinojosa MW, Smith BR, et al (2009) Improvement of restrictive and obstructive pulmonary mechanics following laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc* 23:808–12
45. Wei YF, Tseng WK, Huang CK, et al (2011) Surgically induced weight loss, including reduction in waist circumference, is associated with improved pulmonary function in obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 7:599–604
46. Santana AN, Souza R, Martins AP, et al (2006) The effect of massive weight loss on pulmonary function of morbid obese patients. *Respir Med* 100:1100–4
47. Davila-Cervantes A, Dominguez-Cherit G, Borunda D, et al (2004) Impact of surgically-induced weight loss on respiratory function: a prospective analysis. *Obes Surg* 14:1389–92
48. El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN (2005) Relationship of dyspnea to respiratory drive and pulmonary function tests in obese patients before and after weight loss. *Chest* 128:3870–4
49. Maciejewski ML, Winegar DA, Farley JF, et al (2012) Risk stratification of serious adverse events after gastric bypass in the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis* 8:671–7
50. Inabnet WB, Winegar DA, Sherif B, Sarr MG (2012) Early outcomes of bariatric surgery in patients with metabolic syndrome: an analysis of the bariatric outcomes longitudinal database. *J Am Coll Surg* 214:550–6