

비만성 저환기 증후군의 조기 진단 및 치료 전략

Early Diagnosis and Treatment Strategies of Obesity Hypoventilation Syndrome

김환희 · 이상학 · 김세원

Hwan Hee Kim, Sang Haak Lee, Sei Won Kim

■ ABSTRACT

Obesity hypoventilation syndrome (OHS) is defined as the triad of obesity (body mass index, [BMI] ≥ 30 kg/m²), daytime hypercapnia (PaCO₂ ≥ 45 mm Hg), and sleep breathing disorder, after excluding other causes for hypoventilation. As the obese population increases worldwide, the prevalence of OHS is also on the rise. Patients with OHS have poor quality of life, high risk of frequent hospitalization and increased cardiopulmonary mortality. However, most patients with OHS remain undiagnosed and untreated. The diagnosis typically occurs during the 5th and 6th decades of life and frequently first diagnosed in emergency rooms as a result of acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure. Due to the high mortality rate in patients with OHS who do not receive treatment or have developed respiratory failure, early recognition and effective treatment is essential for improving outcomes. Positive airway pressure (PAP) therapy including continuous PAP (CPAP) or noninvasive ventilation (NIV) is the primary management option for OHS. Changes in lifestyle, rehabilitation program, weight loss and bariatric surgery should be also considered. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2022 : 29(1) : 4-8**

Keywords: Hypercapnia; Hypoventilation; Noninvasive ventilation; Obesity hypoventilation syndrome; Sleep breathing disorder.

4

서 론

비만성저환기증후군(Obesity hypoventilation syndrome)은 신체 체질량지수(body mass index, BMI) 30 kg/m² 이상의 비만과 주간 고이산화탄소혈중(동맥혈 이산화탄소 분압 [PaCO₂] ≥ 45 mm Hg)이 동반되고, 폐포 저환기를 일으키는 다른 원인이 없는 수면호흡장애가 있는 경우로 정의할 수 있다(Mokhlesi 등 2008). 약 90%에서 폐쇄성수면무호흡을 보이며(무호흡-저호흡지수, Apnea Hypopnea Index [AHI] ≥ 5 /hour), 약 70%에서는 중증 폐쇄성수면무호흡을 보인다(AHI ≥ 30 /hour) (Masa 등 2015). 이외 약 10%에서는 수

면관련저환기를 동반한다. 비만성저환기증후군의 유병률은 전체 인구의 약 0.4% (미국 성인 인구 260명당 1명 정도)로 추정되며, 수면호흡장애를 진료하기 위해 내원하는 비만 환자의 약 8%~20%로 보고되고 있다(Masa과 Pépin 등 2019). 신체 체질량지수가 35를 넘을 경우는, 수면 진료를 위해 내원하는 환자의 42%까지도 보고된 바 있다(BaHammam 등 2015). 국내의 경우도 비만 인구의 증가로 유병률이 증가 추세에 있을 것으로 추정된다. 더욱이 동아시아인의 경우 비아시아인과 비교 시, 비만성저환기증후군이 더 낮은 신체 체질량지수에서도 발생할 수 있다고 보고된바 있다(Harada 등 2014; Akashiba 등 2006). 폐쇄성수면무호흡증과는 달리 남녀 유병률은 유의한 차이가 없는 것으로 알려져 있다(Palm 등 2016). 많은 수의 환자가 조기 진단 및 적절한 치료를 받지 못하다 만성 호흡 부전의 급성 악화로 인해 응급한 상황에서 진단되며(Lee 등 2008), 50-60대에 늦게 진단되는 경우가 흔하다. 비만성저환기증후군은 심혈관계 질환의 이환율과 사망률의 증가와 관련이 있어 조기 진단과 치료가 이러한 합병증을 최소화하는데 중요하다. 본 논문에서는 비만성저환기증후군 환자의 특성 및 병태생리학적 기전을 알아보고, 조기 진단 및 적절한 치료 전략에 관해 논의하고자 한다.

Received: June 15, 2022 / Revised: June 27, 2022

Accepted: June 29, 2022

은평성모병원 호흡기내과, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Corresponding author: Sei Won Kim, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 1021 Tongil-ro, Eunpyeong-gu, Seoul 03312, Korea
Tel: 02) 2030-4640, Fax: 02) 2030-4641
E-mail: seiwonmd@gmail.com.

1. 비만성저환기증후군의 조기진단 및 감별

비만성저환기증후군의 조기진단을 위해서는 강한 임상적 의심이 중요하다. 일반적으로 비만 환자에게 폐쇄성수면무호흡증이 있거나 의심될 경우 비만성저환기증후군이 있는지 의심하게 된다. 또한 비만 환자가 1) 원인이 설명되지 않는 주간 산소포화도 94% 이하 또는 수면 시 최저 산소 포화도 80% 미만일 경우, 2) 원인이 설명되지 않는 운동시 호흡곤란, 3) 폐동맥 고혈압의 증상과 징후, 4) 적혈구증가를 시사하는 안면 다혈증, 5) 정맥혈 검사에서 증가된 중탄산염 수치를 보인다면 비만성저환기증후군의 가능성을 고려해보아야 한다(Mokhlesi 등 2008; Mokhlesi 등 2010; Basoglu 등 2014; Nowbar 등 2004; Povitz 등 2015; Bingol 등 2015; Mokhlesi 등 2007). 수면호흡장애가 있는 비만환자에서 비만성저환기증후군의 가능성이 높지 않다면(비만성저환기증후군의 가능성이 20% 미만시), 혈청 정맥혈 중탄산염 수치(Serum bicarbonate level)를 참고할 수 있다. 27 mmol/L 미만일 경우 비만성저환기증후군의 가능성은 매우 낮아지며, 27 mmol/L 이상일 경우 동맥혈 이산화탄소 분압을 측정하여 비만성저환기증후군을 진단하거나 배제하는 것이 필요하다(Mokhlesi 등 2019). 비만성저환기증후군이 의심되는 모든 환자에서는, 기존에 진단받은 수면호흡장애가 없다면 수면다원검사의 시행이 권고된다.

비만성저환기증후군의 진단을 위해서는 고이산화탄소혈증과 저환기를 유발할 수 있는 심한 폐쇄성 환기장애나, 간질성 폐질환 혹은 심한 흉벽질환 및 신경근육질환 등의 타 원인들이 배제되어야 한다(Table 1). 감별을 위해서 병력, 문진,

Table 1. Causes of respiratory hypercapnia and hypoventilation

Chronic obstructive lung disease (COPD)	
Interstitial lung diseases (ILD)	
Impaired respiratory drive	Brainstem infarction, bleeding, trauma Chronic drug administration Primary alveolar hypoventilation syndrome
Neuromuscular diseases	Myasthenia gravis Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) Muscular dystrophy High cervical trauma
Chest wall disorders	Kyphoscoliosis Fibrothorax Thoracoplasty Ankylosing spondylitis
Hypothyroidism	
Chronic sedative use	

2. 비만성저환기증후군의 임상 특징 및 병태 생리

비만성저환기증후군 환자는 대개 고도 비만(신체 체질량 지수 40 kg/m² 이상)이며, 약 90%에서 무호흡-저호흡지수(AHI) 5 이상의 폐쇄성수면무호흡 소견을, 70%에서는 중증 폐쇄성수면무호흡 을 가지고 있는 경우가 많다(Masa 등 2015). 따라서 임상 양상은 비만과 수면무호흡증 환자의 소견을 나타낸다(Masa과 Pépin 등 2019). 과도한 주간 졸리움을 보이며, 피로감을 호소하고, 수면 시 호흡이 거칠고, 심한 코골이가 있으며, 숨을 헐떡이거나 호흡이 중지되면서 잠에서 깨는 경우가 있다. 두통과 집중력 저하와 인지 장애를 보이기도 한다(Mokhlesi 등 2010; Olson 등 2005). 저산소혈증과 이차적인 적혈구증가증, 심전도와 심초음파에서 폐동맥 고혈압, 우심부전의 소견을 보이기도 한다(Olson 등 2005; Kauppert 등 2013). 폐기능 검사 상 제한성 환기 장애 소견을 보이며(Heinemann 등 2007), 영상의학적 검사에서 흉부단순촬영상 양측 횡경막의 상승과 심비대 소견이 관찰되기도 한다.

많은 수의 비만성저환기증후군 환자는 만성 고이산화탄소혈증 호흡기능부전의 급성 악화를 보일때 진단된다(Marik 등 2013). 이들 중 상당수가 폐기능 검사에서 폐쇄성 환기장애가 없음에도 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 또는 천식으로 잘못 진단되기도 한다(Marik 등 2013). 이 경우 의학적으로 적절하지 않은 스테로이드 투여와 같은 치료가 이루어질 수 있다. 비만성저환기증후군이 호흡부전의 2차적인 이유라면, 폐렴이나 심부전 같은 촉발 요인이 있는지를 자세히 평가하여야 한다. 대상부전(decompensation)의 근본 원인이 발견된다면 호흡부전에 대한 지지요법과 동시에 적극적인 관리가 필요하다. 만일 대상부전이 특별한 촉발 요인 없이 치료되지 않은 수면 호흡 장애에 의한 결과라면 비침습적 기계환기(Noninvasive ventilation, NIV)의 실패율은 낮고 예후도 좋은 편이다(Lemyze 등 2014).

비만성저환기증후군의 병태생리학적 기전으로는 호흡근의 효율 감소, 호흡조절중추장애, 환기/관류 불균형, 렙틴 저항성, 수면호흡장애, 이산화탄소 생성의 증가 등의 복잡한 상호작용이 제기되고 있다(Egea-Santaolalla 등 2016; Pierce 등 2015). 주요한 병태생리를 파악하는 것은 비만성저환기증후군 표현형(phenotype)의 특징을 아는데 중요하고, 추후 다양한 양압기 치료에 대한 반응을 예측하는데 도움을 받을 수 있다.

3. 비만성저환기증후군의 치료

비만성저환기증후군의 치료는 다학제 측면에서 이루어져야 하며, 기도양압치료, 생활 습관의 개선, 체중감량과 식단

조절, 재활 프로그램, 비만대사수술 등이 고려되어야 한다 (Mokhlesi 등 2019; Ramirez 등 2020)

1) 기도양압치료(positive airway pressure [PAP] therapy)

지속적기도양압 치료(continuous positive airway pressure, CPAP) 또는 다양한 모드의 비침습적 기계환기는 비만성저환기증후군의 기본적인 치료이다. CPAP 또는 NIV의 명확한 우위는 밝혀지지 않았지만, 수면시 호흡 장애(폐쇄성 사건 또는 저환기)의 우세, 적응 정도, 비용 등이 고려 요인이 된다. 만일 비만성저환기증후군에 CPAP이 효과가 있지 불확실하다면, 수면검사가 시행되어 자세한 분석이 가능해질 때까지 NIV를 사용하는 것이 권고된다(Mokhlesi 등 2019). CPAP과 NIV 중 어떤 방법을 선택하더라도 수면시 양압기 압력적정이 강하게 권고된다. 일반적인 경우, 비만성저환기증후군 환자중에서 중증 폐쇄성수면무호흡을 동반한 경우 CPAP을, 이외의 경우 NIV치료를 권고한다(Mokhlesi 등 2019). 안정된 만성 고이산화탄소혈증 호흡기능부전이 있는 비만성저환기증후군 환자중에서 중증 폐쇄성수면무호흡을 동반한 경우를 5년 이상 추적 관찰한 결과, 병원 이용률, 입원일수, 심혈관계 사건, 사망률, 호흡기능, 삶의 질, 관련 증상 등에 NIV와 CPAP이 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다(Masa과 Mokhlesi 등 2019). 또한, 중증 폐쇄성수면무호흡증을 동반한 비만성저환기증후군 환자에서 기존 사용하던 NIV를 CPAP으로 전환한 연구에서도, 삶의 질, 수면 지표나 폐기능의 유의한 차이를 보이지 않았고, 의미 있는 비용 절감 효과를 보여주었다(Arellano-Maric 등 2020; Masa과 Mokhlesi 등 2020). 하지만, CPAP을 시작한 중증 폐쇄성수면무호흡 동반 비만성저환기증후군 환자에서 CPAP의 치료 효과가 낮은 경우(임상적 또는 동맥혈가스의 불충분한 조절, 만성호흡부전의 급성악화로 인한 병원 입원), NIV로 전환을 고려할 수 있다. 중증폐쇄성수면무호흡을 동반하지 않은 비만성저환기증후군 환자를 대상으로 NIV 적용군과 기도양압치료 비적용군을 비교한 연구에서는 NIV 적용군에서 유의한 P_aCO_2 , pH, 중탄산염, 삶의 질, 주간 졸음 증의 개선을 보였다(Masa과 Benitez 등 2020). 또한, 높은 순응도를 보인 그룹이 낮은 순응도를 보인 그룹보다 좋은 예후를 보여주었다.

2) 비만성저환기증후군에서 만성 호흡 부전의 급성 악화시 치료 전략

비만성저환기증후군이 있을 것으로 의심되며, 호흡부전으로 입원한 경우 NIV를 먼저 처방하게 된다. NIV의 경우 잘 교육된 의료진이 마스크 종류 선택, 마스크 부착과 누출

정도 확인, 적절한 1회 호흡량(tidal volume)을 얻을 수 있는 기계환기 설정을 해주어야 하며, 보조적인 산소 공급 여부를 결정해 주어야 한다. 호흡부전이 있는 비만성저환기증후군 환자에게 NIV를 적용 시, 초기 흡기양압(inspiratory PAP, IPAP)과 호기양압(respiratory PAP, EPAP)을 각각 16 cmH₂O와 6 cmH₂O 정도로 시작하게 된다(Masa과 Pépin 등 2019). 환자가 폐쇄성 호흡 사건이나 코콜이, 반복적인 저산소증을 보일 경우 호기양압을 2 cmH₂O씩 올려보고, 흉벽의 팽창이 적절히 이뤄지지 않거나, 호흡곤란이 있거나, 동맥혈 pH가 7.3이하일 경우 흡기양압을 2 cmH₂O씩 올려볼 수 있다. 저환기가 적절이 교정되었는데도, 저산소증이 지속되면 혈중 산소포화도(SaO₂) > 88%를 목표로 산소를 공급해 줄 수 있다(Masa과 Pépin 등 2019). 기존 가정에서 낮은 양압기 순응도, 고도 비만 (신체 체질량지수 50 kg/m² 초과), 다장기 부전이 있는 경우는 비침습적 기계환기의 실패 확률이 높기 때문에 기도 삽관을 빠르게 할 수 있는 환경에서 비침습적 기계환기의 조절이 이루어져야 한다(Duarte 등 2007). 보통의 경우 바로 수면다원검사 시행이 어렵기 때문에 입원 시 설정한 경험적인 NIV 설정을 유지하고 퇴원하였다가 3개월 내에 수면검사실에서 수면다원검사 및 기도양압치료의 압력 적정을 시행하는 것이 권고된다. 경험적으로 설정한 NIV 설정이 수면검사실에서 적절한 기도 압력 적정을 시행하는 것을 대체할 수는 없다(Mokhlesi 등 2019). 퇴원시 NIV를 가지고 퇴원하지 않은 경우에는 사망률의 유의한 증가를 보이는 것으로 보고되고 있다(Mokhlesi 등 2020).

3) 체중 감량과 생활방식 교정

모든 비만성저환기증후군 환자는 체중 감량을 시작해야 한다. 체중감량은 폐포 환기를 개선하고 수면무호흡의 중증도와 혈중 이산화탄소의 생산을 감소시킨다(Egea-Santaolalla 등 2016). 또한, 체중감량은 폐동맥고혈압과 좌심실 기능부전 개선을 보여 심혈관 합병증의 위험을 감소시킨다(Mokhlesi 등 2019). 신체활동과 생활방식의 변화는 종합적인 영양, 운동 그리고 재활 프로그램으로 향상시킬 수 있다. 하지만, 생활습관 개선과 재활 전략은 단기간의 성과는 보여주었지만, 이 성과가 장기간의 체중감량 효과 및 임상 지표의 향상으로 이어지지 못하는 못하였다(Mandal 등 2018). 또한, 종합적인 체중감량 프로그램(동기부여 상담, 식단 조절 및 식단)이 체중의 6-7%의 감소는 보였지만, 임상적으로 유의한 영향은 보이지 못했다는 분석도 있다(Kakazu 등 2020).

4) 비만대사수술(Bariatric surgery)

비만대사수술은 합병증을 동반한 심한 비만 환자에서 비

용대비 효과적인 치료 방법이다. 수술방법의 종류에 따라 차이는 있지만 15%~64.6%까지 큰 체중 감량 효과가 보고되고 있으며, 비만성저환기증후군, 폐쇄성수면무호흡증, 저환기, 폐동맥 고혈압, 주간 졸음증 등의 개선을 보여주었다(Kakazu 등 2020). 이를 통하여, 심혈관계 및 대사계 예후 향상을 보였다. 치료받지 않은 비만성저환기증후군 환자의 수술 위험성은 높지만, 양압기 치료가 성공적으로 적용되게 되면 수술 위험도는 경감되게 된다. 보고된 비만대사수술 후 30일내 사망률은 0.08%, 30일 이후 사망률은 0.31%였고, 수술 위험성은 점차 낮아지고 있는 추세이다(Chang 등 2014).

5) 호흡자극제

Medroxyprogesterone, acetazolamide과 같은 호흡자극제의 역할과 관련해서는 적은 수의 무작위대조시험 연구 결과 및 케이스 보고 정도가 있으며(Anttalainen 등 2014; Raurich 등 2010), 양압기 치료에 순응하지 못하는 경우 고려될 수 있다. 하지만 아직 중요 임상 결과와 관련된 데이터가 부족하고, 상기도 폐쇄 유발 가능성, 일부 호흡자극제의 경우 장기 사용 위험성 등이 제기되고 있다(Egea-Santaolalla 등 2016). 따라서 전문 센터에서 집중 모니터링을 하면서 사용을 시작할 것을 권고한다.

6) 산소 치료 및 기관절개술(Tracheostomy)

수면시 저산소증을 줄이기 위하여 보조적인 산소를 공급하는 것이 매력적인 선택으로 보일 수 있으나, 이산화탄소의 축적을 가져올 수 있기 때문에 추천되지는 않는다. 그러나, 기도양압치료를 적용하는 과정에서 적응증이 된다면, 보조적인 산소 공급을 해줄 수 있다. 기관절개술은 폐쇄성수면무호흡증을 동반한 비만성저환기증후군 환자에서 수면 중 상기도의 폐쇄를 완화해주고, 폐포 환기를 개선해준다는 측면에서 효과적일 수 있다(Rapoport 등 1986). 그러나 상기도의 폐쇄는 폐쇄성수면무호흡증을 동반한 비만성저환기증후군 환자에서 만성적 저환기의 많은 관련 요소 중의 하나이기 때문에 모든 환자가 다시 정상적인 PaCO₂로 돌아오는 것은 아니다(Egea-Santaolalla 등 2016).

결론

많은 수의 비만성저환기증후군 환자들은 조기 진단 및 적절한 치료를 받지 못하다, 만성 호흡 부전의 급성 악화로 인해 응급한 상황에서 진단되는 경우가 많다. 이런 경우 안정된 비만성저환기증후군 환자보다 더 높은 단기 사망률을 보이며, 중환자실 입원 및 인공호흡기 치료를 받을 가능성도

증가한다. 치료받지 않은 비만성저환기증후군 환자들의 사망률은 높은 편이며, 심혈관 질환의 이환율과 상관을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서, 비만성저환기증후군 환자의 특성 및 병태생리학적 기전을 알고, 조기 진단 및 적절한 치료를 하는 것이 예후를 개선하는데 중요하다.

중심 단어 : 고이산화탄소혈증; 비만성저환기증후군; 비침습적기계환기; 수면호흡장애; 저환기.

REFERENCES

- Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu A, Katsura K, Sakurai S, et al. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med* 2006;45:1121-1125.
- Anttalainen U, Saaresranta T, Vahlberg T, Polo O. Short-term medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women with sleep-disordered breathing: a placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study. *Menopause* 2014;21:361-368.
- Arellano-Maric MP, Hamm C, Duiverman ML, Schwarz S, Callegari J, Storre JH, et al. Obesity hypoventilation syndrome treated with non-invasive ventilation: is a switch to CPAP therapy feasible? *Respirology* 2020;25:435-442.
- BaHammam AS. Prevalence, clinical characteristics, and predictors of obesity hypoventilation syndrome in a large sample of Saudi patients with obstructive sleep apnea. *Saudi Med J* 2015;36:181-189.
- Basoglu OK, Tasbakan MS. Comparison of clinical characteristics in patients with obesity hypoventilation syndrome and obese obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. *Clin Respir J* 2014;8:167-174.
- Bingol Z, Pihlil A, Cagatay P, Okumus G, Kiyani E. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Care* 2015;60:666-672.
- Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014;149:275-287.
- Duarte AG, Justino E, Bigler T, Grady J. Outcomes of morbidly obese patients requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007;35:732-737.
- Egea-Santaolalla C, Javaheri S. Obesity hypoventilation syndrome. *Current Sleep Medicine Reports* 2016;2:12-19.
- Harada Y, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Yoshimura C, et al. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. *Respirology* 2014;19:1233-1240.
- Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007;101:1229-1235.
- Kakazu MT, Soghier I, Afshar M, Brozek JL, Wilson KC, Masa JF, et al. Weight Loss Interventions as treatment of obesity hypoventilation syndrome. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:492-502.
- Kaupert CA, Dvorak I, Kollert F, Heinemann F, Jörres RA, Pfeifer M, et al. Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2013;107:2061-2070.
- Lee WY, Mokhlesi B. Diagnosis and management of obesity hypoventilation syndrome in the ICU. *Crit Care Clin* 2008;24:533-549, vii.

- Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, Temime J, Nigeon O, Van-grunderbeeck N, et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. *PLoS One* 2014;9:e97563
- Mandal S, Suh ES, Harding R, Vaughan-France A, Ramsay M, Connolly B, et al. Nutrition and Exercise Rehabilitation in Obesity hypoventilation syndrome (NERO): a pilot randomised controlled trial. *Thorax* 2018;73:62-69.
- Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the “malignant obesity hypoventilation syndrome” admitted to an ICU. *J Intensive Care Med* 2013;28:124-130.
- Masa JF, Benítez I, Sánchez-Quiroga M, Gomez de Terreros FJ, Corral J, Romero A, et al. Long-term noninvasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe OSA: the pickwick randomized controlled trial. *Chest* 2020;158:1176-1186.
- Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:86-95.
- Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Gomez de Terreros FJ, Sánchez-Quiroga M, Romero A, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1721-1732.
- Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, Gómez de Terreros Caro FJ, Sánchez-Quiroga M, Romero A, et al. Cost-effectiveness of positive airway pressure modalities in obesity hypoventilation syndrome with severe obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2020;75:459-467.
- Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga M. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019;28.
- 8 Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:218-225.
- Mokhlesi B, Masa JF, Afshar M, Almadana Pacheco V, Berlowitz DJ, Borel JC, et al. The effect of hospital discharge with empiric noninvasive ventilation on mortality in hospitalized patients with obesity hypoventilation syndrome. An individual patient data meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:627-637.
- Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e6-e24.
- Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010;55:1347-1362; discussion 1363-1345.
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11:117-124.
- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116:1-7.
- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005;118:948-956.
- Palm A, Midgren B, Janson C, Lindberg E. Gender differences in patients starting long-term home mechanical ventilation due to obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2016;110:73-78.
- Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:557-562.
- Povitz M, James MT, Pendharkar SR, Raneri J, Hanly PJ, Tsai WH. Prevalence of sleep-disordered breathing in obese patients with chronic hypoxemia. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:921-927.
- Ramírez Molina VR, Masa Jiménez JF, Gómez de Terreros Caro FJ, Corral Peñafiel J. Effectiveness of different treatments in obesity hypoventilation syndrome. *Pulmonology* 2020;26:370-377.
- Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the “Pickwickian syndrome”. *Chest* 1986;89:627-635.
- Raurich JM, Rialp G, Ibáñez J, Llompарт-Pou JA, Ayestarán I. Hypercapnic respiratory failure in obesity-hypoventilation syndrome: CO₂ response and acetazolamide treatment effects. *Respir Care* 2010;55:1442-1448.