



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

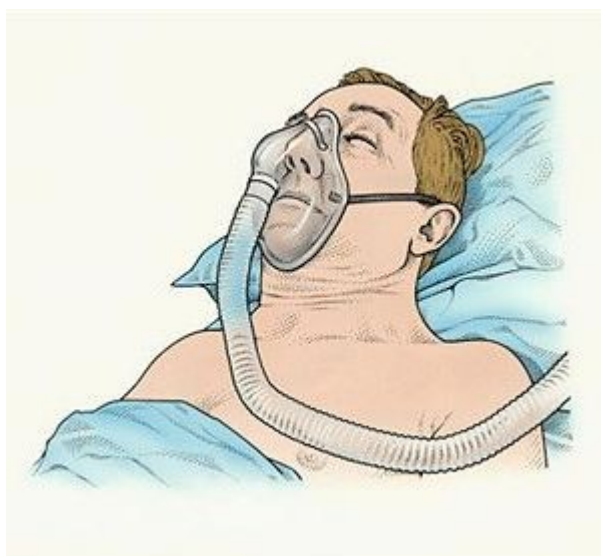
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Λύση του μεταβολικού συνδρόμου έπειτα από μια 6μηνη παρέμβαση
στις συνήθειες
διατροφής και άσκησης ασθενών με αποφρακτική άπνοια ύπνου**

Διπλωματική Εργασία

ΚΑΛΟΓΕΡΑ ΑΝΤΩΝΙΑ



Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

**Μερόπη Κοντογιάννη (επιβλέπουσα)
Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας –
Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Γιαννακούρης Νικόλαος,
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας–
Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Κωνσταντίνος Τσίγκος, Καθηγητής Διατροφής και
Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Η Καλογερά Αντωνία

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Μερóπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας και την πολύ καλή συνεργασία που είχαμε.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες αξίζουν στον κ. Γεωργούλη Μιχάλη, Υποψήφιο Διδάκτωρ του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, για την άψογη συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας με σκοπό τη συλλογή του δείγματος, τις χρήσιμες συμβουλές του, την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και φυσικά για τη διάθεση του απαραίτητων δεδομένων, χωρίς τα οποία δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρούσα εργασία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον κ. Γιαννακούρη Νικόλαο, Αναπληρωτή Καθηγητή στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας–Διατροφής και στον κ. Κωνσταντίνο Τσίγκο Καθηγητή Διατροφής και Μεταβολισμού στο τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας–Διατροφής, για τη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή και την αξιολόγηση της παρούσας διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για τη συνεχή συμπαράσταση τους, την υπομονή τους και που με υποστηρίζουν και με εμπιστεύονται σε κάθε μου επιλογή και βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο ΣΑΑΥ	13
1.1 Ορισμός και ταξινόμηση ΣΑΑΥ	13
1.2 Επιπολασμός και παράγοντες κινδύνου της νόσου	15
1.3 Παθοφυσιολογία και Κλινική εικόνα	18
1.4 Διάγνωση του ΣΑΑΥ	23
1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Συσχέτιση αποφρακτικής άπνοιας και μεταβολικού συνδρόμου	29
2.1 Ορισμός και παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου	29
2.2 Επιδημιολογία του μεταβολικού συνδρόμου	33
2.3 Μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου αλλά και συνέπεια της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου	34
2.4 Αντιμετώπιση μεταβολικού συνδρόμου	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο ρόλος του Μεσογειακού Τρόπου ζωής στη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου	39
3.1 Περιγραφή	39
3.2 Ο ρόλος του MTZ στην αντιμετώπιση ΜΣ	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μεθοδολογία	44
5.1 Σχεδιασμός της μελέτης	44
5.2 Πληθυσμός της μελέτης	44
5.3 Τυχαιοποίηση ασθενών	46
5.4 Δομή παρέμβασης	46
5.5 Αξιολόγηση	49
5.5.1 Αξιολόγηση βαρύτητας της νόσου	49
5.5.2 Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων	50
5.5.3 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών	50
5.5.4 Αξιολόγηση συνηθειών φυσικής δραστηριότητας	52
5.5.5 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και σφυγμών	52
5.5.6 Αιμοληψία	52
5.5.7 Αξιολόγηση Μεταβολικού Συνδρόμου	53
5.6 Στατιστική ανάλυση	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥΥ) είναι η πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και θεωρείται εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) στο αναπνευστικό σύστημα υπέρβαρων ατόμων. Θεραπεία εκλογής για τη διαχείριση του ΣΑΑΥΥ είναι η χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP), η οποία ωστόσο έχει αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του καρδιομεταβολικού προφίλ των ασθενών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογήσει τα πιθανά οφέλη μιας εξαμήνης παρέμβασης, βασιζόμενης στην απώλεια βάρους μέσω του Μεσογειακού προτύπου διατροφής (ΜΔ) ή τρόπου ζωής (MTZ), στην παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη ήταν μια εξαμήνη τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή και ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Συμμετείχαν υπέρβαροι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ (180 άτομα), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην ΟΕ (69 άτομα) (λήψη CPAP), στην ΟΜΔ (59 άτομα) (λήψη CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ) και στην ομάδα MTZ (59 άτομα) (λήψη CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ και άσκησης). Στο σύνολο του δείγματος, τόσο κατά την ένταξη όσο και στο τέλος της 6μηνιαίας μελέτης, πραγματοποιήθηκε πολυυπνογραφία, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, αξιολόγηση των συνηθειών του τρόπου ζωής, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και βιοχημικών δεικτών (δείκτες μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδαιμικού προφίλ), και εκτιμήθηκε η παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του.

Αποτελέσματα: Κατά την ένταξη στη μελέτη, οι τρεις ομάδες δε διέφεραν ως προς βασικές ανθρωπομετρικές παραμέτρους και συνήθειες του τρόπου ζωής. Στη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων, στο τέλος της παρέμβασης, η ΟΜΔ παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στο βάρος και στον ΔΜΣ συγκριτικά με την ΟΕ, καθώς και αύξηση στον δείκτη MedDiet Score (όλα τα $p = 0,001$). Αντίστοιχα, η ΟΜΤΖ παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στο βάρος, στο ΔΜΣ, στην περιφέρεια μέσης, καθώς και αύξηση στον δείκτη MedDiet Score, στη διάρκεια της άσκησης και στα λεπτά του ύπνου σε σχέση με την ΟΕ (όλα τα $p = 0,001$). Επιπλέον, μεταξύ των ΟΜΔ και ΟΜΤΖ παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τη διάρκεια της άσκησης και του ύπνου με την

OMTZ να παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση στην διάρκεια της άσκησης ($p=0,001$) και των λεπτών του ύπνου ($p=0,001$) αλλά και μείωση των καθιστικών δραστηριοτήτων ($p=0,001$). Σχετικά με την παρουσία ΜΣ και τις επιμέρους συνιστώσες του στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης, συγκριτικά με την ΟΕ, η OMTZ μείωσε σημαντικά το % ατόμων με μειωμένη HDL χοληστερόλη ($p=0,001$), υπέρταση ($p=0,003$), καθώς και το % ατόμων με ΜΣ ($p=0,001$), μετά από διόρθωση για τις ώρες χρήσης CPAP. Μετά από περαιτέρω διόρθωση για την απώλεια βάρους η επίδραση στην HDL χοληστερόλη παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p=0,03$) ενώ παρατηρήθηκε και μία τάση για μειωμένο % του ΜΣ ($p=0,06$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στην ΟΕ και την ΟΜΔ.

Συμπέρασμα: Στην παρούσα μελέτη η εξάμηνη εντατική παρέμβαση απώλειας βάρους παράλληλα με ενίσχυση της προσκόλλησης σε ένα μεσογειακό τρόπο ζωής σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, κατάφερε να μειώσει το ποσοστό των ασθενών με ΜΣ, να βελτιώσει τον δείκτη AHI, άρα και τη βαρύτητα του ΣΑΑΥΥ– ανεξαρτήτως της συμμόρφωσης στη θεραπεία CPAP

Λέξεις κλειδιά: Αποφρακτική άπνοια ύπνου, μεταβολικό σύνδρομο, διαιτητικές συνήθειες, μεσογειακή δίαιτα, μεσογειακός τρόπος ζωής, άσκηση

Abstract

Introduction: The obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) is the most common sleep – related respiratory disorder and is considered a manifestation of metabolic syndrome (MS) in the respiratory system of overweight people. The selected treatment for the handling of OSA is the application of continuous positive airway pressure (CPAP) which, however, has controversial effectiveness regarding the improvement of patients' cardiometabolic profile.

Aim: The aim of the current project has been to evaluate the potential benefits of a six- month intervention, based on weight loss through the Mediterranean diet (MD) or the Mediterranean lifestyle (ML), in the presence of MS and its components in OSA patients.

Methodology: In the current study 180 overweight OSA patients were included and randomly assigned to the control group (63 people) (CPAP therapy), the MD group (59 people) (CPAP therapy and weight loss intervention based on MD) and the ML group (59 people) (CPAP therapy and weight loss through MD and exercise). Both at baseline and at the end of the 6-month intervention participants underwent polysomnography, and evaluation of anthropometric, dietary and lifestyle habits, blood pressure and biochemical indexes (indexes of glucose metabolism and blood lipid profile). In addition, the presence of the MS and of its components were evaluated.

Results: At baseline, the three groups did not differ regarding basic anthropometric parameters and dietary habits. At the end of the intervention, the MD group showed greater weight loss and BMI reduction compared to the control group, as well as an increase in the MedDietScore (all $p = 0,001$). Respectively, the ML group showed greater reduction in weight, BMI, waist circumference as well as an increase in the MedDietScore , the duration of exercise and the minutes of sleep compared to the CG (all $p = 0.001$). Furthermore, the MDG and the MLG fdiffered in the duration of exercise and sleep with the MLG showing a greater increase in the duration of exercise ($p=0,001$) and the minutes of sleep ($p=0,001$). Regarding the presence of the MS and its various components at the end of the six-month intervention, compared to the CG, the MLG significantly reduced the percentage (%) of people with lowHDL cholesterol

($p=0.001$), hypertension ($p=0.003$), as well as the percentage (%) of people with MS ($p=0.001$) after adjustment for the hours of CPAP use. After further adjustment for weight loss, only the effect on HDL cholesterol remained statistically significant ($p=0.003$) while a trend was noticed towards a reduced percentage (%) of the MS ($p=0.06$). On the contrary, no difference between the CG and the MDG was recorded.

Conclusion: In the present study, the six-month intensive weight loss intervention based on the Mediterranean lifestyle in OSA patients, resulted in reducing the percentage of patients with MS, independently from the use of CPAP treatment.

Key words: Obstructive sleep apnea, metabolic syndrome (MS), dietary habits, mediterranean diet, mediterranean lifestyle.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ταξινόμηση ΣΑΑΥΥ.....	15
Εικόνα 2: Θεραπεία με τη συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αέρα (CPAP).....	26
Εικόνα 3:Μεταβολικό Σύνδρομο. G. Reaven, Alberti KG και συν., Reilly MP και συν. (76,77)30	
Εικόνα 4: Πυραμίδα Μεσογειακής δίαιτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα. Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες. Μετάφραση από Bach-Faigκαι συν.	40
Εικόνα 5: Αρνητικές επιδράσεις λόγω έλλειψης ύπνου Leproult, R και συν., (117)	43

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Ημερήσια και νυχτερινά Συμπτώματα Συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο	22
Σχήμα 2 :Οφέλη της απώλειας βάρους.....	37

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Σύνοψη των επικρατέστερων παραγόντων κινδύνου για την αποφρακτική άπνοια ύπνου και των μηχανισμών μέσω των οποίων συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.	18
Πίνακας 2: Μηχανισμοί εμφάνισης αποφρακτικής άπνοια ύπνου (AAY) Horner RL και συν (34)	19
Πίνακας 3: Καταγραφές μιας πλήρους πολυσωματοκαταγραφική μελέτης.....	25
Πίνακας 4: Διάγνωση Συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) . Park JG και συν (55)	25
Πίνακας 5: Επιπλοκές της CPAP	27
Πίνακας 6:Διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου NCEP: National Centers for Environmental Prediction, WHO: World Health Organization, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, IDF: International Diabetes Federation, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, IFG: Γαλλικό Ινστιτούτο Ελλάδος, AI: Αντίσταση Ινσουλίνη, BMI: Body mass index, WHR: waist-hip ratio, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας,	31
Πίνακας 7:Στόχοι ομάδας παρέμβασης ανά συνεδρία.....	48
Πίνακας 8: Κριτήρια διάγνωσης Μεταβολικού Συνδρόμου σύμφωνα με τον IDF και την ΑΗΑ.	53

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AAV	Αποφρακτικής άπνοια ύπνου
AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΜΔ	Μεσογειακή Δίαιτα
ΜΣ	Μεταβολικό Σύνδρομο
MTZ	Μεσογειακός τρόπος ζωής
ΣΑΑΥΥ	Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών στον ύπνο
ΣΔΙΙ	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
AHI	Apnea / Hypopnea Index
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ESS	Epworth sleepiness scale
FFQ	Food frequency questionnaire
HDL	Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας
IL	Ιντερλευκίνη
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KNANHES	Korean NHANES
LDL	Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας
MedDietScore	Mediterranean diet score
MET-min	Λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey III
OSAS	Obstructive sleep apnea
RR	Relative Risk
SF-36	Short-form 36-item health survey
SSS	Stanford Sleepiness Scale

TG	Τριγλυκερίδια
TNF-a	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
WHR	Λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο ΣΑΑΥ

Ο ύπνος αποτελεί μία σύνθετη λειτουργική κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος, απαραίτητη για την επιβίωση και την διατήρηση της καλής λειτουργίας ολόκληρου του οργανισμού. Αποτελεί κομμάτι ζωτικής σημασίας για την υγεία των ατόμων, καθώς η έλλειψη του ύπνου για διάστημα άνω των τεσσάρων ημερών μπορεί να επιφέρει σοβαρές διαταραχές στην αντίληψη, στη σκέψη και στον προσανατολισμό του ατόμου. Η παρατεταμένη στέρηση ύπνου για διάστημα λίγων εβδομάδων φαίνεται να οδηγεί στο θάνατο, σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα (1-4).

Το άγχος, το στρες, ο τρόπος ζωής, οι υπνικές διαταραχές καθώς και οι διαταραχές της αναπνοής αποτελούν αιτία της κακής ποιότητας ύπνου. Οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν συχνό και σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, καθώς έχουν δυσμενή επίπτωση στην ποιότητα ζωής και την υγεία του πάσχοντα, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο ατυχημάτων και χαμηλή παραγωγικότητα. Τα ευεργετικά οφέλη του ύπνου φαίνονται σε διάφορες λειτουργίες του σώματος όπως του γαστρεντερικού, του ανοσοποιητικού, του καρδιαγγειακού συστήματος και της μνήμης (5). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με επαρκή δεδομένα ο ύπνος μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης (5).

1.1 Ορισμός και ταξινόμηση ΣΑΑΥΥ

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥΥ) (obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, OSAS) προσδιορίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τον ύπνο. Τα επεισόδια αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα την διακοπή (άπνοια) ή περιορισμό (υπόπνοια) της ροής του αέρα και οδηγούν σε μικροαφυπνήσεις, εμποδίζοντας την βατότητα των ανώτερων αεραγωγών. Οι συνεχόμενες και επαναλαμβανόμενες εναλλαγές απνοιών/υποπνοιών επηρεάζουν την ποιότητα και την διάρκεια του ύπνου (6).

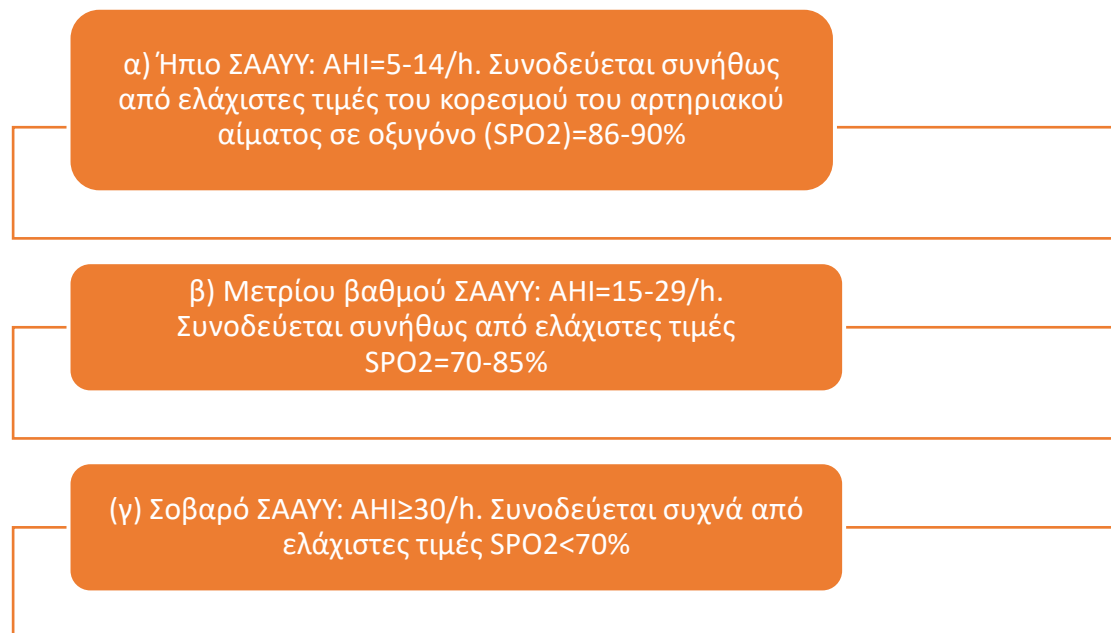
Πιο συγκεκριμένα, η άπνοια χαρακτηρίζεται από διακοπή της ροής του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς, η διάρκεια της οποίας μπορεί να είναι από 10 δευτερόλεπτα έως και 2 λεπτά. Οι άπνοιες χωρίζονται σε τρεις τύπους, τον αποφρακτικό, τον κεντρικό και το μικτό τύπο. Οι μικτού τύπου άπνοιες ξεκινάνε ως κεντρικές και καταλήγουν σε αποφρακτικές. Ως αποφρακτική άπνοια ορίζεται, η διακοπή της ροής του αέρα παρουσία συνεχούς αναπνευστικής προσπάθειας, ενώ ως κεντρική όταν δεν υπάρχει (7).

Η υπόπνοια χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής της αναπνοής κατά 50% για 10 δευτερόλεπτα και συνδέεται με ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου κατά 2% - 4% (8, 10).

Το ΣΑΑΥΥ ορίζεται από την παρουσία 5 ή περισσότερων επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας την ώρα, σε συνδυασμό με ημερήσια συμπτώματα (π.χ. υπερβολική υπνηλία ή γνωσιακές διαταραχές) ή από την παρουσία 15 ή περισσότερων επεισοδίων αποφρακτικών άπνοιών ή υποπνοιών την ώρα χωρίς απαραίτητα την παρουσία άλλων συμπτωμάτων (9).

Ο συνολικός αριθμός των επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα, αποτελεί τον δείκτη άπνοιών/υποπνοιών AHI (Apnea / Hypopnea Index) (11).

Το ΣΑΑΥΥ ταξινομείται σε ήπιο, μετρίου ή σοβαρού βαθμού, ανάλογα με τον αριθμό των άπνοιών/υποπνοιών την ώρα, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1: Ταξινόμηση ΣΑΑΥΥ

ΣΑΑΥΥ: Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο, AHI: Apnea-Hypopnea Index, h= hours

Fairbanks DNF και συν (12)

1.2 Επιπολασμός και παράγοντες κινδύνου της νόσου

Το ΣΑΑΥΥ είναι μια συχνή διαταραχή του ύπνου ο επιπολασμός της οποίας είναι μεταξύ 3% και 7% για τους ενήλικες άνδρες και μεταξύ 2% και 5% για τις ενήλικες γυναίκες στο γενικό πληθυσμό. Εντούτοις, σε ποσοστό 20% του γενικού πληθυσμού υπάρχουν συμπτώματα ενδεικτικά για ΣΑΑΥΥ τα οποία όμως είναι ελάχιστα οπότε αυτό παραμένει αδιάγνωστο. Η μελέτη Wisconsin Sleep Cohort Study (13) αποτελεί μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη που είχε ως σκοπό να εξετάσει τον επιπολασμό και την εξέλιξη των διαταραχών της αναπνοής που σχετίζονται με τον ύπνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής που είχε δείγμα 602 Αμερικανών ανδρών και γυναικών ηλικίας 30-60 ετών, έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ΑΑΥ ήταν 4% στους άνδρες και 2% στις γυναίκες (13). Η διαταραχή αυτή είναι αρκετά συχνή όσο αυτή του βρογχικού άσθματος και του σακχαρώδη διαβήτη στο γενικό πληθυσμό (14-15). Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥΥ αυξάνεται όλο και περισσότερο με τη πάροδο των χρόνων λόγω της αύξησης του ποσοστού της παχυσαρκίας.

Ένας από τους μεγαλύτερους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης του ΣΑΑΥΥ αποτελεί η παχυσαρκία. Στα παχύσαρκα άτομα που έχουν ΔΜΣ>40 kg/m², ο επιπολασμός του ΣΑΑΥΥ ανέρχεται από 40% έως 90% (16). Μια αύξηση του σωματικού βάρους κατά

10% μεγιστοποιεί την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΑΑΥΥ κατά 6 φορές περίπου (17). Φαίνεται ότι μεταξύ λευκών αντρών και γυναικών με ΔΜΣ μεταξύ 25 και 28, ένας στους πέντε ενήλικες έχει τουλάχιστον ήπιο ΣΑΑΥΥ και ένας στους δεκαπέντε, έχει τουλάχιστον μέτριο ΣΑΑΥΥ (18).

Εκτός από την παχυσαρκία, υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που συνδέονται με το ΣΑΑΥΥ όπως η υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα, ο συνδυασμός της παχυσαρκίας και του ΣΑΑΥΥ με την υπέρταση είναι σε συνάρτηση με την αυξημένη έκκριση αλδοστερόλης, με αποτέλεσμα οι παχύσαρκοι ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥΥ να έχουν αυξημένη έκκριση αλδοστερόλης η οποία προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί ο μηχανισμός όπου συμβαίνει αυτό. Η σχέση αυτή, έχει ιδιαίτερη σημασία μόνο για τα άτομα με αυξημένο σπλαχνικό λίπος (κοιλιακή παχυσαρκία) και όχι για αυτά με αυξημένο κυρίως το υποδόριο λίπος (19).

Επιπρόσθετα, ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου αποτελεί η ηλικία καθώς όπως φαίνεται και από τη μελέτη Ύπνου Καρδιάς και Υγείας (Sleep Heart Health Study) (20), αποδεικνύεται μια θετική συσχέτιση της ηλικίας και της εμφάνισης του ΣΑΑΥΥ μέχρι τα 65 έτη. Σε μια ανασκόπηση του ΣΑΑΥΥ στους ηλικιωμένους διαπιστώθηκε πως ο επιπολασμός της νόσου στους άντρες είναι 28-62% και στις γυναίκες 19,5% - 60% (21). Στους ηλικιωμένους, έχει κυριαρχήσει η πεποίθηση πως η νόσος αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα από αυτή που παρατηρείται σε μεσήλικες. Αρκετές υποθέσεις έχουν προταθεί προκειμένου να βρεθεί η συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με την αύξηση της ηλικίας. Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από αυξημένη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών, αυξημένη εναπόθεση λίπους στη φαρυγγική περιοχή, μείωση του μεγέθους του φάρυγγα και τέλος εξασθένηση των αντανεκλαστικών των μυών του φάρυγγα (21 -23).

Ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης του ΣΑΑΥΥ φαίνεται να είναι το φύλο. Οι σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές θεωρείται πως αποτελούν καταστάσεις άμεσα σχετιζόμενες με το ανδρικό φύλο. Όσον αφορά στις γυναίκες η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται ύστερα από την εμμηνόπαυση. Στη μελέτη των Bixler και συνεργατών (24) όπου μελετήθηκε η συσχέτιση της νόσου με το φύλο, αποδεικνύεται πως οι ορμονικοί και μεταβολικοί παράγοντες κατέχουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, οι διαφορές στη

κраниοπροσωπική μορφολογία (με τις γυναίκες να εμφανίζουν πιο μικρούς και πιο κοντούς ανώτερους αεραγωγούς σε σχέση με τους άνδρες, όμως στους δεύτερους οι ανώτεροι αεραγωγοί είναι πιο επιρρεπείς σε κατάρρευση) και την εναπόθεση λίπους (με τους άνδρες να χαρακτηρίζονται από την ανδροειδή κατανομή η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την κατάρρευση των ανώτερων αεραγωγών και ως αποτέλεσμα και για την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου) φαίνεται να αποτελούν τα κυριότερα ορμονικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά που δείχνουν πως το ΣΑΑΥΥ εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες. Επιπλέον, στις γυναίκες τα επίπεδα της προγεστερόνης φαίνεται πως δρουν προστατευτικά έναντι του ΣΑΑΥΥ, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ύστερα από την εμμηνόπαυση (21, 22, 24, 25).

Τέλος, η κληρονομικότητα αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης του ΣΑΑΥΥ. Το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΑΑΥΥ. Από μελέτες φάνηκε ότι άτομα φυσιολογικού βάρους σώματος, των οποίων οι γονείς ανέφεραν ιστορικό ΣΑΑΥΥ, εμφάνιζαν περισσότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ροχαλητό, άπνοιες και αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η κληρονομικότητα της νόσου εξηγείται εν μέρει και από άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι τα κраниοπροσωπικά μορφολογικά χαρακτηριστικά και οι μηχανισμοί ελέγχου του αερισμού. Συγκεκριμένα, από μελέτες έχει παρατηρηθεί πως η ύπαρξη κεφαλομετρικών ανωμαλιών (π.χ. αυξημένος όγκων μαλακών ιστών) κυριαρχούν μεταξύ των ατόμων της ίδιας οικογένειας (27,28). Τέλος, πέραν των μορφολογικών αυτών χαρακτηριστικών, διαθέσιμες μελέτες γονιδιώματος φανερώνουν την ύπαρξη πολυμορφισμών σε γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση και τη βαρύτητα της νόσου (26).

Οι παράγοντες που συνδέονται με το ΣΑΑΥΥ περιγράφονται στον Πίνακα 1 και υποστηρίζονται από ένα πλήθος μελετών (21-28).

Πίνακας 1 Σύνοψη των επικρατέστερων παραγόντων κινδύνου για την αποφρακτική άπνοια ύπνου και των μηχανισμών μέσω των οποίων συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	Εναπόθεση λίπους στο φάρυγγα, αδρανοποίηση μυών ανώτερων αεραγωγών, αυξημένη αστάθεια συστήματος, αύξηση ελέγχου αναπνοής και μειωμένος όγκος πνευμόνων
ΗΛΙΚΙΑ	Αυξημένη αντίσταση ανώτερων αεραγωγών, αυξημένη εναπόθεση λίπους στο φάρυγγα, διαταραγμένα αντανακλαστικά διαστολέων φαρυγγικών μυών και μειωμένος όγκος πνευμόνων
ΦΥΛΟ	Αυξημένο μήκος ανώτερης αναπνευστικής οδού, αυξημένη εναπόθεση λίπους στο φάρυγγα, αυξημένη αναπνευστική απόκριση στις αφυπνίσεις και αυξημένη αστάθεια συστήματος ελέγχου αναπνοής
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	Κεφαλομετρικές ανωμαλίες, αυξημένος όγκος μαλακών ιστών πέριξ του φαρυγγικού αυλού, αυξημένη αστάθεια συστήματος ελέγχου αναπνοής και αυξημένη προδιάθεση για παχυσαρκία

1.3 Παθοφυσιολογία και Κλινική εικόνα

Τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στην διευκρίνιση των παθοφυσιολογικών παραμέτρων που οδηγούν στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ. Ένα από τα σημαντικότερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του ΣΑΑΥ είναι η σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών στο επίπεδο του φάρυγγα που σχετίζονται με τον ύπνο. Ο φάρυγγας είναι ένα όργανο που εξυπηρετεί πολλές λειτουργίες, που σχετίζονται με την ομιλία, την κατάποση, και την αναπνοή, επομένως το επίπεδο απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού εξαρτάται από αυτόν. Επίσης, η ισορροπία μεταξύ της ενδοφαρυγγικής πίεσης και των εξωτερικών δυνάμεων που ασκούνται από τους μύες του φάρυγγα επηρεάζει το μέγεθος του φαρυγγικού αυλού. Οι ανατομικές δυσμορφίες του φάρυγγα και των γειτονικών ανατομικών μορίων έχουν σχέση με την ΑΑΥ (29). Συνεπώς, το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου έχει εξελιχθεί με τρόπο που να μπορεί να υποστηρίξει διάφορες ζωτικής σημασίας λειτουργίες του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, ο φάρυγγας, ο οποίος αποτελείται από μύες με πλούσια νεύρωση και μαλακούς ιστούς, έχει την δυνατότητα σύγκλεισης

με τμήμα από τη σκληρή υπερώα έως τον λάρυγγα, που είναι απαραίτητη για την ομιλία και την κατάποση κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης (30). Παρότι οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της ΑΑΥ δεν έχουν ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί, οι επικρατέστεροι συγκαταλέγονται στον Πίνακα 2 (31-34).



Πίνακας 2: Μηχανισμοί εμφάνισης αποφρακτικής άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) Horner RL και συν (34)

Πιο συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση μεταξύ της ανατομίας του φάρυγγα και της μειωμένης ικανότητας των μυών που διαστέλλουν τους ανώτερους αεραγωγούς να έχουν την δυνατότητα να παραμένουν προσπελάσιμοι κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για την παθογένεια της ΑΑΥ. Κατ' επέκταση, ενώ κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης η αυξημένη δραστηριότητα των μυών που διευρύνουν τους ανώτερους αεραγωγούς διατηρεί τη βατότητά τους (36) κατά την έναρξη του ύπνου ο τόνος των μυών αυτών μειώνεται φυσιολογικά (36,37). Όπως προαναφέρθηκε, ο φάρυγγας επικαλύπτεται από μυς, με τον σημαντικότερο από αυτούς να είναι ο γενειογλωσσικός (35). Κατά την αφύπνιση, ο γενειογλωσσικός μυς και γενικότερα οι διαστολείς μύες έχουν αυξημένη δραστηριότητα σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ σε σύγκριση με τους υγιείς. Πρόκειται για έναν νευρομυϊκό αντιρροπιστικό μηχανισμό που σκοπεύει να αντισταθμίσει έναν μικρότερο σε διάμετρο φάρυγγα (εξαιτίας της αρνητικής πίεσης του άνω αεραγωγού). Κατά την έναρξη του ύπνου η αυξημένη αυτή μυϊκή δραστηριότητα μειώνεται. Ωστόσο, αυτή η μείωση σε ασθενείς με άπνοια είναι μεγαλύτερη οδηγώντας στην κατάρρευση του φάρυγγα (38).

Επιπρόσθετα, τα επίπεδα αερίων στο αίμα ρυθμίζονται μέσω πολλών σημείων ελέγχου και ανατροφοδότησης από ένα πολύπλοκο σύστημα, το κεντρικό σύστημα

ελέγχου της αναπνοής στον εγκέφαλο. Τα σημεία αυτά περιλαμβάνουν χημειοϋποδοχείς (που ανταποκρίνονται στη διαλείπουσα υποξαιμία-υπερκαπνία) και μηχανοϋποδοχείς, που οδηγούν σε μεταβολές στα πρότυπα αερισμού με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων των αερίων του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα, όταν αυτά διαταράσσονται. Μελέτες έχουν αποδείξει πως ένα χαρακτηριστικό των ασθενών με ΣΑΑΥΥ είναι η αυξημένη απόκριση του συστήματος αναπνοής, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την αναπνευστική αστάθεια για την κατακράτηση CO₂. Η αστάθεια αυτή φαίνεται να κατέχει σπουδαίο παράγοντα στην παθοφυσιολογία της νόσου (39).

Ένας ακόμα προστατευτικός μηχανισμός για την αποκατάσταση της ροής του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς είναι η αφύπνιση ενός ατόμου σε απάντηση ενός απνοϊκού επεισοδίου (40). Βέβαια, οι Younes και οι συν.(41) αμφισβήτησαν την αντίληψη πως οι αφυπνίσεις στο τέλος των αναπνευστικών επεισοδίων (άπνοια ή υπόπνοια) αποτελούν μηχανισμούς για τη διάνοιξη των ανώτερων αεραγωγών. Στη μελέτη τους έγινε χρήση CPAP και τα αποτελέσματα έδειξαν πως στο 22% των ασθενών αυξήθηκε η εισπνευστική ροή πριν την αφύπνιση και στο 17% αποκαταστάθηκε η διαδικασία της αναπνοής χωρίς αφύπνιση. Επομένως γίνεται αντιληπτό ότι σε περιπτώσεις που οι ασθενείς καταφέρουν να κοιμηθούν για κάποιο χρονικό διάστημα, ώστε να ενεργοποιηθούν οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί, μπορούν να καταστείλουν τις άπνοιες εμποδίζοντας την κατάρρευση του φάρυγγα (42).

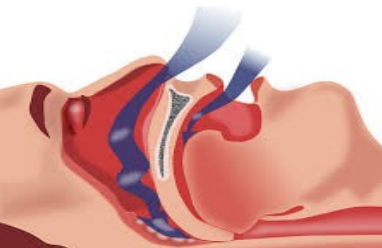
Τέλος, η αλληλεπίδραση μεταξύ της προσπελασιμότητας του φάρυγγα και του όγκου των πνευμόνων πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της ΑΑΥ. Οι μεταβολές στον όγκο των πνευμόνων επηρεάζουν σημαντικά τη μηχανική των ανώτερων αεραγωγών τόσο κατά την εγρήγορση όσο και κατά τη διάρκεια του ύπνου σε υγιή άτομα. Μάλιστα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κατά την διάρκεια του ύπνου αυξάνεται η αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών, καθώς μειώνεται ο όγκος του πνεύμονα. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός βέβαια δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια στον άνθρωπο. Ωστόσο, ένας πιθανός μηχανισμός (έχει αποδειχθεί σε ζωικά μοντέλα) προτείνει ότι όταν μειώνεται ο όγκος των πνευμόνων μετατοπίζεται το διάφραγμα και ο θώρακας προς τα άνω, γεγονός που συνεισφέρει στην σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών (42).

Η απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, η αϋπνία και η ημερήσια υπνηλία αποτελούν την τυπική κλινική εικόνα για το ΣΑΑΥΥ. Τα συμπτώματα για το ΣΑΑΥΥ χωρίζονται σε εκείνα που εκδηλώνονται την ημέρα και σε εκείνα που εκδηλώνονται την νύχτα. Τα συμπτώματα αυτά υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να παραμείνουν αδιάγνωστα καθώς ο ασθενής δεν επισκέπτεται τους ειδικούς με αποτέλεσμα το πρόβλημα να έχει χρόνιο χαρακτήρα μέχρι να παραπεμφθεί ο ασθενής σε αξιολόγηση (44). Τα νυχτερινά συμπτώματα παρουσιάζονται παρουσιάζονται στο Σχήμα 1.

Το πιο κοινό νυχτερινό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ είναι το ροχαλητό και εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι 95% των ασθενών (43). Επίσης, στον ενήλικο γενικό πληθυσμό είναι αρκετά κοινό, καθώς επηρεάζει το 25-30% όλων των γυναικών και το 40-45% όλων των ανδρών (44). Επομένως γίνεται αντιληπτός ο λόγος που εξηγεί γιατί το ροχαλητό δεν έχει μεγάλη διαγνωστική αξία στον εντοπισμό του ΣΑΑΥ (43). Έχει παρατηρηθεί ότι τα παχύσαρκοι άτομα, τα άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ, άτομα που λαμβάνουν μυοχαλαρωτικά φάρμακα και οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση τείνουν να έχουν ολοένα πιο έντονο και ακανόνιστο ροχαλητό με αποτέλεσμα να οδηγούνται σε περεταίρω διερεύνηση του προβλήματός τους (43).

Οι διαλείπουσες αφυπνίσεις, η αϋπνία, η μειωμένη συνολική ώρα του ύπνου, ο κατακερματισμένος ύπνος, η αφύπνιση νωρίς το πρωί, καθώς και αίσθημα πνιγμού ή οι άπνοιες είναι μερικά συχνά συμπτώματα που οδηγούν τους ασθενείς στην αναζήτηση βοήθειας (44). Οι άπνοιες αποτελούν ένα βασικό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ καθώς οδηγούν σε διακοπή του ροχαλητού, ενώ ο ασθενής συνεχίζει να καταβάλλει προσπάθειες για να αναπνεύσει. Ο σημαντικότερος δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας είναι οι άπνοιες, συγκριτικά τόσο με το ροχαλητό όσο και με την υπερβολική ημερήσια υπνηλία (45). Από την άλλη πλευρά, οι αφυπνίσεις είναι λιγότερο συχνές από ότι οι άπνοιες, εκδηλώνονται στο τέλος μιας άπνοιας και προκαλούν ένα έντονο αίσθημα δύσπνοιας. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού (46). Ένα ακόμα σύμπτωμα του ΣΑΑΥ είναι η νυκτουρία η οποία οφείλεται, πιθανώς, στην αύξηση των επιπέδων του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου του πλάσματος δευτεροπαθώς λόγω υποξυγοναιμίας ή/και σε υπερβολικές διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης που προκαλεί αύξηση της παραγωγής ούρων (47). Η νυχτερινή συμπτωματολογία συχνά υποεκτιμάται από τον

ασθενή με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση της νόσου μέχρι την εμφάνιση των περισσότερων έκδηλων ημερήσιων συμπτωμάτων. Τα ημερήσια συμπτώματα του ΣΑΑΥ παρουσιάζονται στο Σχήμα 1 (48).

Ημερήσια Συμπτώματα	Νυχτερινά Συμπτώματα
 ✓ Χρόνια κόπωση και υπνηλία κατά την ημέρα ✓ αίσθηση μη αναζωογονητικού ύπνου ✓ μείωση μνήμης -συγκέντρωσης ✓ διαταραχή συναισθήματος ✓ πρωινή κεφαλαλγία ✓ σεξουαλικές διαταραχές ✓ ξηρότητα στόματος κατά την έγερση ✓ ινομυαλγία ✓ σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ✓ ημικρανίες	 ✓ ροχαλητό ✓ ρουθούνισμα ✓ αϋπνία ✓ αφύπνιση νωρίς το πρωί ✓ αίσθημα πνιγμού ✓ διακοπές αναπνοής ✓ ανήσυχος ύπνος ✓ διαλείπουσες ή πολλαπλές αφυπνίσεις ✓ ούρηση

Σχήμα 1: Ημερήσια και νυχτερινά Συμπτώματα Συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών στον ύπνο

Αναλυτικότερα, στα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρούμε ότι ο ασθενής μπορεί να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια καθιστικών δραστηριοτήτων (π.χ παρακολούθηση τηλεόρασης). Πολλές φορές η υπερυπνία υποτιμάται επειδή συχνά συγχέεται με την κούραση, την κόπωση ή το λήθαργο. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως πολλαπλασιάζονται με την πάροδο του χρόνου και μπορεί να επιδεινωθούν ακόμα περισσότερο με την αύξηση του σωματικού βάρους, τη γήρανση ή την εμμηνόπαυση. Καθώς η διαταραχή εξελίσσεται, η υπνηλία εκδηλώνεται σε όλες τις καθημερινές δραστηριότητες και μπορεί να αποβεί ακόμα και επικίνδυνη. Εξάλλου, το ΣΑΑΥ αποτελεί μια σημαντική αιτία τροχαίων ατυχημάτων προκαλώντας αύξηση του κινδύνου από δύο έως επτά φορές (46).

Στα ημερήσια συμπτώματα περιλαμβάνονται επίσης η πρωινή κεφαλαλγία, η ξηροστομία αμέσως μετά την αφύπνιση, η απώλεια μνήμης, οι διαταραχές συγκέντρωσης και η μειωμένη libido (45). Παρατηρείται διαφορετική κλινική εικόνα ανάμεσα στις γυναίκες και στους άνδρες. Ειδικότερα, οι γυναίκες αναφέρουν περισσότερο τις πρωινές κεφαλαλγίες, την αϋπνία, το αίσθημα παλμών και το οίδημα κάτω άκρων (49). Επίσης στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνεται η χρόνια κόπωση, η ινομυαλγία, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και οι ημικρανίες.

Αν και όλα αυτά τα συμπτώματα είναι πιθανόν να επηρεάσουν την ποιότητα της ζωής, η κλινική σημασία του ΣΑΑΥΥ οφείλεται κυρίως στην ισχυρή συσχέτισή του με την αρτηριακή υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, τον σακχαρώδη διαβήτη, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη στεφανιαία νόσο, τις αρρυθμίες, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την πνευμονική υπέρταση και τις διαταραχές της διάθεσης (48).

1.4 Διάγνωση του ΣΑΑΥΥ

Το ιατρικό ιστορικό, η φυσική εξέταση η συμπλήρωση ερωτηματολογίου υπνηλίας και η μελέτη ύπνου είναι αναγκαία για την κλινική διάγνωση (50).

Το ατομικό ιατρικό ιστορικό, πρέπει να περιλαμβάνει μια πλήρη καταγραφή τυχόν παθήσεων και επεμβάσεων που αφορούν τους ανώτερους αεραγωγούς (όπως η εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων ή η αμυγδαλεκτομή κατά την παιδική ηλικία). Επίσης είναι απαραίτητη η καταγραφή άλλων παραγόντων κινδύνου για ΣΑΑΥΥ (όπως είναι το κάπνισμα και η χρήση ναρκωτικών μυοχαλαρωτικών), του επαγγέλματος του ασθενούς δεδομένου ότι σε ορισμένα επαγγέλματα το ΣΑΑΥ (π.χ. επαγγελματίες οδηγοί, χειριστές μηχανημάτων) αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση καθώς και της καταγραφής της πιθανής ύπαρξης νυχτερινών και ημερήσιων συμπτωμάτων (47). Τέλος, σημαντικό είναι να περιλαμβάνεται στο ιστορικό του ασθενούς συνέντευξη του συντρόφου με τον οποίο κοιμάται (2).

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει την αξιολόγηση για την παρουσία παχυσαρκίας (εκτίμηση δείκτη μάζας σώματος, περιφέρειας μέσης κ.λπ.), τη μέτρηση της περιφέρειας του λαιμού, την εκτίμηση της βατότητας των ανώτερων αεραγωγών με σύγχρονο έλεγχο της παρουσίας οπισθογναθισμού, μικρογναθίας, μακρογλωσσίας,

και προς τα κάτω μετατόπισης του υοειδούς οστού και τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς (43).

Το ερωτηματολόγιο ημερήσιας υπνηλίας αποτελεί το επόμενο βήμα για την διάγνωση του ΣΑΑΥΥ. Ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ερωτηματολόγια για την υπνηλία είναι η κλίμακα υπνηλίας Erworth, η οποία έχει μεταφραστεί και στα ελληνικά και αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και εκτιμά την πιθανότητα να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια καθημερινών καταστάσεων (51). Ένα άλλο εργαλείο είναι η κλίμακα SSS (Sanford Sleepiness Scale), η οποία χρησιμοποιείται για να ποσοτικοποιήσει την υπνηλία σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή (52). Το Multiple Sleep Latency Test και το Maintenance of Wakefulness Test είναι δύο άλλα εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντικειμενική εκτίμηση της υπνηλίας και της εγρήγορσης. Το πρώτο μετρά τον αριθμό των λεπτών που χρειάζεται ο ασθενής προκειμένου να αποκοιμηθεί, ενώ βρίσκεται σε ένα σκοτεινό δωμάτιο (53). Το δεύτερο χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει την ικανότητα του ασθενούς να διατηρήσει εγρήγορση κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων συνθηκών, όπως το να κάθεται σε ένα αμυδρά φωτισμένο δωμάτιο (54).

Απαραίτητη για την συνέχεια της διαγνωστικής προσέγγισης είναι η πραγματοποίηση μελέτης ύπνου. Στόχοι της μελέτης ύπνου είναι η επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας του ΣΑΑΥΥ, η εκτίμηση της σοβαρότητάς του και η καθοδήγηση των θεραπευτικών επιλογών.

Η πλήρης πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (Nocturnal Polysomnography) παραμένει ο «χρυσός κανόνας» (gold standard) για τη διάγνωση του ΣΑΑΥΥ και γενικότερα των διαταραχών του ύπνου. Κατά τη διάρκεια της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης διάφορες φυσιολογικές μεταβλητές εκτιμώνται και καταγράφονται, ενώ ο ασθενής κοιμάται. Σύμφωνα με την AASM οι καταγραφές που πρέπει να περιλαμβάνει μια πλήρης πολυσωματοκαταγραφική μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 3.



Καταγραφές μιας πλήρους πολυκαταγραφικής μελέτης

- ✚ παλμική οξυμετρία
- ✚ ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
- ✚ μέτρηση της ρινικής και στοματικής ροής αέρα
- ✚ καταγραφή των κινήσεων του θωρακικού τοιχώματος και της κοιλίας
- ✚ ηλεκτρομυογράφημα γενειογλωσσικού μυός
- ✚ καταγραφή ροχαλητού
- ✚ καταγραφή της θέσης του σώματος
- ✚ ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πίνακας 3: Καταγραφές μιας πλήρους πολυσωματοκαταγραφική μελέτης

Με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και την πολυσωματοκαταγραφική μελέτη τίθεται η οριστική διάγνωση του συνδρόμου. Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΑΥ συνοψίζονται στο Πίνακα 4.

<u>Διάγνωση ΣΑΑΥ</u>
A) Υπερβολική ημερήσια υπνηλία, η οποία δεν μπορεί να ερμηνευθεί με άλλο τρόπο
B) Δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα, τα οποία δεν μπορούν να ερμηνευθούν με άλλο τρόπο: ➤ αίσθημα πνιγμού κατά τον ύπνο ➤ επανειλημμένες αφυπνίσεις ➤ μη αναζωογονητικός ύπνος ➤ ημερήσια κόπωση ➤ διαταραχή συγκέντρωσης
Γ) Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, η οποία καταδεικνύει την παρουσία τουλάχιστον 5 αποφρακτικών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου.

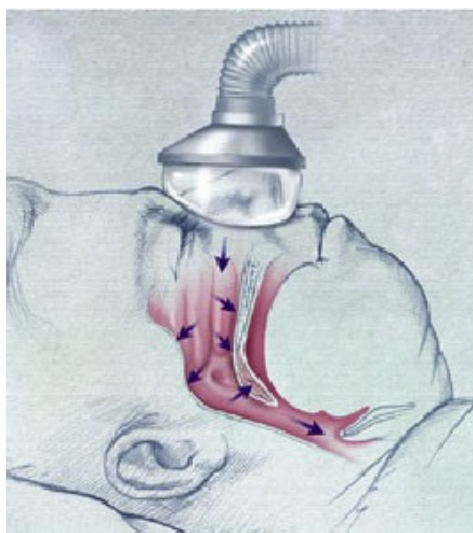
Πίνακας 4: Διάγνωση Συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) . Park JG και συν (55)

Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί την παρουσία των Α ή Β σε συνδυασμό με το κριτήριο Γ ή την παρουσία τουλάχιστον 15 αποφρακτικών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου, ανεξάρτητα από τα Α ή Β (55).

1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ απαιτεί μια μακροπρόθεσμη πολυδιάστατη προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει την θετική πίεση των αεραγωγών, συμπεριφορική θεραπεία (απώλεια βάρους, άσκηση), φαρμακευτική παρέμβαση, στοματικές συσκευές και χειρουργική παρέμβαση.

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΣΑΑΥΥ, εφαρμόζεται η συσκευή ρινικής CPAP (Εικόνα 2) λόγω της αποτελεσματικότητάς της στη μείωση των συμπτωμάτων και των πιθανών επιπλοκών της νόσου (56 - 58).



Εικόνα 2: Θεραπεία με τη συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης αέρα (CPAP)

Η συσκευή CPAP χρησιμοποιείται ως νάρθηκας φυσικής πίεσης για να εμποδίσει την πλήρη ή μερική σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών κατά τον ύπνο. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ότι η θεραπεία με CPAP μπορεί να αποκαταστήσει τη βατότητα των αεραγωγών καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και να μειώσει τις άπνοιες και τις υπόπνοιες (59). Η σωστή χρήση της μάσκας αυτής είναι βασική προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι επιπλοκές της CPAP αναφέρονται στον Πίνακα 5 (60).

Επιπλοκές της CPAP

- ✓ ο ερεθισμός, ο πόνος το εξάνθημα του δέρματος στα σημεία επαφής της μάσκας
- ✓ η ξηρότητα ή ο ερεθισμός των ρινικών μεμβρανών και του φάρυγγα
- ✓ η ρινική συμφόρηση και η ρινόρροια
- ✓ ο ερεθισμός των οφθαλμών από τις διαφυγές αέρα
- ✓ η κλειστοφοβία
- ✓ η διάταση του στομάχου και του εντέρου μετά από κατάποση αέρα
- ✓ οι μολύνσεις των κόλπων και των αυτιών

Πίνακας 5: Επιπλοκές της CPAP

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, Basner RC και συν (60)

Προκειμένου να περιοριστούν όσο το δυνατόν οι παραπάνω επιπλοκές, οι κατασκευαστές έχουν κάνει σημαντικές βελτιώσεις στο σχεδιασμό των συσκευών CPAP. Όμως, αξίζει να αναφερθεί πως η θεραπεία με CPAP δεν οδηγεί σε επίλυση της νόσου, αλλά περιορίζεται σε μία προσωρινή βελτίωση των συμπτωμάτων της για όσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιείται από τους ασθενείς και για αυτό τον λόγο είναι επιτακτική η ανάγκη εύρεσης νέων τρόπων θεραπείας. Η διακοπή της χρήσης της μάσκας, έχει συσχετιστεί με αύξηση του σωματικού βάρους, και επανεμφάνιση των απνοϊκών επεισοδίων και των συνοδών επιπλοκών. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι σύμφωνα με πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις παρεμβατικών μελετών, δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί εάν η συγκεκριμένη θεραπεία συμβάλει στη μείωση καρδιομεταβολικών δεικτών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, το λιπιδαιμικό προφίλ, η αρτηριακή πίεση και οι δείκτες φλεγμονής [61-64]. Επιπρόσθετα, η θεραπεία CPAP όπως προαναφέρθηκε, δεν επιφέρει μόνιμη επίλυση των διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, αντιθέτως οδηγεί σε καταστολή των απνοϊκών επεισοδίων μόνο κατά τη διάρκεια της χρήσης της συσκευής. Το γεγονός αυτό είναι σύμφωνο και με μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της διακοπής της θεραπείας CPAP σε ασθενείς με AAY, οδηγώντας σε επανεμφάνιση των απνοϊκών επεισοδίων, της ημερήσιας υπνηλίας και των καρδιαγγειακών επιπλοκών της νόσου, μόλις λίγες ημέρες μετά την παύση της

χρήσης της (65,66). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σύμφωνα με την πρόσφατη μεταανάλυση των Drager και συν. [67], η θεραπεία CPAP έχει συσχετισθεί με μια στατιστικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους ($0,4 \pm 0,7$ kg) και του ΔΜΣ ($0,1 \pm 0,3$ kg/m²) ασθενών με ΑΑΥ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί μέσω της επίδρασης της χρόνιας υποξίας στην αύξηση της λιπόλυσης και της επίδρασης της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, καταστάσεις που αναστρέφονται μέσω της χρήσης CPAP (67).

Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, απώλεια βάρους 10,7 kg συνοδεύτηκε από μείωση κατά 40% του AHI σε ασθενείς με ήπια μορφή της νόσου (54). Η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ενέργεια συνοδεύεται από σημαντική κλινική βελτίωση σε παχύσαρκους άνδρες με μέτρια έως σοβαρή άπνοια ύπνου. Μελέτη έδειξε τη μείωση του AHI έως 67%, ενώ οι ασθενείς που επωφελήθηκαν περισσότερο από αυτήν την παρέμβαση ήταν αυτοί με σοβαρό σύνδρομο (68). Επίσης, η απώλεια του βάρους μέσω αλλαγών του τρόπου ζωής φαίνεται να βελτιώνει και διάφορους καρδιομεταβολικούς δείκτες που σχετίζονται με τη νόσο. Αξίζει να αναφερθεί η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Chirinos και συν. (69), όπου 181 ασθενείς με ΣΑΑΥΥ χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη ομάδα ήταν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με CPAP για 24 εβδομάδες, στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς ακολούθησαν δίαιτα μειωμένων θερμίδων και στη τρίτη ομάδα υποβλήθηκαν και στη θεραπεία CPAP και σε πρόγραμμα απώλειας βάρους, για το ίδιο χρονικό διάστημα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως μόνο στις ομάδες που ακολούθησαν θεραπεία απώλειας βάρους με ή χωρίς CPAP (2η και 3η ομάδα) εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (TG) και της CRP στον ορό και σημαντική αύξηση στην ινσουλινοευαισθησία (69). Επιπρόσθετα, άλλες κλινικές δομικές υποστηρίζουν σημαντική βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ, στα ηπατικά ένζυμα και στην αρτηριακή πίεση των ασθενών με ΣΑΑΥΥ μετά από θεραπεία απώλειας βάρους. Ακόμη, ευεργετική για τη θεραπεία της νόσου μπορεί να αποβεί και η άσκηση (55). Η αύξηση της αναπνευστικής ώσης και η σταθεροποίηση του μυϊκού τόνου στους ανώτερους αεραγωγούς μπορεί να εξηγήσει την ευεργετική επίδραση της σωματικής άσκησης στο ΣΑΑΥΥ (56).

Ένα ακόμα μέτρο αντιμετώπισης του ΣΑΑΥΥ είναι οι φαρμακολογικές θεραπείες. Σε αυτή την περίπτωση χορηγούνται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, σεροτονινεργικά με στόχο τη βελτίωση του μυϊκού τόνου των διαστολέων μυών του φάρυγγα, παράγωγα μεθυλοξανθίνης, ανταγωνιστές των οπιοειδών για την αύξηση της αναπνευστικής ώσης, οξυμεταζολίνη για τη μείωση των αντιστάσεων των αεραγωγών και λιπαντικά μαλακών ιστών για τη βελτίωση των δυνάμεων επιφανειακής τάσης του φάρυγγα (70). Ωστόσο, σε μια συστηματική ανασκόπηση 26 μελετών 21 φαρμάκων, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία για να συστηθεί καμία συστηματική φαρμακολογική θεραπεία για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ (71).

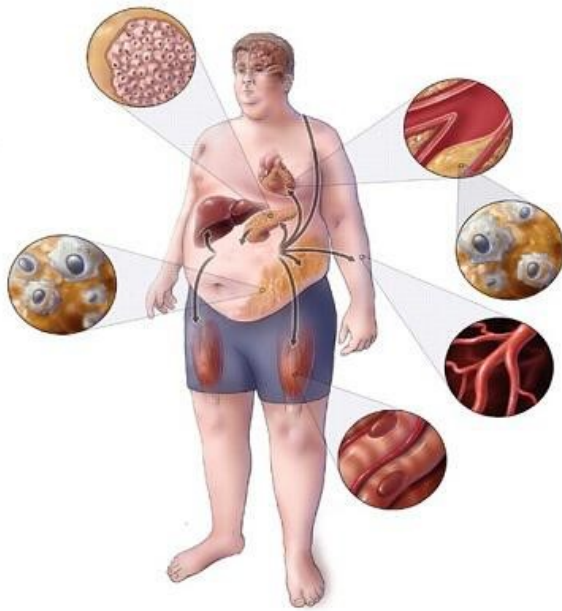
Μια εναλλακτική μορφή θεραπείας μπορεί να αποτελέσει η χειρουργική επέμβαση, με στόχο τη μείωση της ανατομικής απόφραξης των αεραγωγών. Η κατάλληλη επιλογή των ασθενών και η επαρκής εμπειρία του χειρουργού είναι ζωτικής σημασίας για να εξασφαλιστεί το ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σε αυτές περιλαμβάνονται από την ιδιαίτερα παρεμβατική γναθοπροσωπική οστεοτομία (72), μέχρι τις λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, όπως η υπερώιο- ή η φάρυγγο-πλαστική (48) η πλαστική της υπερώας και της σταφυλής με τη βοήθεια ακτίνων laser (73), και η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (74), με άλλοτε άλλα αποτελέσματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Συσχέτιση αποφρακτικής άπνοιας και μεταβολικού συνδρόμου

2.1 Ορισμός και παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου

Ο όρος μεταβολικό σύνδρομο τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στον τομέα της ιατρικής (75). Πρόκειται για ένα συνδυασμό μεταβολικών διαταραχών οι οποίες αποτελούν ταυτόχρονα και παράγοντες που προάγουν την αθηροσκλήρωση. Για πρώτη φορά, το 1988, ο G. Reaven περιέγραψε το σύνολο των διαταραχών αυτών το οποίο και ονόμασε σύνδρομο X. Σήμερα πιστεύεται ότι στο ΜΣ συμπεριλαμβάνονται έξι βασικές καταστάσεις οι οποίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Εικόνα 3).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ



1. Σπλαγχνική παχυσαρκία
2. Δυσλιπιδαιμία
3. Υψηλή αρτηριακή πίεση
4. Αντίσταση στην ινσουλίνη με ή χωρίς διαταραχή ανοχής της γλυκόζης
5. Φλεγμονή
6. Διαταραχές πήκτικότητας

Εικόνα 3:Μεταβολικό Σύνδρομο. G. Reaven, Alberti KG και συν., Reilly MP και συν. (76,77)

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι σε ένα άτομο με ΜΣ συνυπάρχουν πολυάριθμες διαταραχές των οποίων η επίπτωση φαίνεται περισσότερο να επηρεάζει τις Δυτικές κοινωνίες, και οι οποίες συνιστούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία, η κεντρική παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση (76, 77).

Το ΜΣ περιγράφεται και ορίζεται με ποικίλους ορισμούς, και με διάφορα κριτήρια (Πίνακας 6).

	NCEP-ATPIII (2001)	WHO(1998)	EGIR(1999)	IDF(2005)	IDF, AHA (2009)
Προϋπόθεση για διάγνωση	≥3 από	ΣΔ ή IFG, ή AI & ≥2 από:	AI ≥2από:	Κοιλιακή παχυσαρκία & 2 από:	≥3 από
Γλυκόζη πλάσματος mg%	>100	ΣΔ ή IFG, ή AI & 2	>110	>100 ή γνωστός ΣΔ	≥100 ή φαρμακευτική αγωγή
Κοιλιακή παχυσαρκία BMI WHR(Άνδρες/Γυναίκες) Περιφέρεια μέσης (εκ): Άνδρες Γυναίκες	 _____ _____ _____ _____ _____ _____	 _____ _____ _____ _____ _____ _____	 _____ _____ _____ _____ _____ _____	 _____ _____ _____ _____ _____ _____	 _____ _____ _____ _____ _____ _____
	>102 >88	>30 >0.9>0.85	>94 >80	(Καυκάσιοι) >94 >80	>102 >88
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	>150	>150	>180	>150	≥150 ή φαρμακευτική αγωγή
HDL (mg/dl): Άνδρες Γυναίκες	<40 <50	<35 <39	<40 <40	<40 <50	<40 <50
Αρτηριακή πίεση (mmHg)	>130/85	>140/90	>140/90	>130/85	>130/85 ή φαρμακευτική αγωγή
Αλβουμινουρία (απέκριση αλβουμίνης, μg/λεπτό)	_____	>20	_____	_____	

Πίνακας 6:Διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου NCEP: National Centers for Environmental Prediction, WHO: World Health Organization, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, IDF: International Diabetes Federation, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, IFG: Γαλλικό Ινστιτούτο Ελλάδος, AI: Αντίσταση Ινσουλίνη, BMI: Body mass index, WHR: waist-hip ratio, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας,

Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν οριστεί έχουν δημιουργήσει σύγχυση τόσο στην βιβλιογραφία όσο και στην κλινική πράξη. Γι αυτόν τον λόγο σταδιακά συγκεντρώθηκαν ορισμένοι οργανισμοί και συμφώνησαν σε μια κοινή προσέγγιση την οποία και εμείς υιοθετήσαμε στη μεθοδολογία. Σύμφωνα με τα πρόσφατα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (IDF- International Diabetes Federation, ,AHA- American Heart Association), ένα άτομο θεωρείται ότι έχει μεταβολικό σύνδρομο όταν παρουσιάζει κεντρική παχυσαρκία (περίμετρο μέσης ≥ 94 cm για Ευρωπαίους άντρες και ≥ 80 cm για Ευρωπαίες γυναίκες, με διαφορετικές τιμές για άλλες εθνικές ομάδες) και επιπλέον τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τέσσερα χαρακτηριστικά, αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων (≥ 150 mg/dl ή 1,7 mmol/l ή συγκεκριμένη θεραπεία για αυτήν την διαταραχή) ή μειωμένη συγκέντρωση HDL (<40 mg/dl ή 1,03 mmol/l στους άντρες και <50 mg/dl ή 1,29 mmol/l στις γυναίκες ή συγκεκριμένη θεραπεία γι' αυτή τη διαταραχή) ή υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) (συστολική ΑΠ ≥ 130 ή διαστολική ΑΠ ≥ 85 mmHg, ή συγκεκριμένη θεραπεία γι' αυτή τη διαταραχή) ή αυξημένη συγκέντρωση σακχάρου νηστείας (≥ 100 mg/dl ή 5,6 mmol/l ή προηγούμενος διαγνωσμένος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2) (78).

Στην παθοφυσιολογία του ΜΣ κεντρικό ρόλο κατέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο όρος «αντίσταση στην ινσουλίνη» περιγράφει την αντίσταση στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα, τη βασική δηλαδή δράση της ινσουλίνης (79). Οι τιμές της γλυκόζης στο πλάσμα εξαρτώνται από την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς, την πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ, την πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό, σε πολύ μικρότερη όμως αναλογία από τα προηγούμενα, καθώς το λίπος έχει μικρή μεταβολική δραστηριότητα (80,81).

Εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη άλλες διαταραχές που συνδέονται με το ΜΣ είναι εκείνες που σχετίζονται με διαταραχές στον λιπώδη ιστό. Η καθιστική ζωή και το θετικό ισοζύγιο ενέργειας σε άτομα με γενετική προδιάθεση επιφέρουν αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού. Αυτή η αυξημένη μάζα λιποκυττάρων δρα ως ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο, το οποίο επικοινωνεί με τα υπόλοιπα συστήματα οργάνων μέσω της έκκρισης εστεροποιημένων λιπαρών οξέων και αδιποκινών, όπως είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη. Καθώς συσσωρεύεται ο λιπώδης

ιστός, αυτές οι αδιποκίνες μεταβάλλονται και ενεργοποιούν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως είναι ο TNF-α και IL-6, οι οποίοι οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τα λιπαρά οξέα, οι αδιποκίνες και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες δημιουργούν αντίσταση ινσουλίνη στους σκελετικούς μυς και στο ήπαρ οδηγώντας σε υπερινσουλιναίμια, η οποία συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηρογένεση. Επίσης, τα λιπαρά οξέα μεταβάλουν την παραγωγή των ηπατικών λιπιδίων και συγκεκριμένα την αύξηση των τριγλυκεριδίων, την αύξηση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low-density lipoprotein ή LDL-C) και την μείωση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High-density lipoprotein ή HDL-C) οδηγώντας προς αθηρογένεση (63,64) . Συνεπώς, μηχανισμοί με του οποίους το ΜΣ οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η χρόνια φλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Είναι σημαντικό πως οι ασθενείς με ΜΣ έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακά νοσήματα τα επόμενα 5 έως 10 χρόνια σε σχέση με υγιή άτομα. Επιπλέον, εμφανίζουν πενταπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔΙΙ (82).

2.2 Επιδημιολογία του μεταβολικού συνδρόμου

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, κυμαίνεται από 4% έως 84% ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται αλλά και ανάλογα με άλλες παραμέτρους όπως η ηλικία, το φύλο, ο πληθυσμός και η εθνικότητα. Σύμφωνα με τη μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1988-1994) , στις ΗΠΑ, η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου έχει αυξηθεί σημαντικά στις γυναίκες, ειδικά στις νεότερες, ηλικίας μεταξύ 20-39 ετών. Πιο συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ, ο προσαρμοσμένος -με βάση την ηλικία- επιπολασμός αυξήθηκε από 29,2% στην μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) στο 34,2% στη NHANES 1999 – 2006. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε ασιατικές χώρες, όπου σύμφωνα με την μελέτη Korean NHANES (KNANHES) η προσαρμοσμένη στην ηλικία συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου αυξήθηκε από 24,9% το 1998 σε 31,3% το 2007 και η αύξηση του επιπολασμού ήταν διακριτή και ταχεία μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας τουλάχιστον 50 ετών (83). Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι έφηβοι παρουσίαζαν σημαντική αύξηση της συχνότητας του

μεταβολικού συνδρόμου, ενώ ο επιπολασμός του παρουσίαζε μια μείωση μεταξύ των αντρών ηλικίας μεγαλύτερης από 60 έτη (84,85).

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (86) σε δείγμα αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού από την περιφέρεια της Αττικής, έδειξε αύξηση του επιπολασμού του ΜΣ με την αύξηση της ηλικίας. Στους άνδρες ο επιπολασμός ήταν 9,45% για ηλικίες κάτω των 35 ετών και αυξανόταν στο 37,5% στις ηλικίες των 55-65 ετών, ενώ στις γυναίκες ο επιπολασμός άγγιζε το 5,5% στις ηλικίες κάτω των 35 ετών και αυξανόταν στο 23,9% στις ηλικίες 55-65 ετών (87).

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου και αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, αυτή έχει επιβεβαιωθεί με πολυάριθμες μελέτες. Τα αποτελέσματα της μελέτης Botnia, η οποία εκπονήθηκε στη Φιλανδία και τη Σουηδία είναι χαρακτηριστικά. Μεταξύ 4.483 συμμετεχόντων μέσης ηλικίας, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με αυτούς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, έπειτα από μέση παρακολούθηση 6,9 ετών (12,0% έναντι 2,2%, $P < 0,001$) (88).

Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο διαφέρει ανάλογα με το φύλο και τον ακριβή αριθμό των επιμέρους συνιστωσών του ΜΣ (89-91). Σε προηγούμενη μελέτη, οι Wilson P.W. και συν. κατέληξε κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο σχετικός κίνδυνος (relative risk RR) της στεφανιαίας νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες, σε σχέση με τους άντρες, παρά το γεγονός ότι εμφάνιζαν ισάριθμους επιμέρους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (90). Τα αποτελέσματα και άλλων επιδημιολογικών μελετών, όπως η Framingham Heart Offspring Study, ήταν ανάλογα, αναδεικνύοντας αύξηση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα παράλληλα με την αύξηση των συνιστωσών του ΜΣ και σε άντρες και σε γυναίκες (89).

2.3 Μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου αλλά και συνέπεια της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Το ΜΣ και το ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν αρκετά κοινά στοιχεία, τόσο επιδημιολογικά όσο και παθοφυσιολογικά. Όπως έχει περιγραφεί, το ΣΑΑΥΥ σχετίζεται με τις κύριες συνιστώσες του ΜΣ, όπως είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην

ινσουλίνη, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας και η κεντρική παχυσαρκία (92) και συνεπώς προωθεί την μεταβολική δυσλειτουργία (93-95). Μερικά ακόμα από τα χαρακτηρίστηκα του ΣΑΑΥΥ είναι νυχτερινή υποξυγοναιμία και υπερκαπνία, αυξημένη συστηματική φλεγμονή και ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, οδηγώντας σε μακροπρόθεσμες επιπλοκές, όπως είναι οι μεταβολικές διαταραχές, η γνωσιακή έκπτωση και η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (96 - 99). Αναλυτικότερα, ο διακεκομμένος ύπνος στον ΣΑΑΥΥ απορυθμίζει τον άξονα HPA, εξαιτίας της μειωμένης έκκρισης κορτιζόλης. Ο άξονας αυτός προάγει το ΜΣ καθώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας και στην κατανομή του σπλαχνικού λίπους. Ταυτόχρονα, ενεργοποιούνται φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως είναι ο TNF-α, η IL-6 λόγω του οξειδωτικού στρες που έχει προκληθεί από την επαναλαμβανόμενη υποξαιμία. Ο TNF-α και IL-6 αποτελούν σημαντικές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες στην παθοφυσιολογία του ΜΣ, καθώς συμβάλουν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ΜΣ. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν αύξηση της λεπτίνης στον όρο, μιας αδιποκίνης που ρυθμίζει την όρεξη, την ενεργειακή δαπάνη, τα επίπεδα ινσουλίνης και τον TNF-α. Τέλος, η στέρηση ύπνου οδηγεί σε μείωση της γκρελίνης, της λεπτίνης και αύξηση της ορεξίνης, ενώ η οξεία απώλεια ύπνου συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η στέρηση ύπνου φαίνεται να συσχετίζεται με αύξηση της CRP που αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη για το ΜΣ. Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως η εμφάνιση του ΜΣ συσχετίζεται με το ΣΑΑΥΥ μέσω μια σειράς μηχανισμών, ωστόσο δεν αποκλείεται και η περίπτωση το ΜΣ να προϋπάρχει του ΣΑΑΥΥ και ότι το ΣΑΑΥΥ αποτελεί εκδήλωση του ΜΣ στο αναπνευστικό σύστημα. Ενώ γνωρίζουμε ότι η ΑΑΥ οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές, υπάρχουν και κάποιες πιο πρόσφατες θεωρίες που προτείνουν μια αντίστροφη κατεύθυνση της σχέσης, δηλαδή ότι το ΜΣ μπορεί να προϋπάρχει της ΑΑΥ και να συμβάλλει στην εμφάνιση και εξέλιξη αυτής. Πιο λεπτομερώς, ο Vgontzas και οι συνεργάτες (100) του υποστήριξαν ότι υπάρχει πιθανότητα η παθογένεια της ΑΑΥ να σχετίζεται και με διάφορες καρδιομεταβολικές διαταραχές στο πλαίσιο του ΜΣ και των επιμέρους συνιστωσών του, δηλαδή της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης. Γενετικοί

παράγοντες είναι υπεύθυνοι για την συσσώρευση λίπους στην περιοχή του φάρυγγα, το οποίο σχετίζεται με την κεντρική παχυσαρκία και το ΜΣ και οδηγεί στη στένωση των ανώτερων αεραγωγών. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών το ΜΣ συμβάλει όχι μόνο στη στένωση των αεραγωγών αλλά μειώνει και τις μυϊκές συστολές, οδηγώντας σε έκπτωση και την αστάθεια της αναπνευστικής ικανότητας. Το γεγονός ότι το ΜΣ συνδέεται με την σαρκοπενία, δείχνει έναν ακόμα παράγοντα ότι το ΜΣ προκαλεί το ΣΑΑΥΥ. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται συσσωρεύουν λιπίδια στους μύες και αυξάνουν τη φλεγμονή στον μυϊκό ιστό. Παράλληλα, η μείωση νευρομυϊκών αποκρίσεων στους ΑΕ και η αυξημένη συγκέντρωση της λεπτίνης σχετίζονται με την κεντρική παχυσαρκία. Η αύξηση της λεπτίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη αναπνευστική κίνηση και τις υπερκαπνικές απαντήσεις. Κατ' ακολουθίαν, η σπλαχνική παχυσαρκία και η φλεγμονή μεσολαβούν στην ανάπτυξη του ΜΣ, το οποίο μειώνει την ικανότητα διέλευσης του αέρα στους αεραγωγούς, τον αερισμό και την υπολειπόμενη πνευμονική ικανότητα που εκδηλώνονται ως ΣΑΑΥΥ(100). Από όλα τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι τα δυο αυτά σύνδρομα εμφανίζουν μια αμφίδρομη σχέση, καθώς το ΜΣ αποτελεί μια σημαντική επιπλοκή του ΣΑΑΥΥ αλλά παράλληλα συμμετέχει παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του, προκαλώντας την εμφάνιση και την εξέλιξή του.

2.4 Αντιμετώπιση μεταβολικού συνδρόμου

Η παχυσαρκία και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας είναι δύο από τους βασικότερους υποκείμενους παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση του ΜΣ. Η απώλεια βάρους έχει πολλά οφέλη στην αντιμετώπιση του ΜΣ τα οποία παρουσιάζονται στην Σχήμα 2(101).



Σχήμα 2 :Οφέλη της απώλειας βάρους

CRP : C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (C-Reactive Protein),

HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, Klein S και συν., (101)

Η απώλεια βάρους και η διατήρησή του επιτυγχάνονται με μείωση της θερμιδικής πρόσληψης και ταυτόχρονη αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και αλλαγή στη συμπεριφορά του ατόμου (102). Αναλυτικότερα, για μια αποτελεσματική μείωση βάρους σώματος συνιστάται μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 500-1000 kcal ανά ημέρα, βάζοντας ως ρεαλιστικό στόχο η απώλεια αυτή να είναι σε ένα ποσοστό της τάξης του 7 %-10 % του αρχικού βάρους σε χρονικό διάστημα 6 έως 12 μηνών. Για την περαιτέρω απώλεια βάρους, αλλά και τη διατήρησή του μακροπρόθεσμα, αναγκαία είναι η καθημερινή ενασχόληση του ατόμου με τη φυσική δραστηριότητα. Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες για το γενικό πληθυσμό, η συνήθης προτεινόμενη άσκηση περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης

δραστηριότητα (π.χ. γρήγορο περπάτημα) σε ημερήσια βάση (102). Η συγκεκριμένη όμως σύσταση δεν είναι επαρκής για άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (102). Στους ασθενείς αυτούς προτείνονται 60 λεπτά μέτριας έντασης περπάτημα και ταυτόχρονα 10-15 λεπτά έντονης έντασης δραστηριοτήτων πέραν του γρήγορου περπατήματος (π.χ. περπάτημα κατά τη διάρκεια των διαλειμμάτων στη δουλειά, κηπουρική, δουλειές σπιτιού) (102, 103). Παράλληλα, συστήνεται η αποφυγή καθιστικών δραστηριοτήτων στον ελεύθερο χρόνο, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης και τα ηλεκτρονικά παιχνίδια (102). Εξαιτίας, όμως, της δυσκολίας που υπάρχει για τη μακροχρόνια διατήρηση του βάρους σώματος, οι αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών αποτελούν τη βάση της θεραπείας του ΜΣ. Πιο αναλυτικά, οι συμπεριφορικές αλλαγές περιλαμβάνουν την βελτίωση των διατροφικών συνηθειών, (όπως καθορισμό εφικτών στόχων, σχεδιασμό γευμάτων, ανάγνωση ετικετών τροφίμων, αύξηση συχνότητας γευμάτων, μείωση των μερίδων, αυτοέλεγχο, αποφυγή βουλιμικών επεισοδίων), την αναζήτηση κοινωνικής υποστήριξης, την διαχείριση του άγχους και την συστηματική άσκηση (102).

Εκτός από την απώλεια βάρους, την φυσική δραστηριότητα και τις αλλαγές στην συμπεριφορά, η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης, της ινσουλινοαντίστασης και της υπεργλυκαιμίας αποτελούν έναν ακόμα στόχο για τη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου.

Σκοπός είναι η μείωση των τριγλυκεριδίων σε περίπτωση που τα επίπεδα τους είναι πάνω από 200 mg/dl (102). Η αύξηση των μειωμένων επιπέδων HDL-C αποτελεί τον επόμενο στόχο της θεραπείας των δυσλιπιδαιμιών, ο οποίος μπορεί να επιτευχθεί με την εντατικοποίηση των αλλαγών του τρόπου ζωής (περαιτέρω απώλεια βάρους και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας) και με την προσθήκη φαρμάκων, όπως οι φιβράτες και το νικοτινικό οξύ στην υπάρχουσα -για τη μείωση της LDL-C - φαρμακευτική αγωγή (102).

Στα άτομα που πάσχουν από υπέρταση χωρίς να έχουν διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο, ο στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι πίεση αίματος μικρότερη του 140/90 mm Hg (104). Πέρα από αυτόν το στόχο, στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στις αλλαγές του τρόπου ζωής, με σκοπό την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με τις συστάσεις του προτεινόμενου υποδείγματος DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension),

μια ήπια αύξηση της πίεσης μπορεί να αντιμετωπισθεί με έλεγχο του βάρους, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και νατρίου, σε συνδυασμό με αυξημένη κατανάλωση ωμών φρούτων και λαχανικών και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος (104). Εάν διαπιστωθεί ότι, με την εφαρμογή των ανωτέρω αλλαγών, η υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς, τότε κρίνεται απαραίτητη η έναρξη αντιϋπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο ρόλος του Μεσογειακού Τρόπου ζωής στη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου

3.1 Περιγραφή

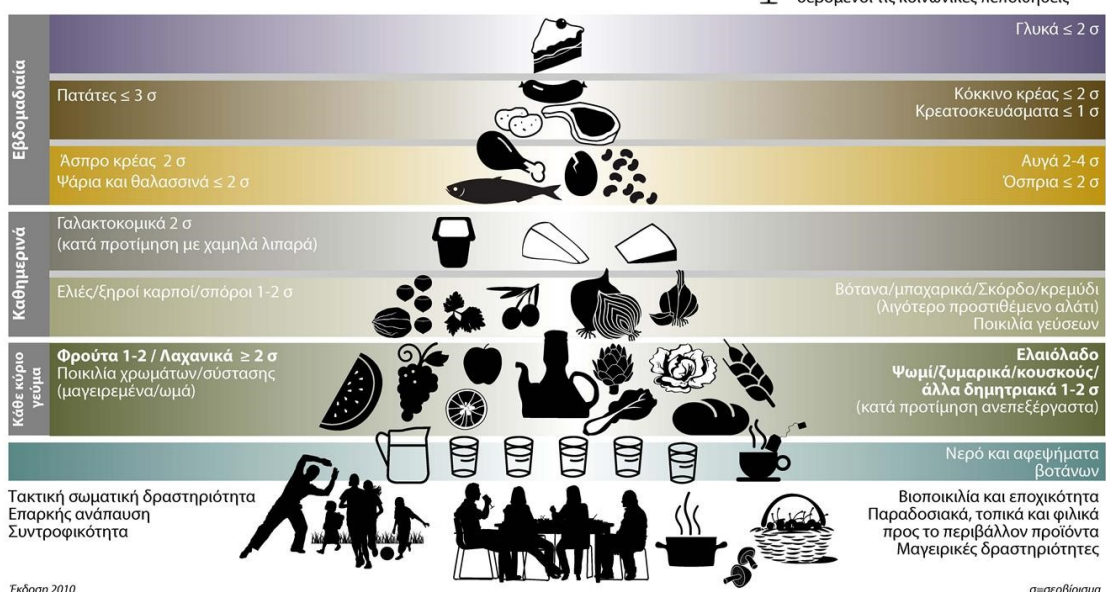
Η Μεσογειακή δίαιτα (ΜΔ) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ancel Keys, ως μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπίδια και υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικά έλαια, που παρατηρήθηκε στην Ελλάδα και τη Νότια Ιταλία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 (105). Στην Μελέτη των Επτά Χωρών, αυτό το διαιτητικό σχήμα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου μετά από 25 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με άλλα διατροφικά πρότυπα από χώρες της Βόρειας Ευρώπης και τις Ηνωμένες Πολιτείες (106,107). Τις τελευταίες δεκαετίες η μελέτη της ΜΔ έχει προχωρήσει και ο ορισμός που δόθηκε αρχικά από τον Keys έχει εξελιχθεί και ποικίλει. Η ΜΔ ορίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου ως κύρια πηγή του προσλαμβανόμενου λίπους, υψηλή κατανάλωση φρέσκων λαχανικών και φρούτων, καθώς και δημητριακών, αυγών, ξηρών καρπών και οσπρίων. Η κατανάλωση ψαριών, θαλασσινών, πουλερικών, γαλακτοκομικών προϊόντων κυρίως τυρί και γιαούρτι και κόκκινου κρασιού στη ΜΔ είναι μέτρια, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και γλυκών ακόμα πιο σπάνια (108).

Η ΜΔ έχει πολλές ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας από διάφορα χρόνια νοσήματα και τη μείωση της θνησιμότητας (109). Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με αποτελέσματα προοπτικών και παρεμβατικών μελετών η προστατευτική δράση της ΜΔ φαίνεται σε διάφορες μορφές καρκίνου, στη στεφανιαία νόσο, στο μεταβολικό σύνδρομο, στο σακχαρώδη διαβήτη, στην παχυσαρκία και σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα (110-112).

Η ΜΔ διαδόθηκε μέσω της αναπαράστασης της γνωστής πυραμίδας (Εικόνα 5) όπου εμφανίζονται τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνουμε καθημερινά, εβδομαδιαία και λιγότερο συχνά. Ταυτόχρονα, η σημασία της ΜΔ δεν αφορά μόνο τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά τους αλλά και τον τρόπο με τον οποίο τα φαγητά παρασκευάζονται, μαγειρεύονται και τελικά καταναλώνονται (110). Το 2011 δημοσιεύτηκε η πυραμίδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής (MTZ) (112), η οποία υπογραμμίζει τη σημασία της υιοθέτησης ενός τρόπου ζωής και όχι μόνο την υιοθέτηση μίας ΜΔ. Ακολουθεί τα προηγούμενα πρότυπα πυραμίδων, δίνοντας σημασία στην ποσότητα των τροφίμων, στην ποιότητα τους, στις αναλογίες αλλά και στη συχνότητα κατανάλωσης τους (112, 113). Επίσης τονίζει τη σημασία της εποχικότητας, της εντοπιότητας αλλά και κατά ποσό είναι φιλικά προς το περιβάλλον. Σημαντικό κομμάτι στην πυραμίδα είναι η φυσική δραστηριότητα, σύμφωνα με την οποία συστήνεται τουλάχιστον 30 λεπτά τη μέρα για διατήρηση ενός υγιούς βάρους και για άλλα οφέλη στην υγεία. Στο πλαίσιο αυτού του τρόπου ζωής περιλαμβάνεται ο ποιοτικός ύπνος τόσο το βράδυ όσο και ο μεσημεριανός ύπνος περίπου για 30 με 60 λεπτά. Ο νέος πίνακας αναφέρεται στον υγιή πληθυσμό, ηλικίας 18 έως και 65. Οι συστάσεις πρέπει να προσαρμόζονται στις ανάγκες των παιδιών, εγκύων αλλά και ατόμων με συγκεκριμένες ασθένειες (111, 113).

Μεσογειακή διατροφή: ένας τρόπος ζωής για το σήμερα
Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες

Σερβίρισμα (σ): μικρότερο της τυπικής μερίδας εστιατορίου, ποικίλει ανά τρόφιμο
Κατανάλωση κρασιού με μέτρο, σεβόμενοι τις κοινωνικές πεποιθήσεις



Εικόνα 4: Πυραμίδα Μεσογειακής διαίτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα. Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες. Μετάφραση από Bach-Faigkai συν.

3.2 Ο ρόλος του MTZ στην αντιμετώπιση ΜΣ

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών αλλαγών και της σωματικής δραστηριότητας έχουν αναγνωρισθεί ως ένα από τα σημαντικότερα μέσα για την πρόσληψη και τη θεραπεία του ΜΣ.

Η ΜΔ πέρα από την καρδιοπροστατευτική της δράση, έχει φανεί ότι δρα προστατευτικά στην εκδήλωση του ΜΣ και των επιμέρους συνιστωσών του. Στη συστηματική ανασκόπηση των Esposito και των συν.(114) υποστηρίζεται ο ωφέλιμος ρόλος της προσκόλλησης στη ΜΔ στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη του ΜΣ. Συγκεκριμένα, στη μετα-ανάλυση οι 3 προοπτικές και 5 από τις 7 συγχρονικές μελέτες υποστήριξαν την προστατευτική δράση της υψηλής προσκόλλησης στη ΜΔ όσο αφορά την ανάπτυξη του ΜΣ συγκριτικά με τη χαμηλή προσκόλληση.. Επίσης, συμπεριέλαβε 4 κλινικές δοκιμές, οι οποίες μελέτησαν την επίδραση της ΜΔ, στην αντιμετώπιση του ΜΣ, συγκρίνοντας ασθενείς που ακολούθησαν μια δίαιτα Μεσογειακού τύπου (με ή χωρίς συμπλήρωση παρθένου ελαιολάδου ή μικτών ξηρών καρπών) με προσαρμοσμένες διατροφικές συμβουλές (ομάδες παρέμβασης), σε σχέση με ασθενείς που ακολουθούσαν γενικές πληροφορίες σχετικά με τις υγιεινές διατροφικές επιλογές ή δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια χωρίς εξατομικευμένη παρέμβαση (ομάδα ελέγχου). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σημαντικό ποσοστό των ασθενών στις ομάδες παρέμβασης κατάφεραν να αντιστρέψουν επιλύσουν το ΜΣ συγκριτικά με τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (110). Εκτός από τη ΜΔ ιδιαίτερη σημασία στη θεραπεία του ΜΣ είναι κατέχει και η άσκηση στην υγεία και ειδικά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΜΣ (115,116). Πιο συγκεκριμένα, μια ακόμα συστηματική ανασκόπηση των Ostman και συν. (115) είχε στόχο να επισημάνει τα οφέλη στην άσκηση σε ασθενείς με ΜΣ αλλά και να συγκρίνει την αερόβια άσκηση με την άσκηση με αντιστάσεις. Μάλιστα, διερεύνησαν και την επίδραση της έντασης (μέτρια, έντονης και υψηλής) της άσκησης. Από τα αποτελέσματα των μελετών που σύγκριναν την αερόβια άσκηση (ομάδα παρέμβασης) με τον καθιστικό τρόπο ζωής (ομάδα ελέγχου), σημειώθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και της συνολικής λιπώδους μάζας στην ομάδα παρέμβασης, βελτίωση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου, μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, μείωση της γλυκόζης νηστείας, των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης και σταθεροποίηση της HDL-χοληστερόλης.

Τα αποτελέσματα των μελετών που σύγκριναν τον συνδυασμό τη αερόβιας άσκησης και της άσκησης με αντιστάσεις (ομάδα παρέμβασης) σε σχέση με τον καθιστικό τρόπο ζωής (ομάδα ελέγχου) παρατηρήθηκε μια μείωση στην περιφέρεια μέσης, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, βελτίωση της VO₂max και αύξηση της HDL-χοληστερόλης.

Όσο αφορά την ένταση της άσκησης δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βελτίωση του ΔΜΣ, της μυϊκής μάζας, της περιφέρειας μέσης και της ολικής λιπώδους μάζας. Η γλυκόζη νηστείας, επίσης, μεταβλήθηκε σημαντικά μόνο στην μέτρια και υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ. Συνεπώς, σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρξαν σαφή συμπεράσματα για την έντασης της άσκησης (115).

Σύμφωνα με την παραπάνω ανασκόπηση η αερόβια άσκηση έχει ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία ασθενών με ΜΣ, συμπεριλαμβανόμενης της βελτίωσης της σωματικής σύστασης, της καρδιαγγειακής υγείας και του μεταβολικού προφίλ. Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και άσκησης αντιστάσεων δε φάνηκε να υπερέχει της μεμονωμένης αερόβιας άσκησης (115).

Ο ύπνος αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο του Μεσογειακού τρόπου ζωής. Το φως της μέρας, ο ύπνος και ο κιρκάδιος ρυθμός συνδέονται αποτελεσματικά με την αρμονική λειτουργία του οργανισμού. Ένα χαρακτηριστικό της σύγχρονης κοινωνίας είναι οι μειωμένες ώρες ύπνου που πολλές φορές δημιουργεί μια σειρά προβλημάτων που παρουσιάζονται στην Εικόνα 6 (117).



Εικόνα 5: Αρνητικές επιδράσεις λόγω έλλειψης ύπνου Leproult, R και συν., (117)

Καθοριστική σημασία στην ημερήσια έκκριση ορμονών (ανορεξιογόνο ορμόνη λεπτίνη, στη ορεξιογόνο ορμόνη γκρελίνη, στην κορτιζόλη, στην αυξητική ορμόνη, στην μελατονίνη) έχει η επίδραση του ύπνου (95). Ό σύντομος σε διάρκεια ύπνος αυξάνει τον λόγο ινσουλίνης γλυκόζης και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη (116). Η έλλειψη ύπνου συνδέεται με την αυξημένη δράση του συστήματος των ενδοκανναβινοειδών και την ενεργοποίηση των ορεξιογόνων οδών (118). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μετα-ανάλυση των Imran και συν., (119) που συμπεριέλαβε 18 συγχρονικές μελέτες με δείγματα ατόμων είχαν διαγνωσθεί με ΜΣ. Ανέδειξε την ύπαρξη θετικής σχέσης ανάμεσα στον σύντομης διάρκειας ύπνο και την παρουσία ΜΣ. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τον σύντομο ύπνο τα άτομα που κοιμούνταν λιγότερο από 5 ώρες, 5-6 ώρες και 6-7 ώρες είχαν 51%, 28% και 16%, πιθανότητα παρουσίας ΜΣ, αντίστοιχα (119). Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι για τον ύπνο δεν έχουμε δεδομένα παρεμβάσεων, αλλά αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που μας δίνουν κάποια δεδομένα ότι η έλλειψή του έχει καρδιομεταβολικές επιπτώσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ

Το ΣΑΑΥΥ είναι η πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και θεωρείται εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) στο αναπνευστικό σύστημα υπέρβαρων ατόμων. Θεραπεία εκλογής για τη διαχείριση του ΣΑΑΥΥ είναι η χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP), η οποία ωστόσο έχει αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρτηριακή πίεση των ασθενών. Επίσης, η CPAP δεν αποτελεί μια μόνιμη επίλυση των διαταραχών του ΣΑΑΥΥ, καθώς μετά την διακοπή της επανεμφανίζονται τα απνοϊκά επεισόδια.

Για την αντιμετώπιση του ΜΣ η απώλεια βάρους φαίνεται να είναι καίριας σημασίας. Παράλληλα, η υιοθέτηση μίας ΜΔ έχει συσχετιστεί τόσο με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του ΜΣ όσο και με επιτυχή αντιμετώπισή του, ενώ και άλλες συνήθειες του τρόπου ζωής όπως η άσκηση και ο επαρκής ύπνος φαίνεται ότι επίσης συνεισφέρουν σε χαμηλότερο επιπολασμό του ΜΣ.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογήσει τα πιθανά οφέλη μιας εξάμηνης παρέμβασης, βασιζόμενης στην απώλεια βάρους μέσω του Μεσογειακού προτύπου διατροφής (ΜΔ) ή τρόπου ζωής (ΜΤΖ), στην αντιμετώπιση του ΜΣ και των συνιστωσών του σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Μεθοδολογία

5.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη ήταν μια εξάμηνη τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή και ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και διεξήχθη σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

5.2 Πληθυσμός της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτελούσαν από άτομα, τα οποία επισκέφτηκαν το Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». Όλα τα άτομα, αφού προηγήθηκε φυσική-κλινική εξέταση και καταγραφή του ιατρικού ιστορικού από ειδικευμένους ιατρούς, υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου για τη διάγνωση της νόσου και την εκτίμηση

της βαρύτητάς της. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες (18-65 ετών), υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ΣΑΑΥΥ (δείκτης απνοιών-υποπνοιών ≥ 15 επεισόδια απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου). Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν τα εξής:

1. Παρουσία άπνοιας ύπνου κεντρικού τύπου ή άλλων αιτιών διαταραχών του ύπνου, όπως η ναρκοληψία, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και το σύνδρομο χρόνιου πόνου.
2. Παρουσία χρόνιων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος, η σοβαρή υπέρταση (αρτηριακή πίεση $> 160/95 \text{ mm Hg}$), η χρόνια νεφρική νόσος, ο καρκίνος, τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και οι ψυχιατρικές διαταραχές.
3. Νοσηλεία κατά το τελευταίο έτος λόγω οξέος ή χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος ή απαιτούμενη χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου.
4. Διενέργεια οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης κατά το διάστημα των τελευταίων 3 μηνών.
5. Εγκυμοσύνη ή θηλασμός για τις γυναίκες.
6. Λήψη αντιψυχωσικών, αντικαταθλιπτικών και άλλων υπναγωγών φαρμάκων, συστηματική λήψη στεροειδών ή λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για τις γυναίκες.
7. Συστηματική υπερβολική λήψη αλκοόλ (>210 και $>140 \text{ gr}$ αλκοόλ ανά εβδομάδα για άντρες και γυναίκες, αντιστοίχως).
8. Εφαρμογή υποθερμιδικής διαίτας για απώλεια βάρους ή αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες κατά το διάστημα των προηγούμενων 6 μηνών.

Για τον έλεγχο των κριτηρίων αποκλεισμού, διενεργήθηκε λήψη αναλυτικού ατομικού ιστορικού από όλους τους ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτού αξιολογήθηκαν δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, τόπος διαμονής, υπηκοότητα, επάγγελμα μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο), οι συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ, η σταθερότητα του σωματικού βάρους και των συνηθειών διατροφής κατά τους τελευταίους 6 μήνες, το ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό και η λήψη οποιαδήποτε φαρμακευτικής αγωγής.

Έπειτα, οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το ερευνητικό πρωτόκολλο και κλήθηκαν να συμφωνήσουν εγγράφως για την εθελοντική συμμετοχή τους στη μελέτη.

5.3 Τυχαιοποίηση ασθενών

Οι συμμετέχοντες εθελοντές-ασθενείς εντάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα ελέγχου (συνταγογράφηση CPAP), είτε στην ομάδα ΜΔ (συνταγογράφηση CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ), είτε στην ομάδα MTZ (συνταγογράφηση CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ και άσκησης). Η τυχαιοποίηση των ασθενών στις τρεις ομάδες πραγματοποιήθηκε θεωρώντας την ανάθεσή τους σε μία από τις τρεις ομάδες ως τυχαία, έχοντας τις ίδιες πιθανότητες ο κάθε εθελοντής να ανατεθεί σε οποιαδήποτε από τις τρεις ομάδες. Αυτό έγινε έτσι ώστε να εξαλειφθούν τυχόν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ως προς παράγοντες που ενδέχεται να επηρέαζαν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης (δηλαδή η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ ο δείκτης AHI, και η χρήση ή μη CPAP).

5.4 Δομή παρέμβασης

Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, σε όλους τους ασθενείς έγινε σύσταση για χρήση CPAP από την ιατρική ομάδα, βάσει της βαρύτητας και των συμπτωμάτων της νόσου. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, παράλληλα με τη συνταγογράφηση CPAP, έλαβαν ένα ενδεικτικό υποθερμιδικό διαιτολόγιο (1500 kcal την ημέρα για τις γυναίκες και 1800 kcal την ημέρα για τους άνδρες), και κάποιες αδρές γενικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής (συνήθειες διατροφής – άσκησης, επάρκεια – ποιότητα ύπνου), χωρίς να υποβληθούν σε άλλου είδους παρέμβαση μέχρι το τέλος της εξάμηνης μελέτης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες ΜΔ και MTZ, παράλληλα με τη χρήση CPAP, υποβλήθηκαν σε ένα εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης και συμβουλευτικής, βασισμένο στην απώλεια βάρους και τη Μεσογειακή διαίτα ή το Μεσογειακό πρότυπο τρόπου ζωής, αντιστοίχως, διάρκειας 6 μηνών. Η εντατική παρέμβαση δομήθηκε σε 7 ομαδικές συνεδρίες των 60 λεπτών (σε μικρές ομάδες), οι οποίες αναλύονται στον πίνακα 10 και πραγματοποιήθηκαν κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες – και κάθε μήνα για τους επόμενους 4 μήνες μέχρι το τέλος της εξάμηνης παρέμβασης. Βασικοί στόχοι της ομάδας παρέμβασης ορίστηκαν η μείωση 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους

σε διάστημα 6 μηνών και η αύξηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα ή στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, αντιστοίχως. Συνοπτικά, στην 1η συνεδρία, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε συμβουλευτική σχετικά με την εξασφάλιση ενός υγιούς σωματικού βάρους μέσω μείωσης της καταναλισκόμενης ποσότητας τροφής ενώ παράλληλα στην ομάδα MTZ έγινε σύσταση για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, της κοινωνικότητας κατά τη διάρκεια των γευμάτων, την επαρκή ανάπαυση κατά τη διάρκεια της ημέρας και την εφαρμογή πρακτικών για βελτίωση της ποιότητας του ύπνου. Στις υπόλοιπες 6 συνεδρίες, οι στόχοι της πρώτης συνεδρίας επαναλαμβάνονταν, ενώ παράλληλα οι ασθενείς της ΜΔ ή του MTZ εκπαιδεύονταν σταδιακά στην υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας ή του Μεσογειακού τρόπου ζωής αντίστοιχα. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω καθορισμού της βέλτιστης συχνότητας και ποσότητας κατανάλωσης των διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων, όπως αυτής που περιγράφεται στη Μεσογειακή πυραμίδα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο έλεγχος της συμμόρφωσης στην παρέμβαση πραγματοποιήθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς μέσω αυτοελέγχου για όλες τις ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς έλεγχαν την πρόοδο και την εκπλήρωση των στόχων που είχαν τεθεί μέσω συμπλήρωσης εντύπων. Σε περίπτωση που κάποιος εθελοντής δεν έδινε το παρόν σε 3 συνεχόμενες συνεδρίες, θεωρήθηκε ότι εγκαταλείπει το πρόγραμμα (αφού προηγήθηκε επικοινωνία για διερεύνηση).

Στόχοι ομάδας παρέμβασης ανά συνεδρία

Ομάδα ΜΔ Συνεδρία 1^η Ομάδα ΜΤΖ	Περιορισμός των καταναλισκόμενων μερίδων τροφίμων Περιορισμός των καταναλισκόμενων μερίδων τροφίμων, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, κοινωνικότητας κατά τη διάρκεια των γευμάτων και της άσκησης, επαρκής ξεκούραση (7-9 ώρες βραδινού ύπνου και ανάπαυση το μεσημέρι μετά το φαγητό) και εφαρμογή πρακτικών για βελτίωση της ποιότητας του ύπνου π.χ. τήρηση κατάλληλων συνθηκών ύπνου, αποφυγή διεγερτικών (αλκοόλ, καφεΐνη, κλπ.) και μεγάλων γευμάτων πριν την κατάκλιση, αποφυγή ύπτιας θέσης κατά τον ύπνο, κλπ.
Συνεδρία 2^η ίδια και στις δύο ομάδες	Κατανάλωση 3-6 μερίδων φρούτων την ημέρα (έμφαση σε ποικιλία και εποχικότητα).
Συνεδρία 3^η ίδια και στις δύο ομάδες	Κατανάλωση ≥ 3 μερίδων ελάχιστα επεξεργασμένων και 2-3 μερίδων ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων την ημέρα.
Συνεδρία 4^η ίδια και στις δύο ομάδες	Κατανάλωση ≥ 2 μερίδων ψαριών – θαλασσινών (έμφαση σε μικρά και λιπαρά ψάρια π.χ. σαρδέλα, κολιός, σκουμπρί, μελανούρι, γόπα, γαύρος, πέστροφα, μαρίδα, αθερίνα, τσιπούρα, σαφρίδι, κλπ. και 2 μερίδων λευκού κρέατος (κοτόπουλο, κουνέλι ή γαλοπούλα) την εβδομάδα.
Συνεδρία 5^η ίδια και στις δύο ομάδες	Κατανάλωση ≥ 3 μερίδων οσπρίων την εβδομάδα, αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους (π.χ. βούτυρο, μαργαρίνη ή άλλα σπορέλαια) από ελαιόλαδο(προτίμηση σε τοπικό και έξτρα παρθένο ελαιόλαδο) και μείωση της συνολικής ημερήσιας καταναλισκόμενης ποσότητας ελαιόλαδου.
Συνεδρία 6^η ίδια και στις δύο ομάδες	Κατανάλωση ≤ 1 μερίδας κόκκινου κρέατος (προτίμηση σε άπαχα μέρη π.χ. σπάλα, φιλέτο, κιλότο, τρεν, νουά, στρογγυλό, ψαρονέφρι, κλπ. και έμφαση σε εντοπιότητα) και ≤ 1 μερίδα κρεατοσκευασμάτων την εβδομάδα.

Πίνακας 7:Στόχοι ομάδας παρέμβασης ανά συνεδρία

5.5 Αξιολόγηση

Στο σύνολο του δείγματος, τόσο κατά την ένταξη όσο και στο τέλος της 6μηνης μελέτης, πραγματοποιήθηκε:

- ❖ πολυυπνογραφία,
- ❖ μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων,
- ❖ αξιολόγηση των συνηθειών του τρόπου ζωής,
- ❖ μέτρηση αρτηριακής πίεσης και βιοχημικών δεικτών (δείκτες μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδαιμικού προφίλ), και
- ❖ εκτιμήθηκε η παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών εκτιμήθηκαν κατά την ένταξή τους στη μελέτη, καθώς και στους 6 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης, όπως περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια.

5.5.1 Αξιολόγηση βαρύτητας της νόσου

Η αξιολόγηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥΥ πραγματοποιήθηκε μέσω ολονύκτιας παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», ενώ στο πρωτόκολλο εντάχθηκαν ασθενείς με μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας ΣΑΑΥΥ. Η μελέτη ύπνου επαναλήφθηκε σε όλους τους εθελοντές 6 μήνες μετά από την ένταξή τους στο πρωτόκολλο. Μετά από επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης ύπνου από εξειδικευμένο προσωπικό του εργαστηρίου ύπνου, εκτιμήθηκαν για κάθε εθελοντή διάφορες παράμετροι ενδεικτικές της αρχιτεκτονικής του ύπνου και της βαρύτητας της ΑΑΥ, όπως η συνολική διάρκεια, η διάρκεια ύπνου REM και nonREM, ο συνολικός αριθμός απνοιών-υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης (%) λόγω των απνοιών-υποπνοιών και η μέση πτώση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης (%) λόγω των απνοιών-υποπνοιών. Για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης AHI, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε ορίζεται ως ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Συγκεκριμένα, η βαρύτητά του ΣΑΑΥΥ ορίστηκε ως:

- 1) ήπια, όταν ο δείκτης έλαβε τιμές 5-14,
- 2) μέτρια, όταν ο δείκτης έλαβε τιμές 15-29 και
- 3) σοβαρή, όταν ο δείκτης έλαβε τιμές ≥ 30 επεισόδια ανά ώρα ύπνου

5.5.2 Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων

Το ύψος των εθελοντών μετρήθηκε μία φορά (κατά την ένταξη στη μελέτη) με αναστημόμετρο ακρίβειας $\pm 0,5\text{cm}$. Η μέτρηση στους εθελοντές έγινε με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτούν ίσια εμπρός. Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς και στους 6 από την έναρξή της, με ψηφιακή ζυγαριά ακρίβειας $\pm 100\text{g}$. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με τους εθελοντές χωρίς να φέρουν βαρύ ρουχισμό και σε κατάσταση νηστείας, να κοιτούν ίσια εμπρός και να στέκονται στο κέντρο του ζυγού. Βάσει των μετρήσεων ύψους και σωματικού βάρους, υπολογίσθηκε για κάθε εθελοντή ο ΔΜΣ, ως το πηλίκο του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m (kg/m^2).

- Ως νορμοβαρείς χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 18,5$ και $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$,
- υπέρβαροι αυτοί με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$ και $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ και
- παχύσαρκοι αυτοί με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (104).

Η μέτρηση της περιμέτρου μέσης και ισχίων των εθελοντών πραγματοποιήθηκε κατά την ένταξή τους στη μελέτη, καθώς και στους 6 από την έναρξή της, με ταινία ακρίβειας $\pm 0,1 \text{ cm}$. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο μέσο μεταξύ της 12ης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας (ύψος ομφαλού) και η περίμετρος ισχίων γύρω από τους γλουτούς στο ύψος της μέγιστης έκτασης. Για κάθε εθελοντή υπολογίστηκε ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο ισχίου (WHR).

5.5.3 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών

Η εκτίμηση των διαιτητικών συνηθειών των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food frequency questionnaire, FFQ) του οποίου η εγκυρότητα έχει ελεγχθεί σε ελληνικό πληθυσμό (120). Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας με τη μορφή συνέντευξης στην αρχική αξιολόγηση και στους 6 μήνες της μελέτης. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 76 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 69 αφορούν τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών και οι 7 αφορούν

διατροφικές συμπεριφορές. Κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ζητήθηκε από τους εθελοντές να αναφέρουν πόσο συχνά, βάσει μιας εξαβάθμιας κλίμακας, κατανάλωσαν μια προκαθορισμένη ποσότητα τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια του τελευταίου εξαμήνου. Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων και ποτών των εθελοντών (μερίδες/ημέρα), ενώ μετά από ομαδοποίηση αυτών προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση ομάδων τροφίμων (μερίδες/ημέρα). Στο ερωτηματολόγιο προστέθηκαν και 4 επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με την πρόσληψη νερού, τη χρήση αλατιού, τη χρήση βοτάνων και μπαχαρικών στο φαγητό, καθώς και το τσιμπολόγημα των εθελοντών ανάμεσα στα κυρίως γεύματα.

Έπειτα, η παρούσα διατροφική πληροφορία χρησιμοποιήθηκε, ώστε να εκτιμηθεί ο βαθμός προσκόλλησης των εθελοντών στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας βάσει του δείκτη Mediterranean diet score(121).

Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπ' όψη την κατανάλωση 11 τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, και συγκεκριμένα την κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, πατάτας, ψαριού, κόκκινου κρέατος και προϊόντων κρέατος, πουλερικών, γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, ελαιόλαδου και αλκοόλ.

Ανάλογα με την προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης, η εβδομαδιαία κατανάλωση καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογείται μέσω μονότονων συναρτήσεων (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ). Συγκεκριμένα, για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στη βάση της Μεσογειακής πυραμίδας, δηλαδή τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα ψάρια, τις πατάτες και το ελαιόλαδο, δίνονται τιμές από 0 έως 5 για πολύ σπάνια έως πολύ συχνή κατανάλωση, ενώ για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στην κορυφή της Μεσογειακής πυραμίδας, δηλαδή το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα. Για το αλκοόλ δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση ή κατανάλωση >7 μερίδων αλκοολούχων ποτών την ημέρα και τιμές 1 έως 5 για κατανάλωση 6-7, 5-6, 4-5, 3-4 και <3 μερίδων την ημέρα, αντιστοίχως. Συνολικά, ο

δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα.

5.5.4 Αξιολόγηση συνηθειών φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση των συνηθειών φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (122). Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας με τη μορφή συνέντευξης στην αρχή και στους 6 μήνες. Οι 7 ερωτήσεις που περιλαμβάνονται στο ερωτηματολόγιο αφορούν στον αριθμό των ημερών και τον χρόνο (λεπτά ανά ημέρα) που το άτομο δαπάνησε σε υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα και περπάτημα, καθώς και τον χρόνο (ώρες ανά ημέρα) ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες (παρακολούθηση τηλεόρασης, ενασχόληση με υπολογιστή-τάμπλετ-κινητό, διάβασμα και δουλειές γραφείου) κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που προηγήθηκε της συμπλήρωσής του. Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου υπολογίστηκε για κάθε εθελοντή η συνολική καθημερινή σωματική του δραστηριότητα (σε λεπτά) ανεξαρτήτως της έντασης, καθώς και η διάρκεια των καθημερινών καθιστικών δραστηριοτήτων (σε λεπτά).

5.5.5 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και σφυγμών

Η αρτηριακή πίεση και οι σφυγμοί των εθελοντών μετρήθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς και στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε μέσω ηλεκτρονικού πιεσόμετρου, με τους εθελοντές να βρίσκονται σε καθιστή θέση, με την πλάτη τους να ακουμπά στη ράχη της καρέκλας και ο βραχίονάς τους να είναι χαλαρά ακουμπισμένος σε σταθερή επιφάνεια. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο δεξί χέρι, με την περιχειρίδα του πιεσόμετρου τοποθετημένη έτσι ώστε να εφαρμόζει καλά κατευθείαν πάνω στον βραχίονα και να βρίσκεται περίπου στο ύψος της καρδιάς.

5.5.6 Αιμοληψία

Η φλεβοκέντηση και η συλλογή των δειγμάτων αίματος των εθελοντών πραγματοποιήθηκε από έμπειρο νοσηλευτικό προσωπικό στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» σε κάθε χρονική

στιγμή της μελέτης (στην αρχή και στους 6 μήνες), έπειτα από 12ωρη νηστεία των εθελοντών. Μετά από φυγοκέντρηση, συλλέχθηκε ορός, πλάσμα και πλάσμα κιτρικών, που στη συνέχεια φυλάχθηκαν στους -80oC για τον προσδιορισμό της γλυκόζης, της ινσουλίνης, της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων(TG) με τη χρήση αυτόματων αναλυτών και στη συνέχεια με βάσει αυτές τις μετρήσεις υπολογίστηκε η LDL χοληστερόλη (εξίσωση του Friedwald ολική χοληστερόλη - HDL χοληστερόλη - (TG/5))(123) και ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA (εξίσωση του Mathews (Γλυκόζη νηστείας* Ινσουλίνη νηστείας) / 405) (124).

5.5.7 Αξιολόγηση Μεταβολικού Συνδρόμου

Για την αξιολόγηση του ΜΣ χρησιμοποιήθηκε ο κοινός ορισμός, όπως φαίνεται στον Πίνακα 9. Το 2009 ο IDF (International Diabetes Federation) και η AHA (American Heart Association) συμφώνησαν σε 5 ισοδύναμα διαγνωστικά κριτήρια. Ο κοινός ορισμός απαιτεί 3 από αυτά τα 5 κριτήρια (125). Συνεπώς, οι ασθενείς με ΜΣ παρουσιάζουν 3 από τα 5 κριτήρια, που είναι η αυξημένη περιφέρεια μέσης, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η μειωμένη HDL χοληστερόλη, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή/και τα αυξημένα τριγλυκερίδια. Η αξιολόγηση του ΜΣ και συγκεκριμένα των 5 διαγνωστικών κριτηρίων εκτιμήθηκε για κάθε εθελοντή στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης δηλαδή στην αρχή και στους 6 μήνες.

Κριτήρια διάγνωσης Μεταβολικού Συνδρόμου σύμφωνα με τον IDF και την AHA	
Παράγοντες κινδύνου	Όρια
Περιφέρεια μέσης	>102 (άνδρες), >88 (γυναίκες)
Αρτηριακή πίεση	>130/85 ή φαρμακευτική αγωγή
Τριγλυκερίδια	≥150mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή
IFG	≥100mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή
HDL-C	Άνδρες <40mg/dl Γυναίκες <50mg/dl

Πίνακας 8: Κριτήρια διάγνωσης Μεταβολικού Συνδρόμου σύμφωνα με τον IDF και την AHA.
HDL-C= λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, IFG= διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας

5.6 Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν βάσει πρωτοκόλλου (per protocol analysis) και η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό STATA.

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση και οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές των τριών ομάδων της μελέτης, κατά την αρχική αξιολόγηση, προέκυψε μέσω του κριτηρίου χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για αυτές με κανονική κατανομή και το kruskal wallis test για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Η αξιολόγηση των μεταβολών για τις συνεχείς μεταβλητές, εντός των τριών ομάδων, πραγματοποιήθηκε με paired-sample t-test (μεταξύ αρχικής αξιολόγησης και αξιολόγησης στους 6 μήνες) – ενώ η αξιολόγηση (διαφορά μεταξύ αρχικής αξιολόγησης και αξιολόγησης στους 6 μήνες), – ενώ η αξιολόγηση των διαφορών στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των τριών ομάδων στο τέλος της παρέμβασης πραγματοποιήθηκε μέσω ανάλυσης συνδιακύμανσης analysis of covariance - ANCOVA. Αντίστοιχα, για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν τα McNemar test (για τις διαφορές εντός των ομάδων), και γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων. Για όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $<0,05$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη εντάχθηκαν 180 ασθενείς μέσης ηλικίας $48,6 \pm 10$ έτη, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα ελέγχου (62) είτε στην ΟΜΔ (συνταγογράφηση CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ) ($N=59$), είτε στην ΟΜΤΖ (συνταγογράφηση CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ και άσκησης) ($N=59$). Στην αξιολόγηση εξαμήνου δεν εμφανίστηκαν 22 (35,5%) άτομα από την ομάδα ελέγχου, 17 (28,8%) άτομα από την ΟΜΔ και 14 (23,7%) άτομα από ΟΜΤΔ.

Στον **Πίνακα 6-1** παρουσιάζονται τα βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις τρεις ομάδες κατά την αρχική αξιολόγηση, όπως επίσης και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ύπνου, τα δεδομένα των συνηθειών του τρόπου ζωής και της παρουσίας ΜΣ. Παρατηρούμε πως οι τρεις ομάδες διέφεραν ως προς την ηλικία με την ΟΜΔ να έχει μεγαλύτερη μέση ηλικία από τις άλλες ομάδες, ενώ ως προς τις συνήθειες τρόπου ζωής οι τρεις ομάδες διέφεραν και ως προς τη διάρκεια καθιστικών δραστηριοτήτων με την ΟΜΤΖ να παρουσιάζει μεγαλύτερη διάρκεια (Πίνακας 6-1). Επίσης, παρατηρείται πως η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες γεγονός που επιβεβαιώνει το ανδρικό φύλο ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Αξίζει να σημειωθεί πως και στις τρεις ομάδες οι ασθενείς εμφάνιζαν μέσες τιμές ΔΜΣ μεγαλύτερες του 35 kg/m^2 φανερώνοντας την ύπαρξη παχυσαρκίας στο 79% στην ομάδα ελέγχου, στο 76,3% στην ομάδα ΜΔ και στο 83,1% στην ομάδα ΜΤΖ. Αυξημένες τιμές σημειώθηκαν, επίσης, στην περίμετρο μέσης των συμμετεχόντων, η μέση τιμή της περιμέτρου μέσης κυμάνθηκε περίπου στα 118 cm και στις τρεις ομάδες (να επισημανθεί ότι $>102 \text{ cm}$ θεωρούνται αυξημένες για τους άντρες). Επιπρόσθετα, η πλειονότητα των ασθενών έπασχε από σοβαρής βαρύτητας ΣΑΑΥ, γεγονός που αποδεικνύεται από τις υψηλές τιμές του δείκτη AHI (>30 επεισόδια/ώρα ύπνου και στις τρεις ομάδες) και με την πλειονότητα των ασθενών να κάνουν χρήση CPAP. Όσο αφορά τις συνήθειες του τρόπου ζωής, παρόμοιες τιμές μεταξύ των τριών ομάδων καταγράφηκαν για τον δείκτη MedDietScore κατά την ένταξη στη μελέτη. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι το σύνολο των ασθενών είχε ενασχόληση με οποιοδήποτε είδος φυσικής δραστηριότητας για λιγότερο από 30 λεπτά ανά ημέρα. Τέλος, σχετικά

με τις επιμέρους συνιστώσες του ΜΣ οι τρεις ομάδες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ωστόσο μία τάση για μικρότερο επιπολασμό του ΜΣ παρατηρήθηκε στην ΟΜΔ

Στον **Πίνακα 6-2** παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τις συνήθειες του τρόπου ζωής. Στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης στην ομάδα ελέγχου δεν σημειώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά σε κανένα από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά ενώ παρατηρήθηκε μία μείωση στη διάρκεια της άσκησης ($p=0,001$), καθώς και στη διάρκεια των καθιστικών δραστηριοτήτων ($p=0,001$). Αντίθετα, στην ΟΜΔ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του βάρους ($p=0,001$), του BMI ($p=0,001$), της περιφέρεια μέσης ($p=0,001$), ενώ παράλληλα αυξήθηκε το MedDietScore ($p=0,001$) και μειώθηκε η διάρκεια της άσκησης ($p=0,03$). Πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο στην ΟΜΤΖ παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλα τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τις συνήθειες του τρόπου ζωής. Η ΟΜΤΖ παρουσίασε στο τέλος της παρέμβασης αύξηση στον δείκτη MedDietScore ($p=0,001$), αύξηση στη διάρκεια της άσκησης ($p=0,001$), μείωση στις ώρες των καθημερινών καθιστικών δραστηριοτήτων ($p=0,001$) και αύξηση στα λεπτά του ύπνου ($p=0,001$).

Στο τέλος της παρέμβασης στη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων, η ΟΜΔ παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στο βάρος και στον ΔΜΣ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, καθώς και αύξηση στον δείκτη MedDiet Score ($p=0,001$). Αντίστοιχα, η ΟΜΤΖ παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στο βάρος, στο ΔΜΣ, στην περιφέρεια μέσης, καθώς και αύξηση στον δείκτη MedDiet Score, στη διάρκεια της άσκησης και στα λεπτά του ύπνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τέλος μεταξύ των ΟΜΔ και ΟΜΤΖ παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τη διάρκεια της άσκησης και του ύπνου με την ΟΜΤΖ να παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση στην διάρκεια της άσκησης ($p=0,001$) και των λεπτών του ύπνου ($p=0,001$) αλλά και μείωση των καθιστικών δραστηριοτήτων ($p=0,001$).

Στον **Πίνακα 6-3** παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν μετά την παρέμβαση (εντός των ομάδων) ως προς την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου αλλά και τις επιμέρους συνιστώσες του. Στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης μόνο στην ΟΜΤΖ

σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της περιφέρειας μέσης, της υπέρτασης και στην παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου ($p=0,002$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά εντός της ομάδας ελέγχου ή στην ΟΜΔ.

Στον **Πίνακα 6-4** παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν μετά την παρέμβαση (μεταξύ των ομάδων) ως προς την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου αλλά και τις επιμέρους συνιστώσες του.

Στο τέλος της παρέμβασης, η ΟΜΔ δεν παρουσίασε κάποια σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, η ΟΜΤΖ σημείωσε μειωμένο σχετικό κίνδυνο για μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($p=0,001$), μείωση του σχετικού κινδύνου υπέρτασης ($p=0,03$) και της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου ($p=0,001$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και μετά από διόρθωση ως προς τη χρήση της Crap (ώρες/ βδομάδα). Ο σχετικός κίνδυνος για μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης και παρουσίας ΜΣ παρέμεινε σημαντικά μειωμένος στην ομάδα αυτή μετά και από περαιτέρω διόρθωση για την απώλεια βάρους. Επίσης, η μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης σύγκριση έδειξε ότι η ΟΜΤΖ μείωσε σημαντικά περισσότερο τον σχετικό κίνδυνο για μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($p=0,01$) και μειωμένο επιπολασμό ΜΣ ($p=0,03$) μετά από διόρθωση για τη χρήση Crap και την απώλεια βάρους.

Πίνακας 6.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων κατά την αρχική αξιολόγηση¹

	ΟΕ (N=62)	ΟΜΔ(N=59)	ΟΜΤΖ (N=59)	p*
Φύλο- άνδρες, N(%)	48 (77,4)	42 (71,2)	45 (76,3)	0,7
Ηλικία¹ (έτη)	47±10,5	51,3 ±9,2	47,5 ± 10,1	0,04
Κάπνισμα- καπνιστές, N(%)	18 (29,0)	23 (39,0)	15 (25,4)	0,5
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά				
BMI, kg/m²	36 ± 6	35 ± 6	35,5 ± 5,6	0,6
Παχυσαρκία (BMI>30 kg/m²),N (%)	49 (79,0)	45 (76,3)	49 (83,1)	0,7
Περίμετρος μέσης (cm)²	118 ±13,6	118 ± 14	118 ± 14	0,9
Κλινικά χαρακτηριστικά				
AHI (επεισόδια/ώρα)	57,0 ± 30,3	60,5 ± 29,9	57,0 ± 32,5	0,8
Χρήση CPAP- χρήστες, N (%)	51 (18,0)	40 (32,0)	42 (25,0)	0,2
Συνήθειες τρόπου ζωής				
MedDietScore (0-55)	32,0 ± 4,5	32,0 ± 4,4	32,3 ± 4,5	0,8
Άσκηση (οποιοδήποτε είδος, (λεπτά/ ημέρα)	26,4 ± 44,6	33,0 ± 42,5	32,4 ± 62,0	0,3
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ ημέρα)	8,8 ± 14,5	8,3 ± 4,8	6,3 ± 3,8	0,04
Ύπνος (ώρες/ ημέρα)	6,1 ± 1,8	6,2 ± 1,5	6,1 ± 1,2	0,5
Συνιστώσες και παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου				
Αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης, N(%)	56 (92,0)	50 (85,0)	56 (97,0)	0,08
Υπερτριγλυκεριδαμία, N(%)	31 (50,0)	18 (46,0)	27 (30,5)	0,08
Μειωμένες τιμές HDL-Χοληστερόλης N (%)	35 (56,5)	30(51,0)	34 (58,0)	0,07
Υπέρταση, N(%)	43 (69,0)	45 (76,0)	43 (73,0)	0,7
Υπεργλυκαιμία, N(%)	10 (16,0)	15 (25,0)	15 (25,0)	0,4
Μεταβολικό σύνδρομο, N(%)	39 (63,0)	29 (49,0)	42 (71,0)	0,05

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (25^ο , 75^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. ² Τιμές >88 cm και >102 cm θεωρούνται αυξημένες για τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα. Οι συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν με Student's t-test, μέσω ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA) ή μέσω ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA) για τις μεταβλητές που θα παρουσιάσουν κανονική κατανομή, και μέσω Kruskal-Wallis test για τις μεταβλητές που δεν θα ακολουθούν την κανονική - οι κατηγορικές μεταβλητές με chi-square (X²) test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: p = 0,05. AHI= Apnea-Hypopnea Index, BMI = Δείκτης μάζας σώματος, AHI = Δείκτης απνοιών-υποπνοιών / ώρα ύπνου, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, HDL=High-density lipoprotein, ΟΕ=Ομάδα ελέγχου, ΟΜΔ=Ομάδα μεσογειακής διαίτας, ΟΜΤΖ=Ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής.

Πίνακας 6-2 Εντός και μεταξύ των τριών ομάδων διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ως προς τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και συνήθειες του τρόπου ζωής

	ΟΕ (N=40)			ΟΜΔ (N=42)			ΟΜΤΖ(N=45)			ΟΕ VS ΟΜΔ	ΟΕ VS ΟΜΤΖ	ΟΜΔ VS ΟΜΤΖ
	Α.Π	Τ.Π	p*	Α.Π	Τ.Π	p*	Α.Π	Τ.Π	p*	p**	p**	p**
Βάρος (kg)	116 ± 21	115±20	0,6	108 ± 25	100 ± 23	0,001	105 ± 19	94 ± 15	0,001	0,001	0,001	0,5
BMI (kg/m²)	37 ± 5,8	37 ± 5,4	0,6	35 ± 6,0	33 ± 6,0	0,001	35 ± 5,0	31 ± 4,0	0,001	0,001	0,001	0,4
Περιφέρεια μέσης (cm)	122 ± 11,3	122 ± 13,4	0,9	118 ± 19,0	113 ± 16,0	0,001	117 ± 15,0	110 ± 11,0	0,001	0,008	0,001	0,8
MedDietScore (0-55)	31,8±4,5	31 ± 5	0,4	32 ± 4	40 ± 5,2	0,001	33±4	42 ± 4	0,001	0,001	0,001	0,2
Άσκηση (λεπτά/ημέρα)	22,2 ± 35,3	13,4 ± 13,5	0,06	28,0 ± 50,6	19,9 ± 25,6	0,2	32,9 ± 38,6	51,7 ± 29,7	0,009	0,7	0,001	0,001
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	10,5 ± 17,7	9,3 ± 14,9	0,1	6,2 ± 4,2	6,2 ± 3,3	0,1	8,2 ± 4,6	5,7 ± 2,8	0,001	0,4	0,2	0,001
Ύπνος (ώρες/ημέρα)	6,1 ± 1,5	6,1 ± 0,9	0,1	6,2 ± 1,2	6,4 ± 1,0	0,1	6,2 ± 1,5	7,1 ± 0,6	0,001	0,7	0,001	0,001

Οι τιμές είναι μέσοι ± τυμπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές.

*Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά παρέμβαση υπολογίστηκαν με paired Students' T-test ή Wilcoxon signed rank test (για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν ή όχι την κανονική κατανομή, αντίστοιχα) και με McNemar's test (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

**Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων για τις συνεχείς μεταβλητές, πριν και μετά την παρέμβαση, υπολογίστηκαν με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, για τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκαν με AN-COVA)

Έπειτα από έλεγχο των επιπέδων της μεταβλητής κατά την αρχική αξιολόγηση.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: $p = 0,05$. Περίμετρος μέσης: $>88 \text{ cm}$ / $>102 \text{ cm}$ = αυξημένη περίμετρος για γυναίκες/άνδρες

BMI = Body mass index, MedDietScore=δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα, Α.Π= αρχή παρέμβασης, Τ.Π.= τέλος παρέμβαση, ΟΕ=Ομάδα ελέγχου, ΟΜΔ=Ομάδα μεσογειακής διαίτας, ΟΜΤΖ=Ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6-3: Εντός των τριών ομάδων διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση στον επιπολασμό του ΜΣ και των συνιστωσών του.

	ΟΕ (N=40)			ΟΜΔ (N=42)			ΟΜΤΖ(N=45)		
	Α.Π	Τ.Π	p*	Α.Π	Τ.Π	p*	Α.Π	Τ.Π	p*
Αυξημένη περίμετρος μέσης, N (%)	39 (97)	39 (97)	0,9	36 (86)	36 (86)	0,9	43 (96)	36 (80)	0,02
Υπερτριγλυκερι δαιμία, N (%)	20 (50)	17 (42)	0,4	14 (33)	13 (31)	0,4	19 (42)	14 (31)	0,1
Μειωμένη HDL, N (%)	21 (52)	26 (65)	0,2	19 (45)	22 (52)	0,9	21 (47)	15 (33)	0,1
Υπέρταση, N (%)	30 (75)	27 (67)	0,5	31 (74)	27 (64)	0,2	33 (73)	20 (44)	0,002
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας, N (%)	6 (15)	10 (28)	0,2	9 (21)	9 (21)	0,9	11 (24)	9 (20)	0,7
Παρουσία ΜΣ, N (%)	25 (62)	28 (70)	0,5	31 (69)	22 (52)	0,9	19 (45)	18 (40)	0,002

Οι τιμές είναι συχνότητες για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Οι διαφορές εντός των ομάδων για τις κατηγορικές μεταβλητές, πριν και μετά την παρέμβαση, υπολογίστηκαν με McNemar test εξαρτημένων δειγμάτων για δύο χρονικές στιγμές. Έπειτα από έλεγχο των επιπέδων της μεταβλητής κατά την αρχική αξιολόγηση.

HDL=High-density lipoprotein , ΜΣ= μεταβολικό σύνδρομο, Α.Π= αρχή παρέμβασης, Τ.Π.= τέλος παρέμβαση, ΟΕ=Ομάδα ελέγχου, ΟΜΔ=Ομάδα μεσογειακής δίαιτας, ΟΜΤΖ=Ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6- 4:- Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ως προς τις συνιστώσες και την παρουσία ΜΣ

	ΟΜΔ VS ΟΕ				ΟΜΤΖ VS ΟΕ				ΟΜΤΖ VS ΟΜΔ			
	Σ.Κ	95% Δ.Ε	p*	p**	Σ.Κ	95% Δ.Ε	p*	p**	Σ.Κ	95% Δ.Ε	p*	p**
Αυξημένη περίμετρος μέσης, N(%)	0,4	0,05-3	0,4	0,5	0,1	0,02-1,05	0,06	0,1	0,4	0,1-1,08	0,07	0,9
Υπερτριγλυκεριδαιμία, N(%)	0,9	0,4-1,9	0,7	0,5	0,7	0,3-1,4	0,3	0,4	0,8	0,3-1,7	0,5	0,9
Μειωμένη HDL, N(%)	0,8	0,4-1,4	0,4	0,3	0,4	0,2-0,7	0,001	0,003	0,4	0,2-0,8	0,01	0,01
Υπέρταση, N(%)	0,9	0,5-1,7	0,7	0,3	0,5	0,3-0,9	0,03	0,3	0,6	0,3-1,02	0,06	0,2
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας, N(%)	0,7	0,3-1,3	0,2	0,2	0,6	0,3-1,2	0,2	0,2	0,9	0,5-1,8	0,9	0,8
Παρουσία ΜΣ, N(%)	0,8	0,4-1,4	0,4	0,9	0,3	0,2-0,6	0,001	0,06	0,5	0,2-0,9	0,02	0,03

Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων για κατηγορικές μεταβλητές προσθέτοντας στην ανάλυση πάνω από δύο συγχυτικούς παράγοντες (απώλεια βάρους, χρήση Cpap, ηλικία, φύλο, αρχικά επίπεδα της μεταβλητής), πριν και μετά την παρέμβαση, υπολογίστηκαν με General linear models

p* μετά από διόρθωση ως προς τη χρήση της Cpap (ώρες/ βδομάδα), p**μετά από έλεγχο για την απώλεια βάρους

Σ.Κ.=σχετικός κίνδυνος, Δ.Ε.=διάστημα εμπιστοσύνης, HDL=High-density lipoprotein , ΜΣ= μεταβολικό σύνδρομο, Α.Π= αρχή παρέμβασης, Τ.Π.= τέλος παρέμβαση, ΟΕ=Ομάδα ελέγχου, ΟΜΔ=Ομάδα μεσογειακής δίαιτας, ΟΜΤΖ=Ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΣΑΑΥΥ είναι η πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και θεωρείται εκδήλωση του ΜΣ στο αναπνευστικό σύστημα υπέρβαρων ατόμων. Προκαλεί αρκετά προβλήματα στους ασθενείς, τόσο βραχυπρόθεσμα στο επίπεδο της καθημερινότητάς τους όσο και μακροπρόθεσμα στην υγεία τους και για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η εύρεση θεραπείας για τη βελτίωση της βαρύτητας και της εξέλιξης της νόσου. Τα τελευταία χρόνια από διάφορες κλινικές δοκιμές έχει φανεί ότι η βασική θεραπεία εκλογής CPAP έχει αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση των καρδιομεταβολικών δεικτών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρτηριακή πίεση των ασθενών. Δεδομένων αυτών υπάρχει ανάγκη να διερευνηθεί αν μια συνολική αλλαγή στον τρόπο ζωής θα ήταν ικανή να επιφέρει σημαντικά οφέλη στην υγεία των ασθενών με ΣΑΑΥΥ και αν θα μπορούσε να αποτελέσει μια συμπληρωματική προσέγγιση στη διαχείριση αυτών των ασθενών.

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής που μελετά την επίδραση μίας παρέμβασης στον τρόπο ζωής σύμφωνα με το πρότυπο του Μεσογειακού τρόπου ζωής σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Αναλυτικότερα, βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογήσει τις ευεργετικές επιδράσεις της παρέμβασης που υιοθετεί έναν μεσογειακό τρόπο ζωής, βασισμένο στην απώλεια βάρους, στις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών της μελέτης, στην αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, τον επαρκή ύπνο στο ΜΣ και συγκεκριμένα στις συνιστώσες του, όπως είναι η κεντρική παχυσαρκία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και η μειωμένη HDL-χοληστερόλη. Στην παρούσα έρευνα έγινε προσπάθεια για αλλαγή του τρόπου ζωής με τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις. Οι δύο ομάδες παρέμβασης, έλαβαν το ίδιο διαιτολόγιο, με συνέπεια η οποιαδήποτε διαφοροποίηση στα αποτελέσματα να οφείλεται στη τροποποίηση της τεχνικής που ακολουθήθηκε από τον διαιτολόγο προκειμένου να βοηθήσει τον εθελοντή στην εφαρμογή των απαραίτητων αλλαγών στον τρόπο ζωής. Η διαφοροποίηση στις ομάδες παρέμβασης αφορούσε ότι στην μια ομάδα δόθηκε σημασία στην απώλεια βάρους μέσω ΜΔ ενώ στην άλλη προστέθηκε επιπλέον η απώλεια βάρους μέσω ΜΔ και άσκησης καθώς και συστάσεις για επαρκή

ύπνο. Στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης και οι δύο ομάδες παρέμβασης μείωσαν το βάρος σώματος, ενώ μόνο η OMTZ παρουσίασε βελτιώσεις ως προς τις συνιστώσες του ΜΣ (μείωση του % υπέρτασης, μείωση του % ατόμων με χαμηλή HDL χοληστερόλη, καθώς και του % του ΜΣ) μετά από διόρθωση για τη χρήση συσκευής CPAP. Όταν τα αποτελέσματα αυτά έλαβαν υπόψη και την απώλεια βάρους μόνο η μείωση του % ατόμων με χαμηλή HDL χοληστερόλη παρέμεινε στατιστικά σημαντική στην ομάδα του MTZ. Τα αυξημένα επίπεδα βάρους σώματος, η καθιστική ζωή και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας είναι βασικοί παράγοντες κινδύνου του ΜΣ και επομένως οι τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής αποτελούν σημαντική παρέμβαση στην πρόληψη αλλά και στην αντιμετώπιση της ινσουλινοαντίστασης, της υπεργλυκαιμίας, της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής πίεσης. Αρκετές έρευνες έχουν υποστηρίξει ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως είναι η απώλεια του βάρους σε συνδυασμό με τροποποιήσεις στις διατροφικές επιλογές καθώς και με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση του ΜΣ (126),(127),(128). Η μέχρι τώρα βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η προσκόλληση στη ΜΔ αποτελεί ένα μέσο αντιμετώπισης του ΜΣ. Σε αντίθεση με αυτό έρχεται η παρούσα έρευνα στην οποία φάνηκε ότι η ομάδα που είχε μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ δεν είχε περαιτέρω οφέλη, πέρα από εκείνα της απώλειας βάρους. Από την άλλη πλευρά, στην ομάδα παρέμβασης που εκτός από την ΜΔ προστέθηκε η άσκηση και ο επαρκής ύπνος παρατηρήθηκαν σημαντικά οφέλη στην παρουσία του ΜΣ. Από επιδημιολογικές μελέτες έχει προκύψει ότι η μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα αποτρέπει την εξέλιξη του ΜΣ (129). Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η συνήθης φυσική δραστηριότητα που πραγματοποιείται κατά τον ελεύθερο χρόνο, αποτρέπει την αυξημένη αρτηριακή πίεση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα σταθερά αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης (130), τα υψηλά τριγλυκερίδια και τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης (131), προστατεύοντας έτσι από την ανάπτυξη στεφανιαίων καρδιαγγειακών παθήσεων (132), και ΜΣ (133, 134, 135). Εκτός από την άσκηση η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει συνδυάσει τον ελλιπή ύπνο με την εξέλιξη του ΜΣ. Πιο συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση των Imrhan και των συνεργατών (136) του ανέδειξε την ύπαρξη θετικής σχέσης ανάμεσα στον σύντομη διάρκειας ύπνο και την παρουσία ΜΣ. Αναλυτικότερα, όσον αφορά τον σύντομο ύπνο τα άτομα που κοιμούνταν λιγότερο από 5 ώρες, 5-6 ώρες και 6-7 ώρες είχαν 51%, 28% και 16%

πιθανότητα παρουσίας ΜΣ, αντίστοιχα. Στην συγκεκριμένη μελέτη, η αλλαγή στον τρόπο ζωής μέσω υιοθέτησης ενός μεσογειακού προτύπου διατροφής και άσκησης οδήγησε σε απώλεια βάρους και όταν αυτή λήφθηκε υπόψη ως συγχυτικός παράγοντας φάνηκε ότι επιπλέον η παρέμβαση κατάφερε να μειώσει το ποσοστό ατόμων με μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης, ενώ έτεινε να μειώσει και τα ποσοστά του ΜΣ στην OMTZ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών, (137, 138, 139,140,141,142,143), στις οποίες εφαρμόστηκε οργανωμένη φυσική δραστηριότητα, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της τιμής της HDL-χοληστερόλης. Η αύξηση αυτή φαίνεται ότι οφείλονταν κυρίως στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, καθώς παρατηρήθηκαν καλύτερα αποτελέσματα στις ομάδες που συνδύαζαν δίαιτα και άσκηση από αυτές στις οποίες εφαρμόστηκαν μόνο αλλαγές στη δίαιτα (138,140,142).

Οι βασικότεροι μηχανισμοί που σχετίζονται με την ευεργετική επίδραση της παρέμβασης του Μεσογειακού τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση του ΜΣ πιθανότατα συνδέονται με τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και τη μείωση των δεικτών της συστηματικής φλεγμονής (144). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι και στις δύο ομάδες παρέμβασης (ΜΔ, OMTZ) παρατηρήθηκαν αλλαγές στις συνήθειες του τρόπου ζωής συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ωστόσο κλινικά οφέλη παρατηρήθηκαν στην ομάδα που αύξησε τη δραστηριότητα και βελτίωσε τις συνήθειες ύπνου. Ειδικότερα, η αύξηση της διάρκειας της άσκησης πιθανότατα να είχε ευεργετική επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση, στη συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, που αποτελούν βασικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΑΑΥΥ και ΜΣ(144).

Η απώλεια βάρους στην παρούσα μελέτη φάνηκε να είναι η κύρια συνιστώσα που συνέβαλλε στα καρδιομεταβολικά οφέλη της OMTZ και αυτό έχει αποδειχθεί και στα πλαίσια άλλων μελετών. Πιο συγκεκριμένα μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (146),(147) έχουν αναλύσει τις επιδράσεις των αλλαγών στον τρόπο ζωής στο πλαίσιο αντιμετώπισης του ΣΑΑΥΥ, που στόχο έχουν την απώλεια βάρους καθώς συσχετίζεται η συγκεκριμένη νόσος με την παχυσαρκία. Γενικώς τα αποτελέσματα αρκετών μελετών υποστηρίζουν ότι η απώλεια βάρους

μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής βελτιώνει τη βαρύτητα της ΑΑΥ και μειώνει τα συμπτώματα της νόσου (145)(146)(147).

Η παρούσα μελέτη έχει αρκετά πλεονεκτήματα αλλά και περιορισμούς. Καταρχήν είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή γεγονός που φανερώνει τον καλό σχεδιασμό της. Επίσης τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της μελέτης έχουν οριοθετηθεί αυστηρά. Στην μελέτη αυτή δόθηκε έμφαση στον έλεγχο της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής αλλά και του μεσογειακού τρόπου ζωής μέσω αύξησης της άσκησης και βελτίωσης της ποιότητας του ύπνου ως προς τη λύση του ΜΣ, κάτι που έχει ερευνηθεί από πολύ λίγες μελέτες μέχρι σήμερα. Ως περιορισμός της μελέτης πρέπει να αναφερθούν τα σχετικά υψηλά ποσοστά εγκαταλείψαντων, ιδιαίτερα στην ομάδα ελέγχου που οδήγησε σε ένα μικρότερο δείγμα κατά την εξαμηνιαία αξιολόγηση και επηρέασε τη στατιστική ισχύ της μελέτης. Επίσης στην ΟΜΔ τα ποσοστά ΜΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερα απ' ό,τι στις άλλες δύο ομάδες κατά την έναρξη της μελέτης και αυτό μπορεί να επηρέασε την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στην ομάδα αυτή.

Συνοψίζοντας, το ΣΑΑΥΥ θεωρείται ένα πρόβλημα για την δημόσια υγεία, εξαιτίας του αυξημένου επιπολασμού του. Είναι η πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και θεωρείται εκδήλωση του ΜΣ στο αναπνευστικό σύστημα υπέρβαρων ατόμων. Θεραπεία εκλογής για τη διαχείριση του ΣΑΑΥΥ είναι η CPAP, η οποία ωστόσο έχει αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του καρδιομεταβολικών δεικτών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρτηριακή πίεση των ασθενών και δεν αποτελεί μια μόνιμη επίλυση των διαταραχών του ΣΑΑΥΥ. Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας ανάλυσης ο συνδυασμός παρέμβασης στον τρόπο ζωής (απώλεια βάρους και υιοθέτηση Μεσογειακού τρόπου ζωής) παράλληλα με τη θεραπεία PAP φαίνεται να επιφέρει σημαντικά οφέλη στο καρδιομεταβολικό προφίλ ατόμων με ΣΑΑΥΥ και μάλιστα με τρόπο ανεξάρτητο της απώλειας βάρους και πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς για την προαγωγή της υγείας τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Somers V, Dyken M, Mark A, Abboud F. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-307.
2. Clarke J, Shelton J, Hamer J, et al. The rhythm of the normal human heart. *Lancet* 1976;4:508-512.
3. Kryger, Roth, Dement (2000). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders.
4. Nowlin JB, Troyer WG, Collins WS, Silverman G, Nichols CR, McIntosh HD et al. The association of nocturnal angina pectoris with dreaming. *Ann. Intern. Med.* 1965;63:1040-1046.
5. Kronholm et al., 2008; Zisapel, 2007
6. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol* 2012 Nov;17(6):e925–9.)
7. Silva VG1, Pinheiro LA, Silveira PL, Duarte AS, Faria AC, Carvalho EG, Zancanella E, Crespo AN. Correlation between cephalometric data and severity of sleep apnea. 2014 May-Jun;80(3):191-5.
8. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 2011 Jun;86(6):549-54.
9. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JCSM.* 2009 Jun 15;5(3):263–76.
10. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005 Apr;28(4):499–521).
11. Lam, J.C., S.K. Sharma, and B. Lam, *Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history*. *Indian J Med Res*, 2010. 131: p. 165-70.
12. Fairbanks DNF, Mickelson SA, Woodson BT. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 304 p.
13. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
14. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma:What Are the Links? *J Clin Sleep Med*, 2009; 5(1):71–78.

15. Naresh M Punjabi. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc AmThorac Soc*, 2008; 5(2):136-143 15
16. Carter R, Donald E. Watenpaugh D. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity? *Pathophysiology*, 2008; 15(2):71-77
17. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000 Dec 20;284(23):3015–21
18. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May;165(9):1217–39
19. Goodfriend T, Calhoun D. Hypertension Grand Rounds: Resistant Hypertension, Obesity, Sleep Apnea, and Aldosterone, Theory and Therapy. *Hypertension*, 2004;43:518-524
20. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):893–900.
21. Gharibeh, T. and R. Mehra, Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep*, 2010. 2: p. 233-55.
22. Lin, C.M., T.M. Davidson, and S. Ancoli-Israel, Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*, 2008. 12(6): p. 481-96.
23. Zinchuk, A.V., et al., Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev*, 2016.
24. Bixler, E.O., et al., Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(3 Pt 1): p. 608-13.
25. Roca, G.Q., et al., Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation*, 2015. 132(14): p. 1329-37.
26. Zhang, D., Y. Xiao, and J. Luo, Genetics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 2014. 127(17): p. 3135-41.
27. Schwab, R.J., et al., Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(5): p. 522-30.
28. Schwab, R.J., et al., Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(4): p. 453-63.

29. Danny J. Eckert and Atul Malhotra. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. 2008 Feb 15; 5(2): 144–153
30. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. Sleep Med Rev 2003; 7: 9-33
31. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 144-153.
32. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. J Appl Physiol (1985) 2005; 99: 2440-2450.
33. Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. J Cardiopulm Rehabil Prev 2008; 28: 289-298.
34. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest 2007; 132: 325-337.
35. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. Sleep Med Rev 2003; 7: 9-33.
36. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). J Clin Invest 1992; 89: 1571-1579.
37. Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. J Appl Physiol (1985) 1998; 85: 908-920.
38. Fogel, R.B., et al., The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. J Physiol, 2005. 564(Pt 2): p. 549-62.
39. Patil, S.P., et al., Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest, 2007. 132(1): p. 325-37.
40. Phillipson EA, Sullivan CE. Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 807-809
41. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 623-633.
42. Eckert, D.J. and A. Malhotra, Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(2): p. 144-53
43. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea. Chest. 2007 Jul;132(1):325
44. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Intern Med. 1997 Aug 11;157(15):1746–52.

45. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol* 2012 Nov;17(6):e925–9
46. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep*. 2000 May 1;23(3):383–9.
47. Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2006 Jun;7(4):362–7.
48. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Caulet M. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ*. 1997 Mar 22;314(7084):860–3.
49. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2003 Oct;7(5):377–89.
50. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*. 2012 Oct;23(7):586–93.
51. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540–5.
52. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Stanford Sleepiness Scale (SSS). In: Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM, editors. *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales* (Internet). Springer New York; 2012 (cited 2014 Mar 4).p. 369–70. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-9893-4_91
53. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 1986 Dec;9(4):519–24.
54. Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest*. 1992 Apr;101(4):898–902.
55. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jun;86(6):549–55.
56. Hack M, Davies R, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2000 Mar;55(3):224–31.
57. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep

- apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2100–5.
58. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):204–10
 59. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862–5.
 60. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1751–8.
 61. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: A systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2014.
 62. Hecht L, Mohler R, Meyer G. Effects of CPAP-respiration on markers of glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ger Med Sci* 2011; 9: Doc20.
 63. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15005.
 64. Chen L, Pei JH, Chen HM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014; 10: 637-642.
 65. Young LR, Taxin ZH, Norman RG, Walsleben JA, Rapoport DM, Ayappa I. Response to CPAP withdrawal in patients with mild versus severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2013; 36: 405-412.
 66. Korcarz CE, Benca R, Barnet JH, Stein JH. Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Young and Middle-Aged Adults: Effects of Positive Airway Pressure and Compliance on Arterial Stiffness, Endothelial Function, and Cardiac Hemodynamics. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.

67. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax* 2015; 70: 258-264.
68. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr;28(4):499–521
69. Chirinos, J.A., et al., CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2014. 370(24): p. 2265-75.
70. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep Med Rev*. 2008 Feb;12(1):33–47.
71. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003002
72. Verse T, Hormann K. The Surgical Treatment of Sleep-Related Upper Airway Obstruction. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Apr;108(13):216–21.
73. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2010 Oct 1;33(10):1396–407.
74. Kezirian EJ, Powell NB, Riley RW, Hester JE. Incidence of complications in radiofrequency treatment of the upper airway. *The Laryngoscope*. 2005 Jul;115(7):1298–304
75. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006 Apr;24(4):621–6.
76. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539–53.
77. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1546–51
78. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. (Internet). (Accessed 2014 Jan 6). Available from: http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Backgrounder_1.pdf
79. Rett K. The relation between insulin resistance and cardiovascular complications of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 1999 May;1 Suppl 1:S8–16.
80. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2004.

81. Williams G, Pickup J. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell; 2001
82. Potenza, M.V. and J.I. Mechanick, The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract*, 2009. 24(5): p. 560-77.
83. Lim S, Shin H, Song JH, Kwak SH, Kang SM, Won Yoon J, et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1323–8.
84. Kim HM, Park J, Kim H-S, Kim DH. Prevalence of the metabolic syndrome in Korean adolescents aged 12-19 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 1998 and 2001. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jan;75(1):111–4.
85. You M-A, Son Y-J. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Korean adolescents: analysis from the Korean national survey. *Asia Pac J Public Health*. 2012 May;24(3):464–71
86. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*. 2004 Jan; 147(1): 106-112
87. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, et al. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004
88. Isomaa B, Almgren P, Tuomi TB, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):683–9.
89. Hwang Y-C, Jee J-H, Oh EY, Choi Y-H, Lee M-S, Kim K-W, et al. Metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in Koreans. *Int J Cardiol*. 2009 May 29;134(3):313–21.
90. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3066–72.
91. Wilson PWF. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Sep;33(3):467–81, v.
92. Uçok K, Aycicek A, Sezer M, Fidan F, Akgun L, Akkaya M, et al. Resting Metabolic Rate and Anthropometric Measurements in Male Sleep Apnea Patients. *Intern Med*. 2011;50(8):833–8.

93. De Jonge L, Zhao X, Mattingly MS, Zuber SM, Piaggi P, Csako G, et al. Poor Sleep Quality and Sleep Apnea Are Associated with Higher Resting
94. Energy Expenditure in Obese Individuals with Short Sleep Duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2881–9.
95. Lin C-C, Chang K-C, Lee K-S. Effects of treatment by laser-assisted uvuloplasty on sleep energy expenditure in obstructive sleep apnea patients. *Metabolism.* 2002 May;51(5):622–7.
96. Diamanti C, Manali E, Ginieri-Coccossis M, Vougas K, Cholidou K, Markozannes E, et al. Depression, physical activity, energy consumption, and quality of life in OSA patients before and after CPAP treatment. *Sleep Breath.* 2013 Dec;17(4):1159–68.
97. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner J, Sjöström L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 Jun;19(6):410–8.
98. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Dec 15;164(12):2147–65.
99. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):670–6.
100. Vgontzas, A.N., et al., CrossTalk proposal: Metabolic syndrome causes sleep apnoea. *J Physiol*, 2016. 594(17): p. 4687-90.
101. Klein S, Burke LE, Bray GA et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American College of Cardiology Foundation. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004; 110:2952-2967
102. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112:2735-2752
103. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position

paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 2000; 101: 828-833

104. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572
105. Aceijas Carmen, Waldhäusl Sabrina, Lambert Nicky, Cassar Simon, Bello-Corassa Rafael, "Determinants of health-related lifestyles among university students" *Perspect Public Health* 2016, 137 issue: 4, page(s): 227-236.
106. Trichopoulou Antonia, Corella Dolores, Martí'nez-Gonza'lez A Miguel, Soriguer Federico and Ordo'as M. Jose "The Mediterranean Diet and Cardiovascular Epidemiology" *Nutrition Reviews* Vol. 64, 2006, (II) S13-S19
107. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. "Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group" *Eur J Epidemiol*. July 1999; 15(6):507-1
108. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A, "Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score" *Public Health Nutr*. December 2014, 17(12):2769-82.
109. Trichopoulou, A., C. Bamia, and D. Trichopoulos, *Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study*. *BMJ*, 2009. **338**: p. b2337.
110. Esposito, K., et al., *Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review*. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013. **14**(3): p. 255-63.
111. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health*. *Biofactors*, 2013. **39**(4): p. 335-42.
112. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. *Public Health Nutr*, 2011. **14**(12A): p. 2274-84
113. Dernini, S. and E.M. Berry, *Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern*. *Front Nutr*, 2015. **2**: p. 15.
114. Esposito, K., et al., *Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review*. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013. **14**(3): p. 255-63.

115. Ostman, C., et al., *The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Cardiovasc Diabetol, 2017. **16**(1): p. 110.
116. Dalleck, L.C., et al., *Primary prevention of metabolic syndrome in the community using an evidence-based exercise program*. Prev Med, 2013. **57**(4): p. 392-5
117. Leproult, R., et al., *Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction*. Sleep, 2015. **38**(5): p. 707-15.
118. J., J., *Interlinks between sleep and metabolism*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013. **1**(1): p. 16-7
119. Iftikhar, I.H., et al., *Sleep Duration and Metabolic Syndrome. An Updated Dose-Risk Metaanalysis*. Ann Am Thorac Soc, 2015. **12**(9): p. 1364-72.
120. Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, Katsagoni C, Bonou M, Vallianou N, et al. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semiquantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22: 659-667
121. Panagiotakos, D.B., et al., Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med, 2007. **44**(4): p. 335-40.
122. Papathanasiou G., et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. Hellenic J Cardiol 2009; 50: 283-294.
123. Fukuyama, N., et al., Validation of the Friedewald Equation for Evaluation of Plasma LDL-Cholesterol. J Clin Biochem Nutr, 2008. **43**(1): p. 1-5.
124. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1487-1495
125. Alberti, K.G., et al., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
126. Lien, L.F., et al., Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. Hypertension, 2007. **50**(4): p. 609-16.

127. Esposito, K., et al., Lifestyle approach for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep*, 2008. 10(6): p. 523-8.
128. Case, C.C., et al., Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*, 2002. 4(6): p. 407-14.
129. Warburton DE. Nicol CW. Bredin SS: Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174:801-9
130. Misra KB, Endemann SW, Aver M: Leisure time physical activity and metabolic syndrome in Asian Indian immigrants residing in northern California. *Etlin Diseases* 2005;15:627-34
131. Thompson PD. Buchner D. Piña IL. Balady GJ, Williams MA. Marcus BH. Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B. Fletcher GF. Gordon NF. Pate RR. Rodríguez BL. Yancey AK. Wenger NK American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity: 'Exercise and physical activity' in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107:3109-16
132. Hu G. Qiao Q. Tuomilehto J. Balkau B. Borch-Johnsen K. Pyörälä K: DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004 May 24; 164(10): 1066-1076
133. Camethon MR. Loria CM. Hill JO. Sidney S. Savage PJ. Liu K. Coronary Artery Risk Development in Young Adults study: Risk Factors for the Metabolic Syndrome. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. 1985—2001. *Diabetes Care*. 2004;27:2707-15
134. Réunier KL, McCarthy N. Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E: Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int J Epidemiol*. 2003;32:600-6
135. Darwin Deen. Metabolic Syndrome: Time for Action. *Am Fam Physician*. 2004;69(12):2875-2882

136. Iftikhar, I.H., et al., Sleep Duration and Metabolic Syndrome. An Updated Dose-Risk Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12(9): p. 1364-72
137. Lindahl B, Nilsson TK, Asplund K, Hallmans G. Intense Nonpharmacological Intervention in Subjects With Multiple Cardiovascular Risk Factors: Decreased Fasting Insulin Levels But Only a Minor Effect on Plasma Plasminogen Activator Inhibitor Activity. *Metabolism*. 1998; 47: 384-390
138. Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W. Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2004; 97: 115-122
139. Kukkonen-Harjula KT, Borg PT, Nenonen AM, Fogelholm MG. Effects of a weight maintenance program with or without exercise on the metabolic syndrome: A randomized trial in obese men. *Preventive Medicine*. 2005; 41: 784-790
140. Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2007; 17: 687-695
141. Gayda M, Brun C, Juneau M et al. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008; 18: 142-151
142. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K et al. Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome Improvement in Response to Weight Reduction. *OBESITY*. 2007; 15: 2478-2484
143. Oh JA, Kim HS, Yoon KH, Choi ES. A telephone-delivered intervention to improve glycemic control in type 2 diabetic patients. *Yonsei Med J*. 2003; 44 (1): 1-8
144. Dernini, S., et al., Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr*, 2017. 20(7): p. 1322-1330.
145. Koloveryou, E., et al., Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016. 32(1): p. 73-81.

146. Thomasouli, M.A., et al., The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath*, 2013. 17(3): p. 925-35.
147. Mitchell, L.J., et al., Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*, 2014. 15(10): p. 1173-83.