



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

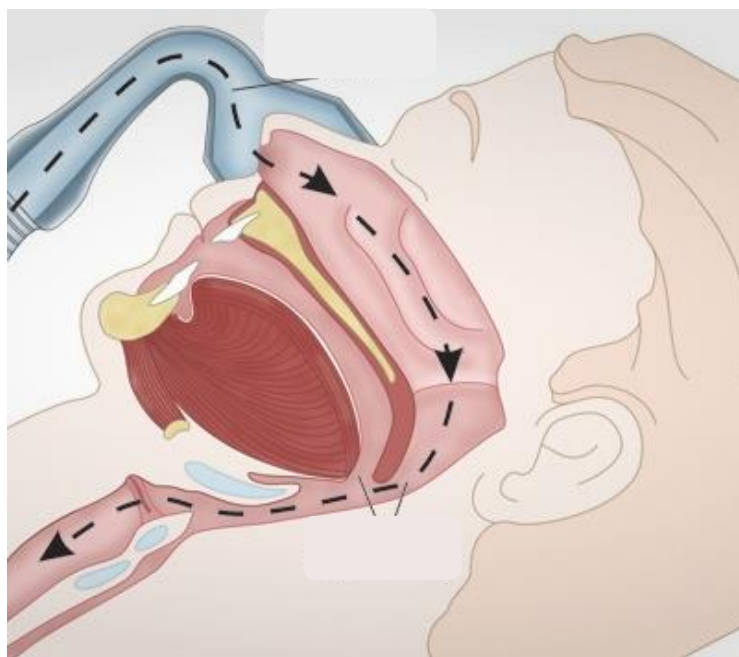
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η επίδραση μιας παρέμβασης τροποποίησης των συνηθειών του τρόπου ζωής στην παρουσία μεταβολικού συνδρόμου ασθενών με αποφρακτική άπνοια ύπνου: ετήσιος επανέλεγχος κλινικής δοκιμής

Μεταπτυχιακή εργασία

Κωνσταντίνα Βαμβάκη



Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

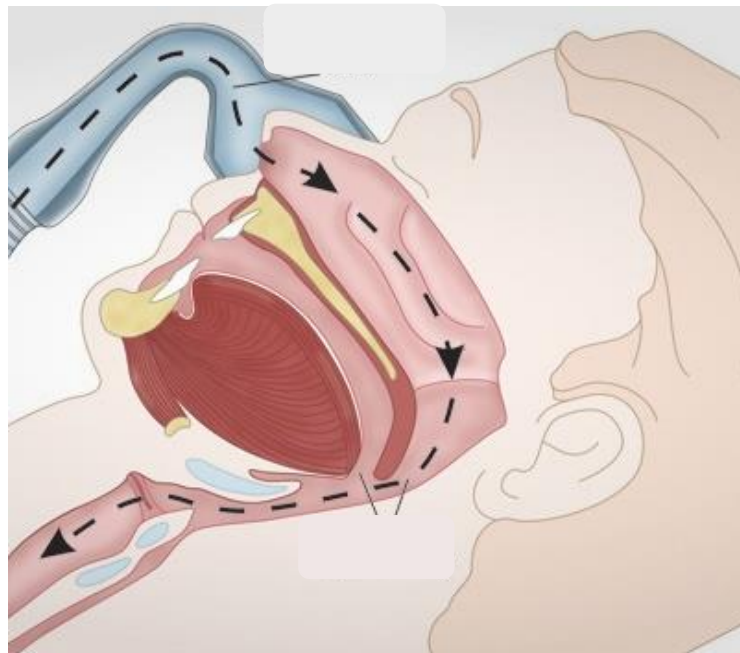
POSTGRADUATE PROGRAMME APPLIED NUTRITION AND DIETETICS

COURSE CLINICAL NUTRITION

The effect of lifestyle intervention on the presence of metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea: one-year follow-up of a clinical trial

Master Thesis

Konstantina Vamvakari



Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κοντογιάννη Μερóπη (Επιβλέπουσα)

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Γιαννακούρης Νικόλαος,

**Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Αναστασίου Κωνσταντίνος,

**Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Κωνσταντίνα Βαμβακάρη

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.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κα Μερóπη Κοντογιάννη για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου διατριβής.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γεωργούλη Μιχάλη, Διδάκτωρ του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, για τη συμβολή και την καθοδήγησή του για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, την όμορφη συνεργασία και την πάντοτε άμεση διαθεσιμότητα του για την επίλυση οποιασδήποτε απορίας και δυσκολίας προέκυψε.

Οφείλω επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στις προπτυχιακές φοιτήτριες: Ιγνατία Αναγνωστή, Μουράτη Ειρήνη και τις μεταπτυχιακές φοιτήτριες: Καλογερά Αντωνία, Καραπέτσα Ζωή για τη συμβολή τους στη διεξαγωγή της μελέτης όλα τα προηγούμενα έτη.

Τέλος, θέλω ιδιαίτερα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τους φίλους μου και τους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου και με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής αλλά και των μεταπτυχιακών μου σπουδών, σε όλη αυτή τη δύσκολη συνθήκη της πανδημίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά	- 7 -
Περίληψη στα Αγγλικά.....	- 9 -
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	- 11 -
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	- 12 -
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	- 13 -
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	- 14 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου	- 16 -
1.1 Περιγραφή	- 16 -
1.2 Διάγνωση ΑΑΥ.....	- 16 -
1.3 Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου	- 18 -
1.4 Παθοφυσιολογία και κλινική εικόνα.....	- 21 -
1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση	- 23 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η σχέση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με το μεταβολικό σύνδρομο	- 26 -
2.1 Ορισμός και παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου	- 26 -
2.2 Επιδημιολογία του μεταβολικού συνδρόμου	- 28 -
2.3 Το μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου αλλά και συνέπεια της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.....	- 30 -
2.4 Παρεμβάσεις αλλαγών στον τρόπο ζωής για τη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών του.....	- 32 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ο ρόλος της Μεσογειακής διαίτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής στη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου.....	- 35 -
3.1 Περιγραφή της Μεσογειακής διαίτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής.....	- 35 -
3.2 Ο ρόλος της Μεσογειακής διαίτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου	- 37 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Σκοπός.....	- 40 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Μεθοδολογία	- 41 -
5.1 Σχεδιασμός της μελέτης	- 41 -
5.2 Πληθυσμός της μελέτης	- 41 -
5.3 Τυχαιοποίηση συμμετεχόντων.....	- 42 -
5.4 Δομή παρέμβασης.....	- 42 -
5.5 Αξιολόγηση συμμετεχόντων.....	- 43 -
5.5.1 Ανθρωπομετρία.....	- 44 -
5.5.2 Διαιτητικές συνήθειες.....	- 44 -
5.5.3 Σωματική δραστηριότητα	- 45 -
5.5.4 Αρτηριακή πίεση	- 46 -
5.5.5 Αιμοληψία και εργαστηριακές αναλύσεις	- 46 -
5.5.6 Παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου.....	- 46 -
5.6 Στατιστική ανάλυση	- 47 -

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Αποτελέσματα.....	- 48 -
6.1 Στρατολόγηση συμμετεχόντων.....	- 48 -
6.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων	- 48 -
6.3 Προσκόλληση των συμμετεχόντων στους στόχους της παρέμβασης	- 52 -
6.4 Αλλαγές στην παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του εντός ομάδων	- 52 -
6.5 Διαφορές στην παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του μεταξύ ομάδων.....	- 54 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Συζήτηση	- 56 -
Βιβλιογραφικές Αναφορές	- 61 -

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) αποτελεί την πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και θεωρείται εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) στο αναπνευστικό σύστημα υπέρβαρων ατόμων. Παροχή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP) αποτελεί θεραπεία εκλογής, ωστόσο, η συμμόρφωση δεν είναι εύκολα επιτεύξιμη και έτσι δεν αποφέρει τα προσδοκόμενα αποτελέσματα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογήσει την μακροπρόθεσμη επίδραση μιας εξαμήνης παρέμβασης, βασισμένη στην απώλεια βάρους μέσω αύξησης της προσκόλλησης σε ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (ΜΔ) ή σε έναν Μεσογειακό τρόπο ζωής (ΜΤΖ), στην παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του σε ασθενείς με ΑΑΥ.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή και ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, η οποία αφορούσε μία εξαμήνη παρέμβαση και παρακολούθηση των εθελοντών για 6 επιπλέον μήνες. Συμμετείχαν 180 υπέρβαροι ασθενείς με ΑΑΥ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην ΟΣΦ (62 άτομα) (λήψη CPAP), στην ΟΜΔ (59 άτομα) (λήψη CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ) και στην ΟΜΤΖ (59 άτομα) (λήψη CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ και άσκησης). Στο σύνολο του δείγματος, πραγματοποιήθηκε πολυυπνογραφία (αρχή και 6 μήνες), ενώ στην αρχή, στους 6 και 12 μήνες, έγινε μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, αξιολόγηση των συνηθειών του τρόπου ζωής, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και βιοχημικών δεικτών, και εκτιμήθηκε η παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του.

Αποτελέσματα: Κατά την ένταξη στη μελέτη, οι τρεις ομάδες δε διέφεραν στα βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και στις συνήθειες του τρόπου ζωής. Στον 12μηνο έλεγχο, η ΟΣΦ παρουσίασε αύξηση του αρχικού βάρους, ενώ οι ΟΜΔ και ΟΜΤΖ παρουσίασαν απώλεια βάρους ($p<0,001$, ΟΜΔ και ΟΜΤΖ έναντι της ΟΣΦ). Όσον αφορά τις συνήθειες του τρόπου ζωής, συγκριτικά με την ΟΣΦ, τόσο η ΟΜΔ όσο και η ΟΜΤΖ εμφάνισαν υψηλότερες τιμές MedDietScore (και τα δύο $p<0,001$), ενώ η ΟΜΤΖ παρουσίασε υψηλότερο ημερήσιο χρόνο σωματικής δραστηριότητας συγκριτικά με την ΟΣΦ και την ΟΜΔ ($p<0,001$, $p=0,028$, αντίστοιχα) και υψηλότερη μέση διάρκεια νυχτερινού ύπνου συγκριτικά με την ΟΣΦ ($p=0,001$). Για το ΜΣ και τις συνιστώσες του, στην ετήσια επαναξιολόγηση συγκριτικά με την ΟΣΦ, οι ΟΜΔ και ΟΜΤΖ παρουσίασαν χαμηλότερο κίνδυνο αυξημένων TG ($p<0,001$, $p=0,002$ αντίστοιχα), μειωμένης HDLC ($p=0,001$, $p=0,002$ αντίστοιχα) και επιπολασμού του ΜΣ ($p=0,049$, $p<0,001$ αντίστοιχα) έπειτα από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, αρχικό επιπολασμό, ημερήσια χρήση CPAP. Η ΟΜΤΖ παρουσίασε επίσης χαμηλότερο κίνδυνο υπέρτασης και υπεργλυκαιμίας ($p=0,005$, $p=0,002$

αντίστοιχα) συγκριτικά με την ΟΣΦ, και χαμηλότερο κίνδυνο υπέρτασης, υπεργλυκαιμίας και ΜΣ ($p=0,027$, $p=0,013$, $p=0,027$ αντίστοιχα) συγκριτικά με την ΟΜΔ. Έπειτα από επιπρόσθετο έλεγχο για την % μεταβολή του σωματικού βάρους στους 12 μήνες, συγκριτικά με την ΟΣΦ, η ΟΜΔ εξακολουθούσε να παρουσιάζει χαμηλότερο κίνδυνο για υπετριγλυκαιριδαιμία ($p=0,005$), μειωμένη HDLC ($p=0,001$), ενώ η ΟΜΤΖ εξακολουθούσε να παρουσιάζει χαμηλότερο κίνδυνο για αυξημένα TG, μειωμένη HDLC, υπεργλυκαιμία και ΜΣ (όλα τα $p<0,050$). Η σύγκριση των ομάδων εντατικής παρέμβασης ανέδειξε, χαμηλότερο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας και ΜΣ στην ΟΜΤΖ συγκριτικά με την ΟΜΔ ($p=0,024$, $p=0,037$ αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως τα αποτελέσματα της 6μηνης παρέμβασης απώλειας βάρους, με ενίσχυση της προσκόλλησης στο ΜΤΖ σε ασθενείς με ΑΑΥ, στην πλειονότητά τους διατηρήθηκαν 6μήνες μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης, υποδηλώνοντας σημαντικά μακροχρόνια οφέλη στην υγεία ασθενών με ΑΑΥ και ΜΣ.

Λέξεις κλειδιά: Αποφρακτική άπνοια ύπνου, μεταβολικό σύνδρομο, μεσογειακή διαίτα, μεσογειακός τρόπος ζωής, άσκηση

Περίληψη στα Αγγλικά

Introduction: The obstructive Sleep Apnea (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.

Aim: The aim of the present study was to evaluate the long-term effect of a 6-month intervention, based on weight loss by increasing adherence to a Mediterranean diet (MD) or 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 (62 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). Participants underwent polysomnography (at baseline and at the end of the 6-month). At baseline, at the 6-month intervention and at the end of 12-month, participants underwent evaluation of anthropometric, dietary and lifestyle habits, blood pressure and biochemical indexes. In addition, the presence of the MS and its components were evaluated.

Results: At baseline, the three groups did not differ regarding basic anthropometric characteristics and dietary habits. At the 12-month, the control group showed a weight gain of the initial weight, while in MD and ML groups there was a weight loss ($p < 0.001$ for MD and ML versus the control group). Regarding lifestyle habits the MD and the ML group compared to the control group showed higher MedDietScore (both $p < 0.001$), while the ML group also showed a higher daily time of physical activity compared to the control group and MD ($p < 0.001$, $p = 0.028$, respectively) and a higher mean duration of night sleep compared to the control group ($p = 0.001$). Regarding the presence of MS and its components at the 12-month evaluation, the MD and the ML group compared to the control group showed a lower risk of increased TG ($p < 0.001$, $p = 0.002$ respectively), reduced HDLC ($p = 0.001$, $p = 0.002$ respectively) and MS ($p = 0.049$, $p < 0.001$ respectively) after adjustment for age, sex, initial prevalence and daily CPAP use. ML group also showed a lower risk of hypertension and hyperglycemia ($p = 0.005$, $p = 0.002$, respectively). In the ML compared to MD group a lower risk of hypertension, hyperglycemia and MS was observed ($p = 0.027$, $p = 0.013$, $p = 0.027$ respectively). After additional adjustment for the % change in body weight at 12 months, compared to control group, MD still had a lower risk of hypertriglyceridemia ($p = 0.005$) and reduced HDLC ($p = 0.001$), while ML showed lower risk for elevated TG, decreased

HDLC, hyperglycemia and MS (all $p < 0.050$). The comparison of the intervention groups showed a lower risk of hyperglycemia and MS in ML compared to MD group ($p = 0.024$, $p = 0.037$ respectively).

Conclusion: According to the present study, a 6-month weight loss intervention, based on increasing adherence to a Mediterranean lifestyle in OSA patients, showed sustained benefits regarding the prevalence of MS and its components 6 months after the completion of the intervention.

Keywords: Obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, Mediterranean diet, Mediterranean lifestyle, exercise

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Τροποποιημένη ταξινόμηση Mallampati	17
Εικόνα 2: Θεραπεία με τη συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP).....	23
Εικόνα 3: (Α) Πλευρική, (Β) οπίσθια και (Γ) υπερώια όψη της στοματικής συσκευής προώθησης της κάτω γνάθου KlearwayTM.....	25

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Τα πιο κοινά συμπτώματα που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια ύπνου.....	22
Πίνακας 2: Διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου	27
Πίνακας 3: Βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού δείγματος και των τριών ομάδων της μελέτης, κατά την ένταξη στη μελέτη	51
Πίνακας 4: Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ως προς την παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του κατά τον 12μηνο επανέλεγχο, σύμφωνα με την ανάλυση ITT.....	54

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Σχηματικό διάγραμμα του ρόλου των φλεγμονωδών και οξειδωτικών μεσολαβητών στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης στο ΜΣ.....	28
Σχήμα 2: Ηλικιακός επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά Φύλο και Φυλή/Εθνότητα (2011-2016).....	29
Σχήμα 3: Το ΜΣ ως παράγοντας κινδύνου της ΑΑΥ.....	31
Σχήμα 4: Αμφίδρομη σχέση μεταξύ του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και του μεταβολικού συνδρόμου.....	32
Σχήμα 5: Πυραμίδα Μεσογειακής διαίτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα. Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες.	36
Σχήμα 6: Διάγραμμα ροής της μελέτης.....	50
Σχήμα 7: Αλλαγές στην παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του εντός των ομάδων καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, σύμφωνα με την ITT ανάλυση.....	53

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

AASM	American Academy of Sleep Medicine / Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου
AHA	American Heart Association / Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας
AHI	Apnea Hypopnea Index / Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure / Συνεχής Θετική Πίεση στους Αεραγωγούς
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension / Διατροφικές Προσεγγίσεις για να Σταματήσει η Υπέρταση
FFQ	Food Frequency Questionnaire / Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων
HbA1C	Hemoglobin A1c / Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL	High Density Lipoprotein / Λιποπρωτεΐνες Υψηλής Πυκνότητας
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor 1 / Υποξία Του Επαγόμενου Παράγοντα 1
HOMA	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance / Δείκτης Αντίστασης Στην Ινσουλίνη
IDF	International Diabetes Federation / Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη
IGF-1	Insulin Like Growth Factor-1/ Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας-1
IL	Interleukin / Ιντερλευκίνη
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire/Διεθνές Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας
LDL	Low Density Lipoprotein / Λιποπρωτεΐνες Χαμηλής Πυκνότητας
MedDietScore	Mediterranean Diet Score / Δείκτης Προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή
MET-min	Minutes of metabolic equivalents of tasks / Λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey III
OSA	Obstructive Sleep Apnea / Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου
TG	Triglyceride / Τριγλυκερίδια
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-A / Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-A
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein / Λιποπρωτεΐνες Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας
WHO	World Health Organization / Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

WHR	Waist–Hip Ratio / Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων
ΟΜΔ	Ομάδα Μεσογειακής διαίτας
ΑΑΥ	Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΜΔ	Μεσογειακή Δίαιτα
ΜΣ	Μεταβολικό Σύνδρομο
ΜΤΖ	Μεσογειακός Τρόπος Ζωής
ΟΜΤΖ	Ομάδα Μεσογειακού τρόπου ζωής
ΟΣΦ	Ομάδα συνήθους φροντίδας
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ΥΥΕ	Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου

1.1 Περιγραφή

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) (obstructive sleep apnea, OSA) είναι μια κοινή, χρόνια παθολογική κατάσταση που διαταράσσει την αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών (κυρίως της στοματοφαρυγγικής οδού) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Όταν οι μύες στο πίσω μέρος του τραχήλου χαλαρώνουν, εμποδίζουν την ομαλή ροή του αέρα στους αεραγωγούς. Αυτοί οι μύες βοηθούν στην υποστήριξη των στοματικών και φαρυγγικών δομών όπως η γλώσσα, η μαλακή υπερώα και οι αμυγδαλές (1). Η απόφραξη των αεραγωγών έχει ως αποτέλεσμα την επακόλουθη διακοπή (άπνοια) ή μείωση (υπόπνοια) της ροής του αέρα. Οι διαταραχές στην αναπνοή οδηγούν σε διαλείπουσες διαταραχές των αερίων του αίματος, μείωση του κορεσμού οξυγόνου του αίματος (υποξαιμία) και κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα (υπερκαπνία) (2).

Το πιο συχνά παρατηρούμενο σημείο της ΑΑΥ είναι το ροχαλητό. Το συχνό και έντονο ροχαλητό είναι τυπικό χαρακτηριστικό της νόσου και στις περισσότερες περιπτώσεις η κορύφωση ενός αναπνευστικού συμβάντος σχετίζεται με μια σύντομη αφύπνιση, η οποία οδηγεί στην αποκατάσταση της διαπερατότητας των ανώτερων αεραγωγών (2). Μερικά άλλα συμπτώματα της νόσου είναι η αϋπνία, τα προβλήματα με τον ύπνο ή/και ανήσυχο ύπνο, η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας που οδηγεί σε δυσκολία συγκέντρωσης κ.α. (3). Αποτέλεσμα της νόσου αποτελεί η κακή ποιότητα ζωής, η αύξηση των τροχαίων ατυχημάτων και η υποβάθμιση των γνωσιακών λειτουργιών των πασχόντων.

Η ΑΑΥ επηρεάζει ανθρώπους όλων των ηλικιών αλλά κυρίως μεσήλικες ή/και μεγαλύτερες ηλικίες (4). Αξιοσημείωτη είναι η συσχέτιση της ΑΑΥ με τα καρδιομεταβολικά νοσήματα, όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αλλά και με διαταραχές της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη (5, 6).

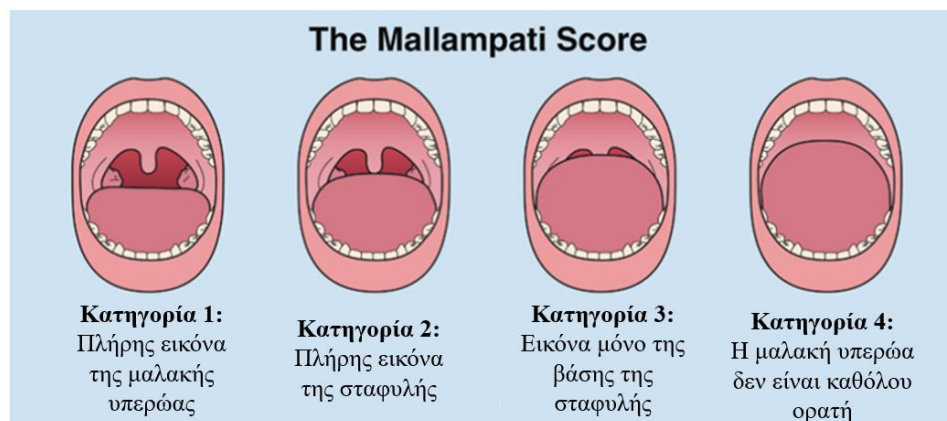
1.2 Διάγνωση ΑΑΥ

Η διάγνωση της νόσου προϋποθέτει την λήψη ιατρικού ιστορικού του ασθενούς, την φυσική εξέταση, καθώς και την εφαρμογή της μεθόδου αναφοράς, της πολυπνοιογραφίας (7).

Ξεκινώντας με την λήψη του **ιατρικού ιστορικού**, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα οικογενειακού ιστορικού με ΑΑΥ καθώς και ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, τυχόν παθήσεων και επεμβάσεων (αμυγδαλεκτομή/αδενοειδεκτομή στην παιδική ηλικία, λήψη αλκοόλ, χρήση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, παχυσαρκία κ.α.) (1). Το πιο συχνό σύμπτωμα που πρέπει να αναφερθεί είναι το ροχαλητό. Οι αλλαγές βάρους, και κυρίως η πρόσληψη βάρους, πιθανώς

συνδέεται με αύξηση έντασης του ροχαλητού. Άλλες πιθανές ερωτήσεις αφορούν διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο, πονοκέφαλο, κόπωση, κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία (8). Επιπρόσθετα, είναι χρήσιμο να γνωρίζει ο ιατρός το επάγγελμά του ασθενούς καθώς υπάρχει πιθανότητα η νόσος να το επηρεάσει (π.χ. χειριστές μηχανημάτων, επαγγελματίες οδηγοί) (1). Τέλος, κρίνεται σκόπιμο να συμπεριληφθεί μια συνέντευξη από τον παρακοιμώμενο του ασθενούς, που πιθανώς μας δώσει χρήσιμες πληροφορίες (9).

Συνεχίζοντας με την **φυσική εξέταση** του ασθενούς, πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού και νευρολογικού συστήματος (10). Ξεκινώντας με την αξιολόγηση παρουσίας παχυσαρκίας μέσω του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Επίσης, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε πιθανά σημεία στένωσης των ανώτερων αεραγωγών όπως, μεγεθυμένη περιφέρεια λαιμού (≥ 43 cm στους άνδρες και ≥ 41 cm στις γυναίκες), μακρογλωσσία, υπερτροφία αμυγδαλών, οπισθογναθία, τοξωτή υπερώα, σημάδια ρινικής απόφραξης. Τέλος, το τροποποιημένο σκορ Mallampati (**Εικόνα 1**) χρησιμοποιείται στην πρόβλεψη του δύσκολου αεραγωγού, σε επισκόπηση του στοματοφάρυγγα. Σκορ 3 ή 4 σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για ΑΑΥ (10).



Εικόνα 1: Τροποποιημένη ταξινόμηση Mallampati. **κατηγορία 1:** όλη η σταφυλή και το οπίσθιο φάρυγγικό τοίχωμα είναι ορατά, **κατηγορία 2:** τμήμα της σταφυλής και το οπίσθιο φάρυγγικό τοίχωμα είναι ορατά, **κατηγορία 3:** η σταφυλή και το οπίσθιο φάρυγγικό τοίχωμα δεν είναι ορατά, ορατή είναι μόνο η μαλακή υπερώα, **κατηγορία 4:** μόνο η σκληρή υπερώα είναι ορατή (11).

Τέλος, η **πολυπνογραφία ή πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου**, στο εργαστήριο απαιτεί ιδανικά διανυκτέρευση του ασθενούς σε κέντρο ύπνου. Εκεί, ενώ ο ασθενής κοιμάται καταγράφονται διάφορες φυσιολογικές μεταβλητές του ύπνου, όπως η ροή του αέρα από τη μύτη και το στόμα, οι προσπάθειες των αναπνευστικών και κοιλιακών μυών, η οξυγόνωση, ο καρδιακός ρυθμός, οι κινήσεις καθώς και τα στάδια ύπνου. Σήμερα, υπάρχουν και φορητά μηχανήματα

καταγραφής του ύπνου για να πραγματοποιούνται μετρήσεις κατ' οίκον, και χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν έχουν την δυνατότητα μετακίνησης (12).

Μια από τις παραμέτρους που προκύπτει από την πολυπνοιογραφία είναι ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (Apnea/hypopnea index-AHI), ο οποίος χρησιμοποιείται για τη διάγνωση, αλλά και την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου.

Ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (AHI), ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας (διακοπή της ροής του αέρα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα) και υπόπνοιας (μείωση της ροής του αέρα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα που συνοδεύεται από αποκορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης 3% ή 4% ή από αφύπνιση) ανά ώρα ύπνου. Σύμφωνα με την AASM (Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου) με την χρήση του AHI ταξινομείται η βαρύτητα της νόσου ως εξής: ως ήπια (5-15 επεισόδια/ώρα), μέτρια (>15-30 επεισόδια/ώρα) ή σοβαρή (>30 επεισόδια/ώρα). Η AAY θεωρείται παρούσα με δείκτη απνοιών-υποπνοιών ≥ 5 (10, 13).

Η τελική διάγνωση του συνδρόμου AAY γίνεται με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

1. ≥ 5 αναπνευστικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου, κυρίως αποφρακτικής φύσεως και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα:
 - Υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, μη επαρκή ύπνο, κόπωση ή χρόνια αϋπνία
 - Ξύπνημα με κράτημα της αναπνοής, λαχάνιασμα ή αίσθημα πνιγμού
 - Δυνατό ροχαλητό, διακοπή της αναπνοής ή και τα δύο
 - Υπέρταση, διαταραχή της διάθεσης, γνωστική δυσλειτουργία, ισχαιμική καρδιακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή ή διαβήτης τύπου 2
2. ≥ 15 αναπνευστικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου, κυρίως αποφρακτικής φύσεως ανεξάρτητα από τα σχετικά συμπτώματα (14, 15).

1.3 Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου

Παρά την αυξανόμενη αναγνώριση ότι η AAY είναι μια σχετικά κοινή πάθηση, δεδομένα πληθυσμιακών μελετών για την εκτίμηση του επιπολασμού της νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον υπόλοιπο κόσμο δεν υπήρχαν μέχρι πριν από περίπου 30 χρόνια. Από τη δεκαετία του 1990 ένας αριθμός μελετών που χρησιμοποιούν μεγάλα δείγματα, αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού, είναι πλέον διαθέσιμος και παρέχουν εκτιμήσεις επιπολασμού για την νόσο σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Αυστραλία, η Ισπανία, η Κίνα, Κορέα και Ινδία (16).

Η μελέτη Wisconsin Sleep Cohort Study, μια διαχρονική πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε πριν από περίπου δύο δεκαετίες, υπολόγισε ότι ο επιπολασμός της ΑΑΥ ήταν 9% στις γυναίκες και 24% στους άνδρες. Από την έναρξη της μελέτης αυτής, υπήρξε μια δραματική σχετική αύξηση του επιπολασμού της νόσου με την πάροδο του χρόνου. Με εκτιμήσεις της μελέτης Wisconsin στον πληθυσμό των ΗΠΑ και χρησιμοποιώντας δεδομένα από την Εθνική μελέτη υγείας και διατροφής (NHANES) προσαρμοσμένα για το φύλο, την ηλικία και τον ΔΜΣ, ο επιπολασμός της ΑΑΥ το 2007-2010 σε σύγκριση με το 1988-1994 αυξήθηκε κατά 14–55%, ανάλογα με την υποομάδα που αναλύθηκε (17). Ωστόσο, η ΑΑΥ παραμένει αδιάγνωστη σε αρκετό πληθυσμό και υπολογίζεται ότι το 82% των ανδρών και το 93% των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν έχουν διαγνωστεί (16). Θα πρέπει λοιπόν να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου της νόσου.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΑΥ επηρεάζεται από **μη τροποποιήσιμους παράγοντες** όπου περιλαμβάνονται το αρσενικό φύλο, η ηλικία και η φυλή καθώς και **τροποποιήσιμους παράγοντες** που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, φάρμακα που προκαλούν μυϊκή χαλάρωση και στένωση των αεραγωγών (οπιούχα) ενδοκρινικές διαταραχές (υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), κάπνισμα και ρινική συμφόρηση ή απόφραξη. Η γενετική προδιάθεση ή το οικογενειακό ιστορικό, καθώς και η κρανιακή ανατομία του προσώπου που έχει ως αποτέλεσμα στενούς αεραγωγούς μπορεί να ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (14).

Φύλο

Είναι γνωστό πως οι άνδρες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ΑΑΥ από τις γυναίκες. Ωστόσο, όταν οι γυναίκες φτάσουν στην εμμηνόπαυση διατρέχουν παρόμοιο κίνδυνο με τους άνδρες. Σε μελέτες, φάνηκε πως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απώλεια ορμονών οδηγεί σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Φαίνεται επίσης, πως η ΑΑΥ είναι λιγότερο σοβαρή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες παρόμοιου ΔΜΣ. Επιπλέον, το αυξημένο μήκος της ανώτερης αναπνευστικής οδού στους άνδρες, τους καθιστά πιο επιρρεπείς σε συγκλίσεις του αεραγωγού (9).

Τα συμπτώματα διαφέρουν και ποικίλουν μεταξύ ανδρών και γυναικών: το ροχαλητό και οι άπνοιες παρατηρούνται πιο συχνά στους άνδρες, ενώ η αϋπνία και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι συχνότερα στις γυναίκες. Πιθανώς αυτές οι διαφορές να ευθύνονται για την καθυστερημένη διάγνωση και τη μεγαλύτερη θνησιμότητα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (14).

Άλλοι παράγοντες που πιθανώς συνεισφέρουν στην υποδιάγνωση της νόσου στις γυναίκες είναι ότι οι γυναίκες σύντροφοι ανδρών ασθενών φαίνεται να έχουν καλύτερη αντίληψη και συχνότερη αναφορά των συμπτωμάτων από τους άνδρες συντρόφους γυναικών ασθενών. Τέλος, είναι πιθανό οι επιστήμονες υγείας να είναι λιγότερο υποψιασμένοι για την εξέταση της νόσου στις γυναίκες, δεδομένης της γενικής προσδοκίας ότι η διαταραχή επηρεάζει κατά κύριο λόγο τους άνδρες (16).

Ηλικία

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την αύξηση του επιπολασμού της ΑΑΥ με την πάροδο της ηλικίας. Οι πιθανοί μηχανισμοί για την συσχέτιση της ηλικίας με την αυξημένη εμφάνιση της νόσου μπορεί να είναι η αυξημένη εναπόθεση λίπους στην περιοχή του φάρυγγα, η μείωση του αντανεκλαστικού αρνητικής πίεσης του γενναιογλωσσικού μυ, η αύξηση των μαλακών ιστών που περιβάλλουν τον φάρυγγα και η μείωση του όγκου των πνευμόνων, τα οποία αυξάνουν την αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών. Επιπρόσθετα, ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στη μείωση του βαθύ ύπνου που σχετίζεται με την ηλικία, ο οποίος είναι προστατευτικός έναντι της νόσου και της κατάρρευσης των αεραγωγών. Οι ηλικιωμένοι είναι επίσης λιγότερο συμπτωματικοί, αναφέροντας λιγότερη υπνηλία και κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας (14, 18, 19).

Φυλή

Ο επιπολασμός της ΑΑΥ στους Ασιάτες φαίνεται να είναι συγκρίσιμος με αυτόν που παρατηρείται στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη. Οι Ασιάτες με ΑΑΥ φαίνεται πως έχουν νόσο μεγαλύτερης βαρύτητας συγκριτικά με τους Καυκάσιους πληθυσμούς (14, 20). Η κρανιοπροσωπική ανατομία αποτελεί έναν πολύ γνωστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΑΑΥ και έχουν αναφερθεί φυλετικές παραλλαγές στα κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΑΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί πως οι σκουρόχρωμοι πληθυσμοί σε σύγκριση με τους ανοιχτόχρωμους έχουν μεγαλύτερες πρόσθιες-οπίσθιες κρανιακές διαστάσεις, μήκος μεσαίου κρανιακού βόθρου και μήκος μεσογνάθιου. Επιπρόσθετα, η περιοχή της γλώσσας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους σκουρόχρωμους πληθυσμούς (21).

Παχυσαρκία

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης της ΑΑΥ αποτελεί η παχυσαρκία. Περίπου το 60-90% των ενηλίκων με ΑΑΥ είναι υπέρβαροι και ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης υπνικής άπνοιας εξαιτίας της παχυσαρκίας μπορεί να είναι 10 ή και περισσότερες φορές μεγαλύτερος (9). Μάλιστα, αρκετές μελέτες αναφέρουν την ανάπτυξη ή την επιδείνωσή της νόσου, με την αύξηση του σωματικού βάρους, σε αντίθεση με τη σημαντική βελτίωσή της με

μείωση του σωματικού βάρους. Υπάρχουν πιθανώς αρκετοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τον αυξημένο αυτό κίνδυνο. Μερικοί από αυτούς περιλαμβάνουν την αυξημένη εναπόθεση λίπους στην περιοχή του φάρυγγα και τον χαμηλό μυϊκό ιστό των ανώτερων αεραγωγών (16, 19). Επιπλέον, συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις εναπόθεσης λίπους μπορεί να είναι σημαντικές. Είναι πιθανό ότι διαφορετικοί τύποι κατανομής του λίπους που ορίζονται ως τραχηλική και κεντρική παχυσαρκία μπορεί να είναι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στην πρόβλεψη της νόσου (16, 22).

Κληρονομικότητα

Η κληρονομικότητα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΑΑΥ. Φαίνεται πως οι πρώτου βαθμού συγγενείς ατόμων με ΑΑΥ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Μάλιστα, σε αρκετές μελέτες έχει φανεί πως νορμοβαρή άτομα, των οποίων οι γονείς ανέφεραν ιστορικό ΑΑΥ, εμφάνιζαν περισσότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ροχαλητό, άπνοιες και αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου (23, 24). Επίσης, κεφαλομετρικές ανωμαλίες, μπορούν να επηρεάσουν τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών και τείνουν να εμφανίζονται μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας (16). Τέλος, πέραν των αναφερόμενων μορφολογικών χαρακτηριστικών, μελέτες γονιδιώματος φανερώνουν την ύπαρξη πολυμορφισμών σε συγκεκριμένα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση αλλά και τη βαρύτητα της ΑΑΥ (25).

1.4 Παθοφυσιολογία και κλινική εικόνα

Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική και τα τελευταία χρόνια διερευνώνται εκτενέστερα οι παθολογικές παράμετροι που οδηγούν στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ΑΑΥ. Φαίνεται πως το σημαντικότερο χαρακτηριστικό αποτελεί η σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών στο επίπεδο του φάρυγγα, κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο φάρυγγας είναι μια πολύπλοκη δομή που εμπλέκεται στην εκτέλεση λειτουργικών διεργασιών όπως η ομιλία, η κατάποση τροφής/υγρών και η διόδος αέρα για την αναπνοή (26). Η ανατομία και ο νευρικός έλεγχος του ανώτερου αεραγωγού έχουν εξελιχθεί για να επιτρέψουν αυτές τις διάφορες λειτουργίες. Ο αεραγωγός, επομένως, αποτελείται από πολλούς μύες (περισσότερους από 20 μύες) και μαλακούς ιστούς, αλλά στερείται άκαμπτης ή οστικής υποστήριξης. Επιπλέον, περιέχει ένα πτυσσόμενο τμήμα που εκτείνεται από τη σκληρή υπερώα έως τον λάρυγγα. Η ικανότητα του ανώτερου αεραγωγού να αλλάζει σχήμα και να κλείνει στιγμιαία είναι απαραίτητη κατά την εγρήγορση, για την ομιλία και την κατάποση, ωστόσο, αυτό το χαρακτηριστικό παρέχει την δυνατότητα για κατάρρευση σε στιγμές όπως κατά τη διάρκεια του ύπνου (2, 27). Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της ΑΑΥ δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως, στους

επικρατέστερους συγκαταλέγονται: **1)** η ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, **2)** η λειτουργικότητα των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών, **3)** η τάση αφύπνισης κατά το τέλος των αναπνευστικών επεισοδίων, **4)** η σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής καθώς και **5)** ο όγκος των πνευμόνων (2, 26).

Τα πιο κοινά συμπτώματα εκδήλωσης της ΑΑΥ, περιλαμβάνουν σημεία απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, αϋπνία και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να αναφέρουν κόπωση, κούραση, ή έλλειψη ενέργειας. Σε ορισμένες μελέτες μάλιστα, τα συμπτώματα αυτά είναι πιο κοινά από την υπνηλία (10). Τα συμπτώματα χωρίζονται σε 2 κατηγορίες, εκείνα που εκδηλώνονται κατά την διάρκεια της ημέρας και σε εκείνα που εκδηλώνονται τη νύχτα. Γενικότερα, τα συμπτώματα αυτά αναπτύσσονται με την πάροδο των ετών και εξελίσσονται σε συνδυασμό με την αύξηση του σωματικού βάρους, τη γήρανση ή τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στο ιατρικό ιστορικό και στη φυσική εξέταση του ασθενούς, το αίσθημα νυχτερινής ασφυξίας ή πνιγμού είναι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες ΑΑΥ, ενώ το ροχαλητό δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης (26, 28). Σε πληθυσμιακή μελέτη, αναφέρεται ένα ακόμη σύμπτωμα, η νυκτουρία η οποία φαίνεται να εμφανίζεται τουλάχιστον 2 φορές τη νύχτα στο 37,4% των ατόμων με $AHI \geq 20$ επεισόδια/ώρα σε σύγκριση με το 25,6% εκείνων με $AHI < 20$ επεισόδια/ώρα. Επιπρόσθετα, η πρωινή κεφαλαλγία φαίνεται πως αποτελεί συχνό σύμπτωμα στα άτομα με ΑΑΥ και μάλιστα εμφανίζεται δύο φορές πιο συχνά σε άτομα με την νόσο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Αυτοί οι πονοκέφαλοι, φαίνεται πως χαρακτηρίζονται από τους ασθενείς με αίσθημα αμφίπλευρης πίεσης, είναι συνήθως άγνωστης αιτιολογίας, ενώ υποχωρούν εντός μερικών ωρών από το ξύπνημα (10, 28). Τα πιο κοινά συμπτώματα παρουσιάζονται παρακάτω στον **Πίνακα 1**.

<i>Νυχτερινά Συμπτώματα</i>	<i>Ημερήσια Συμπτώματα</i>
Ροχαλητό	Υπερβολική υπνηλία
Άπνοιες (αναφορά από τον παρακοιμώμενο)	Πρωινοί πονοκέφαλοι
Αίσθημα πνιγμού	Κατάθλιψη/Ευερεθιστότητα
Νυκτουρία	Απώλεια μνήμης
Αυπνία	Μειωμένη λίμπιντο

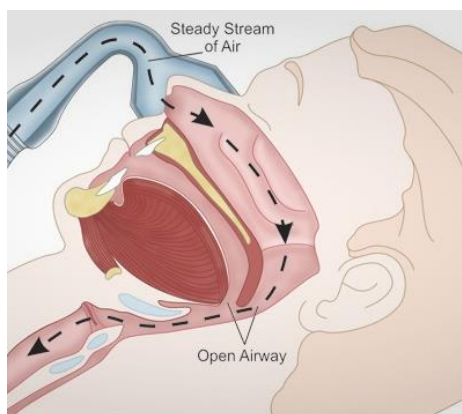
Πίνακας 1: Τα πιο κοινά συμπτώματα που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια ύπνου (29).

1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Θεραπεία εκλογής για την ΑΑΥ αποτελεί η χορήγηση (συνεχούς) θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (ή CPAP, Continuous positive airway pressure), η οποία παρέχει σταθερή πίεση στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του ύπνου και εμποδίζει τη σύγκλειση τους. Ωστόσο, η θεραπευτική αντιμετώπιση απαιτεί μια πολυδιάστατη προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει την χρήση CPAP καθώς και συνδυασμό απώλειας βάρους και άσκησης. Επιπροσθέτως, εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν η φαρμακευτική παρέμβαση, στοματικές συσκευές και η χειρουργική παρέμβαση (12).

Θετική πίεση αεραγωγών (CPAP)

Ξεκινώντας με την θετική πίεση στους αεραγωγούς (CPAP), φαίνεται πως αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο και παραμένει η θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΑΑΥ. Η συσκευή λειτουργεί σαν νάρθηκας φυσικής πίεσης των ανώτερων αεραγωγών με σκοπό να εμποδίσει την πλήρη ή μερική σύγκλεισή τους κατά τον ύπνο, ενώ η πίεση μπορεί να εφαρμοστεί μέσω στοματικών, στοματορινικών και ρινικών συσκευών. Τα ποσοστά συμμόρφωσης με την χρήση CPAP παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση και κυμαίνονται μεταξύ 17%-85%, με βελτιωμένη συμμόρφωση να παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν έγκαιρη, συνεχή εκπαίδευση και υποστήριξη σχετικά με τη χρήση της συσκευής (4). Οι στόχοι της θεραπείας είναι να μειωθούν τα συμπτώματα, να βελτιωθεί η ποιότητα του ύπνου και ενδεχομένως να αποτρέψει τις ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιπτώσεις που σχετίζονται με την ΑΑΥ. Όταν η νόσος δεν θεραπεύεται υπάρχουν σημαντικοί κίνδυνοι για την υγεία, ιδιαίτερα για τις γυναίκες που διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας και γνωστικής εξασθένησης (12). Αντίθετα όταν ακολουθείται θεραπεία με CPAP, φάνηκε από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, πως οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μείωση στη σοβαρότητα της νόσου, την υπνηλία, την αρτηριακή πίεση, τα τροχαία ατυχήματα και την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τον ύπνο (30). Στην **Εικόνα 2** απεικονίζεται η λειτουργία της συσκευής CPAP.



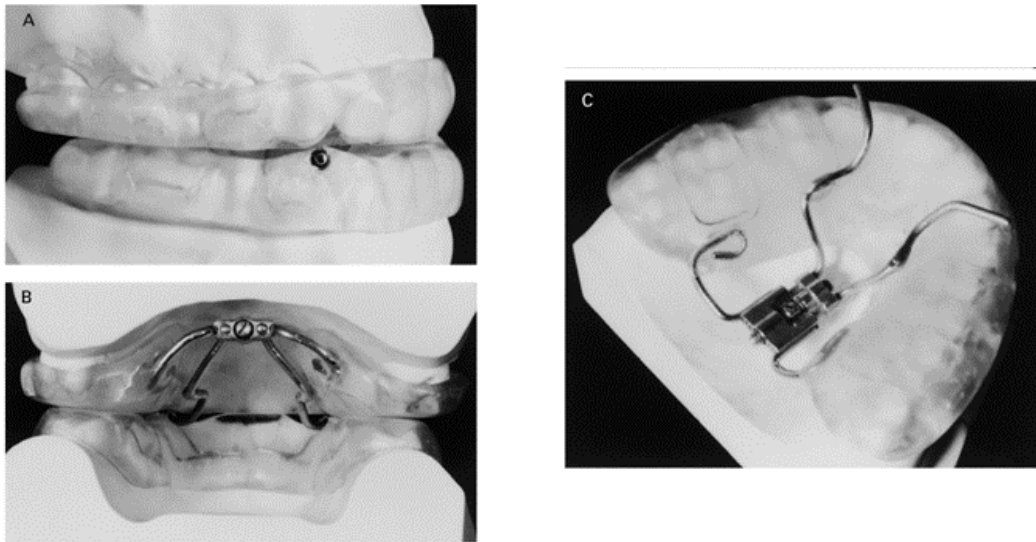
Εικόνα 2 : Θεραπεία με τη συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP)

Απώλεια βάρους

Η αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται πως συνδέεται στενά με την ΑΑΥ (31, 32), καθώς η παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα εναπόθεση λίπους γύρω από την περιοχή του τραχήλου, που συμβάλλει στην κατάρρευση του φάρυγγα (4). Μάλιστα σε συγχρονική μελέτη ατόμων με φυσιολογικό βάρος, αύξηση βάρους κατά 10% συσχετίστηκε με έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Αντίθετα, απώλεια 10% του σωματικού βάρους προκάλεσε μείωση κατά 26% στον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (33). Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία σχετίζεται με χρόνια υποκλινική φλεγμονή, η οποία πιθανώς προδιαθέτει τα άτομα σε ΑΑΥ, αλλά και η ΑΑΥ είναι από μόνη της ένα προφλεγμονώδες ερέθισμα (17). Αναγνωρίζοντας τη σχέση της ΑΑΥ με την παχυσαρκία, οι κατευθυντήριες οδηγίες του American Thoracic Society ενθαρρύνουν περιορισμό των θερμίδων ή απώλεια βάρους μέσω περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης ή/και ενίσχυσης της ενεργειακής κατανάλωσης για όλους τους ασθενείς με την νόσο και ΔΜΣ >25 kg/m². Επίσης, αναφέρουν πως τα συμπτώματα ή ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορούν να τροποποιηθούν μόνο μέσω της διατροφής (34). Όταν οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις αποτυγχάνουν σε ασθενείς με ΔΜΣ >30 kg/m², μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαρμακευτικής παρέμβασης. Ωστόσο, η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να αποτελεί μέρος ενός ολοκληρωμένου προγράμματος απώλειας βάρους. Σε περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκίας (ΔΜΣ >40 kg/m²), η βαριατρική χειρουργική μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τη διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (8).

Στοματικές συσκευές

Η θεραπεία με στοματικές συσκευές έχει ως στόχο την μετατόπιση της κάτω γνάθου προς τα εμπρός ή την συγκράτηση της γλώσσας, και φαίνεται πως βελτιώνει την άπνοια ύπνου, διατηρώντας ανοικτό τον φάρυγγικό εναέριο χώρο (35, 36). Η θεραπεία αυτή είναι πιο αποτελεσματική σε ήπια ή μέτρια ΑΑΥ και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με παρατηρούμενη ρετρογναθία. Αποδεικνύεται επίσης αποτελεσματική σε ασθενείς με δυσκολία προσαρμογής στην θεραπεία CPAP, ωστόσο, δεν είναι τόσο προβλέψιμα αποτελεσματική. Συνιστάται η δημιουργία της στοματικής συσκευής από εξειδικευμένο οδοντίατρο, ενώ συχνά δεν αποτελεί επιλογή για ασθενείς με κακή οδοντοστοιχία καθώς μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των αρθρώσεων της γνάθου και κίνηση των δοντιών. Οι ασθενείς που την χρησιμοποιούν, θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση με αντικειμενικά μέτρα για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της, καθώς η υποκειμενική αξιολόγηση μπορεί να είναι παραπλανητική (8, 36). Ένα είδος στοματικής συσκευής απεικονίζεται στην παρακάτω **Εικόνα 3**.



Εικόνα 3: (Α) Πλευρική, (Β) οπίσθια και (Γ) υπερώια όψη της στοματικής συσκευής προώθησης της κάτω γνάθου Klearway™ (36).

Χειρουργική αντιμετώπιση

Τέλος, εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η χειρουργική αντιμετώπιση και χρησιμοποιείται κυρίως σε ανατομική ανωμαλία που διευκολύνει την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών (8). Τα ποσοστά επιτυχίας των χειρουργικών επεμβάσεων ποικίλλουν, και εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της νόσου, την επιλογή του ασθενούς, τον ορισμό της επιτυχίας και τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης. Τα αποτελέσματα των επεμβάσεων αυτών παρουσιάζουν μια μέτρια βελτίωση του ροχαλητού και της βαρύτητας της νόσου, απουσία ξεκάθαρα οφέλους στην ποιότητα ζωής των ασθενών και συνολικά στα συμπτώματα της νόσου (37, 38).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η σχέση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με το μεταβολικό σύνδρομο

2.1 Ορισμός και παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), έχει μελετηθεί αρκετά τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, ενώ για πρώτη φορά περιεγράφηκε από τον Reaven το 1988. Δεν αποτελεί μια μεμονωμένη ασθένεια αλλά ένα συνονθύλευμα παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση ως απόκριση σε χρόνια φλεγμονή και αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (39, 40).

Για το ΜΣ υπάρχουν αρκετοί ορισμοί από την αρχική του περιγραφή, ελαφρώς διαφορετικοί, από αρκετούς οργανισμούς με κοινό σημείο ότι όλοι αναγνωρίζουν και συμπεριλαμβάνουν τις παραμέτρους: (1) παχυσαρκία, κοιλιακό λίπος ή δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη, (2) μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, (3) υπέρταση και (4) αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία (41). Η πληθώρα ορισμών, δυσκολεύει την σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ μελετών που χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια (39). Οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται πιο συχνά σε μελέτες όπως και από τους επιστήμονες υγείας, είναι αυτοί από την Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 1999), το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP, ATP3 2005), της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF, 2006) και τα πρόσφατα κριτήρια διάγνωσης 2 οργανισμών, της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη και του Αμερικανικού Οργανισμού Καρδιολογίας (IDF και ΑΗΑ)(40). Τα κριτήρια των οργανισμών αυτών συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Άλλοι οργανισμοί όπως η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (AACE, 2003) και η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (EGIR) χρησιμοποιούν ελαφρώς διαφορετικούς ορισμούς, αλλά δεν χρησιμοποιούνται τόσο συχνά.

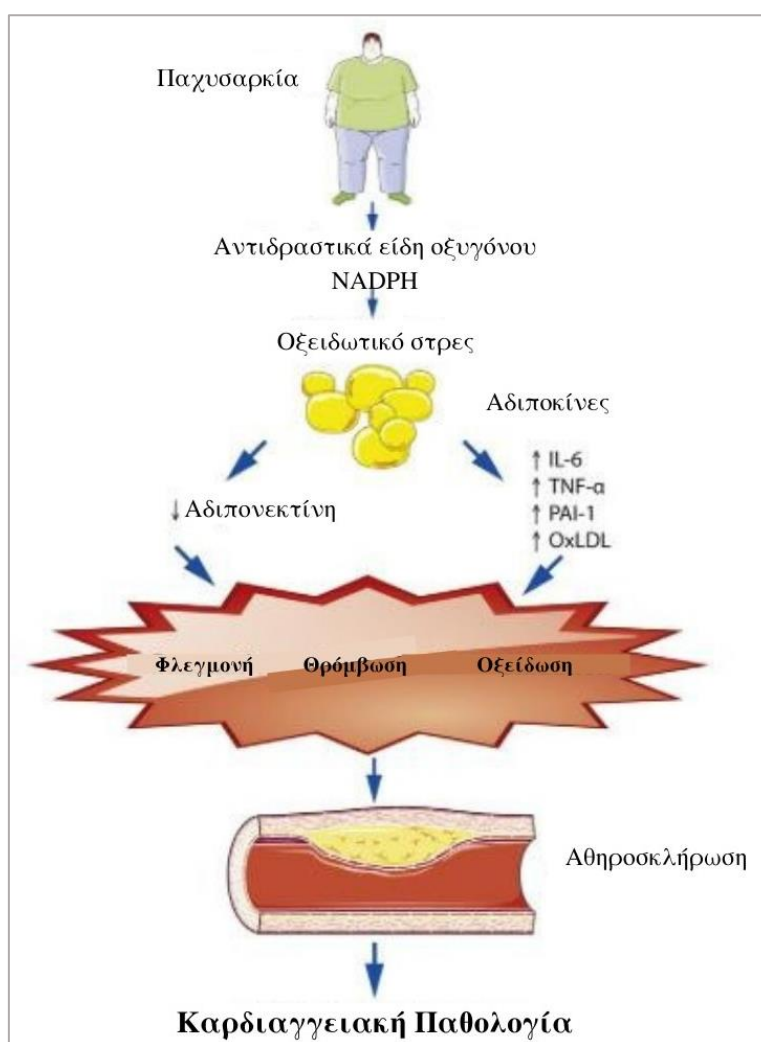
Η ανάπτυξη του ΜΣ δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά αιτιολογικούς παράγοντες αποτελούν η κεντρικού τύπου παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί για την παθοφυσιολογία του ΜΣ. Όπως αναφέρθηκε, κεντρικό ρόλο κατέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (39). Με τον όρο «αντίσταση στην ινσουλίνη» περιγράφεται η αντίσταση των κυττάρων στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης, η οποία είναι μια θεμελιώδης δράση της ινσουλίνης. Τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα εξαρτώνται από την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, την πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες, την ηπατική πρόσληψη γλυκόζης και την πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό από τα υπόλοιπα, λόγω του χαμηλού μεταβολικού ρυθμού του λίπους. Η μειωμένη απόκριση στα φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης αποτελεί πρόδρομο για την ανάπτυξη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (39, 41).

Σημαντικό ρόλο φαίνεται πως κατέχει και ο λιπώδης ιστός, συγκεκριμένα οι διαταραχές στον λιπώδη ιστό. Ο καθιστικός τρόπος ζωής και το πλεονάζον ισοζύγιο ενέργειας οδηγούν στην αποθήκευση της ενέργειας ως λίπος και έτσι επιφέρουν αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού. Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο, που επικοινωνεί με τα υπόλοιπα συστήματα οργάνων μέσω της έκκρισης εστεροποιημένων λιπαρών οξέων και αδιποκινών, όπως είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη. Καθώς ο λιπώδης ιστός συνεχίζει να συσσωρεύεται, 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 οδηγούν στην δημιουργία αντίστασης στην

	WHO (1999)	NCEP-ATP3 (2005)	IDF (2006)	IDF & AHA (2009)
<i>Προϋπόθεση για διάγνωση</i>	AI ή Glu >110 mg/dl ή 2 h Glu > 140 mg/dl & ≥ 2 από	≥ 3 από	Περιφέρεια μέσης >94 Α. ή >80 Γ. & ≥ 2 από	≥ 3 από
<i>Γλυκόζη πλάσματος mg%</i>	--	>100 ή ΦΑ	>100 ή παρουσία ΣΔ	>100 ή ΦΑ
<i>BMI (kg/m²)</i>		--		--
<i>WHR(Άνδρες/Γυναίκες)</i>	>30	--	--	--
<i>Περιφέρεια μέσης (εκ):</i>	>0.9/0.85			
<i>Άνδρες</i>	--	>102	--	>102
<i>Γυναίκες</i>		>88		>88
<i>Τριγλυκερίδια (mg/dl)</i>	>150	>150 ή ΦΑ	>150 ή ΦΑ	>150 ή ΦΑ
<i>HDL (mg/dl):</i>				
<i>Άνδρες</i>	<35	<40	<40	<40
<i>Γυναίκες</i>	<40	<50 ή ΦΑ	<50 ή ΦΑ	<50 ή ΦΑ
<i>Αρτηριακή πίεση (mmHg)</i>	>140/90	>130/85 ή ΦΑ	>130/85 ή ΦΑ	>130/85 ή ΦΑ

Πίνακας 2: Διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου. WHO: World Health Organization, NCEP: National Cholesterol Education Program, IDF: International Diabetes Federation, AHA: American Heart Association, ΦΑ: Φαρμακευτική Αγωγή, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, AI: Αντίσταση Ινσουλίνη, Glu: Glucose (γλυκόζη), Α: Άνδρες, Γ: Γυναίκες, BMI: Body mass index (Δείκτης Μάζας Σώματος), WHR: waist-hip ratio (Αναλογία μέσης-ισχίου), HDL: High density lipoprotein (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας) (40, 42).

ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ οδηγώντας σε υπερινσουλιναιμία, η οποία συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηρογένεση (**Σχήμα 1**). Το σπλαχνικό λίπος σε σύγκριση με το υποδόριο, σχετίζεται επίσης με υψηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, μικρότερο μέγεθος σωματιδίων LDL-C και HDL-C και αυξημένο αριθμό σωματιδίων LDL-C και VLDL (41, 43).



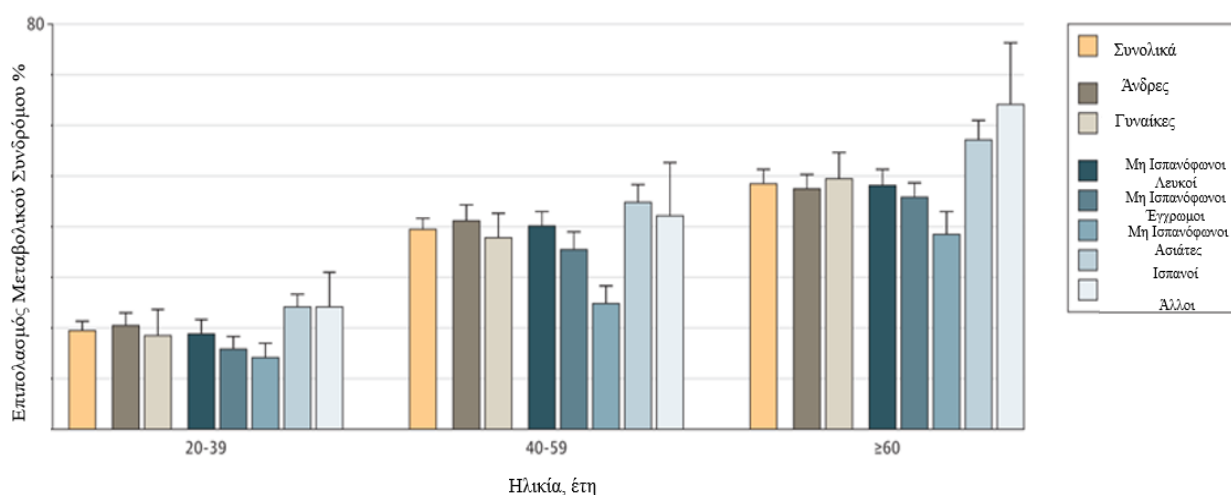
Σχήμα 1: Μετάφραση και προσαρμογή από McCracken και συν. (39) Σχηματικό διάγραμμα του ρόλου των φλεγμονωδών και οξειδωτικών μεσολαβητών στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης στο ΜΣ. NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, IL-6: Interleukin-6, TNF-α: Tumour necrosis factor alpha, PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1, OxLDL: Oxidized low-density lipoprotein.

2.2 Επιδημιολογία του μεταβολικού συνδρόμου

Το ΜΣ φαίνεται πως αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς ο επιπολασμός του παγκοσμίως όλο και αυξάνεται και συχνά αντιστοιχεί με αυτόν της παχυσαρκίας. Ο

επιπολασμός του ΜΣ διαφέρει ανάλογα την ηλικία, το φύλο, τη φυλή/εθνικότητα καθώς και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση (39, 43). Φαίνεται λοιπόν πως το ΜΣ επηρεάζει περίπου το 1/5 ή περισσότερο του πληθυσμού των ΗΠΑ και περίπου το 1/4 του πληθυσμού της Ευρώπης. Η Νοτιοανατολική Ασία παρουσιάζει χαμηλότερο επιπολασμό, αλλά κινείται σταδιακά προς ποσοστά παρόμοια με αυτά του δυτικού κόσμου. Σύμφωνα με τη μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1988-1994) στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός του ΜΣ μειώθηκε από 25% το 2000 σε 22,9% μεταξύ 1999/2000 και 2009/2010 (43, 44). Ωστόσο, παρατηρούνται διαφορές όταν η ταξινόμηση πραγματοποιείται με βάση το φύλο και τη φυλή. Δεδομένα και πάλι από την μελέτη NHANES με ταξινόμηση με βάση το φύλο και τη φυλή αναφέρουν πως ο επιπολασμός του συνδρόμου στις Αφροαμερικανές γυναίκες είναι 57% υψηλότερος από τους Αφροαμερικανούς άνδρες και 26% υψηλότερος στις Ισπανόφωνες γυναίκες σε σύγκριση με τους Ισπανούς άνδρες. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για ΜΣ παρατηρήθηκε πως η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο κοινή στους Ισπανόφωνους, η υπέρταση στους Αφροαμερικανούς και η δυσλιπιδαιμία στους Καυκάσιους (43, 45).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στον ελληνικό πληθυσμό, μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού του ΜΣ με την αύξηση της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα και ανά φύλο, στις γυναίκες ο επιπολασμός έφτασε το 5,5% για τις ηλικίες έως 35 ετών και άγγιξε το 23,9% στις ηλικίες 55-65 ετών, ενώ στους άνδρες ο επιπολασμός ήταν 9,45% για ηλικίες κάτω των 35 ετών και αυξανόταν στο 37,5% στις ηλικίες μεταξύ 55-65 ετών (46). Στο παρακάτω σχήμα (**Σχήμα 2**) παρουσιάζεται ο επιπολασμός του ΜΣ για κάθε ηλικιακό γκρουπ και ανά Φύλο και Εθνικότητα.



Σχήμα 2: Ηλικιακός επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά Φύλο και Φυλή/Εθνότητα (2011-2016). Μετάφραση από Hirode και συν. (47).

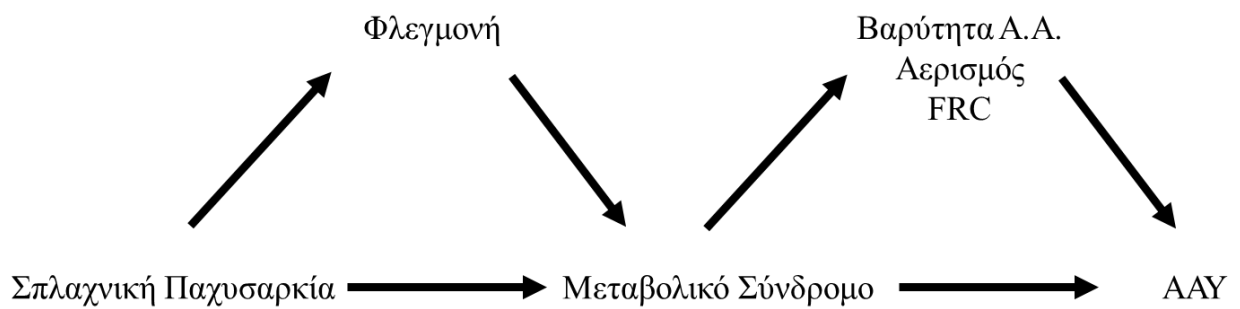
2.3 Το μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου αλλά και συνέπεια της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Το ΜΣ και η ΑΑΥ “μοιράζονται” έναν κοινό παράγοντα κινδύνου, την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ενώ 50%-60% των ατόμων με ΜΣ παρουσιάζουν επίσης ΑΑΥ (48). Επιπρόσθετα, επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν πως σε άτομα με ΑΑΥ η παρουσία ΜΣ είναι 6 έως 9 φορές πιο πιθανή, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (49, 50). Ωστόσο, από αρκετές μελέτες έχει φανεί μια συσχέτιση μεταξύ της ΑΑΥ και των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο ΣΔ 2, ανεξάρτητη από την παχυσαρκία (48).

Αναλυτικότερα, ξεκινώντας με το ΜΣ ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΑΥ, φαίνεται πως υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η ΑΑΥ θεωρείται εκδήλωση του ΜΣ στο αναπνευστικό σύστημα παχύσαρκων ατόμων. Παρόλ’ αυτά αρκετοί είναι εκείνοι που αναφέρουν ότι η φλεγμονή που προκύπτει από την διαλείπουσα υποξία στην ΑΑΥ είναι ο ένοχος πίσω από την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών σε άτομα με τη νόσο. Ωστόσο, φαίνεται πως στην πραγματικότητα, η παχυσαρκία και το ΜΣ προϋπάρχουν. Έτσι η παραπάνω εκδοχή, δηλαδή ότι η ΑΑΥ είναι μια εκδήλωση του ΜΣ επιβεβαιώνεται, συμπεριλαμβάνοντας την επίδραση της σπλαχνικής παχυσαρκίας στην παθοφυσιολογία των ανώτερων αεραγωγών, που προκαλείται λόγω φλεγμονής (51).

Καταδεικνύεται επίσης, πως το ΜΣ συμβάλλει στη στένωση των ανώτερων αεραγωγών, αλλά και στη μείωση συστολής των μυών των ανώτερων αεραγωγών και των ανωμαλιών του αναπνευστικού ελέγχου που προάγουν την αναπνευστική αστάθεια και τη μειωμένη αναπνευστική ώθηση, οδηγώντας στην ΑΑΥ (52). Επιπρόσθετα, η συστολή των διασταλτικών μυών επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την διατήρηση της βατότητας των ανώτερων αεραγωγών. Το ΜΣ σχετίζεται επίσης, με τη σαρκοπενία και τη γενικευμένη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών, η οποία μέσω δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών των ανώτερων αεραγωγών είναι πιθανό να προάγει την ανάπτυξη ΑΑΥ (53). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται πιθανώς περιλαμβάνουν συσσώρευση λιπιδίων στους μύες (54) και αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων στον μυϊκό ιστό (55).

Πέραν από τις άμεσες επιδράσεις της παχυσαρκίας, φαίνεται πως σχετίζεται επίσης με αμβλύνσεις των νευρομυϊκών αποκρίσεων των ανώτερων αεραγωγών, ενώ σημαντικό ρόλο κατέχει επίσης η ορμόνη λεπτίνη η οποία προέρχεται από τον λιπώδη ιστό. Έχει φανεί πως σε παχύσαρκα άτομα τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης οδηγούν σε μειωμένη αναπνευστική κινητικότητα και σε υπερκαπνία. Συνεπώς, η σπλαχνική παχυσαρκία και η φλεγμονή μεσολαβούν στην ανάπτυξη του ΜΣ, το οποίο μειώνει την διαπερατότητα των αεραγωγών, τον αερισμό και την υπολειπόμενη πνευμονική ικανότητα που εκδηλώνονται τελικά ως ΑΑΥ (**Σχήμα 3**) (51).



Σχήμα 3: Το ΜΣ ως παράγοντας κινδύνου της AAY: Η σπλαχνική παχυσαρκία μέσω της φλεγμονής μεσολαβεί στην ανάπτυξη ΜΣ, το οποίο μειώνει τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών, τον αερισμό και την υπολειπόμενη πνευμονική χωρητικότητα. Α.Α=Ανώτεροι αεραγωγοί, FRC= Functional residual capacity, AAY= Αποφρακτική άπνοια ύπνου. Μετάφραση από Vgontzas και συν. (51)

Σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί ότι η AAY σχετίζεται με το ΜΣ καθώς το ΜΣ αποτελεί καρδιομεταβολική επιπλοκή της. Μάλιστα σε προοπτική μελέτη (Episono cohort, 2018) που παρακολούθησε ασθενείς με AAY για περίπου 6 χρόνια παρατηρήθηκε πως το 17,2% των εθελοντών ανέπτυξε ΜΣ (56). Η AAY φαίνεται πως προωθεί την μεταβολική δυσλειτουργία καθώς έχει συνδεθεί με τις κύριες συνιστώσες του ΜΣ (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένη γλυκόζη νηστείας και κεντρικού τύπου παχυσαρκία).

Άμεσες συνέπειες των αναπνευστικών επεισοδίων που σχετίζονται με την AAY αποτελούν, η διαλείπουσα υποξία και ο κατακερματισμός του ύπνου. Η επαναλαμβανόμενη υποξαιμία οδηγεί στην ανάπτυξη χρόνιων προσαρμοστικών μηχανισμών και μάλιστα μελέτες έχουν δείξει ότι οδηγεί σε υπερκινητικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, σε συστηματική και αγγειακή φλεγμονή μέσω του NFkB, σε οξειδωτικό στρες και στην προφλεγμονώδη διέγερση του λιπώδους ιστού μέσω υποξίας και υποξία του επαγόμενου παράγοντα 1 (HIF-1). Ο κατακερματισμός του ύπνου διαταράσσει τον κύκλο έκκρισης κορτιζόλης και απορυθμίζει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (YYE) οδηγώντας σε αύξηση της νυχτερινής κορτιζόλης και μείωση του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) (48). Επιπρόσθετα, μελέτη των Knutson & Van Cauter (57), έδειξε ότι η οξεία στέρηση ύπνου σε υγιείς νεαρούς άνδρες συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης, αυξημένα επίπεδα γκρελίνης και αυξημένη όρεξη (57). Η οξεία στέρηση ύπνου που συμβαίνει στην AAY σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και μεταβάλλει την ομοιόσταση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, αντίσταση στην ινσουλίνη και κίνδυνο για ΣΔ (58). Οι παραπάνω μηχανισμοί κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη αρτηριακή ακαμψία.

Φαίνεται πως η σχέση μεταξύ των δύο διαταραχών (ΑΑΥ και ΜΣ) είναι αμφίδρομη: Η σπλαχνική παχυσαρκία συνδέεται στενά με την ανάπτυξη ΑΑΥ. Η κεντρική παχυσαρκία, σχετίζεται με αύξηση της διήθησης λίπους στον αυχένα που μειώνει τον όγκο των ανώτερων αεραγωγών, οδηγώντας σε μείωση του όγκου των πνευμόνων. Εκτός από αυτές τις μηχανικές επιδράσεις, η σπλαχνική παχυσαρκία προκαλεί ήπια φλεγμονή. Τα λιποκύτταρα του σπλαχνικού λίπους εκκρίνουν χαμηλά επίπεδα TNF-α, ο οποίος στη συνέχεια διεγείρει τα προλιποκύτταρα και τα περιβάλλοντα ενδοθηλιακά κύτταρα να παράγουν χημειο-ελκυστική πρωτεΐνη-1 (MCP-1). Η MCP-1, προάγει τη στρατολόγηση και την προσκόλληση των μακροφάγων στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπου εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως TNF-α, IL-6 και IL-1b, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη πλάσματος (CRP) που αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη για το ΜΣ (48, 59). Είναι λοιπόν αντιληπτό πως η ΑΑΥ με μια σειρά μηχανισμών οδηγεί στην εκδήλωση του ΜΣ (**Σχήμα 4**).



Σχήμα 4: Αμφίδρομη σχέση μεταξύ του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και του μεταβολικού συνδρόμου. ΣΑΑΥ: Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, ΜΣ: Μεταβολικό Σύνδρομο, ROS: δραστικές μορφές οξυγόνου. IGF-1: ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας-1. Μετάφραση από Borel (48).

2.4 Παρεμβάσεις αλλαγών στον τρόπο ζωής για τη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών του

Τα μη υγιεινά διατροφικά πρότυπα και ο καθιστικός τρόπος ζωής έχουν οδηγήσει παγκοσμίως σε αξιοσημείωτη αύξηση του επιπολασμού του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας. Τροποποιήσεις του

τρόπου ζωής, ιδιαίτερα η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών, αποτελούν την κύρια θεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία και τη διαχείριση του ΜΣ και των συνιστωσών του (60).

Η απώλεια βάρους αποτελεί πρωταρχικό στόχο για υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα. Η απώλεια σωματικού βάρους αλλά και η διατήρησή του επιτυγχάνονται με μείωση της θερμιδικής πρόσληψης και ταυτόχρονη αύξηση της φυσικής δραστηριότητας καθώς και συνολική αλλαγή στη διατροφική συμπεριφορά του ατόμου (61). Πιο συγκεκριμένα, μια αποτελεσματική απώλεια του πλεονάζοντος βάρους επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης κατά 500-1000 kcal ανά ημέρα, θέτοντας ως ρεαλιστικό στόχο, απώλεια της τάξης του 7-10 % του αρχικού σωματικού βάρους σε χρονικό διάστημα 6 έως 12 μηνών (61). Όσον αφορά τα διατροφικά πρότυπα έχουν προταθεί αρκετά (Μεσογειακή Διατροφή, DASH, χαμηλές σε λιπαρά, βασισμένες σε χορτοφαγικά πρότυπα κ.α.) για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και κατ' επέκταση του ΜΣ, με την Μεσογειακή Δίαιτα (ΜΔ) να πρωταγωνιστεί, παρουσιάζοντας μάλιστα τα περισσότερα οφέλη και βελτιώσεις στα κριτήρια του ΜΣ. Συγκεκριμένα, από μία πρόσφατη ανασκόπηση για τις διατροφικές στρατηγικές για το ΜΣ, η ΜΔ φάνηκε πως συμβάλλει στην μείωση της επίπτωσης και των αποτελεσμάτων της καρδιαγγειακής νόσου, μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική και διαστολική), μείωση επίπτωσης ΣΔ 2, βελτίωση στη δυσλιπιδαιμία και αντίστροφη συσχέτιση με τη θνησιμότητα (60).

Η τακτική ενασχόληση του ατόμου με τη φυσική δραστηριότητα αποτελεί έναν ακόμη τρόπο αντιμετώπισης που μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω απώλεια βάρους, αλλά και διατήρησή του μακροπρόθεσμα. Για το γενικό πληθυσμό, η συνήθης προτεινόμενη φυσική δραστηριότητα περιλαμβάνει ≥ 30 λεπτά μέτριας έντασης δραστηριότητα (π.χ. γρήγορο περπάτημα) σε ημερήσια βάση, σύμφωνα με πρόσφατες συστάσεις. Η παραπάνω σύσταση δεν αρκεί για άτομα με ΜΣ και προτείνεται 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) (61, 62). Ομοίως, συστήνεται η μείωση του χρόνου που αφιερώνεται σε καθιστικές δραστηριότητες, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης και τα ηλεκτρονικά παιχνίδια (61).

Τη βάση της θεραπείας του ΜΣ αποτελούν οι συμπεριφορικές αλλαγές των ατόμων. Πιο συγκεκριμένα, οι συμπεριφορικές αλλαγές περιλαμβάνουν την βελτίωση των διατροφικών συνηθειών (καθορισμό εφικτών στόχων, σχεδιασμό γευμάτων, ανάγνωση ετικετών τροφίμων, αύξηση συχνότητας γευμάτων, μείωση των μερίδων κ.α.), την αναζήτηση κοινωνικής υποστήριξης, την διαχείριση του άγχους και την συστηματική άσκηση (61).

Πέραν των παραπάνω παραγόντων, στόχος για την αντιμετώπιση του ΜΣ είναι η αντιμετώπιση των συνιστωσών του, δηλαδή της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης, της αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς και της υπεργλυκαιμίας. Συγκεκριμένα, σε περίπτωση που τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι πάνω από 200 mg/dl στόχος είναι η μείωσή τους στα φυσιολογικά επίπεδα (61). Επόμενο στόχο αποτελεί η αύξηση των μειωμένων επιπέδων HDL-C, που μπορεί να επιτευχθεί με την εντατικοποίηση των αλλαγών του τρόπου ζωής (περαιτέρω απώλεια βάρους και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας) και με την προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής (61).

Σε άτομα χωρίς διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο που πάσχουν από υπέρταση, στόχος της αντιϋπερτασικής θεραπείας αποτελεί πίεση αίματος <140/90 mm Hg (63). Σε άτομα με ΜΣ, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις αλλαγές του τρόπου ζωής με σκοπό την μεγαλύτερη δυνατή μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με τις συστάσεις του προτύπου διατροφής DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), μια ελαφρά αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αντιμετωπισθεί με τον έλεγχο του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, αύξηση κατανάλωσης φρέσκων φρούτων και λαχανικών καθώς και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, σε συνδυασμό με μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και νατρίου (63). Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ότι η υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με την εφαρμογή των παραπάνω αλλαγών, μπορεί να είναι απαραίτητη η έναρξη αντιϋπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής.

Όσον αφορά την διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας, η καθυστέρηση της εξέλιξης σε ΣΔ 2 αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την ενθάρρυνση για περεταίρω απώλεια βάρους και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Για τον ΣΔ 2, θα πρέπει να χρησιμοποιείται θεραπεία τρόπου ζωής καθώς και φαρμακευτική αγωγή, εάν είναι απαραίτητο, για την επίτευξη σχεδόν φυσιολογικής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C). Τέλος, και εξίσου απαραίτητο αποτελεί η τροποποίηση και άλλων παραγόντων κινδύνου που συνήθως συνυπάρχουν (π.χ. κοιλιακή παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, αυξημένη ΑΠ κ.α.) (61).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ο ρόλος της Μεσογειακής διαίτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής στη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου

3.1 Περιγραφή της Μεσογειακής διαίτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής

Η Μεσογειακή διαίτα (ΜΔ) αναφέρεται στο διατροφικό πρότυπο, τον πολιτισμό και τις μαγειρικές τεχνικές που ακολουθούν χώρες και πληθυσμοί που ζουν στη Μεσόγειο. Αυτό το διατροφικό μοτίβο έχει διεγείρει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας αρκετά χρόνια τώρα, καταδεικνύοντας τα πιθανά οφέλη για την υγεία που σχετίζονται με την τήρηση και την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη πολλών νοσημάτων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο ΣΔ 2 και το ΜΣ. Πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΜΔ όχι μόνο έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία αλλά παρουσιάζει και ευεργετικά αποτελέσματα στη βιωσιμότητα και τον πολιτισμό (60).

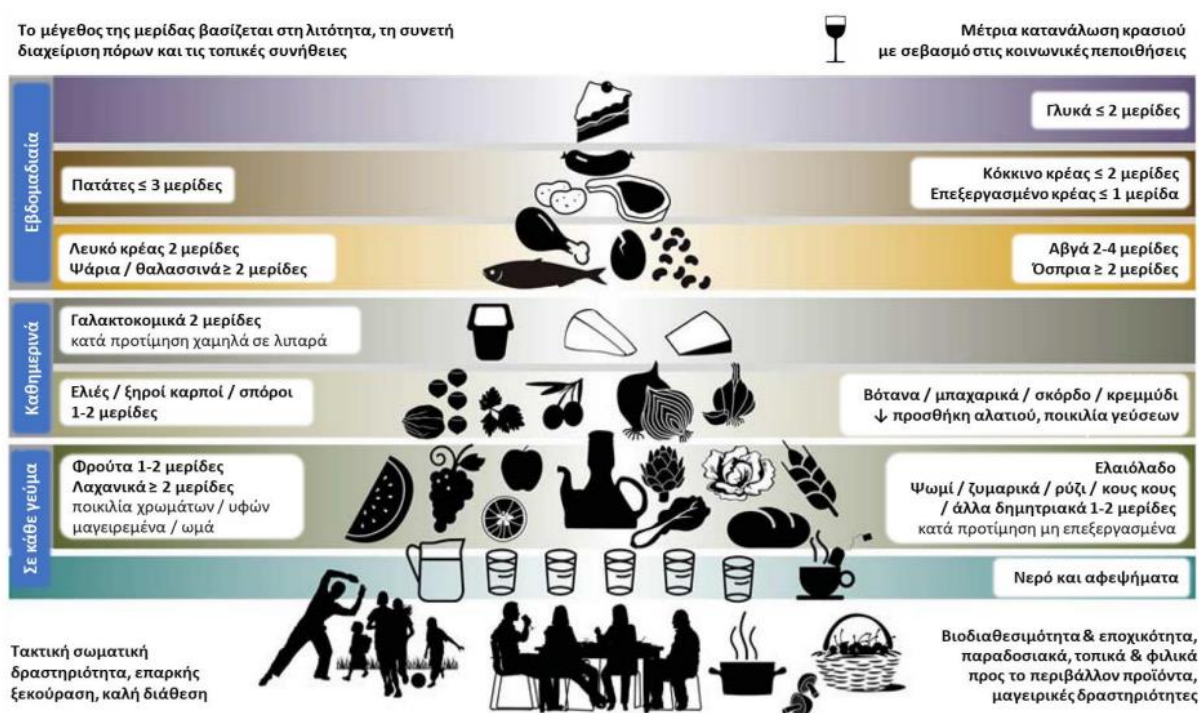
Για πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Ancel Keys, ως ένα διατροφικό πρότυπο χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικά έλαια, που παρατηρήθηκε στην Ελλάδα και τη Νότια Ιταλία κατά τη δεκαετία του 1960 (64). Ο ορισμός που δόθηκε αρχικά από τον Keys έχει εξελιχθεί και ποικίλει καθώς τις τελευταίες δεκαετίες η μελέτη της ΜΔ έχει προχωρήσει αρκετά. Η παραδοσιακή ΜΔ είναι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου ως κύρια πηγή του προσλαμβανόμενου λίπους, υψηλή κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, καθώς και δημητριακών, αυγών, ξηρών καρπών και οσπρίων. Η κατανάλωση ψαριών, θαλασσινών, πουλερικών, γαλακτοκομικών προϊόντων κυρίως τυρί και γιαούρτι και κόκκινου κρασιού είναι μέτρια, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και γλυκών ακόμη πιο σπάνια (65). Έτσι η ΜΔ απαρτίζεται από 35-45% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης από λίπος, περίπου 15% από πρωτεΐνες και 40-45% ενέργεια από υδατάνθρακες (60).

Σύμφωνα με πολυάριθμες προοπτικές μελέτες και μελέτες παρέμβασης η μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ έχει συσχετιστεί, με τη μακροζωία, με χαμηλότερο επιπολασμό αρκετών χρόνιων παθήσεων και τη μείωση της θνησιμότητας (66). Αναλυτικότερα, η προστατευτική δράση της, εντοπίζεται σε διάφορες μορφές καρκίνου, στη στεφανιαία νόσο, στο ΜΣ, στον σακχαρώδη διαβήτη, στην παχυσαρκία και σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα (65, 67-69). Οι αναφερόμενες θετικές επιδράσεις της ΜΔ έχουν αποδοθεί κυρίως στις ισχυρές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, οι οποίες προκύπτουν ως αποτέλεσμα των συνεργιστικών δράσεων των θρεπτικών συστατικών των τροφίμων που την απαρτίζουν (70, 71).

Από το 1995, με την αναπαράσταση της παγκοσμίως γνωστής πυραμίδας η οποία αναπαριστά τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνουμε καθημερινά, εβδομαδιαία και πιο σπάνια, η ΜΔ διαδόθηκε. Μάλιστα, το 2010 η Μεσογειακή Διατροφή αναγνωρίστηκε από την UNESCO ως

μέρος της Άυλης Πολιτιστικής Κληρονομιάς της Ανθρωπότητας και ως αιώνιο σύμβολο υγείας, ευζωίας και μακροζωίας. Επίσης, επεσήμανε ότι η σημασία της δεν περιορίζεται μόνο στα τρόφιμα και στα θρεπτικά συστατικά τους αλλά και στον τρόπο με τον οποίο αυτά παρασκευάζονται, μαγειρεύονται και καταναλώνονται (68). Η πυραμίδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής (MTZ) (67) (Σχήμα 5) δημοσιεύτηκε το 2011 και επισημαίνει τη σημασία υιοθέτησης ενός τρόπου υγιεινού ζωής συνολικά και όχι μεμονωμένα την υιοθέτηση ΜΔ, πάντα σε συμφωνία με τις αρχές των Μεσογειακών λαών.

Η νέα πυραμίδα διατροφής συμβαδίζει με τα προηγούμενα πρότυπα, δίνοντας έμφαση στην ποσότητα και στην ποιότητα των τροφίμων, στις αναλογίες αλλά και στη συχνότητα κατανάλωσης τους (67, 69). Επίσης τονίζει τη σημασία της εποχικότητας, της εντοπιότητας αλλά και της βιωσιμότητας. Η νέα πυραμίδα αναφέρεται στον υγιή πληθυσμό, ηλικίας 18 έως και 65 ετών, ενώ οι συστάσεις οφείλουν να προσαρμόζονται στις ανάγκες παιδιών, εγκύων αλλά και ατόμων με συγκεκριμένες παθήσεις. Σημαντικό σημείο στην πυραμίδα αποτελεί η φυσική δραστηριότητα, σύμφωνα με την οποία συστήνεται τουλάχιστον 30 λεπτά τη μέρα για διατήρηση ενός υγιούς βάρους καθώς και συνολικά οφέλη στην υγεία. Σε αυτό τον τρόπο ζωής περιλαμβάνεται επίσης ο ποιοτικός ύπνος τόσο το βράδυ όσο και το μεσημέρι (περίπου για 30-60 λεπτά) (65, 69).



Σχήμα 5: Πυραμίδα Μεσογειακής διαίτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα. Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες. Μετάφραση από Bach-Faig και συν. (67)

3.2 Ο ρόλος της Μεσογειακής δίαιτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου

Το ΜΣ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, κυρίως σε χώρες με αυξημένο επιπολασμό της παχυσαρκίας. Για την πρόληψη και τη θεραπεία του ΜΣ σημαντικά μέσα αποτελούν οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, οι οποίες περιλαμβάνουν διατροφικές αλλαγές καθώς και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

Η καρδιοπροστατευτική δράση της ΜΔ είναι αποδεδειγμένη, ωστόσο πέραν από αυτή έχει φανεί ότι η προσκόλληση στη ΜΔ έχει ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τον επιπολασμό και την εξέλιξη του ΜΣ. Μάλιστα σε συστηματική ανασκόπηση της Esposito και συνεργατών (68) η οποία μελέτησε την ΜΔ στο ΜΣ υποστηρίζεται και καταδεικνύεται ο ωφέλιμος ρόλος της ΜΔ. Πιο συγκεκριμένα, στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 3 προοπτικές, 7 συγχρονικές μελέτες και 4 κλινικές δοκιμές. Οι προοπτικές μελέτες αλλά και η πλειονότητα των συγχρονικών μελετών υποστήριξαν την προστατευτική δράση της υψηλής προσκόλλησης στη ΜΔ όσο αφορά την ανάπτυξη του ΜΣ συγκριτικά με τη χαμηλή προσκόλληση. Όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές, όλες παρουσίασαν ευεργετικά αποτελέσματα για την δράση της ΜΔ, ενώ σημαντικό ποσοστό των ασθενών στις ομάδες παρέμβασης κατάφεραν να αντιστρέψουν-επιλύσουν το ΜΣ συγκριτικά με τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Αναλυτικά, στην μελέτη PREDIMED, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες με διαφορετικές διατροφικές παρεμβάσεις, δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ΜΔ συμπληρωμένη με ξηρούς καρπούς και ΜΔ συμπληρωμένη με ελαιόλαδο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι 2 ομάδες που ακολούθησαν την ΜΔ παρουσίασαν ευεργετικά αποτελέσματα και αναστροφή του ΜΣ. Σε ελληνική μελέτη της Φάππα και συνεργατών (72) ασθενείς με ΜΣ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες (ομάδα συνήθους φροντίδας ή υποθερμιδική ΜΔ) και τα αποτελέσματα και εδώ ήταν υπέρ της ΜΔ με υψηλό ποσοστό των συμμετεχόντων στην ΜΔ να παρουσιάζει λύση του ΜΣ (~50%) (68).

Πέραν από την ΜΔ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΜΣ κατέχει η φυσική δραστηριότητα. Μάλιστα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (Κεφ. 3.1) η καθημερινή φυσική δραστηριότητα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του MTZ. Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (16 μελετών) του Ostman και συνεργατών (73) είχε ως στόχο να διαπιστώσει εάν η προπόνηση (αερόβια & άσκηση με αντιστάσεις) βελτιώνει κλινικούς δείκτες σε άτομα με ΜΣ, ενώ διερεύνησαν και την επίδραση της έντασης (μέτρια, έντονη και υψηλή) της άσκησης. Η ανάλυση των μελετών που σύγκριναν την αερόβια άσκηση (ομάδα παρέμβασης) με τον καθιστικό τρόπο ζωής (ομάδα ελέγχου), παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και της συνολικής λιπώδους μάζας, βελτίωση του VO_{2max} , μείωση της συστολικής και διαστολικής

αρτηριακής πίεσης, μείωση της γλυκόζης νηστείας, των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης και σταθεροποίηση της HDL χοληστερόλης, στην ομάδα παρέμβασης. Στην ανάλυση μελετών που σύγκριναν τον συνδυασμό αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις (ομάδα παρέμβασης) σε σχέση με τον καθιστικό τρόπο ζωής (ομάδα ελέγχου) παρουσιάστηκε μείωση μόνο στην περιφέρεια μέσης, στη συστολική αρτηριακή πίεση, βελτίωση της VO_{2max} και αύξηση της HDL χοληστερόλης. Φαίνεται λοιπόν, πως για ορισμένες παραμέτρους, η μεμονωμένη αερόβια άσκηση θεωρείται βέλτιστη. Σχετικά με την ένταση της άσκησης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βελτίωση του ΔΜΣ, της μυϊκής μάζας, της περιφέρειας μέσης και της συνολικής λιπώδους μάζας. Επιπρόσθετα, η γλυκόζη νηστείας, μεταβλήθηκε σημαντικά μόνο στην μέτρια και υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης, ενώ στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές. Σύμφωνα λοιπόν με τη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρξαν σαφή συμπεράσματα για τα οφέλη της έντασης της άσκησης (73). Καταληκτικά, η παραπάνω μετα-ανάλυση αναφέρει πως η αερόβια άσκηση παρουσιάζει ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία ατόμων με ΜΣ, συμπεριλαμβανόμενης βελτίωσης της σύστασης σώματος, της καρδιαγγειακής υγείας και του μεταβολικού προφίλ. Τέλος, ο συνδυασμός αερόβιας και άσκησης με αντιστάσεις δε φάνηκε να υπερέχει της μεμονωμένης αερόβιας άσκησης (73).

Παρόμοια αποτελέσματα για την επίδραση της άσκησης στο ΜΣ παρουσιάζονται και σε κλινική δοκιμή του Dalleck και συνεργατών (74) όπου μελέτησαν την άσκηση σε ομαδικά προγράμματα σε 332 ενήλικες. Τα άτομα με ΜΣ μειώθηκαν από 22,3% πριν την άσκηση σε 13,5% στο τέλος, ενώ ο επιπολασμός των συμμετεχόντων χωρίς παραμέτρους του ΜΣ αυξήθηκε στο 56% (από 65 σε 102). Η άσκηση είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ενήλικες μειώνοντας ουσιαστικά τον επιπολασμό του ΜΣ και των συνιστωσών του (74).

Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο του MTZ αποτελεί ο ύπνος. Χαρακτηριστικό της σύγχρονης κοινωνίας αποτελούν οι μειωμένες ώρες ύπνου λόγω του γρήγορου ρυθμού ζωής και των αυξημένων υποχρεώσεων. Ωστόσο, πολλές φορές αυτό δημιουργεί μια σειρά προβλημάτων στην καθημερινότητα όπως αυτοκινητιστικά ατυχήματα, επαγγελματικά σφάλματα και συμβάλλει στην ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων, παχυσαρκίας, αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔ 2, υπέρτασης, διάφορες μορφές καρκίνου, ΜΣ καθώς και αυξημένη θνησιμότητα (75).

Οι επιβλαβείς επιπτώσεις της έλλειψης ύπνου μπορεί να οφείλονται στις διασυνδέσεις μεταξύ των μονοπατιών που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό και τον κερκάρδιο ρυθμό. Φαίνεται πως ο ύπνος επιδρά στην ενδοκρινική λειτουργία και στην ημερήσια έκκριση ορμονών (στη ανορεξιογόνο ορμόνη λεπτίνη, στη ορεξιογόνο ορμόνη γκρελίνη, στην κορτιζόλη, στην αυξητική ορμόνη και στην μελατονίνη). Η έλλειψη ύπνου συνδέεται με την αυξημένη δράση του συστήματος των

ενδοκανναβινοειδών και την ενεργοποίηση των ορεξιογόνων οδών (76). Επίσης, ο σύντομος ύπνος αυξάνει τον λόγο ινσουλίνης γλυκόζης και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη (75).

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μετα-ανάλυση του Iftikhar και συνεργατών (77) που συμπεριέλαβε 18 συγχρονικές μελέτες ατόμων που είχαν διαγνωσθεί με ΜΣ. Υπογράμμισε την ύπαρξη θετικής σχέσης ανάμεσα στον σύντομη διάρκεια ύπνο και την παρουσία ΜΣ. Συγκεκριμένα, έδειξε πως τα άτομα που κοιμούνται λιγότερο από 5 ώρες, 5-6 ώρες και 6-7 ώρες είχαν 51%, 28% και 16%, πιθανότητα παρουσίας ΜΣ, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας πως τα άτομα που κοιμούνται περισσότερο από 7 ώρες εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο για ΜΣ. Φαίνεται λοιπόν πως υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σύντομης διάρκειας ύπνου και του ΜΣ. Όσοι αναφέρουν διάρκεια ύπνου μικρότερη από 5 ώρες έχουν 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν ΜΣ (77). Τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτουν από επιδημιολογικές μελέτες που μας δίνουν κάποια δεδομένα ότι η έλλειψη ύπνου έχει επιπτώσεις στην παρουσία ΜΣ, ωστόσο, χρειάζονται αποτελέσματα μελετών παρέμβασης για να το επιβεβαιώσουν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Σκοπός

Η ΑΑΥ αναγνωρίζεται ως ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς αποτελεί την πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και μάλιστα θεωρείται εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) στο αναπνευστικό σύστημα παχύσαρκων ατόμων. Η χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP) αποτελεί θεραπεία εκλογής για τη διαχείριση της ΑΑΥ, η οποία ωστόσο παρουσιάζει αμφιλεγόμενα αποτελεσματικότητα στη βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετα, η χρήση του CPAP δεν συμβάλει στην μόνιμη επίλυση των διαταραχών της νόσου, καθώς μετά την διακοπή της επανεμφανίζονται τα επεισόδια άπνοιας-υπόπνοιας. Όσον αφορά την αντιμετώπιση του ΜΣ, σημαντικό ρόλο φαίνεται πως κατέχει η απώλεια βάρους, ενώ και η υιοθέτηση της ΜΔ έχει συσχετιστεί τόσο με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του ΜΣ όσο και με επιτυχή αντιμετώπισή του. Επιπρόσθετα, και άλλες συνιστώσες του τρόπου ζωής όπως η άσκηση και ο επαρκής ύπνος φαίνεται πως συνεισφέρουν σε χαμηλότερο επιπολασμό του ΜΣ.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν να αξιολογήσει την μακροπρόθεσμη επίδραση μιας 6μηνης παρέμβασης, βασισμένη στην απώλεια βάρους μέσω αύξησης της προσκόλλησης σε ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (ΜΔ) ή σε έναν Μεσογειακό τρόπο ζωής (MTZ), στην παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του σε ασθενείς με ΑΑΥ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Μεθοδολογία

5.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εντάσσεται στο πλαίσιο μιας τυχαιοποιημένης, μονά τυφλής και ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής, η οποία αφορούσε μία παρέμβαση διάρκειας 6 μηνών και παρακολούθηση των εθελοντών για 6 επιπλέον μήνες (12 μήνες μετά την ένταξη στη μελέτη). 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

Όλοι οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη, επισκέφθηκαν το Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». Σε όλους τους εθελοντές, πραγματοποιήθηκε καταγραφή του ιατρικού ιστορικού από ιατρούς του νοσοκομείου, αφού πρώτα προηγήθηκε φυσική-κλινική εξέταση. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε ελεγχόμενη ολονύχτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου για τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητάς της νόσου. Από αυτήν προέκυψαν δεδομένα για τη συνολική διάρκεια αλλά και τα στάδια ύπνου, την εγκεφαλική δραστηριότητα, τις κινήσεις των οφθαλμών, την μυϊκή δραστηριότητα, τον καρδιακό ρυθμό, καθώς και ο ΑΗΙ για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου. Συμμετείχαν ενήλικες (18-65 ετών), υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) με μέτρια ή σοβαρή ΑΑΥ ($\text{ΑΗΙ} \geq 15$ επεισόδια απνοιών-υποπνοιών/ώρα ύπνου). Τα παρακάτω αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

- 1) Ύπαρξη άπνοιας ύπνου κεντρικού τύπου ή άλλων διαταραχών του ύπνου, όπως η ναρκοληψία, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και το σύνδρομο χρόνιου πόνου.
- 2) Ύπαρξη 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) Απαιτούμενη χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου ή νοσηλεία κατά το τελευταίο έτος λόγω οξέος ή χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος.
- 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 θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για τις γυναίκες.
- 7) Συστηματική υπερβολική λήψη αλκοόλ (>210 και $>140 \text{ gr}$ αλκοόλ ανά εβδομάδα για άντρες και γυναίκες, αντίστοιχα).

- 8) Εφαρμογή υποθερμιδικής διαίτας για απώλεια βάρους ή αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες κατά το διάστημα των προηγούμενων 6 μηνών.

Σε όλους τους εθελοντές πραγματοποιήθηκε λήψη αναλυτικού ιστορικού για τον έλεγχο των κριτηρίων αποκλεισμού. Εκτιμήθηκαν επίσης, 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. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για την εθελοντική συμμετοχή τους και το ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης και κλήθηκαν να συμφωνήσουν εγγράφως.

5.3 Τυχαιοποίηση συμμετεχόντων

Οι εθελοντές συμπεριλήφθηκαν σε μία από τις 3 ομάδες με τυχαίο τρόπο, είτε στην ομάδα ελέγχου (συνταγογράφηση CPAP), είτε στην ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΜΔ) (συνταγογράφηση CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ), είτε στην ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (MTZ) (συνταγογράφηση CPAP και απώλεια βάρους μέσω ΜΔ και άσκησης). Η τυχαιοποίηση των εθελοντών στις 3 ομάδες πραγματοποιήθηκε θεωρώντας την ανάθεσή τους σε μία από αυτές ως τυχαία, έχοντας ίσες πιθανότητες ο κάθε εθελοντής να ανατεθεί σε οποιαδήποτε από τις 3 ομάδες. Αυτό πραγματοποιήθηκε με σκοπό να εξαλειφθούν τυχόν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς παράγοντες που πιθανώς να επηρεάζαν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, δείκτης ΑΗΙ καθώς και η χρήση ή μη θεραπείας CPAP).

5.4 Δομή παρέμβασης

Σε όλους τους εθελοντές, κατά την ένταξη τους στη μελέτη, έγινε σύσταση για χρήση CPAP από την ιατρική ομάδα, βάσει της βαρύτητας και των συμπτωμάτων της νόσου. Όσοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, μαζί με τη συνταγογράφηση θεραπείας CPAP, τους δόθηκε ένα υποθερμιδικό διαιτολόγιο (1500 kcal / ημέρα για τις γυναίκες και 1800 kcal / ημέρα για τους άνδρες), καθώς και γενικές γραπτές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής (συνήθειες διατροφής και άσκησης, επάρκεια και ποιότητα ύπνου), χωρίς να υποβληθούν σε άλλη παρέμβαση μέχρι και το τέλος της μελέτης. Εθελοντές που εντάχθηκαν τυχαία, στις ομάδες ΜΔ και MTZ, μαζί με τη συνταγογράφηση θεραπείας CPAP, υποβλήθηκαν σε εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης

και συμβουλευτικής, με βάση την απώλεια βάρους και τη Μεσογειακή διαίτα ή το Μεσογειακό πρότυπο τρόπου ζωής, αντίστοιχα, διάρκειας 6 μηνών. Το εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης δομήθηκε σε 7 ομαδικές συνεδρίες των 60 λεπτών (σε μικρές ομάδες ατόμων), με παρακολούθηση ανά δύο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και 1 φορά το μήνα για τους επόμενους 4 μήνες μέχρι το τέλος της παρέμβασης. Οι στόχοι που τέθηκαν για την ομάδα παρέμβασης ορίστηκαν ως η μείωση 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους σε διάστημα 6 μηνών και η αύξηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα ή στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, αντίστοιχα. Στην 1η συνεδρία, οι συμμετέχοντες και των δύο ομάδων υποβλήθηκαν σε συμβουλευτική η οποία αφορούσε την εξασφάλιση υγιούς σωματικού βάρους μέσω μείωσης της καταναλισκόμενης ποσότητας τροφής ενώ στην ομάδα MTZ πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα, σύσταση για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, της κοινωνικότητας κατά τη διάρκεια των γευμάτων, την επαρκή ξεκούραση μέσα στην ημέρα καθώς και την εφαρμογή πρακτικών για βελτίωση της ποιότητας ύπνου. Στις επόμενες 6 συνεδρίες, αναφέρονταν αρχικά οι στόχοι της πρώτης συνεδρίας, ενώ οι συμμετέχοντες στην ΜΔ ή το MTZ εκπαιδεύονταν με σκοπό την υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας ή του Μεσογειακού τρόπου ζωής, αντίστοιχως. Οι στόχοι αυτοί επιτεύχθηκαν μέσω καθορισμού της βέλτιστης συχνότητας και ποσότητας κατανάλωσης των διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων, όπως αυτά περιγράφονται στη Μεσογειακή πυραμίδα. Ο έλεγχος συμμόρφωσης στην παρέμβαση, κατά τη διάρκεια της μελέτης, διενεργήθηκε από τους ίδιους τους συμμετέχοντες μέσω αυτοελέγχου, και για τις 3 ομάδες. Συγκεκριμένα, οι στόχοι που είχαν τεθεί στις συνεδρίες, ελέγχονταν μέσω συμπλήρωσης εντύπων από τους ίδιους τους εθελοντές. Εάν κάποιος από τους εθελοντές δεν εμφανιζόταν σε 3 συνεχόμενες συνεδρίες, θεωρήθηκε ότι εγκαταλείπει το πρόγραμμα (αφού πρώτα προηγήθηκε επικοινωνία).

5.5 Αξιολόγηση συμμετεχόντων

Σε όλους τους συμμετέχοντες, τόσο κατά την ένταξη όσο στο τέλος της 6μηνιας παρέμβασης πραγματοποιήθηκαν πολυπνογραφία, ενώ και στις 3 χρονικές στιγμές, αρχή, 6 και 12 μήνες διενεργήθηκε:

- μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών,
- αξιολόγηση των συνηθειών του τρόπου ζωής,
- μέτρηση αρτηριακής πίεσης και βιοχημικών δεικτών και
- εκτιμήθηκε η παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του.

Κατά την ένταξη στη μελέτη, στους 6 καθώς και στους 12μήνες μετά την έναρξη της μελέτης, εκτιμήθηκαν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

5.5.1 Ανθρωπομετρία

Το ύψος των συμμετεχόντων μετρήθηκε μόνο μία φορά, κατά την ένταξη στη μελέτη, με αναστημόμετρο ακρίβειας $\pm 0,5\text{cm}$. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτούν ίσια εμπρός. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε κατά την ένταξη στη μελέτη, στους 6 μήνες καθώς και στον 12μηνο επανέλεγχο με ψηφιακή ζυγαριά ακρίβειας $\pm 100\text{g}$. Πραγματοποιήθηκε χωρίς να φέρουν βαρύ ρουχισμό και σε κατάσταση νηστείας, να στέκονται στο κέντρο του ζυγού και να κοιτούν ίσια εμπρός. Για κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκε ο ΔΜΣ, βάσει των μετρήσεων ύψους και βάρους, 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 $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (63).

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

5.5.2 Διαιτητικές συνήθειες

Η αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών των συμμετεχόντων διενεργήθηκε μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food frequency questionnaire, FFQ) του οποίου η εγκυρότητα έχει ελεγχθεί σε ελληνικό πληθυσμό (78). Με τη μορφή συνέντευξης από διαιτολόγο της ομάδας συμπληρώθηκε το ερωτηματολόγιο στην αρχική αξιολόγηση, στους 6 μήνες καθώς και στους 12 μήνες από την έναρξη της μελέτης. Αποτελείται από 76 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 69 αφορούν τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών και οι 7 αφορούν διατροφικές συμπεριφορές. Για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ζητήθηκε από τους ασθενείς να αναφέρουν πόσο συχνά, βάσει μιας εξαβάθμιας κλίμακας, κατανάλωσαν μια προκαθορισμένη ποσότητα τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια του τελευταίου εξαμήνου. Η ανάλυση του ερωτηματολογίου έδωσε στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων και ποτών των εθελοντών (μερίδες/ημέρα), και έπειτα από ομαδοποίηση αυτών προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση ομάδων τροφίμων (μερίδες/ημέρα). Επίσης, προστέθηκαν 4 ακόμη ερωτήσεις σχετικά με την πρόσληψη νερού, τη χρήση αλατιού, τη χρήση βοτάνων και μπαχαρικών στο φαγητό, καθώς και για το τσιμπολόγημα μεταξύ των γευμάτων. Στη συνέχεια, η διατροφική αυτή πληροφορία χρησιμοποιήθηκε, με σκοπό να αξιολογηθεί ο βαθμός προσκόλλησης των συμμετεχόντων στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας βάσει του δείκτη

Mediterranean diet score (79). Ο συγκεκριμένος δείκτης λαμβάνει υπ' όψη την κατανάλωση 11 τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, και ειδικότερα 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 καθώς και αλκοόλ. Με βάση την προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης, η εβδομαδιαία κατανάλωση καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογείται μέσω μονότονων συναρτήσεων (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ). Αναλυτικότερα, 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, αντίστοιχα. Με αυτό τον τρόπο, ο δείκτης Mediterranean diet score παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να υποδηλώνει και μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα.

5.5.3 Σωματική δραστηριότητα

Για την αξιολόγηση των συνηθειών φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (80). Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου διενεργήθηκε από διαιτολόγο της ομάδας στην αρχή, στους 6 και 12 μήνες. Στο ερωτηματολόγιο περιλαμβάνονται 7 ερωτήσεις που αφορούν στον αριθμό των ημερών και τον χρόνο (λεπτά / ημέρα) που το άτομο δαπάνησε σε υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα και περπάτημα, καθώς και τον χρόνο (ώρες / ημέρα) ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες (παρακολούθηση τηλεόρασης, ενασχόληση με υπολογιστή-κινητό, διάβασμα και δουλειές γραφείου) κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που προηγήθηκε της συμπλήρωσής του. Από τα δεδομένα του ερωτηματολογίου υπολογίστηκε για κάθε ασθενή η συνολική καθημερινή σωματική του δραστηριότητα (σε λεπτά) ανεξαρτήτως της έντασης, καθώς και η διάρκεια των καθημερινών καθιστικών δραστηριοτήτων (σε λεπτά).

5.5.4 Αρτηριακή πίεση

Κατά την ένταξη στη μελέτη, στους 6 μήνες αλλά και στον 12μηνο επανέλεγχο μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και οι σφυγμοί των ασθενών. Η μέτρηση διεξήχθη με την χρήση ηλεκτρονικού πιεσόμετρου, με τους ασθενείς 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. Και οι δύο μετρήσεις έγιναν στο δεξί χέρι, με την περιχειρίδα του πιεσόμετρου τοποθετημένη να εφαρμόζει καλά στον βραχίονα, περίπου στο ύψος της καρδιάς.

5.5.5 Αιμοληψία και εργαστηριακές αναλύσεις

Η συλλογή αίματος καθώς και η φλεβοκέντηση διεξήχθησαν από το νοσηλευτικό προσωπικό του Κέντρου Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» και στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή, στους 6 & 12 μήνες), με τους εθελοντές να έχουν υποβληθεί σε 12ωρη νηστεία. Έπειτα από φυγοκέντρηση, συλλέχθηκε ορός, πλάσμα και πλάσμα κιτρικών, και 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. Στη συνέχεια, βάσει αυτών των μετρήσεων υπολογίστηκε η LDL χοληστερόλη (εξίσωση του Friedwald ολική χοληστερόλη - HDL χοληστερόλη - (TG/5)) (81) και ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA (εξίσωση του Mathews (Γλυκόζη νηστείας* Ινσουλίνη νηστείας) / 405) (82).

5.5.6 Παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου

Στην παρούσα μελέτη για την αξιολόγηση του ΜΣ χρησιμοποιήθηκε ο κοινός ορισμός όπως αναφέρετε στο **Κεφ. 2.1**. IDF (International Diabetes Federation) και AHA (American Heart Association), όπου συμφώνησαν σε 5 διαγνωστικά κριτήρια. Ο συγκεκριμένος ορισμός απαιτεί την ύπαρξη 3^{ον} από τα 5 κριτήρια (42). Έτσι, οι ασθενείς με ΜΣ παρουσιάζουν 3 από τα 5 παρακάτω κριτήρια, **1)** η αυξημένη περιφέρεια μέσης, **2)** η αυξημένη αρτηριακή πίεση, **3)** η μειωμένη HDL χοληστερόλη, **4)** η αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή/και **5)** αυξημένα τριγλυκερίδια. Η αξιολόγηση των εθελοντών για την παρουσία του ΜΣ και συγκεκριμένα των 5 διαγνωστικών κριτηρίων εκτιμήθηκε και στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης δηλαδή στην αρχή, στους 6 και 12 μήνες.

5.6 Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 23 (IBM Corp. 2015). Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο πρόθεση για θεραπεία (intention to treat - ITT) στο συνολικό δείγμα της μελέτης. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση $\pm$ τυπική απόκλιση ή διάμεσος (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο) ανάλογα με το εάν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή όχι, με βάση το Shapiro-Wilk test. Οι μεταβολές στον επιπολασμό του ΜΣ και των συνιστωσών του εντός των ομάδων μεταξύ διαφορετικών χρονικών στιγμών αξιολογήθηκαν μέσω του McNemar's test. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων στο τέλος της 12μηνιαίας μελέτης πραγματοποιήθηκε μέσω της ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of Covariance, ANCOVA), τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται ως μέση διαφορά με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ) αυτής. Τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized Linear Models, GLM) εφαρμόστηκαν για να ελεγχθούν οι διαφορές μεταξύ ομάδων στον κίνδυνο ΜΣ και των συνιστωσών του στον 12μηνο επανέλεγχο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ). Τα μοντέλα διορθώθηκαν ως προς τη διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων κατά ζεύγη σύμφωνα με το κριτήριο Bonferroni, και ως συγχυτικοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν, η ηλικία (έτη), το φύλο (άνδρες/γυναίκες), τα προ-παρέμβασης επίπεδα της εκάστοτε εξαρτημένης μεταβλητής (επιπολασμός ΜΣ και συνιστωσών του στην αρχική αξιολόγηση), καθώς και η χρήση CPAP (ώρες/ημέρα) και η ποσοστιαία αλλαγή στο σωματικό βάρος (%) στους 12 μήνες. Για όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Αποτελέσματα

6.1 Στρατολόγηση συμμετεχόντων

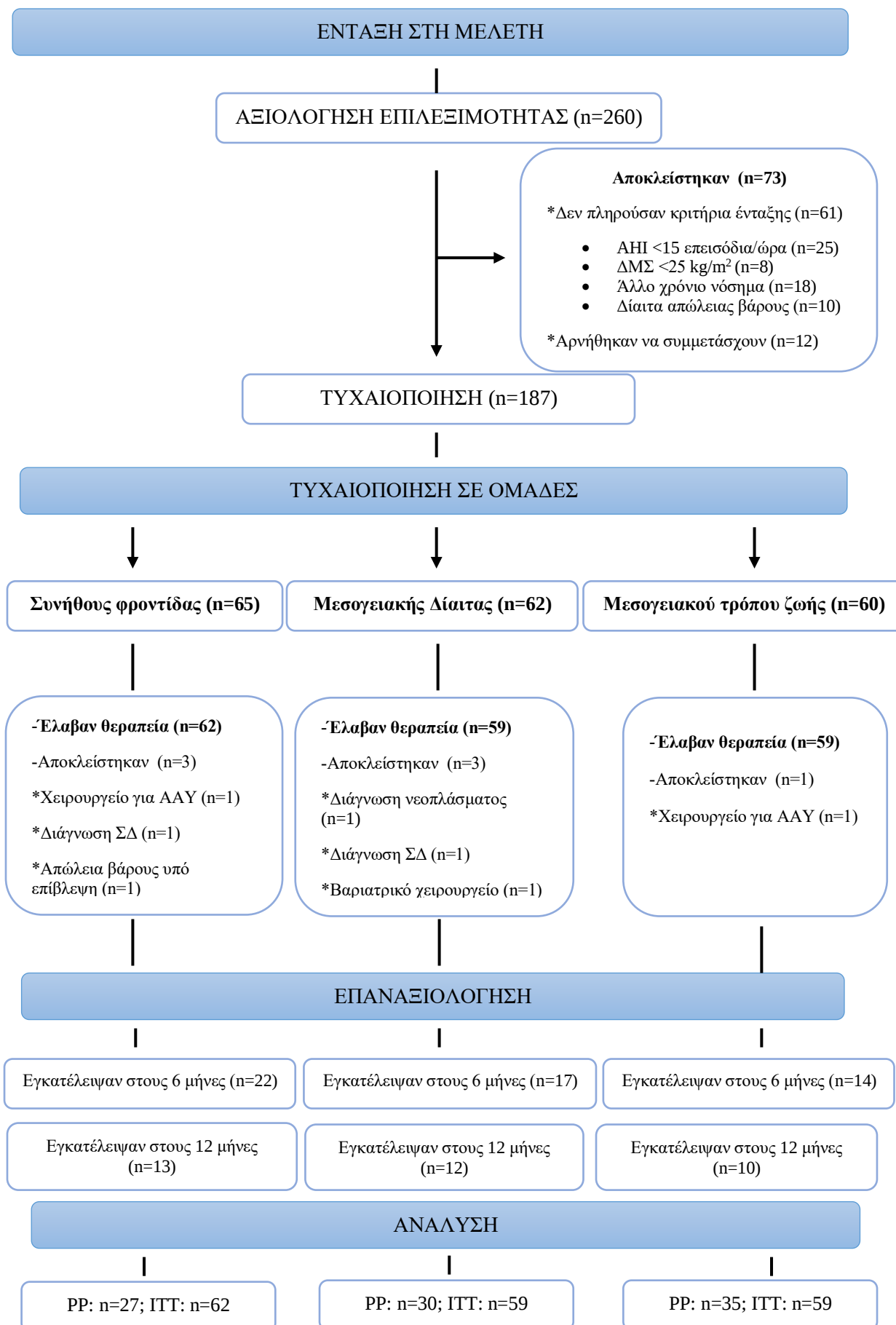
Το διάγραμμα ροής της παρούσας μελέτης παρουσιάζεται στο **Σχήμα 6**. Από τον Σεπτέμβριο του 2015 έως τον Ιανουάριο του 2019, εξετάστηκαν 260 άτομα με ΑΑΥ. Εξ' αυτών, οι 61 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη (ήπια ΑΑΥ, φυσιολογικό σωματικό βάρος, παρουσία άλλων χρόνιων νοσημάτων, ή ακολουθούσαν δίαιτα απώλειας βάρους), ενώ 12 άτομα αρνήθηκαν να συμμετάσχουν. Οι υπόλοιποι 187 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, έχοντας υπογράψει συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής, και τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες, στην ομάδα συνήθους φροντίδας (ΟΣΦ): 65 εθελοντές, στην ομάδα Μεσογειακής διαίτας (ΟΜΔ): 62 εθελοντές και στην ομάδα Μεσογειακού τρόπου ζωής (ΟΜΤΖ): 60 εθελοντές. Μετά την ένταξη των 187 εθελοντών, 7 από αυτούς αποκλείστηκαν από τη μελέτη είτε λόγω διάγνωσης κάποιας ασθένειας (π.χ. ΣΔ ή καρκίνος) είτε διότι έλαβαν κάποια άλλη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης (π.χ. βαριατρική χειρουργική), οδηγώντας σε ένα τελικό δείγμα 180 ασθενών (ΟΣΦ: 62, ΟΜΔ: 59, ΟΜΤΖ: 59) για ανάλυση. Ωστόσο, και κατά τον επανέλεγχο, υπήρχαν εγκαταλείψαντες από κάθε ομάδα. Στους 6 μήνες εγκατέλειψαν συνολικά 53 συμμετέχοντες (ΟΣΦ: 22, ΟΜΔ: 17, ΟΜΤΖ: 14). Οι εγκαταλείψαντες στην ΟΣΦ ήταν ασθενείς που για οποιονδήποτε λόγο δεν συμμετείχαν στην 6μηνη επαναξιολόγηση (π.χ. αδυναμία επικοινωνίας ή μη προσέλευση στο προγραμματισμένο ραντεβού), ενώ στις δύο ομάδες εντατικής παρέμβασης (ΟΜΔ και ΟΜΤΖ) ως εγκαταλείψαντες θεωρήθηκαν ασθενείς που για διάφορους λόγους δεν ολοκλήρωσαν την 6μηνη παρέμβαση (π.χ. ασυμφωνία κατά τον προγραμματισμό των συνεδριών ή έλλειψη ενδιαφέροντος για την παρέμβαση) και δεν επαναξιολογήθηκαν στο τέλος αυτής. Στους 12 μήνες εγκατέλειψαν επιπλέον 35 συμμετέχοντες (ΟΣΦ: 13, ΟΜΔ: 12, ΟΜΤΖ: 10) (αδυναμία επικοινωνίας ή μη προσέλευση στο προγραμματισμένο ραντεβού αξιολόγησης) και τελικά επαναξιολογήθηκαν 92 εθελοντές (ΟΣΦ: 27, ΟΜΔ: 30, ΟΜΤΖ: 35). Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν την παρέμβαση ($n=92$) και όσων εγκατέλειψαν ($n=88$) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα περιγραφικά τους χαρακτηριστικά (όλα τα $p>0,05$).

6.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Τα βασικά δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, όπως επίσης τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου και οι συνιστώσες για την παρουσία ΜΣ του συνολικού δείγματος καθώς και των τριών ομάδων, κατά την ένταξη στη μελέτη, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Η μέση ηλικία του συνολικού δείγματος ήταν 49 ± 10 έτη, ενώ οι συμμετέχοντες αποτελούνταν από 135 άνδρες (75%) και μόλις 45 γυναίκες (25%), 58 ήταν καπνιστές (32%), με μέσο ΔΜΣ $35,4\pm 5,9$ kg/m². Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί πως πάνω από το 75% των συμμετεχόντων κάθε ομάδας

ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκοι. Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, το 76% του συνολικού δείγματος είχε σοβαρή ΑΑΥ, με διάμεση τιμή AHI= 58 (30-82) επεισόδια/ώρα. Αν και σε όλους τους ασθενείς συνταγογραφήθηκε θεραπεία CPAP, 135 (75%) από τους 180 προμηθευτήκαν συσκευή CPAP και ξεκίνησαν τη θεραπεία (ΟΣΦ: 50 (81%), ΟΜΔ: 40 (68%), ΟΜΤΖ: 45 (76%)). Αναφορικά με την παρουσία του ΜΣ, κατά την ένταξη στην μελέτη 110 συμμετέχοντες (61%) πληρούσαν τα κριτήρια. Οι πιο διαδεδομένες συνιστώσες του ΜΣ φάνηκε πως ήταν η αυξημένη ΠΜ (91%) και η υπέρταση (73%), ακολουθούμενες από τη μειωμένη HDLC (55%), τα αυξημένα TG (42%) και την υπεργλυκαιμία (23%).

Σχήμα 6: Διάγραμμα ροής της μελέτης. ΑΑΥ: αποφρακτική άπνοια ύπνου, ΑΗΙ: δείκτης απνοιών-υποπνοιών, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΙΤΤ: πρόθεση για θεραπεία, ΡΡ: βάσει πρωτοκόλλου



Πίνακας 3: Βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού δείγματος και των τριών ομάδων κατά την ένταξη στη μελέτη.

	Σύνολο (n=180)	ΟΣΦ (n=62)	ΟΜΔ (n=59)	ΟΜΤΖ (n=59)
Ηλικία, έτη	49 ± 10	47 ± 11	51 ± 9	47 ± 10
Άνδρες, n (%)	135 (75)	48 (77)	42 (71)	45 (76)
Καπνιστές, n (%)	58 (32)	18 (29)	25 (42)	15 (25)
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά				
ΔΜΣ, kg/m² ^a	35.4 ± 5.9	35.8 ± 6.3	34.8 ± 5.9	35.5 ± 5.6
Παχυσαρκία, n (%)	143 (79)	49 (79)	45 (76)	49 (83)
Κλινικά χαρακτηριστικά ΑΑΥ				
ΑΗΙ, επεισόδια/ώρα ^b	58 (30, 82)	52 (30, 84)	62 (37, 81)	60 (21, 89)
Σοβαρή ΑΑΥ, n (%)	136 (76)	48 (77)	47 (80)	41 (70)
Θεραπεία CPAP, n (%)	135 (75)	50 (81)	40 (68)	45 (76)
Συνιστώσες και παρουσία ΜΣ				
Αυξημένη ΠΜ, n (%) ^c	164 (91)	57 (92)	50 (85)	57 (97)
Αυξημένα TG, n (%) ^d	76 (42)	31 (50)	18 (31)	27 (46)
Μειωμένη HDLC, n (%) ^e	99 (55)	35 (57)	30 (51)	34 (58)
Υπέρταση, n (%) ^f	131 (73)	43 (69)	45 (76)	43 (73)
Υπεργλυκαιμία, n (%) ^g	41 (23)	11 (18)	15 (25)	15 (25)
Παρουσία ΜΣ, n (%) ^h	110 (61)	39 (63)	29 (49)	42 (71)

Οι τιμές είναι μέσος όρος ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή, διάμεσος (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μη κανονικές μεταβλητές, και συχνότητες για τις κατηγορικές. ^a ΔΜΣ ≥30 kg/m², ^b ΑΗΙ ≥30 επεισόδια/ώρα ύπνου, ^c >102 cm για άνδρες και >88 cm για γυναίκες, ^d ≥1,7 mmol/L (≥150 mg/dL) ή λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, ^e <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) για τους άνδρες και <1,3 mmol/L (<50 mg/dL) για τις γυναίκες, ή λήψη σχετικής φαρμακευτικής αγωγής, ^f συστολική αρτηριακή πίεση ≥130 mm Hg ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση ≥85 mm Hg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, ^g επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥5,6 mmol/L (≥100 mg/dL) ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων, ^h σύμφωνα με τα κριτήρια που προτείνουν οι Alberti et al. (42)

ΟΣΦ= ομάδα συνήθους φροντίδας, ΟΜΔ= ομάδα μεσογειακής διαίτας, ΟΜΤΖ= ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής, ΔΜΣ= Δείκτης μάζας σώματος, ΑΗΙ= δείκτης απνοιών-υποπνίων, ΑΑΥ= αποφρακτική άπνοια ύπνου, CPAP= συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς, ΠΜ= περιφέρεια μέσης, TG= τριγλυκερίδια, HDLC= χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών-υψηλής-πυκνότητας, ΜΣ= μεταβολικό σύνδρομο

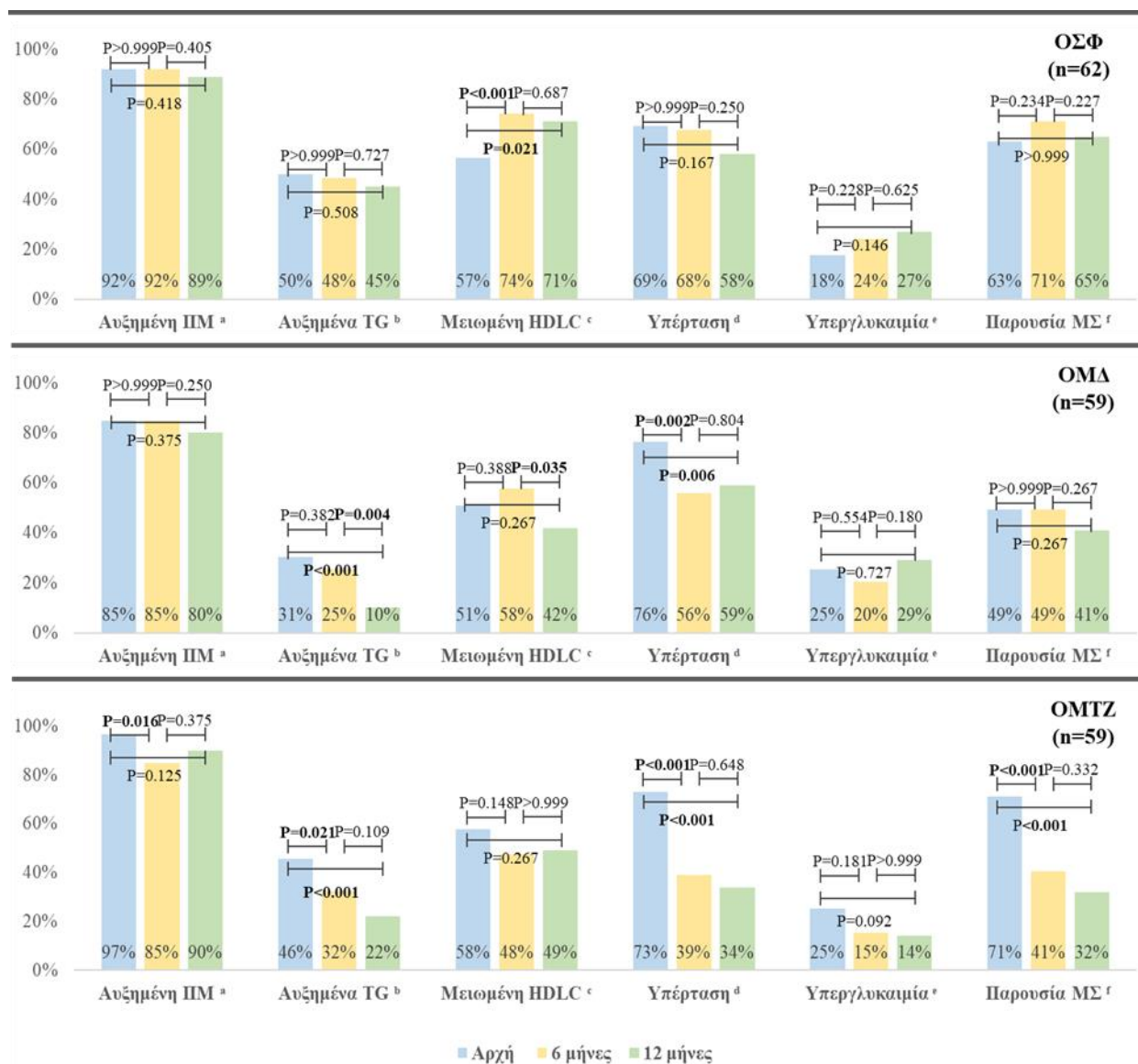
6.3 Προσκόλληση των συμμετεχόντων στους στόχους της παρέμβασης

Συνεχίζοντας με δεδομένα αναφορικά με την απώλεια βάρους και την τήρηση των στόχων της παρέμβασης, στον 12μηνο έλεγχο, φάνηκε πως οι ασθενείς στην ΟΣΦ παρουσίασαν μέση αύξηση βάρους $0,4 \pm 3,9\%$ του αρχικού τους βάρους, ενώ εκείνοι στην ΟΜΔ και ΟΜΤΖ παρουσίασαν απώλεια βάρους ίση με $6,7 \pm 4,3\%$ και $8,1 \pm 7,0\%$, αντίστοιχα ($p < 0,001$ για την ΟΜΔ και ΟΜΤΖ έναντι της ΟΣΦ). Όσον αφορά στις διαφορές μεταξύ των ομάδων στις συνήθειες του τρόπου ζωής των συμμετεχόντων στον 12μηνο επανέλεγχο, σε σύγκριση με την ΟΣΦ, τόσο η ΟΜΔ όσο και η ΟΜΤΖ εμφάνισαν υψηλότερες τιμές MedDietScore [μέση διαφορά (95% ΔΕ): 8,87 (7,44, 10,3) και 8,44 (7,01, 9,87), αντίστοιχα, και τα δύο $p < 0,001$]. Επίσης, η ΟΜΤΖ παρουσίασε υψηλότερο ημερήσιο χρόνο σωματικής δραστηριότητας σε σύγκριση με την ΟΣΦ και την ΟΜΔ [μέση διαφορά (95% ΔΕ): 22,1 λεπτά/ημέρα (12,1, 32,0), $p < 0,001$ και 10,9 λεπτά/ημέρα (0,87, 21,0) $p = 0,028$, αντίστοιχα], καθώς και υψηλότερη μέση διάρκεια νυχτερινού ύπνου σε σύγκριση με την ΟΣΦ [μέση διαφορά (95% ΔΕ): 0,61 ώρες/ημέρα (0,20, 1,02), $p = 0,001$]. Όσον αφορά στην συμμόρφωση των εθελοντών με τη θεραπεία CPAP, μεταξύ των ασθενών που ξεκίνησαν θεραπεία κατά την ένταξή τους στη μελέτη ($n = 135$), η μέση χρήση στους 12 μήνες ήταν $3,9 \pm 1,4$ ώρες/ημέρα στην ΟΣΦ, $4,5 \pm 2,0$ ώρες/ημέρα στην ΟΜΔ και $3,7 \pm 2,2$ ώρες/ημέρα στην ΟΜΤΖ ($p = 0,004$). Η σύγκριση των τριών ομάδων ανέδειξε υψηλότερη ημερήσια χρήση της θεραπείας CPAP στην ΟΜΔ σε σύγκριση με την ΟΣΦ ($p = 0,014$) και την ΟΜΤΖ ($p = 0,007$).

6.4 Αλλαγές στην παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του εντός ομάδων

Στο **Σχήμα 7** παρουσιάζονται οι αλλαγές που προέκυψαν στην παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του εντός των ομάδων καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (αρχή, 6 και 12 μήνες). Στην ΟΣΦ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στο ποσοστό των ασθενών με μειωμένη HDLC από την αρχική αξιολόγηση στους 6 (+17%) αλλά και στους 12 μήνες (+14%) ($p < 0,001$, $p = 0,021$, αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές αλλαγές στις επιμέρους παραμέτρους ούτε στην παρουσία ΜΣ. Όσον αφορά στην ΟΜΔ, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, ο επιπολασμός της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της υπέρτασης μειώθηκε στους 12 μήνες (-21% και -17%, αντίστοιχα), ενώ παρατηρήθηκε, επίσης, μείωση του επιπολασμού υπερτριγλυκεριδαιμίας και μειωμένης HDLC από τους 6 στους 12 μήνες ($p = 0,004$, $p = 0,035$ αντίστοιχα). Στην ΟΜΤΖ οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένα ποσοστά αυξημένης ΠΜ (-12%), υπερτριγλυκεριδαιμίας (-14%), υπέρτασης (-34%) και ΜΣ (-30%) στους 6 μήνες. Στους 12 μήνες τα ποσοστά υπερτριγλυκεριδαιμίας (-24%), υπέρτασης (-39%) και παρουσίας ΜΣ (-39%) παρέμειναν στατιστικά σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα ($p < 0,001$ και για τις τρεις παραμέτρους).

Σχήμα 7: Αλλαγές στην παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του εντός των ομάδων καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, σύμφωνα με την ITT ανάλυση (n=180)



Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες (%). Οι αλλαγές εντός των ομάδων μεταξύ των χρονικών στιγμών (αρχή, 6 και 12 μήνες) πραγματοποιήθηκαν μέσω McNemar's test. Οι τιμές $P<0,050$ υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές αλλαγές. ^a >102 cm για άνδρες και >88 cm για γυναίκες, ^b $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) ή λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, ^c $<1,0$ mmol/L (<40 mg/dL) για τους άνδρες και $<1,3$ mmol/L (<50 mg/dL) για τις γυναίκες, ή λήψη σχετικής φαρμακευτικής αγωγής, ^d συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mm Hg ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mm Hg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, ^e επίπεδα γλυκόζης νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L (≥ 100 mg/dL) ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων, ^f σύμφωνα με τα κριτήρια που προτείνουν οι Alberti et al.(42)

ΟΣΦ= ομάδα συνήθους φροντίδας, ΟΜΔ= ομάδα μεσογειακής διαίτας, ΟΜΤΖ= ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής, ΠΙΜ= περιφέρεια μέσης, ΤΓ= τριγλυκερίδια, HDLC= χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών-υψηλής-πυκνότητας, ΜΣ= μεταβολικό σύνδρομο

6.5 Διαφορές στην παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του μεταξύ ομάδων

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι διαφορές ανά ζεύγη μεταξύ των ομάδων της μελέτης ως προς τον κίνδυνο παρουσίας ΜΣ και των συνιστωσών του στον 12μηνο επανέλεγχο. Σε πολυμεταβλητά μοντέλα με συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, τον αρχικό επιπολασμό και την ημερήσια χρήση της θεραπείας CPAP, σε σύγκριση με την ΟΣΦ, η ΟΜΔ παρουσίασε 78% χαμηλότερο κίνδυνο αυξημένων TG, 62% χαμηλότερο κίνδυνο για μειωμένη HDLC και 40% χαμηλότερο κίνδυνο για ΜΣ. Η ΟΜΤΖ, σε σύγκριση με την ΟΣΦ, παρουσίασε, επίσης χαμηλότερο κίνδυνο για τις 4 από τις 5 συνιστώσες του ΜΣ (αυξημένα TG, μειωμένη HDLC, υπέρταση, υπεργλυκαιμία) καθώς και 67% χαμηλότερο κίνδυνο ΜΣ (όλα τα $p < 0,050$). Για την ΟΜΤΖ έναντι της ΟΜΔ παρατηρήθηκε χαμηλότερος κίνδυνος υπέρτασης κατά 44%, υπεργλυκαιμίας κατά 56% καθώς και ΜΣ κατά 45% ($p=0,027$, $p=0,013$, $p=0,027$ αντίστοιχα). Έπειτα από επιπρόσθετο έλεγχο για την ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους των συμμετεχόντων στους 12 μήνες, σε σύγκριση με την ΟΣΦ, η ΟΜΔ εξακολουθούσε να παρουσιάζει χαμηλότερο κίνδυνο για υπετριγλυκαιριδαμία ($p=0,005$) και μειωμένη HDLC ($p=0,001$), ενώ η ΟΜΤΖ εξακολουθούσε να παρουσιάζει χαμηλότερο κίνδυνο για αυξημένα TG, μειωμένη HDLC, υπεργλυκαιμία καθώς και ΜΣ (όλα τα $p < 0,050$). Η σύγκριση των δύο ομάδων εντατικής παρέμβασης ανέδειξε, επίσης, χαμηλότερο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας και ΜΣ στην ΟΜΤΖ σε σύγκριση με την ΟΜΔ ($p=0,024$, $p=0,037$ αντίστοιχα).

Πίνακας 4: Διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ως προς την παρουσία ΜΣ και των συνιστωσών του κατά τον 12μηνο επανέλεγχο, σύμφωνα με την ITT ανάλυση ($n=180$).

	ΟΜΔ vs ΟΣΦ				ΟΜΤΖ vs ΟΣΦ				ΟΜΤΖ vs ΟΜΔ			
	ΣΚ	95% ΔΕ	p*	p**	ΣΚ	95% ΔΕ	p*	p**	ΣΚ	95% ΔΕ	p*	p**
Αυξημένη ΗΜ^a	0.98	0.46, 2.10	0.863	-	1.02	0.53, 2.13	0.878	-	1.05	0.53, 2.15	0.984	-
Αυξημένα TG^b	0.22	0.10, 0.48	<0.001	0.005	0.35	0.18, 0.68	0.002	0.022	1.59	0.74, 3.41	0.235	0.195
Μειωμένη HDLC^c	0.38	0.22, 0.68	0.001	0.001	0.41	0.23, 0.72	0.002	0.003	1.06	0.62, 1.81	0.822	0.853
Υπέρταση^d	0.88	0.54, 1.44	0.617	0.750	0.51	0.31, 0.82	0.005	0.384	0.57	0.35, 0.94	0.027	0.457
Υπεργλυκαιμία^e	0.80	0.46, 1.39	0.429	0.800	0.34	0.17, 0.67	0.002	0.010	0.42	0.21, 0.83	0.013	0.024
Παρουσία ΜΣ^f	0.60	0.36, 0.99	0.049	0.763	0.33	0.20, 0.55	<0.001	0.032	0.55	0.32, 0.93	0.027	0.037

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης).

*P για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων στον 12μηνο επανέλεγχο, όπως προκύπτει από γενικευμένα γραμμικά μοντέλα. Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για την ηλικία (έτη), το φύλο (άνδρες/γυναίκες), τα βασικά επίπεδα των εξαρτημένων μεταβλητών πριν από την παρέμβαση και τη χρήση θεραπείας συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (ώρα/ημέρα). **P μετά από περαιτέρω προσαρμογή για την αλλαγή σωματικού βάρους των συμμετεχόντων (%) ως συγχυτικό παράγοντα στο μοντέλο. Οι τιμές $P < 0,050$ δείχνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

a > 102 cm για άνδρες και > 88 cm για γυναίκες, b $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) ή λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, c $< 1,0$ mmol/L (< 40 mg/dL) για τους άνδρες και $< 1,3$ mmol/L (< 50 mg/dL) για τις γυναίκες, ή λήψη σχετικής φαρμακευτικής αγωγής, d συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mm Hg ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mm Hg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, e επίπεδα γλυκόζης νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L (≥ 100 mg/dL) ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων, f σύμφωνα με τα κριτήρια που προτείνουν οι Alberti et al.(42)

ΣΚ= σχετικός κίνδυνος, ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, ΟΣΦ= ομάδα συνήθους φροντίδας, ΟΜΔ= ομάδα μεσογειακής δίαιτας, ΟΜΤΖ= ομάδα μεσογειακού τρόπου ζωής, ΠΜ= περιφέρεια μέσης, TG= τριγλυκερίδια, HDLC= χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών-υψηλής-πυκνότητας, ΜΣ= μεταβολικό σύνδρομο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Συζήτηση

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΥΥ) αποτελεί την πιο συχνή σχετιζόμενη με τον ύπνο αναπνευστική διαταραχή και θεωρείται εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) στο αναπνευστικό σύστημα υπέρβαρων ατόμων. Δημιουργεί αρκετά προβλήματα στην καθημερινότητα των πασχόντων αλλά και στην υγεία τους τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα και για αυτό κρίνεται σκόπιμη η εύρεση κατάλληλης θεραπείας για τη βελτίωση της βαρύτητας αλλά και της εξέλιξης της νόσου. Η παροχή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP) αποτελεί θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό βαθμό συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο. Ωστόσο, η συμμόρφωση στη θεραπεία αυτή δεν είναι εύκολα επιτεύξιμη και έτσι δεν αποφέρει τα προσδοκόμενα αποτελέσματα. Αντιθέτως συνδυασμός της με εξάμηνη παρέμβαση στον τρόπο ζωής, με στόχο την επίτευξη ενός πιο υγιούς σωματικού βάρους, μέσω τροποποίησης της δίαιτας και της άσκησης, έχει φανεί πώς επιφέρει σημαντικά οφέλη στο καρδιομεταβολικό προφίλ των ασθενών. Έτσι σκοπός της παρούσας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ήταν να αξιολογήσει τα δυνητικά μακροχρόνια καρδιομεταβολικά οφέλη μιας 6μηνης παρέμβασης, βασισμένη στην απώλεια βάρους μέσω αύξησης της προσκόλλησης σε ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (ΜΔ) ή σε έναν Μεσογειακό τρόπο ζωής (MTZ), στην παρουσία του ΜΣ και των συνιστωσών του σε ασθενείς με ΑΑΥ. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης στον 12μηνο επανέλεγχο και όταν πέραν από τους βασικούς συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, αρχικό επιπολασμό και ημερήσια χρήση CPAP) έγινε επιπρόσθετος έλεγχος για την % μεταβολή του σωματικού βάρους των συμμετεχόντων, φάνηκε πως σε σύγκριση με την ΟΣΦ, η ΟΜΔ παρουσίασε χαμηλότερο κίνδυνο για υπετριγλυκαιραιμία και μειωμένη HDLC, ενώ η ΟΜΤΖ εμφάνισε χαμηλότερο κίνδυνο για αυξημένα TG, μειωμένη HDLC, υπεργλυκαιμία καθώς και ΜΣ. Η σύγκριση των δύο ομάδων εντατικής παρέμβασης ανέδειξε, επίσης, χαμηλότερο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας και ΜΣ στην ΟΜΤΖ σε σύγκριση με την ΟΜΔ.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν άλλες αντίστοιχες μελέτες που να εξετάζουν την τροποποίηση των συνηθειών του τρόπου ζωής μέσω της Μεσογειακής δίαιτας (ΜΔ) ή του Μεσογειακού τρόπου ζωής (MTZ) και την επίδραση της παρέμβασης αυτής στην παρουσία του ΜΣ, σε ασθενείς με ΑΑΥ. Όσον αφορά παρεμβάσεις απώλειας βάρους με την ΜΔ ή τον MTZ και την επίδρασή τους στην παρουσία ΜΣ, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την βελτίωση σε συνιστώσες του ΜΣ ή/και την λύση του ΜΣ έπειτα από την παρέμβαση (72, 83, 84). Αναλυτικότερα, σε μελέτη του 2019 των Sayón-Orea C και συνεργατών (83) που αποτελεί ενδιάμεση ανάλυση της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής PREDIMED-Plus, εθελοντές με ΜΣ τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, ομάδα παρέμβασης (ΜΔ με μειωμένες θερμίδες και σωματική δραστηριότητα) και ομάδα ελέγχου

(ετήσιες συνεδρίες για την ΜΔ με ελεύθερη θερμιδική πρόσληψη). Τα αποτελέσματα στο τέλος της παρέμβασης έδειξαν πως με λίγες εξαιρέσεις, όπως η LDL χοληστερόλη, σημαντικές ευνοϊκές αλλαγές παρατηρήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου στο σωματικό βάρος, στην περίμετρο μέσης, στον ΔΜΣ, στην HDL χοληστερόλη, στην αναλογία ολικής χοληστερόλης/HDL χοληστερόλης, στα τριγλυκερίδια ορού, και στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (83). Παρόμοια αποτελέσματα έχει δημοσιεύσει, η Esposito και οι συνεργάτες της (85) στο πλαίσιο μιας προοπτικής μελέτης παρέμβασης διάρκειας 2 ετών σε 180 ασθενείς με ΜΣ οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, άτομα που ακολούθησαν ΜΔ (ομάδα παρέμβασης) και άτομα που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος (πρόσληψη λίπους <30%) (ομάδα ελέγχου). Στο τέλος της μελέτης, τα άτομα που ακολούθησαν την ΜΔ εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στις συνιστώσες του ΜΣ (85). Μετα-ανάλυση 50 μελετών (εκ των οποίων 35 κλινικές δοκιμές) που αφορούσε την επίδραση της ΜΔ στο ΜΣ και τις συνιστώσες του, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συμμόρφωση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής συσχετίστηκε με χαμηλότερο επιπολασμό του ΜΣ. Επιπλέον, τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες κατέδειξαν τον προστατευτικό ρόλο της ΜΔ σε συνιστώσες του ΜΣ όπως η περίμετρος μέσης, η HDLC, τα τριγλυκερίδια, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και η γλυκόζη αίματος, ενώ τα αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαίωσαν εκείνα των κλινικών δοκιμών (86). Ομοίως και στην παρούσα μελέτη οι δύο ομάδες παρέμβασης που ακολουθούσαν την ΜΔ ή MTZ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην μείωση των συνιστωσών του ΜΣ.

Πέραν όμως από τη σύσταση της δίαιτας σε θρεπτικά συστατικά και η απώλεια βάρους αυτή καθ' αυτή θεωρείται ευεργετική για τη λύση του ΜΣ και την αντιμετώπιση των συνιστωσών του. Μετα-ανάλυση 23 κλινικών δοκιμών, που μελέτησε την επίδραση δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων έναντι δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος στις συνιστώσες του ΜΣ αναφέρει πως και με τα δύο είδη δίαιτας παρουσιάστηκε παρόμοια μείωση του βάρους και οφέλη σε συνιστώσες του ΜΣ (87). Πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση όπου και αυτή μελέτησε την επίδραση δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων έναντι δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος στις συνιστώσες του ΜΣ, αναφέρει πως και τα δύο είδη δίαιτας οδηγούν σε απώλεια βάρους και βελτίωση σε δείκτες του ΜΣ. Αποκάλυψε επίσης, ότι η απώλεια βάρους μείωσε πιο αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ανεξάρτητα από την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών στο τέλος της μελέτης (88).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας κλινικής δοκιμής και έπειτα από επιπρόσθετο έλεγχο για την % μεταβολή στο σωματικό βάρος, καταδεικνύεται πως μερικά από τα οφέλη της ΜΔ στον επιπολασμό του ΜΣ προκύπτουν και ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Δεδομένα συνδέουν

ορισμένα από τα κύρια οφέλη της ΜΔ με τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις που ασκούν τα κύρια συστατικά της, όπως το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, οι ξηροί καρποί, τα λαχανικά και το κρασί (89). Με τη σειρά τους, αυτές οι ευεργετικές ιδιότητες φαίνεται να σχετίζονται με την επίδραση των πολυφαινολών που περιέχονται σε αυτά τα τρόφιμα. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιφλεγμονώδης δράση που παρατηρείται μετά την κατανάλωση εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου φαίνεται να αποδίδεται στο πολυφαινολικό του περιεχόμενο (84, 90). Το ελαιόλαδο είναι επίσης μια εξαιρετική πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και φαίνεται πως βοηθά στην βελτίωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (91). Επιπρόσθετα, η ΜΔ φαίνεται πως μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, χάρη στην υψηλή περιεκτικότητα της σε φυτικές ίνες (92). Συστηματική ανασκόπηση του Cho και συνεργατών (93) έδειξε ότι μια διατροφή πλούσια σε διαλυτές ίνες (20 g/1000 kcal) και η μειωμένη κατανάλωση τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη συμβάλλει στην μείωση του επιπολασμού του ΜΣ βελτιώνοντας την αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη (93). Η ΜΔ είναι επίσης πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται κυρίως στα λιπαρά ψάρια και στα θαλασσινά. Το εικοσιπενταενοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA) είναι τα πιο σημαντικά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που σχετίζονται με καρδιοπροστατευτικά οφέλη (91, 94). Μάλιστα, μετα-ανάλυση συγχρονικών μελετών, που αφορούσε την διερεύνηση της σχέσης των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με το ΜΣ παρέχει ουσιαστικές ενδείξεις ότι υψηλότερα ποσοστά ω-3 λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος σχετίζονται με σημαντική μείωση του κινδύνου για ΜΣ. Τα ω-3 λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να θεωρηθούν ως ανεξάρτητοι βιοδείκτες στην πρόβλεψη της ανάπτυξης του ΜΣ (95). Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες με μεγάλο δείγμα για να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω αποτελέσματα.

Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες εντατικής παρέμβασης της μελέτης φαίνεται πως η OMTZ που έλαβε οδηγίες για περισσότερη άσκηση και ποιοτικότερο ύπνο παρουσίασε επιπλέον οφέλη στον μεταβολισμό της γλυκόζης, στην παρουσία ΜΣ καθώς και μεγαλύτερη απώλεια βάρους. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (16 μελετών) του Ostman και συνεργατών (73) είχε ως στόχο να διαπιστώσει εάν η προπόνηση (αερόβια & άσκηση με αντιστάσεις) βελτιώνει κλινικούς δείκτες σε άτομα με ΜΣ. Η ανάλυση των μελετών που σύγκριναν την αερόβια άσκηση (ομάδα παρέμβασης) με τον καθιστικό τρόπο ζωής (ομάδα ελέγχου), παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και της συνολικής λιπώδους μάζας, βελτίωση του VO₂max, μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, μείωση της γλυκόζης νηστείας, των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης και σταθεροποίηση της HDL χοληστερόλης, στην ομάδα παρέμβασης. Μια ακόμη συστηματική ανασκόπηση και μετα-

ανάλυση 11 μελετών, του Weweg και συνεργατών (96) μελέτησε την αερόβια, με αντίσταση ή συνδυασμένη προπόνηση σε ενήλικες με ΜΣ, έδειξε πως η αερόβια άσκηση βελτίωσε σημαντικά παραμέτρους του ΜΣ όπως την περίμετρο μέσης, τη γλυκόζη νηστείας, την HDL χοληστερόλη, τα TG καθώς και τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Όσον αφορά τον ύπνο η μετα-ανάλυση του Iftikhar και συνεργατών (77) που συμπεριέλαβε 18 συγχρονικές μελέτες ατόμων που είχαν διαγνωσθεί με ΜΣ υπογράμμισε την ύπαρξη θετικής σχέσης ανάμεσα στον σύντομης διάρκειας ύπνο και την παρουσία ΜΣ. Συγκεκριμένα, έδειξε πως τα άτομα που κοιμούνται λιγότερο από 5 ώρες, 5-6 ώρες και 6-7 ώρες είχαν 51%, 28% και 16%, πιθανότητα παρουσίας ΜΣ, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας πως τα άτομα που κοιμούνται περισσότερο από 7 ώρες εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο για ΜΣ. Φαίνεται λοιπόν πως υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σύντομης διάρκειας ύπνου και του ΜΣ. Πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (97) που μελέτησε την διάρκεια του ύπνου στο μεταβολικό σύνδρομο έδειξε «U shape» σχέση μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και του ΜΣ με την διάρκεια 7-8 ώρες ύπνου να παρουσιάζει τον χαμηλότερο κίνδυνο.

Η παρούσα μελέτη έχει αρκετά πλεονεκτήματα αλλά και κάποιους περιορισμούς. Στα βασικά πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγεται ο σχεδιασμός της, είναι μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή γεγονός που φανερώνει τον καλό σχεδιασμό της. Επιπρόσθετα, το δείγμα της μελέτης ήταν επαρκές για την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων και τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των εθελοντών που τέθηκαν εξ αρχής ήταν αρκετά αυστηρά. Δόθηκε επίσης έμφαση στον έλεγχο της επίδρασης της ΜΔ αλλά και του MTZ μέσω ενίσχυσης της άσκησης και βελτίωσης της ποιότητας του ύπνου ως προς τη λύση του ΜΣ, κάτι το οποίο δεν έχει ερευνηθεί αρκετά από άλλες μελέτες μέχρι και σήμερα. Περιορισμό της μελέτης αποτελεί ο πληθυσμός της, που αποτελούνταν από Έλληνες, κυρίως άνδρες, και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά σε άλλους πληθυσμούς με διαφορετικό υπόβαθρο. Επιπλέον, πρέπει να αναφερθούν τα σχετικά υψηλά ποσοστά εθελοντών που τελικά εγκατέλειψαν, τόσο στους 6 αλλά και στους 12 μήνες της μελέτης, ιδιαίτερα στην ΟΣΦ, που οδήγησαν σε ένα μικρότερο δείγμα κατά την τελική αξιολόγηση. Τέλος, να αναφερθεί ότι στην ΟΜΔ το ποσοστό παρουσίας ΜΣ στην αρχική αξιολόγηση, ήταν σημαντικά χαμηλότερο συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες και αυτό πιθανώς να επηρέασε την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στην συγκεκριμένη ομάδα.

Εν κατακλείδι, η ΑΑΥ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας του αυξημένου επιπολασμού της. Θεραπεία εκλογής για τη διαχείριση της είναι η θεραπεία CPAP, η οποία ωστόσο παρουσιάζει αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του καρδιομεταβολικού προφίλ, σε δείκτες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρτηριακή πίεση

των ασθενών και δεν αποτελεί μια μόνιμη επίλυση των διαταραχών της νόσου. Σύμφωνα λοιπόν με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης ο συνδυασμός παρέμβασης στον τρόπο ζωής (απώλεια βάρους και υιοθέτηση MTZ) παράλληλα με τη θεραπεία CPAP φαίνεται να επιφέρει σημαντικά οφέλη στο καρδιομεταβολικό προφίλ των ατόμων με AAY τα οποία διατηρούνται και μακροχρόνια. Μάλιστα τα οφέλη φαίνεται να ασκούνται και με τρόπο ανεξάρτητο της απώλειας βάρους. Γι' αυτό κρίνεται σκόπιμο να προτείνεται ο συγκεκριμένος συνδυασμός παρέμβασης στους ασθενείς για την προαγωγή της υγείας τους και την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών διαστάσεων της νόσου.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. 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 Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e925-9. Epub 2012/05/03. doi: 10.4317/medoral.17706. PubMed PMID: 22549673; PubMed Central PMCID: PMC3505711.
2. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-53. Epub 2008/02/06. doi: 10.1513/pats.200707-114MG. PubMed PMID: 18250206; PubMed Central PMCID: PMC3505711.
3. American Sleep Association. Obstructive Sleep Apnea (OSA) 2022. Available from: <https://www.sleepassociation.org/sleep-apnea/obstructive-sleep-apnea/>.
4. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *American family physician*. 2016;94(5):355-60. Epub 2016/09/02. PubMed PMID: 27583421.
5. Seetho IW, Wilding JP. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chronic respiratory disease*. 2014;11(4):257-75. Epub 2014/10/05. doi: 10.1177/1479972314552806. PubMed PMID: 25281562.
6. Ma L, Zhang J, Liu Y. Roles and Mechanisms of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Chronic Intermittent Hypoxia in Atherosclerosis: Evidence and Prospective. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:8215082. Epub 2016/06/14. doi: 10.1155/2016/8215082. PubMed PMID: 27293515; PubMed Central PMCID: PMC4884866.
7. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):263-76. Epub 2009/12/08. PubMed PMID: 19960649; PubMed Central PMCID: PMC2699173.
8. Kirsch DB. Obstructive Sleep Apnea. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020;26(4):908-28. Epub 2020/08/07. doi: 10.1212/con.0000000000000885. PubMed PMID: 32756228.
9. Pillar G, Lavie P. Obstructive sleep apnea: diagnosis, risk factors, and pathophysiology. *Handbook of clinical neurology*. 2011;98:383-99. Epub 2010/11/09. doi: 10.1016/b978-0-444-52006-7.00025-3. PubMed PMID: 21056200.
10. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Annals of internal medicine*. 2014;161(9):ITC1-15; quiz ITC6. Epub 2014/11/05. doi: 10.7326/0003-4819-161-9-201411040-01005. PubMed PMID: 25364899.
11. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67. Epub 2021/06/22. doi: 10.1161/cir.0000000000000988. PubMed PMID: 34148375.
12. Geer JH, Hilbert J. Gender Issues in Obstructive Sleep Apnea. *The Yale journal of biology and medicine*. 2021;94(3):487-96. Epub 2021/10/05. PubMed PMID: 34602886; PubMed Central PMCID: PMC8461585.
13. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2020;36(1):7-12. Epub 2019/09/13. doi: 10.1002/kjm2.12130. PubMed PMID: 31512369.
14. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):2-9. Epub 2019/09/12. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02. PubMed PMID: 31509498.
15. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94. Epub 2014/11/05. doi: 10.1378/chest.14-0970. PubMed PMID: 25367475.
16. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43. Epub 2008/02/06. doi: 10.1513/pats.200709-155MG. PubMed PMID: 18250205; PubMed Central PMCID: PMC3505711.

17. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. Epub 2020/01/20. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y. PubMed PMID: 31955254.
18. Bostanci A, Bozkurt S, Turhan M. Impact of age on intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a propensity-matched analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2018;22(2):317-22. Epub 2017/08/30. doi: 10.1007/s11325-017-1560-z. PubMed PMID: 28849299.
19. Madani M, Madani F. Epidemiology, pathophysiology, and clinical features of obstructive sleep apnea. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009;21(4):369-75. Epub 2009/12/01. doi: 10.1016/j.coms.2009.09.003. PubMed PMID: 19944337.
20. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(6):504-10. Epub 2005/06/01. doi: 10.1136/thx.2004.031591. PubMed PMID: 15923252; PubMed Central PMCID: PMC1747424.
21. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *The Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1689-93. Epub 2000/10/19. doi: 10.1097/00005537-200010000-00022. PubMed PMID: 11037826.
22. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154). Epub 2019/11/07. doi: 10.1183/16000617.0030-2019. PubMed PMID: 31694839.
23. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):522-30. Epub 2003/05/15. doi: 10.1164/rccm.200208-866OC. PubMed PMID: 12746251.
24. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(4):453-63. Epub 2005/10/08. doi: 10.1164/rccm.200412-1736OC. PubMed PMID: 16210668; PubMed Central PMCID: PMC1747424.
25. Zhang D, Xiao Y, Luo J. Genetics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chinese medical journal*. 2014;127(17):3135-41. Epub 2014/09/06. PubMed PMID: 25189960.
26. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007;132(1):325-37. Epub 2007/07/13. doi: 10.1378/chest.07-0040. PubMed PMID: 17625094; PubMed Central PMCID: PMC1747424.
27. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):9-33. Epub 2003/02/15. doi: 10.1053/smr.2002.0238. PubMed PMID: 12586528.
28. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Jama*. 2020;323(14):1389-400. Epub 2020/04/15. doi: 10.1001/jama.2020.3514. PubMed PMID: 32286648.
29. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(5):273-85. Epub 2015/09/04. doi: 10.1177/2040622315590318. PubMed PMID: 26336596; PubMed Central PMCID: PMC1747424.
30. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2019;15(2):301-34. Epub 2019/02/10. doi: 10.5664/jcs.7638. PubMed PMID: 30736888; PubMed Central PMCID: PMC1747424.

31. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(5):281-7. doi: 10.1038/jhh.2011.47.
32. Loube DI, Loube AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *Journal of the American Dietetic Association*. 1997;97(8):896-7. Epub 1997/08/01. doi: 10.1016/s0002-8223(97)00220-4. PubMed PMID: 9259715.
33. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *Jama*. 2000;284(23):3015-21. doi: 10.1001/jama.284.23.3015 %J JAMA.
34. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(6):e70-e87. Epub 2018/09/15. doi: 10.1164/rccm.201807-1326ST. PubMed PMID: 30215551.
35. Ng AT, Gotsopoulos H, Qian J, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(2):238-41. Epub 2003/05/02. doi: 10.1164/rccm.200211-1275OC. PubMed PMID: 12724125.
36. Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax*. 1999;54(11):972-7. Epub 1999/10/20. doi: 10.1136/thx.54.11.972. PubMed PMID: 10525554; PubMed Central PMCID: PMC1745384.
37. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(6):549-54; quiz 54-5. Epub 2011/06/02. doi: 10.4065/mcp.2010.0810. PubMed PMID: 21628617; PubMed Central PMCID: PMC3104914.
38. Meyer TK, Woodson T. Surgical management of snoring and obstructive sleep apnea. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2003;102(1):28-31. Epub 2003/04/12. PubMed PMID: 12679968.
39. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):14-20. Epub 2017/12/16. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004. PubMed PMID: 29241747.
40. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*. 2018;20(2):12. Epub 2018/02/27. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PubMed PMID: 29480368; PubMed Central PMCID: PMC5866840.
41. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014;43(1):1-23. Epub 2014/03/04. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009. PubMed PMID: 24582089.
42. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, 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):1640-5. Epub 2009/10/07. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644. PubMed PMID: 19805654.
43. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2017;11(8):215-25. Epub 2017/06/24. doi: 10.1177/1753944717711379. PubMed PMID: 28639538; PubMed Central PMCID: PMC5933580.
44. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(8):697-703. Epub 2013/07/03. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.064. PubMed PMID: 23810877; PubMed Central PMCID: PMC3756561.

45. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36. Epub 2008/01/05. doi: 10.1161/atvbaha.107.151092. PubMed PMID: 18174459.
46. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *American heart journal*. 2004;147(1):106-12. Epub 2003/12/24. doi: 10.1016/s0002-8703(03)00442-3. PubMed PMID: 14691427.
47. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *Jama*. 2020;323(24):2526-8. Epub 2020/06/24. doi: 10.1001/jama.2020.4501. PubMed PMID: 32573660; PubMed Central PMCID: PMC7312413 Gilead Sciences and Abbvie and being part of the advisory board and speaker's bureau for Gilead Sciences. No other disclosures were reported.
48. Borel AL. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(11). Epub 2019/11/07. doi: 10.3390/nu11112628. PubMed PMID: 31684029; PubMed Central PMCID: PMC6893600.
49. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5:22. Epub 2006/11/03. doi: 10.1186/1475-2840-5-22. PubMed PMID: 17078884; PubMed Central PMCID: PMC636630.
50. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European heart journal*. 2004;25(9):735-41. Epub 2004/05/04. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.021. PubMed PMID: 15120883.
51. Vgontzas AN, Gaines J, Ryan S, McNicholas WT. CrossTalk proposal: Metabolic syndrome causes sleep apnoea. *The Journal of physiology*. 2016;594(17):4687-90. Epub 2016/07/01. doi: 10.1113/jp272114. PubMed PMID: 27357861; PubMed Central PMCID: PMC5009793.
52. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(8):996-1004. Epub 2013/06/01. doi: 10.1164/rccm.201303-0448OC. PubMed PMID: 23721582; PubMed Central PMCID: PMC3826282.
53. Atlantis E, Martin SA, Haren MT, Taylor AW, Wittert GA. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(7):1013-22. Epub 2009/04/28. doi: 10.1016/j.metabol.2009.02.027. PubMed PMID: 19394973.
54. Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Théron L, Meunier B, Barboiron C, Combaret L, et al. Skeletal muscle lipid content and oxidative activity in relation to muscle fiber type in aging and metabolic syndrome. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2015;70(5):566-76. Epub 2014/06/19. doi: 10.1093/gerona/glu086. PubMed PMID: 24939997.
55. Poelkens F, Lammers G, Pardoel EM, Tack CJ, Hopman MT. Upregulation of skeletal muscle inflammatory genes links inflammation with insulin resistance in women with the metabolic syndrome. *Experimental physiology*. 2013;98(10):1485-94. Epub 2013/06/19. doi: 10.1113/expphysiol.2013.072710. PubMed PMID: 23771909.
56. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, et al. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined EpisoNo and HypnoLaus prospective cohorts study. *The European respiratory journal*. 2018;52(5). Epub 2018/10/06. doi: 10.1183/13993003.01150-2018. PubMed PMID: 30287472.
57. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1129:287-304. Epub 2008/07/02. doi: 10.1196/annals.1417.033. PubMed PMID: 18591489; PubMed Central PMCID: PMC4394987.

58. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009;7(4):271-8. Epub 2009/04/07. doi: 10.1089/met.2008.0093. PubMed PMID: 19344228; PubMed Central PMCID: PMCPMC3135895.
59. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30. Epub 2003/12/18. doi: 10.1172/jci19451. PubMed PMID: 14679177; PubMed Central PMCID: PMCPMC296998.
60. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(10). Epub 2020/10/03. doi: 10.3390/nu12102983. PubMed PMID: 33003472; PubMed Central PMCID: PMCPMC7600579.
61. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. Epub 2005/09/15. doi: 10.1161/circulationaha.105.169404. PubMed PMID: 16157765.
62. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. 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(7):828-33. Epub 2000/02/23. doi: 10.1161/01.cir.101.7.828. PubMed PMID: 10683360.
63. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;42(6):1206-52. Epub 2003/12/06. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2. PubMed PMID: 14656957.
64. Aceijas C, Waldhäusl S, Lambert N, Cassar S, Bello-Corassa R. Determinants of health-related lifestyles among university students. *Perspectives in public health*. 2017;137(4):227-36. Epub 2016/09/07. doi: 10.1177/1757913916666875. PubMed PMID: 27597797.
65. 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 nutrition*. 2014;17(12):2769-82. Epub 2014/01/31. doi: 10.1017/s1368980013003169. PubMed PMID: 24476641.
66. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b2337. Epub 2009/06/25. doi: 10.1136/bmj.b2337. PubMed PMID: 19549997; PubMed Central PMCID: PMCPMC3272659.
67. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition*. 2011;14(12a):2274-84. Epub 2011/12/15. doi: 10.1017/s1368980011002515. PubMed PMID: 22166184.
68. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2013;14(3):255-63. Epub 2013/08/29. doi: 10.1007/s11154-013-9253-9. PubMed PMID: 23982678.
69. Dernini S, Berry EM. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Frontiers in nutrition*. 2015;2:15. Epub 2015/08/19. doi: 10.3389/fnut.2015.00015. PubMed PMID: 26284249; PubMed Central PMCID: PMCPMC4518218.
70. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(3):333-40. Epub 2010/06/03. doi: 10.1017/s0029665110001539. PubMed PMID: 20515519.

71. Bulló M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Current topics in medicinal chemistry*. 2011;11(14):1797-810. Epub 2011/04/22. doi: 10.2174/156802611796235062. PubMed PMID: 21506929.
72. Fappa E, Yannakoulia M, Ioannidou M, Skoumas Y, Pitsavos C, Stefanadis C. Telephone counseling intervention improves dietary habits and metabolic parameters of patients with the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *The review of diabetic studies : RDS*. 2012;9(1):36-45. Epub 2012/09/14. doi: 10.1900/rds.2012.9.36. PubMed PMID: 22972443; PubMed Central PMCID: PMC3448172.
73. Ostman C, Smart NA, Morcos D, Duller A, Ridley W, Jewiss D. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):110. Epub 2017/09/01. doi: 10.1186/s12933-017-0590-y. PubMed PMID: 28854979; PubMed Central PMCID: PMC5577843.
74. Dalleck LC, Van Guilder GP, Quinn EM, Bredle DL. Primary prevention of metabolic syndrome in the community using an evidence-based exercise program. *Preventive medicine*. 2013;57(4):392-5. Epub 2013/06/13. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.06.002. PubMed PMID: 23756186.
75. Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep*. 2015;38(5):707-15. Epub 2014/10/29. doi: 10.5665/sleep.4660. PubMed PMID: 25348128; PubMed Central PMCID: PMC4402666.
76. Jouret J. Interlinks between sleep and metabolism. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(1):16-7. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70018-4.
77. Iftikhar IH, Donley MA, Mindel J, Pleister A, Soriano S, Magalang UJ. Sleep Duration and Metabolic Syndrome. An Updated Dose-Risk Metaanalysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(9):1364-72. Epub 2015/07/15. doi: 10.1513/AnnalsATS.201504-190OC. PubMed PMID: 26168016; PubMed Central PMCID: PMC467093.
78. 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 semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2012;22(8):659-67. Epub 2011/01/29. doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.015. PubMed PMID: 21269818.
79. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Preventive medicine*. 2007;44(4):335-40. Epub 2007/03/14. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.12.009. PubMed PMID: 17350085.
80. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V, et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheoresi*. 2009;50(4):283-94. Epub 2009/07/23. PubMed PMID: 19622498.
81. Fukuyama N, Homma K, Wakana N, Kudo K, Suyama A, Ohazama H, et al. Validation of the Friedewald Equation for Evaluation of Plasma LDL-Cholesterol. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2008;43(1):1-5. Epub 2008/07/24. doi: 10.3164/jcbrn.2008036. PubMed PMID: 18648653; PubMed Central PMCID: PMC2459246.
82. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95. Epub 2004/05/27. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487. PubMed PMID: 15161807.
83. Sayon-Orea C, Razquin C, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D, et al. Effect of a Nutritional and Behavioral Intervention on Energy-Reduced Mediterranean Diet Adherence Among Patients With Metabolic Syndrome: Interim Analysis of the PREDIMED-Plus Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322:1486. doi: 10.1001/jama.2019.14630.

84. Finicelli M, Squillaro T, Di Cristo F, Di Salle A, Melone MAB, Galderisi U, et al. Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(5):5807-26. Epub 2018/10/15. doi: 10.1002/jcp.27506. PubMed PMID: 30317573.
85. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*. 2004;292(12):1440-6. Epub 2004/09/24. doi: 10.1001/jama.292.12.1440. PubMed PMID: 15383514.
86. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1299-313. Epub 2011/03/12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.073. PubMed PMID: 21392646.
87. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Jr., et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *American journal of epidemiology*. 2012;176 Suppl 7(Suppl 7):S44-54. Epub 2012/10/17. doi: 10.1093/aje/kws264. PubMed PMID: 23035144; PubMed Central PMCID: PMCPMC3530364.
88. Willems AEM, Sura-de Jong M, van Beek AP, Nederhof E, van Dijk G. Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. *Nutrition reviews*. 2021;79(4):429-44. Epub 2020/09/05. doi: 10.1093/nutrit/nuaa044. PubMed PMID: 32885229; PubMed Central PMCID: PMCPMC7947787.
89. Barone D, Cito L, Tommonaro G, Abate AA, Penon D, De Prisco R, et al. Antitumoral potential, antioxidant activity and carotenoid content of two Southern Italy tomato cultivars extracts: San Marzano and Corbarino. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(2):1266-77. Epub 2017/05/11. doi: 10.1002/jcp.25995. PubMed PMID: 28488765.
90. Abe R, Beckett J, Abe R, Nixon A, Rochier A, Yamashita N, et al. Olive Oil Polyphenol Oleuropein Inhibits Smooth Muscle Cell Proliferation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41(6):814-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.12.021>.
91. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017;8(5):8947-79. Epub 2016/11/29. doi: 10.18632/oncotarget.13553. PubMed PMID: 27894098; PubMed Central PMCID: PMCPMC5352455.
92. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public health nutrition*. 2009;12(9a):1607-17. Epub 2009/08/20. doi: 10.1017/s1368980009990449. PubMed PMID: 19689829.
93. Cho SS, Qi L, Fahey GC, Jr., Klurfeld DM. Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(2):594-619. Epub 2013/06/28. doi: 10.3945/ajcn.113.067629. PubMed PMID: 23803885.
94. Maehre HK, Jensen IJ, Elvevoll EO, Eilertsen KE. ω -3 Fatty Acids and Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms and Dietary Relevance. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(9):22636-61. Epub 2015/09/24. doi: 10.3390/ijms160922636. PubMed PMID: 26393581; PubMed Central PMCID: PMCPMC4613328.
95. Guo XF, Li X, Shi M, Li D. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(7). Epub 2017/07/08. doi: 10.3390/nu9070703. PubMed PMID: 28684692; PubMed Central PMCID: PMCPMC5537818.
96. Wewege MA, Thom JM, Rye KA, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;274:162-71. Epub 2018/05/22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.002. PubMed PMID: 29783064.

97. Xie J, Li Y, Zhang Y, Vgontzas AN, Basta M, Chen B, et al. Sleep duration and metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;59:101451. Epub 2021/02/23. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101451. PubMed PMID: 33618187.