



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία – Διατροφή»

Μεταπτυχιακή διατριβή

Αλλαγές στις συνήθειες του τρόπου ζωής μετά από εξάμηνη παρέμβαση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου



Λάζαρος Κ. Παρασκευόπουλος

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

Αθήνα 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία – Διατροφή»

Μεταπτυχιακή διατριβή

Αλλαγές στις συνήθειες του τρόπου ζωής μετά από εξάμηνη παρέμβαση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου

Λάζαρος Κ. Παρασκευόπουλος, AM: 4421420

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

Τριμελής επιτροπή:

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γιαννακούρης Νικόλαος

Αναπληρωτής Καθηγητής Λειτουργικής Βιολογίας – Ορμονικού Ελέγχου Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τσίγκος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Διατροφής & Μεταβολισμού – Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο Λάζαρος Κ. Παρασκευόπουλος

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 την 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.

Αντί προλόγου...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθέων την επιβλέπουσα αυτής της διατριβής κ. Μερόπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω σε αυτό το πολύ όμορφο και κοπιαστικό «ταξίδι», αλλά και για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια της διατριβής.

Θα ήταν παράλειψη να μην εκφράσω θερμές και ειλικρινείς ευχαριστίες στον υποψήφιο διδάκτορα κ. Μιχάλη Γεωργούλη – χωρίς τη συμβολή του οποίου δε θα ήταν δυνατή η αποπεράτωση της παρούσας μεταπτυχιακής μελέτης – για την εξαιρετική συνεργασία μας καθ' όλη τη διάρκεια αυτού του «ταξιδιού», αλλά και για τη βοήθεια που ήταν πάντα πρόθυμος να μου προσφέρει. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την υποψήφια διδάκτορα κ. Ιωάννα Κεχριμπάρη για την πολύ καλή συνεργασία μας.

Τέλος, ευχαριστώ από τα βάθη της ψυχής μου τους γονείς μου, Κώστα και Κατερίνα, και τον αδερφό μου Γιώργο που είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν – αλλά και την Αθανασία που, με υπομονή, με βοήθησε πολύ στο να καταφέρω να ολοκληρώσω την παρούσα διατριβή.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	4
Συντομογραφίες.....	6
Περίληψη	7
Abstract.....	9
Κεφάλαιο 1: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου.....	10
1.1 Περιγραφή της νόσου	10
1.2 Διάγνωση	11
1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	12
1.4 Παθοφυσιολογία	12
1.4.1 Ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.....	13
1.4.2 Λειτουργικότητα των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών.....	13
1.4.3 Τάση αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων.....	14
1.4.4 Σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής.....	14
1.4.5 Όγκος πνευμόνων	15
1.5 Παράγοντες κινδύνου.....	16
1.5.1 Αυξημένο σωματικό βάρος ή/και λίπος (παχυσαρκία).....	16
1.5.2 Κάπνισμα.....	17
1.5.3 Κατανάλωση αλκοόλ.....	17
1.5.4 Ηλικία	18
1.5.5 Ανδρικό φύλο	18
1.5.6 Γενετική προδιάθεση – Κληρονομικότητα.....	19
1.5.7 Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες	19
1.6 Επιπτώσεις της νόσου	20
1.6.1 Σύνοψη των βασικότερων επιπτώσεων της OSA.....	20
1.6.2 Καρδιομεταβολικές επιπλοκές και χρόνια νοσήματα.....	20
1.7 Αντιμετώπιση.....	22
1.7.1 Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP).....	23
1.7.2 Μείωση σωματικού βάρους.....	23

1.7.3 Συσκευές στόματος.....	24
1.7.4 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	24
Κεφάλαιο 2: Ανασκόπηση του ρόλου των συνηθειών διατροφής – τρόπου ζωής στην εκδήλωση και αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου	25
2.1 Συσχέτιση των συνηθειών διατροφής και τρόπου ζωής με την εκδήλωση και τη βαρύτητα της αποφρακτική άπνοιας ύπνου.....	25
2.2 Παρεμβάσεις στις συνηθειες διατροφής και τρόπου ζωής και η επίδρασή τους στην αποφρακτική άπνοια ύπνου.....	29
Κεφάλαιο 3: Σκοπός.....	38
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία.....	39
4.1 Σχεδιασμός μελέτης	39
4.2 Πληθυσμός μελέτης	39
4.3 Τυχαιοποίηση εθελοντών.....	41
4.4 Δομή παρέμβασης.....	41
4.5 Αξιολόγηση.....	43
4.5.1. Αξιολόγηση βαρύτητας της νόσου	43
4.5.2. Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων	44
4.5.3 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών	44
4.5.4. Αξιολόγηση συνηθειών φυσικής δραστηριότητας	46
4.5.5 Αξιολόγηση συνηθειών ύπνου.....	47
4.5.6 Αξιολόγηση υιοθέτησης Μεσογειακού τρόπου ζωής.....	48
4.5.7 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και σφυγμών	48
4.5.8 Αιμοληψία και συλλογή ούρων	48
4.6 Καταληκτικά σημεία παρέμβασης.....	49
4.7 Στατιστική ανάλυση.....	49
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα.....	50
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση	60
Βιβλιογραφία	64
Παράρτημα	73

Συντομογραφίες

Συντομογραφίες	Μεταφράσεις
AHI: Apnea Hypopnea Index	Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών
BMI: Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
BMR: Basal Metabolic Rate	Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός
CBT: Cognitive Behavioral Therapy	Συμπεριφορική γνωσιακή θεραπεία
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure	Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών
CRP: C Reactive Protein	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
DHA: Docosahexaenoic acid	Δοκοσαεξαενοϊκό οξύ
ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1	Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1
IL-6: Interleukin-6	Ιντερλευκίνη-6
IL-8: Interleukin-8	Ιντερλευκίνη-8
LCD: Low Calorie Diet	Δίαιτα Χαμηλών Θερμίδων
MRI: Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική τομογραφία
ODI4: Oxygen Desaturation Index	Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου $\geq 4\%$
OSA: Obstructive Sleep Apnea	Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου
RCT: Randomized Controlled Trial	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή
RDI: Respiratory Disturbance Index	Δείκτης αναπνευστικής διαταραχής
RT: Randomized Trial	Τυχαιοποιημένη δοκιμή
TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances	Ενώσεις που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ
TNF-α: Tumor Necrosis Factor- α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων- α
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1	Μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1
VLCD: Very Low Calorie Diet	Δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων
ΠΝΣ: Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα	
ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα	
Στάδιο ύπνου non-REM: non Rapid eye movement	"Μη ταχεία κίνηση των ματιών"
Στάδιο ύπνου REM: Rapid eye movement	"Ταχεία κίνηση των ματιών"

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) αποτελεί μία χρόνια παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σήμερα αναγνωρίζεται ως συστηματικό νόσημα το οποίο συσχετίζεται ισχυρά με χρόνια νοσήματα (καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης κ.ά.) – με την παχυσαρκία να διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει τα πιθανά οφέλη μίας παρέμβασης, βασιζόμενης στη μείωση του σωματικού βάρους, μέσω της υιοθέτησης του μεσογειακού τρόπου ζωής, σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα κλινική δοκιμή συμμετείχαν 70 ενήλικες, υπέρβαροι/παχύσαρκοι ασθενείς με μέτριας/σοβαρής βαρύτητας OSA οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου και εντατικής παρέμβασης. Στην ομάδα εντατικής παρέμβασης διενεργήθηκε πρόγραμμα συμβουλευτικής το οποίο βασίστηκε στη μείωση του σωματικού βάρους και στην υιοθέτηση ενός «μεσογειακού» τρόπου ζωής, διάρκειας 6 μηνών – ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε μόνο γραπτές γενικές οδηγίες ως προς τις συνιστώμενες αλλαγές στον τρόπο ζωής, καθώς και ένα υπόδειγμα διαιτολογίου. Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού, πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, αξιολόγηση της ποιότητας ύπνου, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, αξιολόγηση των συνηθειών διατροφής και αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας.

Αποτελέσματα: Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, μόνο στην ομάδα παρέμβασης βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του BMI, ενώ η μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,001$). Επίσης, κατά το τέλος της παρέμβασης ο βαθμός προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα (δείκτης MedDietScore) και στον μεσογειακό τρόπο ζωής (δείκτης MedLife) αυξήθηκαν σημαντικά και διέφεραν από την ομάδα ελέγχου (και τα δύο $p < 0,001$). Στην ομάδα εντατικής παρέμβασης ο δείκτης απνοιών υποπνοιών (AHI) μειώθηκε κατά $35 \pm 21,9$ επεισόδια/ώρα ($p < 0,001$), μεταβολή που ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπροσθέτως, βρέθηκε ότι η βελτίωση του δείκτη AHI στην ομάδα εντατικής παρέμβασης παρέμεινε στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$) – ανεξαρτήτως της μείωσης του σωματικού βάρους και της συμμόρφωσης στη θεραπεία εκλογής. Επίσης, ο χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης παρουσίασε σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης ($p = 0,041$), ενώ η μέση πτώση κορεσμού αιμοσφαιρίνης

μειώθηκε κατά $2,4 \pm 2,0 \%$ ($p < 0,001$) – μεταβολή που ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι αύξηση της προσκόλλησης στον μεσογειακό τρόπο ζωής, μέσω εξαμηνιαίας παρέμβασης απώλειας βάρους, βελτίωσε τον δείκτη AHI, άρα και τη βαρύτητα της OSA – ανεξαρτήτως της απώλειας βάρους και της συμμόρφωσης στη θεραπεία εκλογής. Συνεπώς, πέραν της μείωσης βάρους, και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της διαίτας και του τρόπου ζωής φαίνεται να επιδρούν ευεργετικά.

Λέξεις κλειδιά: Αποφρακτική άπνοια ύπνου, διαιτητικές συνήθειες, μεσογειακή διαίτα, μεσογειακός τρόπος ζωής, μείωση σωματικού βάρους

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic disease characterized by recurrent episodes of complete or partial collapse of the upper airway during sleep. Nowadays, OSA is recognized as a systematic disease, strongly associated with various chronic diseases (cardiovascular disease, diabetes mellitus etc.) – while obesity seems to play a vital role in the pathophysiology of the disease.

Aim: The purpose of this study was to evaluate the potential benefits of a weight-loss intervention, based on enhancing adherence to the mediterranean lifestyle in several disease characteristics in a sample of patients with OSA.

Methods: Seventy overweight/obese adult patients with moderate/severe OSA participated in this study – randomized in either a control or intervention group. A six-month, weight-loss, group intervention program was conducted following the mediterranean lifestyle pattern. The control group was given only basic written instructions for a healthy lifestyle pattern and a diet plan. All patients were evaluated based on their medical history, polysomnographic sleep test, sleep quality, anthropometric indices, dietary habits and physical activity habits.

Results: In regards to anthropometric indices, only the intervention group reached a statistically significant reduction in body weight and BMI. These reductions were statistically significant between groups ($p < 0,001$). Also, increase was found in scores of MedDietScore and MedLife in intervention group and between groups (both $p < 0,001$). Apnea-Hypopnea Index (AHI) was reduced by $35 \pm 21,9$ events / hour ($p < 0,001$) only in the intervention group, a reduction which was statistically significant between two groups. Moreover, AHI reduction continued to be statistically significant compared to the control group ($p = 0,024$) – after controlling for body weight reduction and adherence in first-line treatment. In addition, lowest hemoglobin saturation was significantly increased in the intervention group ($p < 0,001$), while mean decrease in hemoglobin saturation was reduced by $2,4 \pm 2,0$ % ($p < 0,001$) – a change which was statistically significant between groups.

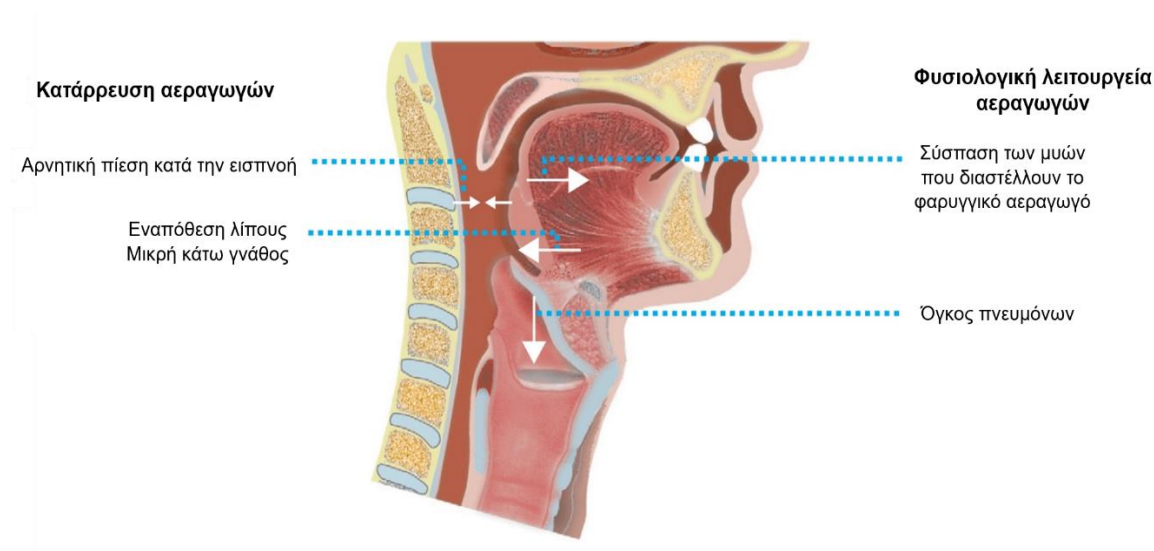
Conclusion: In the present study, enhancement of adherence in mediterranean lifestyle, via six-month weight-loss intervention, was found to be beneficial in decreasing AHI and OSA severity, regardless of body weight reduction and adherence in first-line treatment. All in all, beyond body weight reduction, qualitative characteristics of the diet and lifestyle seemed to be beneficial.

Key words: Obstructive sleep apnea, dietary habits, mediterranean diet, mediterranean lifestyle, body weight reduction

Κεφάλαιο 1: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου

1.1 Περιγραφή της νόσου

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea – OSA) αποτελεί μία χρόνια παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από απόφραξη-κατάρρευση του φαρυγγικού αεραγωγού (ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, Εικόνα 1-1) κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα να επιφέρεται μερική (υπόπνοια) ή πλήρης (άπνοια) διακοπή της ροής αέρα παρά τις συνεχείς προσπάθειες αναπνοής. Η διακοπή της αναπνοής συνεπάγεται διαταραχή στην ανταλλαγή αερίων με το αίμα, υποξυαιμία και υπερκαπνία (1, 2). Το έντονο ροχαλητό αποτελεί ένα τυπικό χαρακτηριστικό της νόσου με αποκορύφωμα τελικά, τη βραχεία αφύπνιση του πάσχοντος (Πίνακας 1-1). Αυτό το επαναλαμβανόμενο πρότυπο οδηγεί σε μία κατάσταση που κυμαίνεται μεταξύ ύπνου και αφύπνισης (3).



Εικόνα 1-1: Η ισορροπία των δυνάμεων (Η αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση κατά την εισπνοή, η εναπόθεση λίπους και η μικρού μεγέθους κάτω γνάθος μπορεί να οδηγήσουν σε κατάρρευση των αεραγωγών. Αντίθετα, η σύσπαση των μυών που διαστέλλουν το φαρυγγικό αεραγωγό και ο μεγάλος όγκος των πνευμόνων τείνουν να προωθούν τη φυσιολογική λειτουργία των αεραγωγών). Μετάφραση από Malhorta A και συνεργάτες 2002²

Πέραν της συσχέτισης της νόσου με σημαντικές συνέπειες όπως ημερήσια υπνηλία, διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και αυξημένος κίνδυνος ατυχημάτων (λόγω μειωμένων αντανακλαστικών), υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η OSA αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς εμφανίζει θετική συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση και την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (4, 5).

Συμπτώματα και σημεία της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου
1. Έντονο ροχαλητό
2. Διαγνωσμένες άπνοιες ή/και λαχάνιασμα
3. Παχυσαρκία (ιδίως αυξημένη περίμετρος λαιμού λόγω εναπόθεσης λίπους)
4. Αρτηριακή υπέρταση
5. Αυξημένη ημερήσια υπνηλία
6. Οικογενειακό ιστορικό
7. Αμυγδαλεκτομή
8. Ανεπαρκής, κατά δήλωση, ύπνος

1.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της OSA πραγματοποιείται κατόπιν διενέργειας παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, αφού προηγηθεί κλινική εξέταση από εξειδικευμένο ιατρό (εξέταση αναπνευστικού, καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος). Επίσης, απαιτείται λεπτομερής λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς (συμπτώματα, συνοσηρότητα, λήψη φαρμακευτικής αγωγής). Ένα από τα βασικά ευρήματα της μελέτης ύπνου, έπειτα από επεξεργασία των δεδομένων (σταδιοποίηση ύπνου, καθορισμός μικροαφυπνίσεων, καθορισμός αναπνευστικών επεισοδίων, εκτίμηση ηλεκτροκαρδιο- και ηλεκτρομυογραφήματος, εκτίμηση κορεσμού αιμοσφαιρίνης κ.ά.), είναι ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index – AHI). Ο αναφερθείς δείκτης ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας (διακοπή της ροής του αέρα για ≥ 10 sec) και υπόπνοιας (μείωση της ροής του αέρα για ≥ 10 sec συνοδευόμενη από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά 3% ή 4% ή από μικροαφύπνιση) ανά ώρα ύπνου και χρησιμοποιείται για τη *διάγνωση* αλλά και την *αξιολόγηση της βαρύτητας* της νόσου. Σύμφωνα λοιπόν με τον δείκτη αυτό, η νόσος θεωρείται παρούσα όταν ο δείκτης AHI λαμβάνει τιμές >5 επεισόδια/ώρα ύπνου, ενώ η βαρύτητά της αξιολογείται ως:

- 1) ήπια, όταν ο AHI λαμβάνει τιμές από 5 έως 15 επεισόδια/ώρα ύπνου,
- 2) μέτρια, όταν ο AHI λαμβάνει τιμές από 16 έως 30 επεισόδια/ώρα ύπνου και
- 3) σοβαρή, για τιμές AHI μεγαλύτερες από 30 επεισόδια/ώρα ύπνου

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ολονύκτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου υπερέχει της απογευματινής καθώς η δεύτερη είναι επισφαλής και παράγει θετικό αποτέλεσμα μόνο σε βαριά περιστατικά. Κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητική διάγνωση σε πάσχοντες από OSA (6).

Ένα άλλο εργαλείο, το οποίο χρησιμοποιείται σε μικρότερο βαθμό, που αξιολογεί τη βαρύτητα της OSA είναι ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (Respiratory Disturbance Index – RDI). Αυτός ο δείκτης, πέραν των επεισοδίων απνοιών-υποπνοιών, λαμβάνει υπ’ όψιν και τις αναπνοές διάρκειας ≥ 10 sec που χαρακτηρίζονται από αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και οδηγούν σε μικροαφύπνιση. Να επισημανθεί ότι για τιμές $RDI \geq 50$, η διαταραχή ύπνου λόγω απνοιών θεωρείται σοβαρή (6).

1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η μελέτη των Young (1993) και συνεργατών που αποτελεί ορόσημο για την επιδημιολογία της νόσου, με δείγμα 602 Αμερικανών ανδρών και γυναικών, είχε ως αποτέλεσμα ότι η νόσος εμφανίζεται στο 4% των ανδρών και στο 2% των γυναικών. Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν κατόπιν διενέργειας ολονύκτιας παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου οπότε και προσδιορίστηκε ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (7). Αυτά τα στοιχεία ήρθε να επιβεβαιώσει και η πρόσφατη μελέτη των Mihaere (2009) και συνεργατών στη Νέα Ζηλανδία (ο σχεδιασμός της μελέτης προέβλεπε ολονύκτια μελέτη ύπνου), καθώς ο επιπολασμός για τους άνδρες κυμάνθηκε μεταξύ 4,1-4,4% ενώ για τις γυναίκες 0,7-2% (8). Αντίστοιχα, το 2009, μελέτη σε αστικό πληθυσμό ινδιάνων επιβεβαίωσε όλα τα προηγούμενα ευρήματα. Το πρώτο στάδιο της μελέτης αυτής (πρόκειται για μελέτη ασθενών-μαρτύρων) βασίστηκε στη συμπλήρωση ερωτηματολογίων, από άτομα που επιλέχθηκαν τυχαία στην κοινότητα, τα οποία αξιολόγησαν την εμφάνιση ή όχι συστηματικού ροχαλητού. Κατά το δεύτερο στάδιο, διενεργήθηκε ολονύκτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου σε όλα τα άτομα που εμφάνισαν ροχαλητό και στο 10% (τυχαία επιλογή) ατόμων που δεν εμφάνισαν αυτό το χαρακτηριστικό (9). Τέλος, σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση του 2008, αναδεικνύεται ότι ο επιπολασμός της νόσου – συνοδευόμενης από ημερήσια υπνηλία – κυμαίνεται μεταξύ 3-7% του γενικού πληθυσμού (με πιο αυξημένα ποσοστά να εμφανίζονται σε υποομάδες του, κάτι που θα παρουσιαστεί παρακάτω πιο αναλυτικά), ενώ μεγάλο ποσοστό των πασχόντων παραμένουν αδιάγνωστοι (10).

1.4 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία εκδήλωσης της νόσου μπορεί να διαφοροποιείται αρκετά ανάμεσα στους ασθενείς, καθώς είναι πολλοί οι παράγοντες που ευθύνονται για την εμφάνιση της OSA. Βασικά χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας είναι: η ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η λειτουργικότητα των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών, η τάση

αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων, η σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής και ο όγκος των πνευμόνων.

1.4.1 Ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα αποτελεί μία δομή του ανθρώπινου οργανισμού που επιτελεί πολλές διαφορετικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, η ομιλία, αλλά και η κατάποση τροφίμων και υγρών. Οι αεραγωγοί δομούνται από πλήθος μυών αλλά και μαλακών ιστών, ενώ στερείται υποστήριξης από οστά – ή χόνδρους. Ανατομικά, ένας αεραγωγός με στένωση (ασθενείς με OSA εμφανίζουν μικρότερη διάμετρο του αεραγωγού συγκριτικά με υγιή άτομα) είναι πιο ευάλωτος σε ενδεχόμενη απόφραξη. Η μειωμένη διάμετρος, μάλιστα, φαίνεται να είναι η πιο σημαντική ανατομική δυσλειτουργία. Επίσης, ασθενείς με OSA εμφανίζουν μεταβολές στη θέση των μαλακών ιστών που περιβάλλουν τους αεραγωγούς, κάτι που θέτει το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα σε κίνδυνο απόφραξης κατά τη διάρκεια του ύπνου (11).

1.4.2 Λειτουργικότητα των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών

Σε ασθενείς με OSA οι διαστολείς μύες των ανώτερων αεραγωγών (ιδίως ο γενειογλωσσικός μυς που έχει μελετηθεί εκτενέστερα) εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα (νευρο-μυϊκός αντιρροπιστικός μηχανισμός) κατά τη διάρκεια αφύπνισης για να υπερκεράσουν τη στένωση των ανώτερων αεραγωγών. Κατά αυτό τον τρόπο διατηρείται και η φυσιολογική διαδικασία της αναπνοής. Αυξημένη δραστηριότητα εμφανίζει ο γενειογλωσσικός μυς, ιδίως κατά την εισπνοή, αποτρέποντας την αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση να οδηγήσει σε απόφραξη (Εικόνα 1-1). Αντίστοιχα, η δραστηριότητα μειώνεται κατά την εκπνοή, καθώς επικρατεί θετική πίεση στους αεραγωγούς του ανώτερου αναπνευστικού. Ένας βασικός μηχανισμός, που οδηγεί τελικά στην εκδήλωση της νόσου, είναι ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου παύει να υφίσταται η αυξημένη δραστηριότητα των διαστολέων μυών – ενώ μειωμένη δραστηριότητα εμφανίζεται, φυσιολογικά, και στα υγιή άτομα. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς με OSA η μείωση της δραστηριότητας των διαστολέων μυών είναι μεγαλύτερη. Συνεπώς, επέρχεται αναστολή του αντιρροπιστικού νευρο-μυϊκού μηχανισμού γεγονός που οδηγεί ακολούθως, σε αντίσταση της ενδοφαρυγγικής ροής του αέρα, συμβάλλοντας σε πιθανή εκδήλωση αναπνευστικού επεισοδίου (12).

1.4.3 Τάση αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απονοϊκών επεισοδίων

Τα περισσότερα αναπνευστικά συμβάντα συνοδεύονται από μικροαφύπνιση, ενώ αυξανόμενη της σοβαρότητάς τους, αυξάνεται και ο χρόνος της αφύπνισης. Παλαιότερα υπήρχε η πεποίθηση ότι η αφύπνιση κατά το τέλος ενός αναπνευστικού επεισοδίου (άπνοια ή υπόπνοια) αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό για τη διάνοιξη των αεραγωγών. Ωστόσο στη μελέτη των Younes (2004) και συνεργατών, όπου ασκήθηκε συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (Continuous positive airway pressure – CPAP), αμφισβητήθηκε η υπάρχουσα πεποίθηση. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι στο 17% των ασθενών η διαδικασία της αναπνοής αποκαταστάθηκε χωρίς την εμφάνιση μικροαφύπνισης, ενώ παρουσιάστηκε επίσης αύξηση στη δραστηριότητα των διαστολέων μυών. Συνεπώς, προτείνεται ότι αρκετοί ασθενείς – απουσία μικροαφυπνίσεων – μπορούν να διατηρήσουν το φυσιολογικό μοτίβο της αναπνοής εξαιτίας της δράσης των αντιρροπιστικών μηχανισμών (13). Η ενεργοποίηση των μηχανισμών αυτών πραγματοποιείται χάρη στον συνδυασμό της αυξημένης συγκέντρωσης CO₂ αλλά και της αρνητικής ενδοφαρυγγικής πίεσης, που αποτελούν διεγέρτες των διαστολέων μυών. Ωστόσο, η αποτροπή των μικροαφυπνίσεων φαίνεται να είναι πιο ευεργετική σε ασθενείς που ξυπνούν εύκολα (χαμηλό κατώφλι διέγερσης), ενώ μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με υψηλό κατώφλι διέγερσης καθώς δύναται να επιδεινώσει το προφίλ των αερίων αίματος (14).

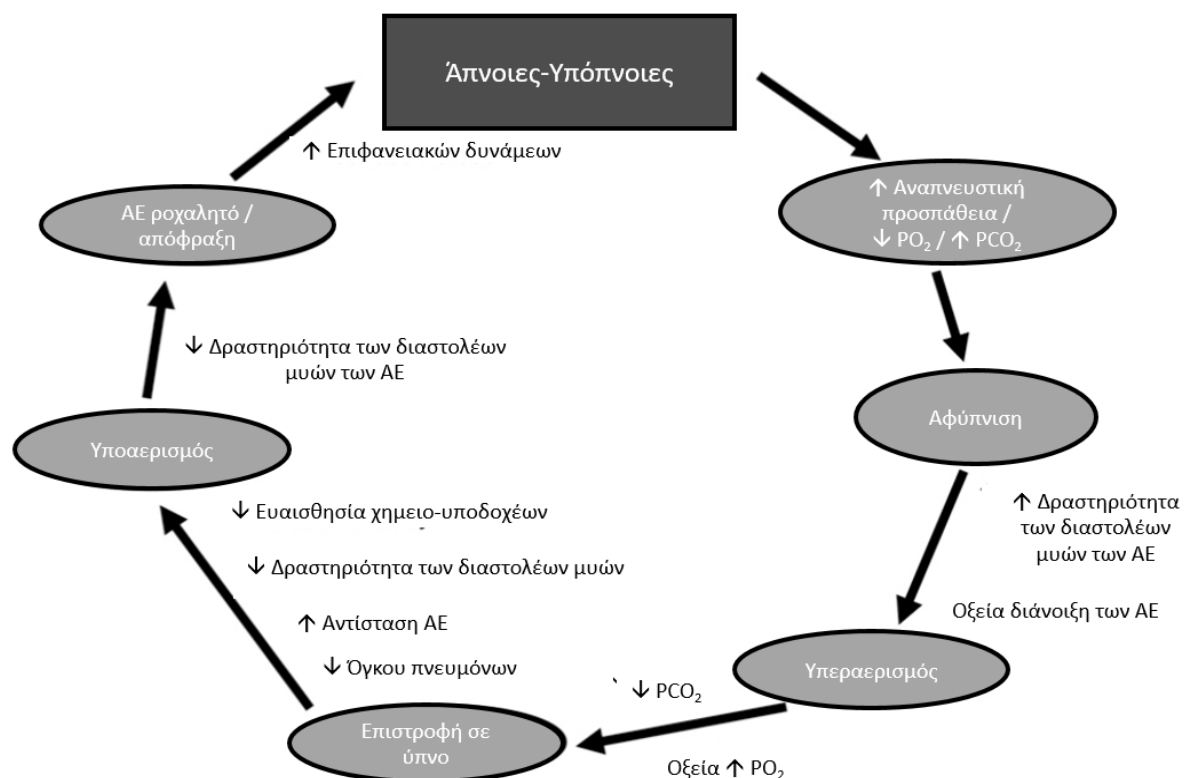
1.4.4 Σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής

Το κεντρικό σύστημα ελέγχου της αναπνοής στον εγκέφαλο αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα, το οποίο ρυθμίζει με μεγάλη ακρίβεια τα επίπεδα αερίων στο αίμα, μέσω πολλών σημείων ελέγχου και ανατροφοδότησης. Προτείνεται ότι η σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής κατέχει σημαντική θέση στην παθοφυσιολογία της OSA, ενώ το σύστημα διαθέτει δύο κύρια χαρακτηριστικά. Το πρώτο χαρακτηριστικό του συστήματος αφορά στους χημειούποδοχείς του (δηλαδή ανταπόκριση του συστήματος στην επαγόμενη υποξαιμία και υπερκαπνία), ενώ το δεύτερο χαρακτηριστικό αντικατοπτρίζει κυρίως την ικανότητά του να αποβάλλει το CO₂. Ένα σύστημα με ισχυρή απόκριση-ανάδραση σε ένα αναπνευστικό ερέθισμα είναι πιο ασταθές συγκριτικά με ένα σύστημα που εμφανίζει μέτρια ανάδραση σε αντίστοιχο ερέθισμα. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με OSA εμφανίζουν σύστημα με αυξημένη απόκριση, γεγονός που οδηγεί σε αναπνευστική αστάθεια – χαρακτηριστικό που μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση αναπνευστικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί ξεκάθαρο κατά πόσον η αυξημένη απόκριση του αναπνευστικού συστήματος συμβάλλει στην εμφάνιση της OSA ή αποτελεί συνέπεια αυτής (15).

1.4.5 Όγκος πνευμόνων

Η αλληλεπίδραση του φαρυγγικού αεραγωγού με τον όγκο των πνευμόνων φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της OSA καθώς ο όγκος πνευμόνων επηρεάζει, φυσιολογικά, τη μηχανική των ανώτερων αεραγωγών τόσο κατά την αφύπνιση όσο και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του εύρους του συνολικού-υπολειπόμενου όγκου πνευμόνων και της λειτουργικότητας του φαρυγγικού αεραγωγού, ενώ η συσχέτιση αυτή είναι πιο ισχυρή σε ασθενείς με OSA. Κατά τη διάρκεια του ύπνου παρουσιάζεται αύξηση της αντίστασης στη διέλευση του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς, όσο μειώνεται ο όγκος πνευμόνων. Ο μηχανισμός της παρούσας αλληλεπίδρασης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, ωστόσο προτείνεται ότι όταν μειώνεται ο όγκος των πνευμόνων το διάφραγμα και ο θώρακας μετατοπίζονται προς τα άνω – γεγονός που καθιστά τους ανώτερους αεραγωγούς πιο ευάλωτους σε απόφραξη (16).

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν τελικά στην εκδήλωση της OSA, καθώς και ο φαύλος κύκλος ύπνου-αφύπνισης που παρατηρείται στους ασθενείς (Σχήμα 1-1).



Σχήμα 1-1: Σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογικής αλληλουχίας που οδηγεί στην εκδήλωση της OSA. Έξωθεν του κύκλου παρουσιάζονται οι φυσιολογικές διεργασίες που δρουν προστατευτικά, ενώ εντός του κύκλου τα χαρακτηριστικά που διαιωνίζουν το φαύλο κύκλο της OSA. ΑΕ= Αεραγωγοί ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, PO_2 = Συγκέντρωση οξυγόνου, PCO_2 = Συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα. Μετάφραση από Eckert JD και συνεργάτες 2008¹⁷.

1.5 Παράγοντες κινδύνου

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της OSA, που θα παρουσιαστούν αναλυτικά παρακάτω, είναι: το αυξημένο σωματικό βάρος ή/και σωματικό λίπος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η γενετική προδιάθεση και οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (18).

1.5.1 Αυξημένο σωματικό βάρος ή/και λίπος (παχυσαρκία)

Η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί ως ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της OSA στους ενήλικες. Το 60-90% των ασθενών με OSA είναι υπέρβαροι, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για άτομα με Δείκτη Μάζα Σώματος (Body Mass Index – BMI) $>29 \text{ kg/m}^2$ δύναται να είναι δεκαπλάσιος ή και παραπάνω. Πλήθος μελετών έχει αναδείξει ότι η αύξηση βάρους μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη της νόσου ή σε αύξηση της βαρύτητάς της. Αντιθέτως, η βελτίωση είναι σημαντική με επικείμενη μείωση του σωματικού βάρους (19). Η παχυσαρκία δρα επιβαρυντικά τόσο στην ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, όσο και λόγω των συνοδών μεταβολικών διαταραχών. Συνεπώς, παρόλο που παλαιότερα η OSA αντιμετωπιζόταν ως μια τοπική δυσλειτουργία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, εδώ και αρκετά χρόνια αναγνωρίζεται πλέον ως μια συστηματική νόσος, η οποία εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την παχυσαρκία και τις σχετιζόμενες με αυτή μεταβολικές διαταραχές.

Η αυξημένη εναπόθεση λίπους δύναται να μεταβάλλει τη δομή των ανώτερων αεραγωγών μειώνοντας τη διάμετρο του φαρυγγικού αεραγωγού (μεταβολή γεωμετρίας), ενώ επίσης δρα ανασταλτικά στη σύσπαση των μυών που οδηγούν στη διαστολή του (Εικόνα 1-1). Βάσει αυτών των μηχανισμών επέρχεται η απόφραξη των αεραγωγών και η εκδήλωση της OSA (20).

Στον αντίποδα, η OSA φαίνεται να αποτελεί την έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου στο αναπνευστικό σύστημα, με κυριότερο μηχανισμό αυτόν της ινσουλινοαντίστασης (21). Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η OSA συνυπάρχει συχνά με τη μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στο ήπαρ) και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στις ωοθήκες) (22). Επίσης, παρατηρείται η ύπαρξη του φαύλου κύκλου της φλεγμονής, καθώς ασθενείς με OSA εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων, ιδίως της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C Reactive Protein – CRP), του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor a – TNF-a), της ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6 – IL-6) και της ιντερλευκίνης 8 (Interleukin 8 – IL-8). Οι παραπάνω παράγοντες έχουν προταθεί ότι αποτελούν διαμεσολαβητικούς παράγοντες για την αιτιολογική σχέση παχυσαρκίας – OSA (23).

1.5.2 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί έναν βασικό παράγοντα κινδύνου για την OSA, ενώ έχει βρεθεί ότι οι καπνιστές εμφανίζουν μεγαλύτερο AHI συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Ο μηχανισμός δράσης του καπνίσματος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, ενώ προτείνεται ότι μπορεί να ευθύνεται η μείωση των επιπέδων νικοτίνης στον ορό κατά τις βραδινές ώρες. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η αυξημένη ημερήσια αναπνευστική λειτουργία (λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης νικοτίνης στον ορό), αναστέλλεται κατά τις βραδινές ώρες (διότι μειώνεται και η συγκέντρωση της νικοτίνης στον ορό) οδηγώντας σε ασταθή ύπνο. Επίσης, το κάπνισμα αυξάνει τη φλεγμονή στους αεραγωγούς κάτι που καθιστά τους καπνιστές πιο ευάλωτους στην παθολογική αυτή κατάσταση (24). Τέλος, βάσει μίας προοπτικής μελέτης βρέθηκε ότι οι καπνιστές έχουν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν τουλάχιστον δείκτη AHI= 5 (ή περισσότερο) συγκριτικά με άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ, ενώ για τους βαρέως καπνιστές ο σχετικός λόγος διαμορφώνεται στο 6,74 – δηλαδή σχεδόν 7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της OSA (25).

1.5.3 Κατανάλωση αλκοόλ

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει σε μεγάλο βαθμό την αντίσταση στη ρινική και φαρυγγική λειτουργία σε υγιή άτομα που βρίσκονται σε αφύπνιση (26), κάτι που οδήγησε στην υπόθεση ότι αυτό απαντάται και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στην περίπτωση ατόμων με OSA τα διαθέσιμα στοιχεία προέρχονται είτε από κλινικές δοκιμές (όπου εξετάστηκε η χορήγηση ποσότητας αλκοόλ πριν το βραδινό ύπνο) ή από επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης.

Στις περιπτώσεις όπου χορηγήθηκε ποσότητα αλκοόλ πριν τον ύπνο, παρατηρήθηκε επιβάρυνση στην αναπνευστική λειτουργία, καθώς αυξήθηκε ο δείκτης AHI αλλά και η διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων. Συνεπώς, αυξήθηκε αντίστοιχα και ο χρόνος του σταδίου ύπνου non-REM (non Rapid Eye Movement, ύπνος χωρίς «ταχεία κίνηση των ματιών») (27). Αξίζει να σημειωθεί, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συσχέτιση της OSA με την καρδιαγγειακή νόσο (CVD – Cardiovascular Disease), ότι πέραν της επιβάρυνσης της αναπνευστικής λειτουργίας φάνηκε ότι αυξήθηκε και η καρδιακή συχνότητα (28).

Αντιθέτως, επιδημιολογικές μελέτες ασθενών μαρτύρων όπου κατέγραψαν τις συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ σε ασθενείς με OSA δεν κατάφεραν να δείξουν σημαντική συσχέτιση με τη νόσο. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και ροχαλητού (που αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό της νόσου) (29, 30).

1.5.4 Ηλικία

Η βιβλιογραφία αναδεικνύει ότι η OSA εμφανίζεται κατά τη μέση ηλικία και κυρίως κάποια χρόνια μετά την εμφάνιση του έντονου ροχαλητού, ενώ η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με την ηλικία (6). Έτσι, σταδιακά εμφανίζονται οι παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου καθώς και η ημερήσια υπνηλία, ενώ η νόσος και τα συμπτώματα μπορούν να επιδεινωθούν με αύξηση του σωματικού βάρους (31). Ωστόσο, μετά τα 65 έτη η συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρουσιάζει σταθερότητα (plateau), ενώ μειώνεται η βαρύτητά της – γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στη μη επιβίωση των ασθενών με αυξημένης βαρύτητας OSA. Έχει προταθεί ότι η συσχέτιση της ηλικίας με την εμφάνιση της OSA μπορεί να αποδοθεί στη μειωμένη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος λόγω γήρανσης, ωστόσο αυτό δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί (32). Επίσης, η γήρανση φαίνεται να επιδρά στην ανατομία και φυσιολογία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, καθώς αυξανόμενη της ηλικίας, αυξάνεται η εναπόθεση λίπους γύρω από τον φάρυγγα (ανεξάρτητα από το ολικό σωματικό λίπος). Ακόμη, κατά τη γήρανση η απόκριση του γενειογλωσσικού μυός στην αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση (Εικόνα 1-1) φαίνεται να μειώνεται οδηγώντας έτσι στην απόφραξη του αεραγωγού. Τέλος, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η ελαστικότητα των πνευμόνων μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία, προτείνεται ότι ο μειωμένος τελικά όγκος των πνευμόνων επιδρά στη φυσιολογική λειτουργία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (33).

1.5.5 Ανδρικό φύλο

Από τη βιβλιογραφία δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί γιατί η συχνότητα εμφάνισης της OSA στο ανδρικό φύλο είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με το γυναικείο. Μελέτες που χρησιμοποίησαν την απεικονιστική μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic resonance imaging – MRI) έδειξαν ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους γύρω από τον αεραγωγό του φάρυγγα όπως επίσης και μεγαλύτερο μήκος του φαρυγγικού αεραγωγού συγκριτικά με τις γυναίκες. Μάλιστα, επισημαίνεται ότι αυξανόμενου του μήκους, ο φαρυγγικός αεραγωγός είναι πιο ευάλωτος σε πιθανή απόφραξη (34, 35). Συνεπώς προτάθηκε ότι στις γυναίκες οι αεραγωγοί του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος εμφανίζουν μεγαλύτερη σταθερότητα με αποτέλεσμα να μειώνεται η πιθανότητα απόφραξης.

Ένας δεύτερος μηχανισμός, που προτάθηκε εδώ και αρκετά χρόνια και μελετάται, είναι οι διαφορές των δύο φύλων στο ορμονικό προφίλ. Πράγματι, η συχνότητα εμφάνισης της OSA στις γυναίκες αυξάνεται σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση, διότι προεμμηνοπαυσιακά η δράση της προγεστερόνης φαίνεται να διεγείρει τη φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος και να προστατεύει τις γυναίκες από επικείμενα αναπνευστικά επεισόδια (36). Παρόλα αυτά, οι

ανατομικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων φαίνεται να είναι πιο καθοριστικές για την επικράτηση της εμφάνισης της OSA στο ανδρικό φύλο.

1.5.6 Γενετική προδιάθεση – Κληρονομικότητα

Οι Mathur (1991) και συνεργάτες υπέδειξαν ότι η OSA εμφανίζει γενετικό υπόβαθρο και προδιάθεση για την εκδήλωσή της, κυρίως μέσω της κληρονομικότητας της κρανιοπροσωπικής δομής (στενότερος φαρυγγικός αεραγωγός, μαλακός ουρανίσκος κ.ά.), αλλά και της εμφάνισης παχυσαρκίας (37). Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτό το εύρημα ισχύει τόσο για υπέρβαρους όσο και για μη υπέρβαρους ασθενείς. Φαίνεται ότι υπάρχουν συγκεκριμένες περιοχές (χρωμοσώματα 2p και 19p) του γονιδιώματος που συσχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου (38). Βέβαια, κρίνεται απαραίτητη περεταίρω μελέτη για την εξακρίβωση των μηχανισμών μέσω των οποίων το γενετικό υπόβαθρο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

1.5.7 Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες

Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες αποτελούν έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Έχοντας αξιολογηθεί μέσω απεικονιστικών μεθόδων, στις ανωμαλίες της κρανιοπροσωπικής δομής περιλαμβάνονται αεραγωγοί του ανώτερου αναπνευστικού με μικρότερη (από το φυσιολογικό) διάμετρο. Αυτή η στένωση μπορεί να οφείλεται σε διάφορες παραμέτρους όπως για παράδειγμα, μεγάλο μέγεθος γλώσσας, διογκωμένος ή επιμήκης μαλακός/σκληρός ουρανίσκος, αυξημένη εναπόθεση λίπους, μικρή κάτω γνάθος όπως και μετατόπισή της προς τα κάτω, οπίσθια μετατόπιση της άνω γνάθου, μακροπροσωπία (επίμηκες πρόσωπο) και διογκωμένοι ρινικοί πολύποδες. Οι παραπάνω παράμετροι μπορεί είτε να οφείλονται στη δομή του προσώπου (κληρονομήσιμη) ή σε υπάρχουσα παχυσαρκία και αυξημένη εναπόθεση λίπους. Αξίζει να επισημανθεί ότι τα συμπτώματα που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια αφύπνισης, λόγω των κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επειδή όμως η OSA είναι αμιγώς διαταραχή του ύπνου, η εκδήλωσή της αποτελεί συνδυαστικό αποτέλεσμα ανωμαλιών της δομής του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και δυσλειτουργία των αντιρροπιστικών-προστατευτικών νευρομυικών μηχανισμών (17, 39).

1.6 Επιπτώσεις της νόσου

1.6.1 Σύνοψη των βασικότερων επιπτώσεων της OSA

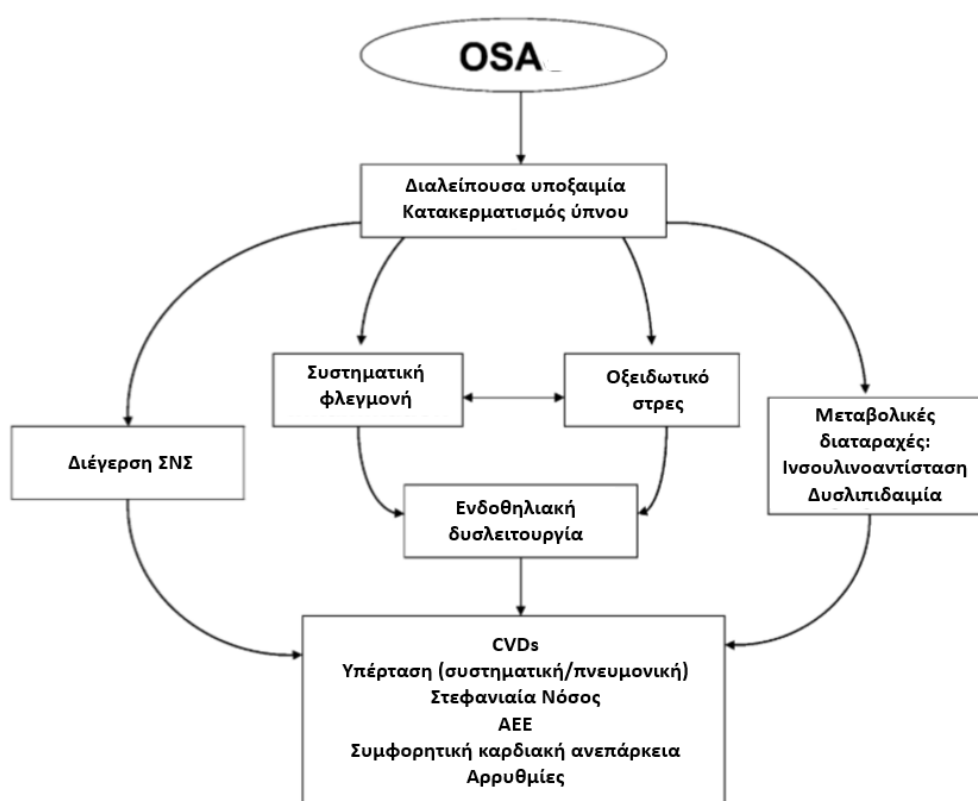
Η OSA, αποτελώντας μία παθολογική κατάσταση που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου, οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο που κυμαίνεται μεταξύ ύπνου και αφύπνισης. Συνεπώς, μία από τις πλέον σημαντικές επιπτώσεις της OSA είναι ο κατακερματισμός του ύπνου, όπου υφίσταται κυκλική εναλλαγή μεταξύ των φάσεων REM και non-REM. Ο φαύλος κύκλος οδηγεί τελικά στην εδραίωση κακής ποιότητας ύπνου, ενώ συνοδεύεται από εκτεταμένη ημερήσια υπνηλία και μειωμένη εγρήγορση, υποβάθμιση των γνωσιακών λειτουργιών και της ποιότητας ζωής. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος για αυτοκινητιστικά ατυχήματα είναι 2 έως 7 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία συγκριτικά με μη πάσχοντες. Πέραν των συνεπειών που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς, η OSA επιφέρει και οικονομικό αντίκτυπο στα συστήματα υγείας. Έχει υπολογιστεί ότι ασθενείς που δεν έχουν λάβει διάγνωση χρησιμοποιούν 2 φορές παραπάνω υπηρεσίες υγείας συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες ίδιου φύλου και ηλικίας. Τέλος, έχει βρεθεί ότι οι διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανόμενης της OSA, κοστίζουν στην Αυστραλία το 0,8% του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος της (40).

Ωστόσο, όπως θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω, σήμερα η OSA αντιμετωπίζεται ως μία συστηματική νόσος και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων και ιδίως καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.6.2 Καρδιομεταβολικές επιπλοκές και χρόνια νοσήματα

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη σχέση της OSA και των CVDs. Πρόσφατα, μάλιστα, οι Fuchs και Martinez πρότειναν ότι η OSA πρέπει να θεωρείται καρδιαγγειακή νόσος, διότι η πλειονότητα των συνεπειών της στον ανθρώπινο οργανισμό είναι καρδιομεταβολικής φύσης (41). Άλλωστε, η OSA συνοδεύεται συνήθως από κλινικά χαρακτηριστικά όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη (42). Η βιβλιογραφία έχει αναδείξει την OSA, βάσει ευρημάτων επιδημιολογικών μελετών, ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση CVDs, όπως παραδείγματος χάριν στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας (42, 43). Μάλιστα, σύμφωνα με έκθεση της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (American Heart Association/American College of Cardiology), η OSA αποτελεί τροποποιήσιμο-αντιμετωπίσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμίας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (44). Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης προοπτικής μελέτης του 2005 έδειξαν

ότι οι άνδρες με σοβαρής βαρύτητας OSA, οι οποίοι δεν λάμβαναν τη θεραπεία εκλογής (CPAP) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [σχετικός λόγος (ΣΛ): 2,87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 1,17–7,51], καθώς και εκδήλωσης μη-θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων (ΣΛ: 3,17, 95% ΔΕ: 1,12–7,51), συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι δεν διέφεραν από τους ασθενείς ως προς την ηλικία και το σωματικό βάρος (43). Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος εμφάνισης CVDs είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με OSA, ιδίως σοβαρής βαρύτητας, που δε λαμβάνουν τη θεραπεία εκλογής, σε σχέση τόσο με τον γενικό πληθυσμό όσο και με ασθενείς με OSA που λαμβάνουν θεραπεία (5). Στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 1-2) παρουσιάζεται η παθοφυσιολογική συσχέτιση OSA-CVDs.



Σχήμα 1-2: Μηχανισμοί που σχετίζονται με την διαλείπουσα υποξαιμία/κατακερματισμό του ύπνου καταλήγουν στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο συνδυασμός των παραπάνω μηχανισμών οδηγούν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. ΣΝΣ = Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, ΑΕΕ = Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, CVDs = Καρδιαγγειακά νοσήματα. Μετάφραση από McNicholas WT 2009⁴⁵.

Από τη σχηματική απεικόνιση φαίνεται ότι ένας διαμεσολαβητικός μηχανισμός είναι η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια του σταδίου ύπνου non-REM, ο βασικός μεταβολικός ρυθμός (Basal Metabolic Rate – BMR), η δραστηριότητα του ΣΝΣ, η αρτηριακή πίεση και οι καρδιακοί παλμοί μειώνονται, ενώ η δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ) αυξάνεται. Παρόλα αυτά,

στην OSA λαμβάνουν χώρα διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια (συστηματική φλεγμονή), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ή ακόμα και στην επιδείνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, ο φαύλος κύκλος της υποξυαιμίας και της αύξησης της συγκέντρωσης του CO₂ προκαλούν μεταβολές στη δραστηριότητα του ΣΝΣ και του ΠΝΣ, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν τον καρδιακό παλμό. Παράλληλα, προκαλούν διακυμάνσεις στην περιφερική αγγειοσυστολή, οι οποίες αυξάνουν την αρτηριακή πίεση. Επιπροσθέτως, η διαλείπουσα υποξυαιμία δύναται να οδηγήσει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικός στρες) και να ενεργοποιήσει μονοπάτια της φλεγμονής, τα οποία επιδεινώνουν την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξάνουν την αρτηριακή πίεση. Αξίζει να σημειωθεί, τέλος, ότι η υποξυαιμία μπορεί να οδηγήσει και σε μεταβολικές διαταραχές, με σημαντικότερη την ινσουλινοαντίσταση αλλά και τη δυσλιπιδαιμία – που αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για CVDs (45).

Σε μία μετα-ανάλυση του 2013, η οποία συμπεριέλαβε 51 μελέτες, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα διαφόρων καρδιομεταβολικών παραμέτρων και δεικτών αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με OSA (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, δείκτες φλεγμονής, μόρια προσκόλλησης). Βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία των CRP (ΣΛ: 1,77), IL-6 (ΣΛ: 4,22), IL-8 (ΣΛ: 2,93) και TNF-α (ΣΛ: 1,03), είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες σε ασθενείς με OSA συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι στους ασθενείς επικρατεί μια χρόνια υποκλινική φλεγμονή που μπορεί ακόμη να αιτιολογήσει και τον αυξημένο επιπολασμό της καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, τα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης (αυξημένη έκφραση) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στον ορό ασθενών με OSA, συγκριτικά με υγιή άτομα. Πιο συγκεκριμένα, το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1, Intercellular adhesion molecule-1) (ΣΛ: 2,93), το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1, Vascular cell adhesion molecule-1) (ΣΛ: 2,08) και οι σελεκτίνες (ΣΛ: 1,45) εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση στην κυκλοφορία ασθενών με OSA. Βάσει των ανωτέρω, είναι κατανοητή η παθοφυσιολογική συσχέτιση της OSA με την αθηρογένεση, την ανάπτυξη των CVDs και τελικά την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων. Τέλος, η μειωμένη ινσουλινοευαισθησία (μεταβολικές διαταραχές) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, ο οποίος με τη σειρά του αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για τα CVDs (23).

1.7 Αντιμετώπιση

Η ισχυρή συσχέτιση της OSA με διάφορες καρδιομεταβολικές διαταραχές οι οποίες υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής, αλλά και αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας, σε συνδυασμό

με το αυξημένο κόστος που επιφέρει στα συστήματα υγείας καθιστούν αναγκαία την επιτυχή αντιμετώπισή της. Παρακάτω θα παρουσιαστούν οι κυριότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της OSA.

1.7.1 Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP)

Η εφαρμογή συνεχούς θετικής διαρρινικής πίεσης στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του ύπνου, με ειδικές συσκευές, αποτελεί τη «θεραπεία» πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της OSA (12). Περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1981 από τους Sullivan και συνεργάτες και η αποτελεσματικότητά της βασίζεται στο γεγονός ότι προκαλεί πίεση μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική, με συνέπεια να μην υπάρχει αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση (η οποία μπορεί να επάγει την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών). Η θεραπεία αυτή είναι αποτελεσματική έναντι της αντιμετώπισης/ανακούφισης των συμπτωμάτων της νόσου, παρόλα αυτά χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης με αυτή – με μέση χρήση από τους ασθενείς 4-5 ώρες κάθε βράδυ, ενώ η συμμόρφωση μειώνεται ακόμη περισσότερο σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας OSA (46). Τέλος, ανεπιβεβαίωτη παραμένει η επίδραση της εν λόγω θεραπείας στους καρδιομεταβολικούς δείκτες καθώς τα έως τώρα δεδομένα είναι συγκεχυμένα (2). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα δύο τελευταία χαρακτηριστικά, καθιστούν αναγκαία την εύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα βελτιώνουν το προφίλ των ασθενών και θα ασκούν προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.7.2 Μείωση σωματικού βάρους

Η ενθάρρυνση μείωσης του σωματικού βάρους εντάσσεται στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της νόσου και εφαρμόζεται σε όλους, ανεξαιρέτως, τους ασθενείς – ανεξαρτήτως αιτιολογίας και βαρύτητας της νόσου. Η παχυσαρκία, όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά παραπάνω, αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα της ομαλής λειτουργίας των αεραγωγών του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, καθώς επιδρά στη φυσιολογική ανατομία τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνει τον κίνδυνο απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση του βάρους, ακόμα και αν είναι μικρή, δρα ευεργετικά στους ασθενείς με OSA (2). Στο επόμενο κεφάλαιο, θα γίνει εκτενέστερη αναφορά στις συνήθειες διατροφής/τρόπου ζωής ως μέσο αντιμετώπισης της OSA.

1.7.3 Συσκευές στόματος

Οι στοματικές συσκευές που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της OSA κατηγοριοποιούνται στις εξής δύο ομάδες: συσκευές που προκαλούν μετατόπιση της γλώσσας και συσκευές που προκαλούν μετατόπιση της κάτω γνάθου. Η λειτουργία των συσκευών της πρώτης ομάδας, βασίζεται στην προώθηση της γλώσσας και τη συγκράτησή της κατά τη διάρκεια του ύπνου εντός του θαλάμου της συσκευής. Έτσι, επιτυγχάνεται η απομάκρυνσή της από το φαρυγγικό αεραγωγό διασφαλίζοντας ότι δε θα συμβάλλει σε πιθανή απόφραξή του. Ταυτόχρονα αυξάνεται και η διάμετρος των αεραγωγών. Λόγω της δομής και της στεγανότητάς της, η συσκευή καθιστά αδύνατη την αναπνοή από το στόμα κατά τη διάρκεια της χρήσης της. Αντίστοιχα, η αποτελεσματικότητα των συσκευών που προκαλούν μετατόπιση της κάτω γνάθου βασίζεται σε μετατόπιση της γλώσσας ή/και της μαλακής υπερώας αυξάνοντας έτσι τον διαθέσιμο χώρο για την ομαλή λειτουργία των αεραγωγών. Συγκριτικά με την πρώτη κατηγορία συσκευών, οι συσκευές που μετατοπίζουν την κάτω γνάθο επιτρέπουν την από του στόματος αναπνοή, ενώ είναι αισθητικά πιο αποδεκτές. Αντιθέτως, στα μειονεκτήματά τους περιλαμβάνεται η εμφάνιση ξηροστομίας και σιελόρροιας (47).

1.7.4 Χειρουργική αντιμετώπιση

Στις περιπτώσεις υψηλής βαρύτητας OSA, οφειλόμενης σε κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, όπου οι ασθενείς αδυνατούν να συμμορφωθούν με τη χρήση της συσκευής CPAP, τα συμπτώματα μπορούν βελτιωθούν σημαντικά με χειρουργική επέμβαση. Για την επιλογή της καταλληλότερης χειρουργικής τεχνικής, πρέπει αρχικά να αξιολογούνται τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Η χειρουργική αντιμετώπιση απαντάται σε δύο κατηγορίες: τη σκελετική και τη μη σκελετική αντιμετώπιση. Η πρώτη αφορά στις οστεοστομίες των γνάθων, μέσω των οποίων επιδιώκεται η ευνοϊκή αναδιάταξη των σκελετικών δομών του προσώπου που θα συντελέσουν στην αποτελεσματικότερη λειτουργία των αεραγωγών. Η μη σκελετική χειρουργική αντιμετώπιση αφορά στην αφαίρεση μαλακών ιστών που παρακωλύουν την αναπνευστική λειτουργία. Συνοπτικά, λοιπόν, στις χειρουργικές επεμβάσεις συγκαταλέγονται η τραχειοστομία, οι φαρυγγοϋπερωιοπλαστικές επεμβάσεις και οι επεμβάσεις επί του σκελετού του σπλαχνικού κρανίου (48).

Κεφάλαιο 2: Ανασκόπηση του ρόλου των συνηθειών διατροφής – τρόπου ζωής στην εκδήλωση και αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

2.1 Συσχέτιση των συνηθειών διατροφής και τρόπου ζωής με την εκδήλωση και τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Μέχρι σήμερα η βιβλιογραφία που διαπραγματεύεται τη συσχέτιση των διαιτητικών συνηθειών (αλλά και του τρόπου ζωής) και της εμφάνισης/παρουσίας της OSA είναι περιορισμένη. Παρακάτω θα παρουσιαστούν ερευνητικά ευρήματα σχετικά με τις διαιτητικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, αλλά και τις συνήθειες του ύπνου (καθώς πρόκειται για μία παθολογική κατάσταση του ύπνου).

Στο πλαίσιο της μελέτης APPLES (Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή), δημοσιεύτηκαν κάποια δεδομένα κατά την ένταξη των εθελοντών σε αυτήν και εξήχθησαν κάποια συμπεράσματα. Να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν έπειτα από ανάλυση των χαρακτηριστικών των 320 εθελοντών (55,88% των ασθενών είχαν $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) που καταγράφηκαν κατά την πρώτη τους αξιολόγηση και αναλύθηκαν ως δεδομένα αναδρομικής μελέτης. Όσον αφορά την πρόσληψη συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών, φάνηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση χοληστερόλης, πρωτεϊνών και τρανς λιπαρών οξέων (λ.ο.) συσχετίζεται με σοβαρή βαρύτητα της νόσου ($RDI \geq 50$) – ενώ υπήρχε τάση και για μεγαλύτερη κατανάλωση κορεσμένων λ.ο. και ολικών λιπιδίων. Πιο συγκεκριμένα όμως, σε πολυπαραγοντική ανάλυση στο σύνολο του δείγματος – όπου πραγματοποιήθηκε εξομοίωση ως προς τους βασικούς συγχυτικούς παράγοντες (BMI , ηλικία και ημερήσια υπνηλία) – βρέθηκε ότι ασθενείς με $RDI \geq 50$ κατανάλωναν ημερησίως κατά μέσο όρο 88,16 mg χοληστερόλη (95% ΔΕ: 44,45-131,86, $p < 0,001$) περισσότερο συγκριτικά με ασθενείς με $RDI < 50$. Ομοίως, αλλά μόνο για τις γυναίκες εθελόντες, βρέθηκε ότι ασθενείς με $RDI \geq 50$ κατανάλωναν ημερησίως κατά μέσο όρο 21,96 g πρωτεΐνες (95% ΔΕ: 2,64-41,29, $p = 0,026$), 27,75 g ολικά λιπίδια (95% ΔΕ: 3,38-52,11, $p = 0,026$) και 9,24 g κορεσμένα λ.ο. (95% ΔΕ: 0,67-17,8, $p = 0,035$) περισσότερα συγκριτικά με ασθενείς με $RDI < 50$. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε άντρες ασθενείς με $RDI > 50$ υπήρχε μία τάση για μικρότερη δαπάνη ενέργειας σε φυσική δραστηριότητα συγκριτικά με ασθενείς με $RDI < 50$, ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική (αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει ότι τέτοια άτομα ακολουθούν καθιστική ζωή) (49).

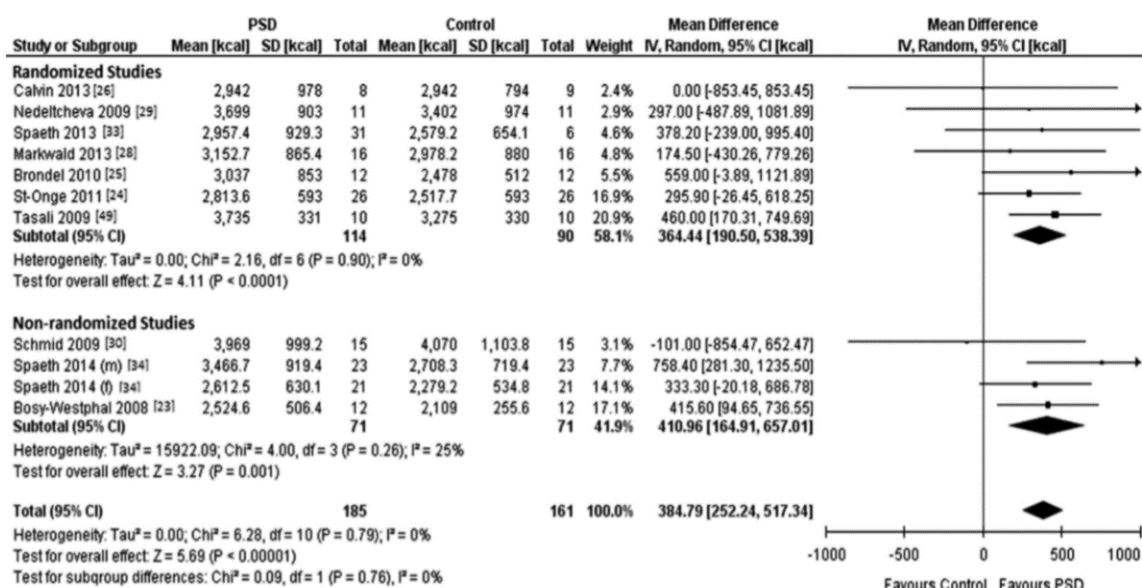
Η βιβλιογραφία έχει αναδείξει μια αρνητική «συσχέτιση» μεταξύ των επιπέδων του δοκοσαεξαενοϊκού οξέος (Docosahexaenoic acid – DHA) στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων ασθενών με OSA και τη βαρύτητά της. Σε συγχρονική μελέτη του 2011, όπου συμμετείχαν 350

ασθενείς, βρέθηκε πως αύξηση των επιπέδων του DHA κατά μία τυπική απόκλιση ισοδυναμούσε με μείωση της πιθανότητας παρουσίας σοβαρής βαρύτητας OSA ($AHI \geq 35$) κατά 53% ($ΣΛ: 0,47$, $ΔΕ: 0,28-0,80$). Να σημειωθεί βέβαια, λαμβάνοντας υπ' όψιν το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης (συγχρονική), ότι ο ισχυρισμός για «συσχέτιση» γίνεται καθ' υπέρβαση. Γνωρίζοντας, όμως, τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ω-3 λ.ο. και των CVDs, θα μπορούσε να γίνει η υπόθεση ότι μια επαρκής πρόσληψη ω-3 λ.ο. δύναται να επιδράσει στη βαρύτητα της νόσου, συμβάλλοντας σε ένα καλύτερο καρδιομεταβολικό προφίλ και στην προστασία των ασθενών από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (50).

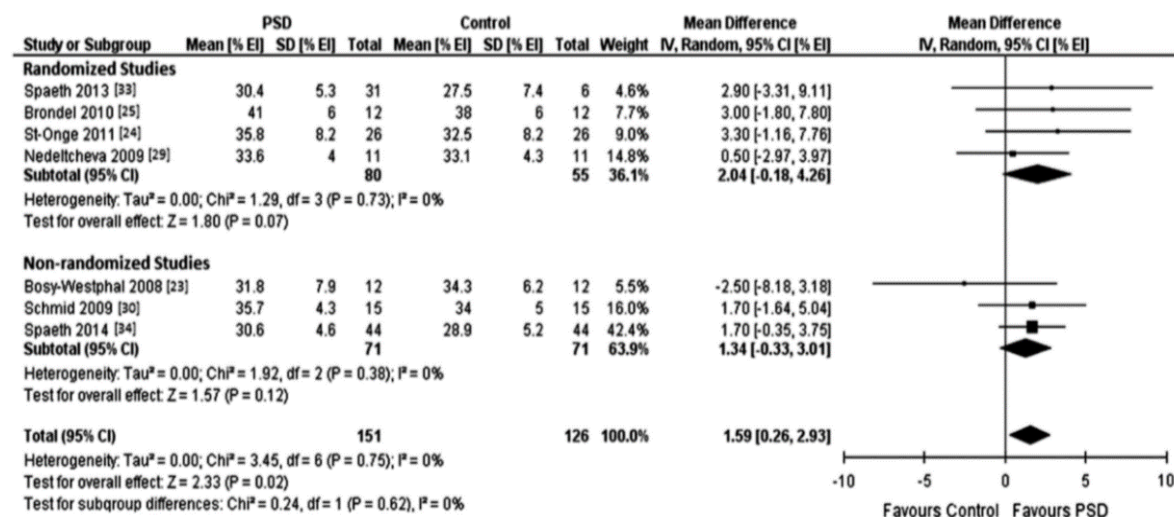
Πέραν όμως των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο ρόλος της διαίτας στη νόσο. Μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη είχε ως σκοπό να εκτιμήσει τη συσχέτιση των προτιμήσεων (σε επίπεδο τροφίμων) και της πρόσληψης φαγητού με τη βαρύτητα της νόσου. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε, επίσης, και η ετοιμότητα των ασθενών να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά τους (στάδια: πριν τη σκέψη, σκέψη, προετοιμασία, δράση, διατήρηση), μέσω συμπλήρωσης ερωτηματολογίων. Τα δεδομένα ανέδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα της νόσου και τις διατροφικές προτιμήσεις των ασθενών, όπως επίσης ότι οι διατροφικές πεποιθήσεις-γνώσεις των ασθενών δεν συμβάδίζουν με τη διαιτητική τους συμπεριφορά. Πιο συγκεκριμένα, ενώ το 47% των ασθενών εξέφραζε επιθυμία να κάνει αλλαγές στη διατροφή του μειώνοντας την πρόσληψη λίπους, φάνηκε εν τέλει να προτιμά τρόφιμα πλούσια σε λίπος και φτωχά σε διαιτητικές ίνες. Επιπροσθέτως, το ανδρικό φύλο, ο αυξημένος BMI σε συνδυασμό με τις προτιμήσεις που προαναφέρθηκαν αποτέλεσαν προγνωστικό δείκτη για σοβαρής βαρύτητας OSA (51).

Έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ότι η προτίμηση των ασθενών με OSA σε τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και ενέργεια είναι αποτέλεσμα της κακής ποιότητας ύπνου. Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση – που διερεύνησε τη συσχέτιση της OSA με το ενεργειακό ισοζύγιο – παρουσιάστηκε ότι η μειωμένη διάρκεια ύπνου οδηγεί σε διαταραχές των επιπέδων ή της δράσης συγκεκριμένων ορμονών, όπως η λεπτίνη (αντίσταση στη δράση της λεπτίνης) και η γκρελίνη (αύξηση της συγκέντρωσης της γκρελίνης στην κυκλοφορία), οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη όρεξη και προτίμηση σε θερμιδικά πυκνά τρόφιμα. Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη η οποία δύναται να οδηγήσει σε υπερβάλλον σωματικό βάρος (52). Τα παραπάνω έρχεται να επιβεβαιώσει και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση (στην οποία συμπεριλήφθηκαν μελέτες ασθενών μαρτύρων) όπου αξιολόγησε την επίδραση της στέρησης ύπνου (PSD, Partial Sleep Deprivation) στο ενεργειακό ισοζύγιο αλλά και την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Στις παρακάτω εικόνες παρουσιάζονται τα δένδρογράμματα

για την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας, ολικών λιπιδίων και πρωτεϊνών σε άτομα με στέρηση ύπνου, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.



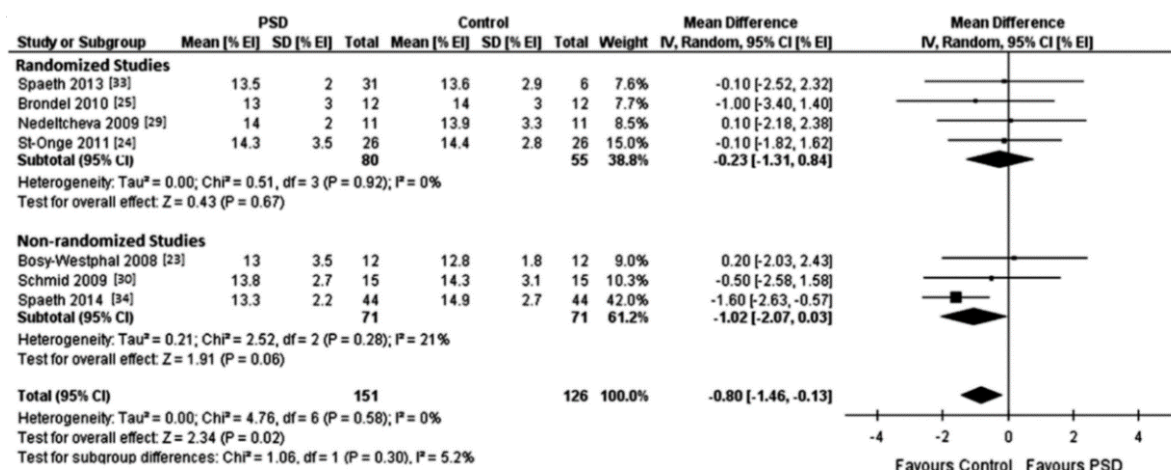
Εικόνα 2-1: Διαφορά της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης μεταξύ ατόμων που στερούνται ύπνου και υγιών μαρτύρων. PSD= Μερική στέρηση ύπνου. Από Khatib HA 2016⁵³



Εικόνα 2-2: Διαφορά της ημερήσιας πρόσληψης ολικών λιπιδίων μεταξύ ατόμων που στερούνται ύπνου και υγιών μαρτύρων. PSD=Μερική στέρηση ύπνου. Από Khatib HA 2016⁵³

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2-1 άτομα με κακή ποιότητα ύπνου προσλαμβάνουν ημερησίως κατά μέσο όρο 385 kcal (95% ΔΕ: 252-517, p< 0,0001) περισσότερες συγκριτικά με τους μάρτυρες (Εικόνα 2-1). Ομοίως η ημερήσια πρόσληψη ολικών λιπιδίων είναι αυξημένη στα

άτομα με στέρηση ύπνου συγκριτικά με τους μάρτυρες κατά 1,59% (της συνολικής ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας), ενώ χαμηλότερη εμφανίζεται η πρόσληψη πρωτεϊνών κατά περίπου 1% (Εικόνες 2-2 & 2-3). Να σημειωθεί ότι δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων και διαιτητικών ινών μεταξύ ατόμων με διαταραχές ύπνου και υγιών μαρτύρων (53).



Εικόνα 2-3: Διαφορά της ημερήσιας πρόσληψης πρωτεϊνών μεταξύ ατόμων που στερούνται ύπνου και υγιών μαρτύρων. PSD= Μερική στέρηση ύπνου. Από Khatib HA 2016⁵³

Αναφορικά με τη συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας και της OSA, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται κυρίως από επιδημιολογικές μελέτες. Σε μια επιδημιολογική μελέτη (συγχρονική) του 2007 σε δείγμα 4.275 εθελοντών (Sleep Heart Health Study), φάνηκε ότι η ενασχόληση με υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 3 ώρες την εβδομάδα συσχετίζεται με μειωμένη, κατά 32%, πιθανότητα παρουσίας διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (ΣΛ: 0,68, ΔΕ: 0,51-0,91). Η συσχέτιση αυτή βρέθηκε να είναι πιο ισχυρή στους άνδρες και τους παχύσαρκους ασθενείς. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι και ο συνδυασμός δραστηριοτήτων μέτριας και υψηλής έντασης (≥ 3 ώρες την εβδομάδα) επιφέρει μία προστατευτική, αλλά λιγότερο ισχυρή επίδραση στην OSA. Πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ξανά ότι δεδομένου του σχεδιασμού της μελέτης, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν οι προαναφερθείσες συσχετίσεις αποτελούν ένδειξη για τον προστατευτικό ρόλο της σωματικής δραστηριότητας έναντι της εμφάνισης της OSA ή εάν απλώς αντικατοπτρίζουν την αδυναμία των ασθενών με OSA να υιοθετήσουν έναν δραστήριο τρόπο ζωής, προβληματισμός που θα μπορούσε να διασαφηνιστεί μόνο μέσω κλινικών δοκιμών (προοπτικός σχεδιασμός) (54).

Αντίστοιχα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας συγχρονικής μελέτης που συμμετείχαν 1104 εθελοντές (υποομάδα της μελέτης Wisconsin Sleep Cohort Study), παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο χρόνο ενασχόλησης με φυσική δραστηριότητα και τον αριθμό απνοιών (αφού είχε προηγηθεί εξομοίωση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες: BMI, φύλο, ηλικία, σύσταση σώματος) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ομοίως, ο σχεδιασμός της μελέτης αυτής δεν επιτρέπει τον ισχυρισμό αιτίας-αποτελέσματος, καθώς δεν πληροί την προϋπόθεση της χρονικής αλληλουχίας (55).

2.2 Παρεμβάσεις στις συνήθειες διατροφής και τρόπου ζωής και η επίδρασή τους στην αποφρακτική άπνοια ύπνου

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών που έχουν διερευνήσει την επίδραση των αλλαγών στις συνήθειες διατροφής και τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της OSA. Στις περισσότερες δε από τις μελέτες, ο κύριος στόχος της παρέμβασης ήταν η μείωση του σωματικού βάρους σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς μέσω χορήγησης δίαιτας μειωμένων θερμίδων με ή χωρίς λήψη της θεραπείας CPAP. Επίσης σε κάποιες από τις έρευνες χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές αλλαγή συμπεριφοράς, ενώ η άσκηση έπαιζε σημαντικό ρόλο στα χαρακτηριστικά κάποιων παρεμβάσεων (Πίνακας 2-1, ταξινόμηση με φθίνουσα χρονολογική σειρά).

Συνοπτικά, σύμφωνα με τα ευρήματα των διαθέσιμων μελετών, η μείωση του σωματικού βάρους έπειτα από αλλαγές στον τρόπο ζωής φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση διαφόρων κλινικών χαρακτηριστικών της OSA, όπως επί παραδείγματι στους δείκτες AHI και ODI4 (Oxygen Desaturation Index, δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου $\geq 4\%$). Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά για τη βελτίωση της OSA αποτελούν: η *% μείωση του σωματικού βάρους* (μείωση βάρους ισοδύναμη με τουλάχιστον 5% του αρχικού, και κατά προτίμηση 10%, φαίνεται πως απαιτείται προκειμένου να υπάρξει βελτίωση) και η *βαρύτητα της νόσου* (όσο σοβαρότερης μορφής είναι η νόσος τόσο μεγαλύτερη φαίνεται να είναι η επερχόμενη, μέσω της απώλειας βάρους βελτίωση) κατά την πρώτη αξιολόγηση. Πέρα από τη βελτίωση δεικτών που αφορούν στη βαρύτητα της OSA, κάποιες από τις προαναφερθείσες μελέτες διερεύνησαν την επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής σε διάφορους παράγοντες κινδύνου των CVDs (π.χ. TAG, αρτηριακή πίεση) αναδεικνύοντας τα οφέλη της απώλειας βάρους στους καρδιομεταβολικούς δείκτες (56, 62, 64, 65, 68). Ωστόσο, το πλήθος αυτών των μελετών είναι περιορισμένο, καθιστώντας αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης της μείωσης βάρους ή/και των ποιοτικών χαρακτηριστικών της δίαιτας σε καρδιομεταβολικούς δείκτες.

Πίνακας 2-1: Μελέτες παρέμβασης στις συνήθειες διατροφής και στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με OSA

Μελέτη	Σχεδιασμός	Είδος παρέμβασης	Αποτελέσματα
Chirinos JA 2014⁵⁶	RCT διάρκειας 24 εβδομάδων, 181 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	3 ομάδες: CPAP ή μείωση ΣΒ (LCD με υποκατάστατα γευμάτων + άσκηση χωρίς επιτήρηση) ή CPAP + μείωση ΣΒ	Μείωση ΣΒ (~7 kg) + CPAP: οριακή ↓ ινσουλिनoαντίστασης, CRP ορού, TAG ορού και οριακή ↓ ΑΠ, συγκριτικά με τις άλλες δύο παρεμβάσεις
Helena I 2014⁵⁷	RT διάρκειας 6 μηνών, 73 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Συμπεριφορική παρέμβαση (άσκηση + διατροφή) + CPAP έναντι συμβουλών για τη σχέση ανάμεσα στο βάρος, την OSA και τη θεραπεία CPAP	Συμπεριφορική παρέμβαση: βελτίωση των διαιτητικών συνηθειών, της διαιτητικής συμπεριφοράς και του ΣΒ (μείωση ΣΒ: -2,1± 4,6 kg) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, αλλά όχι του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας
Tuomilehto HP 2013⁵⁸	5ετής επανέλεγχος RCT διάρκειας 12 εβδομάδων ⁶⁹ , 57 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Μείωση ΣΒ (VLCD, άσκηση και αλλαγές στον τρόπο ζωής) έναντι συμβουλευτικής για τον τρόπο ζωής	VLCD + αλλαγές του τρόπου ζωής: μεγαλύτερη ↓ ΣΒ (-5.5 kg, 5,5% του αρχικού βάρους) και AHI (-0,8 επεισόδια/ώρα ύπνου). Παρέμβαση: 61% ↓ συχνότητα εξέλιξης της νόσου συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου
Papandreou C 2012⁵⁹	RT διάρκειας 6 μηνών, 40 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Μείωση ΣΒ με LCD (Μεσογειακού τύπου δίαιτα έναντι συνετής δίαιτας) και περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα	Μεσογειακή δίαιτα: μεγαλύτερη ↓ στον AHI (-18.4 ± 17.6 επεισόδια/ώρα ύπνου) κατά τη διάρκεια του ύπνου REM (αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους του ύπνου), στην περίμετρο μέσης (-8.7 ± 3.6 cm), στον λόγο περιμέτρου μέσης προς ύψος (-0.04 ± 0.02) και στον λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (-0.04 ± 0.03)
Papandreou C 2012⁶⁰	RT διάρκειας 6 μηνών, 21 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Μείωση ΣΒ με LCD (Μεσογειακού τύπου δίαιτα έναντι συνετής δίαιτας) και περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα	Μεσογειακού τύπου δίαιτα: μεγαλύτερη ↓ στο ΣΒ (-10,8 ± 3,8 kg), στο ολικό λίπος σώματος (-4.7 ± 2.3 %) και στην περίμετρο μέσης (-9.9 ± 3.0 cm), αλλά όχι στα επίπεδα TBARS

Johansson K 2011⁶¹	Ετήσιος επανέλεγχος τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής διάρκειας 9 εβδομάδων (+43 εβδομάδες διατήρηση της απώλειας) ⁶⁸ , 63 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Μείωση ΣΒ (VLCD) και κατόπιν διατήρηση της μείωσης (συνδυασμός τροφίμων και υποκατάστατα γευμάτων)	Μείωση ΣΒ (-18 kg) και ↓ AHI (-21 επεισόδια/ώρα ύπνου), διατήρηση των βελτιώσεων στις παραμέτρους ύπνου κατά τον επανέλεγχο. Μεγαλύτερα οφέλη: ασθενείς με μεγαλύτερη μείωση + ασθενείς με βαρύτερη OSA κατά την έναρξη
Nerfeldt P 2010⁶²	Κλινική δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων (επανέλεγχος σε 2 έτη), 33 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (19 + CPAP)	Μείωση ΣΒ (LCD) και κατόπιν διατήρηση της μείωσης (ομαδικές συνεδρίες με στόχο την διατήρηση των αλλαγών της συμπεριφοράς)	Μη στατιστικά σημαντική ↓ AHI, αλλά σημαντική ↓ΣΒ (-15 kg), ODI4 (-19 αποκορεσμοί/ώρα ύπνου, δείκτη αφύπνισης (arousal index) και υποκειμενικών συμπτωμάτων. Τάση για βελτίωση σε δείκτες μεταβολισμού γλυκόζης, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στα ηπατικά ένζυμα των ασθενών.
Fujii H 2010⁶³	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 μηνών, 10 παχύσαρκοι άνδρες με OSA με CPAP	Μείωση ΣΒ (δίαιτα και αερόβια σωματική δραστηριότητα βάσει εξατομικευμένης συμβουλευτικής)	Μείωση ΣΒ: -1,7% του αρχικού (ασθενείς με μικρότερη διάρκεια χρήσης CPAP: μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σχέση με εκείνους με τη μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης)
Barnes M 2009⁶⁴	Κλινική δοκιμή διάρκειας 16 εβδομάδων (επανέλεγχος σε 12 μήνες), 12 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA χωρίς CPAP	Μείωση ΣΒ (VLCD + πρόγραμμα αεροβικής άσκησης και ασκήσεων αντιστάσεων υπό καθοδήγηση)	Μείωση ΣΒ (-12,3 ± 9,6 kg): σημαντική βελτίωση σε καρδιομεταβολικές παραμέτρους, αλλά όχι σημαντικές αλλαγές στις διαταραχές αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου
Foster GD 2009⁶⁵	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων, 264 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA (5% με CPAP στον ετήσιο επανέλεγχο)	Μείωση ΣΒ (LCD και 175 λεπτά/εβδομάδα δραστηριότητα μέτριας έντασης) έναντι ομαδικών επιμορφωτικών συνεδριών	Αρχικός AHI και μείωση ΣΒ → ισχυροί θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για τις αλλαγές του AHI (-9,7 επεισόδια/ώρα ύπνου) τον 1ο χρόνο (απώλεια βάρους ≥10 kg → μεγαλύτερη ↓ AHI)
Hernandez TL 2009⁶⁶	Κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών (+3 μήνες διατήρηση), 14 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Μείωση ΣΒ (LCD με υποκατάστατα γευμάτων) και κατόπιν διατήρηση	Μείωση ΣΒ (-16 kg): σημαντική ↓ AHI (-4,9 επεισόδια/ώρα ύπνου), μεγαλύτερη μείωση σε ασθενείς με σοβαρή νόσο

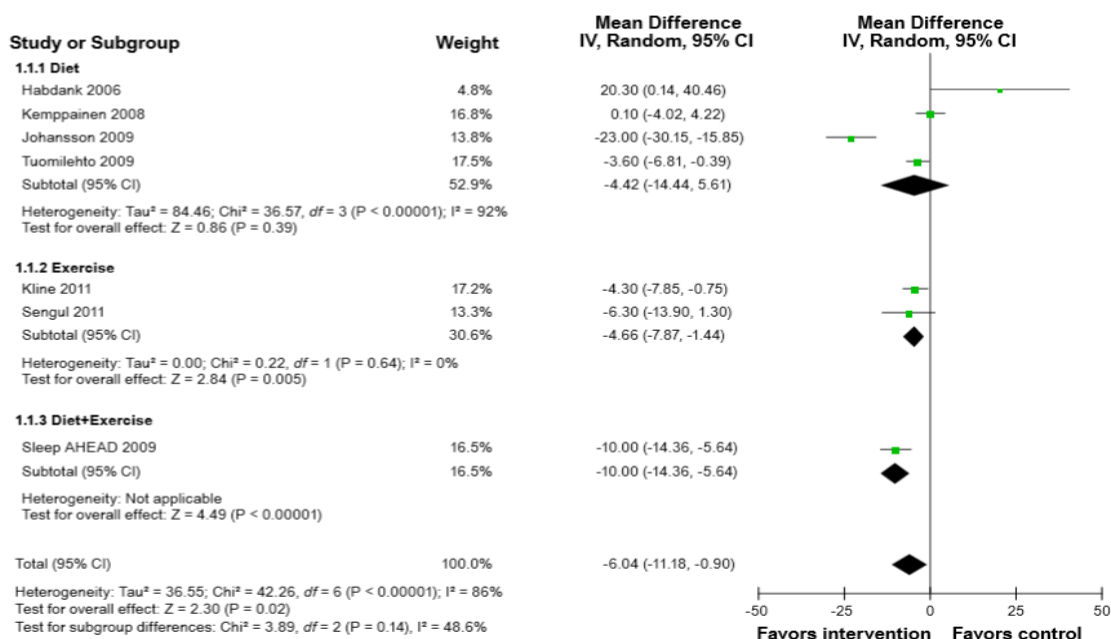
Johansson K 2009⁶⁷	RCT διάρκειας 9 εβδομάδων, 63 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Μείωση ΣΒ (υδρική VLCD) έναντι συνήθους διαίτας, ακολουθούμενη από διατήρηση (ομαδικές συνεδρίες – τροποποίηση συμπεριφοράς)	VLCD: μείωση ΣΒ (-20 kg) και ↓ AHI (-20 επεισόδια/ώρα ύπνου), έναντι συνήθους διαίτας → βελτίωση OSA σε παχύσαρκους άνδρες με επιπρόσθετα οφέλη σε ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας νόσο, παρά την ίδια μείωση ΣΒ
Tuomilehto HP 2009⁶⁸	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων (επανελέγχος σε 12 μήνες), 72 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Μείωση ΣΒ (VLCD, άσκηση και αλλαγές στον τρόπο ζωής) έναντι συμβουλευτικής για τον τρόπο ζωής	VLCD + αλλαγές του τρόπου ζωής: ↓ ΣΒ (-10,7 ± 6,5 kg) και AHI (-4 επεισόδια/ώρα ύπνου), έναντι ομάδας ελέγχου → εφικτή και αποτελεσματική αντιμετώπιση για την πλειοψηφία ασθενών με ήπια OSA (διατήρηση αλλαγών στον ετήσιο επανελέγχο)
Kemppainen T 2008⁶⁹	RCT διάρκειας 3 μηνών, 52 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Μείωση ΣΒ (ελεγχόμενη παρέμβαση στον τρόπο ζωής με VLCD) έναντι συμβουλευτικής για τον τρόπο ζωής	Σημαντική ↓ ΔΜΣ (-5,4kg/m ²) και AHI (-3,2 επεισόδια/ώρα ύπνου) στην ομάδα μείωσης ΣΒ, έναντι ομάδας ελέγχου, χωρίς σημαντικές αλλαγές στην ποιότητα ζωής
Kajaste S 2004⁷⁰	RT διάρκειας 24 μηνών (επανελέγχος σε 36 μήνες), 31 ασθενείς με OSA (17 ασθενείς με CPAP και 14 ασθενείς χωρίς CPAP)	Μείωση ΣΒ (VLCD και εξατομικευμένη CBT) έναντι μείωση ΣΒ + CPAP	Μείωση ΣΒ -14% αρχικού: βελτίωση OSA (στο 61% των ασθενών παρατηρήθηκε ↓ στον δείκτη ODI4 κατά ≥50%), η χρήση CPAP δεν επέφερε μεγαλύτερο όφελος στην μείωση ΣΒ
Monasterio C 2001⁷¹	RT διάρκειας 6 μηνών, 142 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA	Συντηρητική θεραπεία (επαρκής ύπνος, υγιεινή ύπνου και μείωση ΣΒ) έναντι συντηρητικής θεραπείας + CPAP	Συντηρητική θεραπεία + CPAP: μεγαλύτερη ↓ AHI (-14 επεισόδια/ώρα ύπνου), ανακούφιση υπνηλίας και άλλων κλινικών συμπτωμάτων της OSA βελτίωση αντιλαμβανόμενης κατάστασης υγείας
Hakala K 2000⁷²	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων, 13 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA	Μείωση ΣΒ (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων)	Μείωση ΣΒ (-11 kg): σημαντική ↓ στον δείκτη ODI4, ↑ και του εφεδρικά εκπνεόμενου όγκου των πνευμόνων (θετική συσχέτιση με μέγεθος της μείωσης ΣΒ) → το πρόγραμμα μείωσης ΣΒ βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία και την ανταλλαγή αερίων σε παχύσαρκους ασθενείς με OSA
Ballester E 1999⁷³	RT διάρκειας 3 μηνών, 105 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	Συντηρητική θεραπεία (επαρκής ύπνος, μέτρα υγιεινής ύπνου και μείωση ΣΒ) έναντι συντηρητικής θεραπείας + CPAP	Συντηρητική θεραπεία + CPAP: ↑ ανακούφιση από την υπνηλία και άλλα κλινικά συμπτώματα της OSA και βελτιωμένη αντιλαμβανόμενη κατάσταση υγείας

Lojander J 1998⁷⁴	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων (1 έτος επανέλεγχος) 24 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	Μείωση ΣΒ (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων) και κατόπιν διατήρηση (ομαδικές συνεδρίες για υγιεινό τρόπο ζωής)	Μείωση ΣΒ (-11 kg): σημαντική ↓ στον δείκτη ODI4 (καμία συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος της απώλειας βάρους και τη βελτίωση του ODI4)
Kansanen M 1998⁷⁵	Κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών, 15 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Μείωση ΣΒ (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων)	Μείωση ΣΒ (-9 kg): σημαντική βελτίωση άπνοιας ύπνου (ODI4 -12 αποκορεσμοί >4%/ ώρα ύπνου), και οφέλη στην ΑΠ
Kajaste S 1994⁷⁶	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών (επανέλεγχος σε 12 και 24 μήνες), 32 ασθενείς με OSA χωρίς CPAP	Μείωση ΣΒ (CBT σε ομαδικές συνεδρίες) και κατόπιν διατήρηση	Στατιστικά σημαντική ↓ ΔΜΣ (-3,6 kg/m ²) και ODI4 (-19,8 αποκορεσμοί >4% / ώρα ύπνου), στους 24 μήνες ο ΔΜΣ παρέμεινε μειωμένος σε σχέση με την έναρξη (-1,5 kg/m ²), ενώ ο ODI4 επέστρεψε στα προ παρέμβασης επίπεδα (6 ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία με CPAP)
Suratt PM 1987⁷⁷	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 εβδομάδων, 8 ασθενείς με OSA (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Μείωση ΣΒ (VLCD με συμπληρωματική χορήγηση πρωτεϊνών και άλλων θρεπτικών συστατικών)	Μείωση ΣΒ (-20,6 ± 12,8 kg): βελτίωση οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια του ύπνου και της ημέρας, ↓ αριθμός των διαταραγμένων αναπνευστικών επεισοδίων

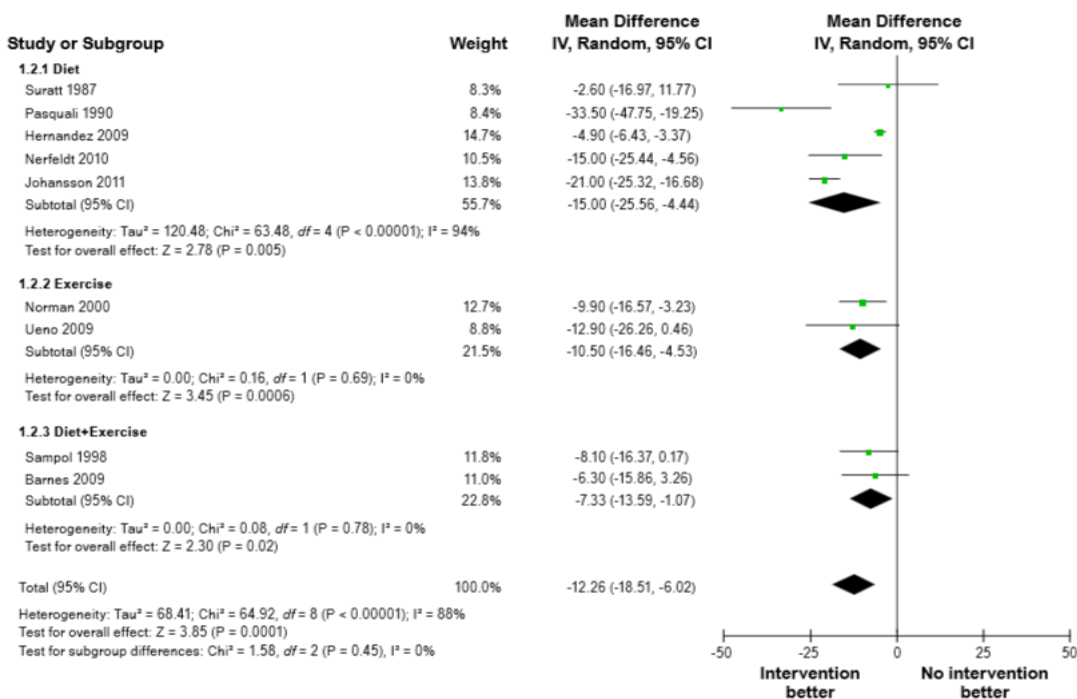
Συντομογραφίες: OSA= Obstructive Sleep Apnea (Αποφρακτική άπνοια ύπνου), AHI= Apnea Hypopnea Index (Δείκτης απνοιών-υποπνοιών), ODI4= Oxygen Desaturation Index (Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου $\geq 4\%$), REM= Rapid Eye Movement (Ταχεία κίνηση ματιών - Στάδιο 5 του ύπνου), TAG= Τριακυλογλυκερόλες, CRP = C αντιδρώσα πρωτεΐνη, CPAP= Continuous Positive Airway Pressure (Συσκευή που ασκεί συνεχόμενη θετική πίεση στους αεραγωγούς), RCT= Randomized Controlled Trial (Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή), RT= Randomized Trial (Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή), CBT= Cognitive Behavioral Therapy (Συμπεριφορική γνωσιακή θεραπεία), ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος, VLCD= Very Low Calorie Diet (Δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων), LCD= Low Calorie Diet (Δίαιτα Χαμηλών Θερμίδων), TBARS= Thiobarbituric acid reactive substances (Ενώσεις που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ), ΣΒ= Σωματικό βάρος, ΑΠ= Αρτηριακή πίεση

Αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα, μόνο μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έχει μελετήσει την πιθανή επίδραση της ποιότητας της διαίτας (δηλαδή πέραν του θερμιδικού περιορισμού), σε συνδυασμό με την μείωση βάρους, στην έκβαση της νόσου, συγκρίνοντας μια Μεσογειακού τύπου διαίτα, σε σχέση με μια «συνετή» διαίτα. Συγκεκριμένα, στο πλαίσιο της μελέτης αυτής, παχύσαρκοι ασθενείς με μέτριας/σοβαρής βαρύτητας OSA τυχαιοποιήθηκαν σε μια υποθερμιδική διαίτα, είτε Μεσογειακού τύπου είτε «συνετή» για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Όσον αφορά τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων διαιτών, η συνιστώμενη πρόσληψη των φρούτων, των λαχανικών, των οσπρίων, των αδρά επεξεργασμένων δημητριακών και του ψαριού ήταν τρεις φορές υψηλότερη στη Μεσογειακού τύπου διαίτα σε σχέση με τη «συνετή» διαίτα. Αντιθέτως, η ποσότητα του κόκκινου κρέατος ήταν κατά περίπου 30% χαμηλότερη. Επιπροσθέτως, μόνο στην ομάδα της Μεσογειακής διαίτας υπήρχε σύσταση για καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών και κόκκινου κρασιού. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM στην ομάδα που ακολούθησε τη Μεσογειακού τύπου διαίτα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη μεγαλύτερη βελτίωση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (ολικό σωματικό λίπος, και ιδίως σπλαχνικό λίπος), συγκριτικά με την ομάδα που ακολούθησε τη «συνετή» διαίτα. Βέβαια, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε άλλες παραμέτρους του ύπνου ή σε δείκτες οξειδωτικού στρες, σημεία που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση (59, 60).

Τέλος, η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων στις συνήθειες διατροφής και τρόπου ζωής επιβεβαιώνεται και από μία πρόσφατη (2013) μετα-ανάλυση, η οποία εμπεριέχει αρκετές από τις μελέτες που παρουσιάστηκαν παραπάνω. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Araghi και συνεργατών (78), οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με επακόλουθη μείωση βάρους, ανέδειξαν μείωση του δείκτη AHI, τόσο σε 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δομικές (-6,04 επεισόδια/ώρα ύπνου) (Εικόνα 2-4) όσο και σε 9 κλινικές δοκιμές (-12,26 επεισόδια/ώρα ύπνου) (Εικόνα 2-5). Η διαφορά στη μεταβολή του δείκτη AHI μεταξύ των δύο ποσοτικών αναλύσεων, πιθανολογείται ότι οφείλεται στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν για να εξαχθεί το αποτέλεσμα.



Εικόνα 2-4: Δενδρόγραμμα μεταβολής του δείκτη απνοιών-υποπνοιών (AHI) (επεισόδια/ώρα ύπνου) μεταξύ παρεμβάσεων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στον τρόπο ζωής συγκριτικά με τη συνήθη θεραπεία της OSA. Από Araghi MH 2013⁷⁸

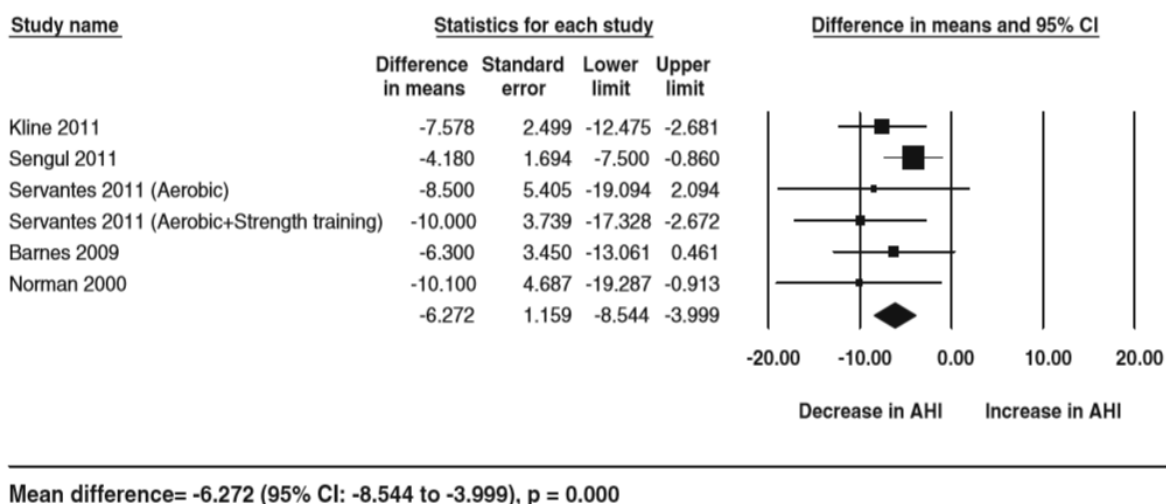


Εικόνα 2-5: Δενδρόγραμμα μεταβολής του δείκτη απνοιών υποπνοιών (AHI) (επεισόδια/ώρα ύπνου) μεταξύ παρεμβάσεων μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στον τρόπο ζωής συγκριτικά με τη συνήθη θεραπεία της OSA. Από Araghi MH 2013⁷⁸

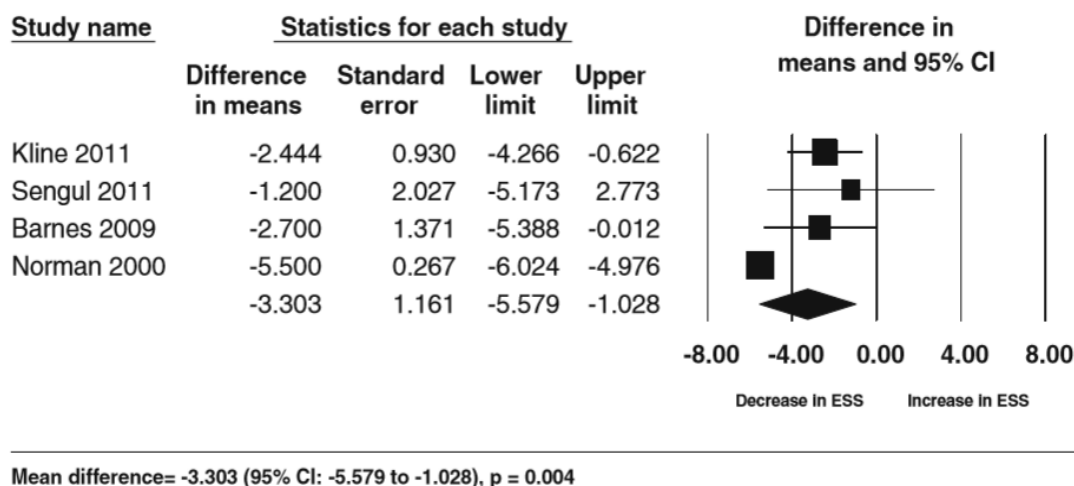
Στη μετα-ανάλυση σημειώνεται ότι, παρόλο που οι αλλαγές του τρόπου ζωής φάνηκε να επιφέρουν σημαντικές βελτιώσεις στη βαρύτητα της OSA, δεν επαρκούν από μόνες τους για την

αντιμετώπιση-θεραπεία της νόσου και την πλήρη αποκατάσταση της φυσιολογικής αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συνεπώς, η θεραπεία με CPAP, ιδίως για ασθενείς με αυξημένης βαρύτητας OSA, κρίνεται επιβεβλημένη (78). Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να αναδεικνύουν συσχέτιση της θεραπείας με CPAP και βελτίωσης των καρδιομεταβολικών δεικτών. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η βελτίωση του σωματικού βάρους μέσω αλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής θα πρέπει να ενθαρρύνεται και να εξετασθεί ως κύρια θεραπεία τουλάχιστον στα πρώτα στάδια εμφάνισης της νόσου, όπου η βαρύτητα της νόσου είναι μικρή. Επίσης, λόγω των επιπρόσθετων οφελών που επιφέρουν, οι αλλαγές του τρόπου ζωής θα πρέπει να αποτελούν συμπληρωματική θεραπεία (συνδυαστικά με το CPAP) σε ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας OSA (2).

Όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση (2014) πέντε προοπτικών μελετών παρέμβασης διαπραγματεύεται αμιγώς την επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην OSA. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση περιείχαν συνδυασμό αερόβιων ασκήσεων και ασκήσεων με αντιστάσεις (σε διάφορα επίπεδα έντασης). Μόνο η μελέτη του Servantes και συνεργατών (2011) διερεύνησε αμιγώς την επίδραση της αερόβιας άσκησης στην OSA. Βρέθηκε ότι ο AHI μειώθηκε κατά 6,27 επεισόδια/ώρα ύπνου (95% ΔΕ: 8,54-3,99, $p < 0,001$) στις ομάδες παρέμβασης (Εικόνα 2-6), ή κατά 32% συγκριτικά με τον αρχικό AHI (πριν την παρέμβαση). Επίσης, η παρούσα μετα-ανάλυση ανέδειξε και στατιστικά σημαντικά ευρήματα που αφορούν στη βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας (Εικόνα 2-7), της επάρκειας του ύπνου και της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου, VO_{2max}). Επίσης έγινε αναφορά ότι η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να επέφερε οφέλη στους ασθενείς με OSA ανεξάρτητα από τη μείωση του σωματικού βάρους. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της ευεργετικής αυτής επίδρασης περιλαμβάνουν τη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας μέσω μείωσης της ρινικής αντίστασης και ενδυνάμωσης των μυών του φάρυγγα, της γλώσσας και των πνευμόνων, αλλά και μέσω της βελτίωσης του μεταβολικού προφίλ, όπως η μείωση της περιφερικής ινσουλινοαντίστασης και η μείωση της φλεγμονής (79).



Εικόνα 2-6: Δενδρόγραμμα που αναπαριστά τη μεταβολή στον AHI κατόπιν παρέμβασης με πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας. Από Iftikhar IH 2014⁷⁹



Εικόνα 2-7: Δενδρόγραμμα που αναπαριστά τη μεταβολή του δείκτη ημερήσιας υπνηλίας (Epworth Sleep Scale, ESS) κατόπιν παρέμβασης με πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας. Από Iftikhar IH 2014⁷⁹

Τέλος, στην παρούσα μετα-ανάλυση σημειώνεται ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τον εντοπισμό του καταλληλότερου είδους άσκησης ή συνδυασμού ασκήσεων.

Κεφάλαιο 3: Σκοπός

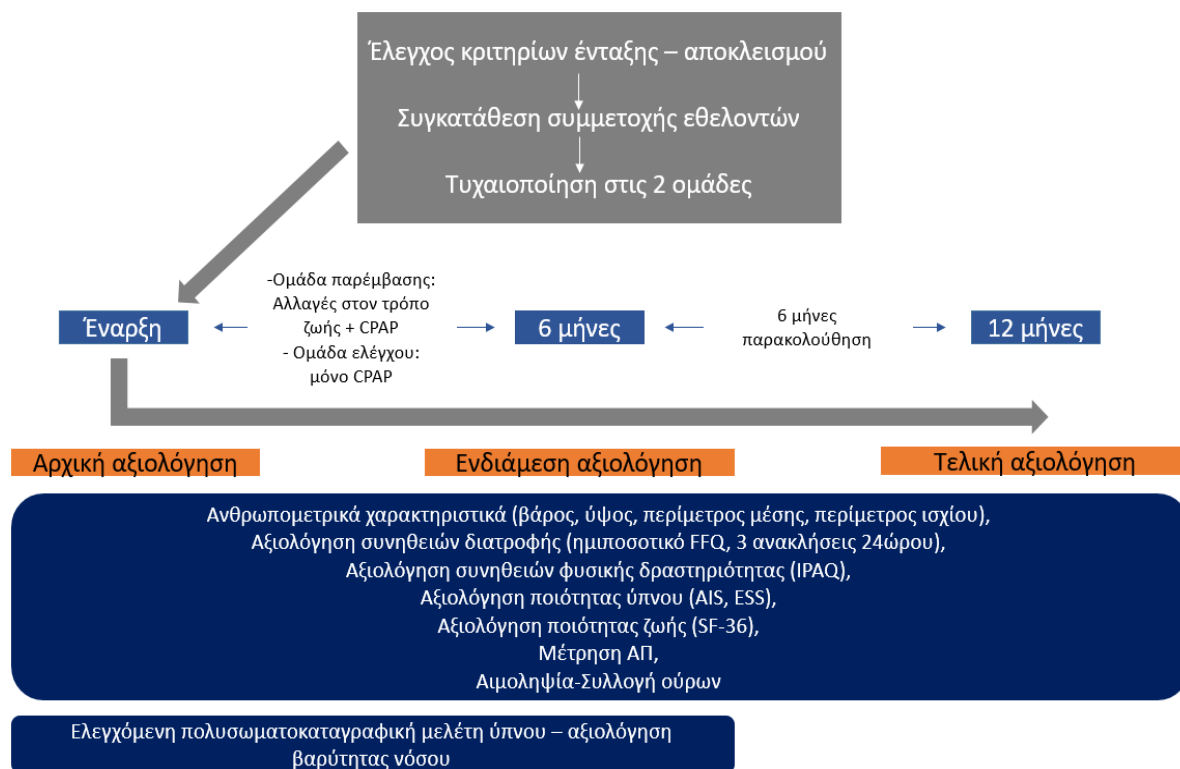
Λαμβάνοντας υπ' όψιν τον υψηλό επιπολασμό της OSA, αλλά και τον οικονομικό αντίκτυπο της νόσου στα συστήματα υγείας – οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση αποδειχθεί αποτελεσματική έναντι της μείωσης των συμπτωμάτων και των επιπλοκών της νόσου (ιδίως η αποδεδειγμένη αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου), θα ωφελήσει σε σημαντικό βαθμό. Η χορήγηση CPAP αποτελεί τη θεραπεία εκλογής της OSA, με αποδεδειγμένα οφέλη ως προς την αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής και των συμπτωμάτων της νόσου. Όμως, ο χαμηλός βαθμός προσκόλλησης σε αυτήν, αλλά και τα συγκεχυμένα έως τώρα δεδομένα για την επίδρασή της στη βελτίωση του καρδιομεταβολικού προφίλ των ασθενών με OSA, αναδεικνύουν την ανάγκη εντοπισμού εναλλακτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της νόσου. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία έχει μελετήσει κυρίως τη μείωση του σωματικού βάρους ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση (ενθαρρυντικά αποτελέσματα), ωστόσο ελάχιστες είναι οι διαθέσιμες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της διαίτας, αλλά και των συνηθειών του τρόπου ζωής στη βαρύτητα της νόσου. Η Μεσογειακή διαίτα, αποδεδειγμένα δρα προστατευτικά έναντι των καρδιομεταβολικών διαταραχών και θα μπορούσε δυνητικά να δράσει ευεργετικά σε ασθενείς με OSA.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να αξιολογήσει τα πιθανά οφέλη μίας παρέμβασης, βασιζόμενης στη μείωση του σωματικού βάρους, μέσω της υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής, σε ασθενείς με OSA. Συνεπώς, στην παρούσα μελέτη διερευνάται η πιθανή υπεροχή του συνδυασμού ενός τέτοιου είδους παρέμβασης στον τρόπο ζωής με τη θεραπεία εκλογής στη διαχείριση της νόσου, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση θεραπείας CPAP. Πιο αναλυτικά, θα διερευνηθεί η επίδραση της συνδυαστικής υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής (δίαιτα και ευεργετικές συμπεριφορές) με τη χορήγηση CPAP, στη βαρύτητα της νόσου, στην ποιότητα και επάρκεια του ύπνου, στο αίσθημα ημερήσιας υπνηλίας, στη βελτίωση του σωματικού βάρους, και άλλων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών. Ακόμη, στόχος είναι να εκτιμηθεί αν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της διαίτας και του τρόπου ζωής επιδρούν ευεργετικά έναντι της νόσου, ανεξαρτήτως της μείωσης του σωματικού βάρους.

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

4.1 Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα διατριβή εντάσσεται στο πλαίσιο μιας τυχαιοποιημένης, μονά τυφλής και ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής, διάρκειας 6 μηνών – όπου οι εθελοντές παρακολουθούνται έως τους 12 μήνες. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζονται στοιχεία της εξαμηνιαίας παρέμβασης, σε ένα τυχαίο υποδείγμα της μελέτης που βρίσκεται σε εξέλιξη. Η μελέτη έχει λάβει έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και διεξάγεται σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Παρακάτω παρουσιάζεται σχηματικά το ερευνητικό πρωτόκολλο.



Σχήμα 4-1: Σχηματική απεικόνιση του ερευνητικού πρωτοκόλλου. CPAP = συνεχής χορήγηση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, ΑΠ = αρτηριακή πίεση, FFQ = ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, IPAQ = ερωτηματολόγιο αξιολόγησης φυσικής δραστηριότητας, AIS = ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου, ESS = ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ημερήσιας υπνηλίας, SF-36 = ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ζωής

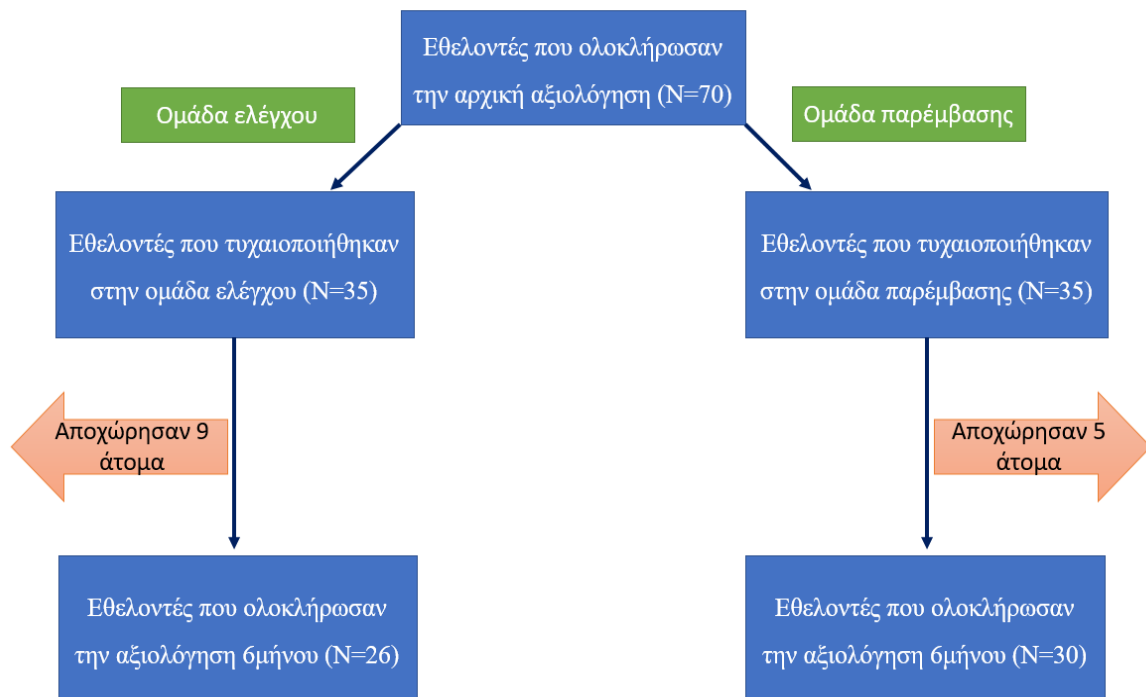
4.2 Πληθυσμός μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από άτομα, τα οποία επισκέφτηκαν το Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». Όλα τα άτομα, αφού προηγήθηκε φυσική-κλινική εξέταση και καταγραφή του ιατρικού ιστορικού από ειδικευμένους

ιατρούς, υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε ελεγχόμενη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου για τη διάγνωση της νόσου και την εκτίμηση της βαρύτητάς της. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες (18-65 ετών), υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ασθενείς με μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας OSA ($AHI \geq 15$ επεισόδια/ανά ώρα ύπνου). Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ορίστηκαν τα κάτωθι:

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

Για τον έλεγχο των παραπάνω κριτηρίων αποκλεισμού, διενεργήθηκε λήψη αναλυτικού ατομικού ιστορικού. Στο ατομικό ιστορικό αξιολογήθηκαν δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, τόπος διαμονής, υπηκοότητα, επάγγελμα, μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο), οι συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ, η σταθερότητα του σωματικού βάρους και των συνηθειών διατροφής κατά τους τελευταίους 6 μήνες, το ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό (σύντομο), καθώς και η λήψη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Εν συνεχεία, οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το ερευνητικό πρωτόκολλο και κλήθηκαν να συμφωνήσουν εγγράφως σε εθελοντική συμμετοχή ή όχι στη μελέτη. Μετά την υπογραφή του συμφωνητικού, οι εθελοντές ενσωματώθηκαν στο πρωτόκολλο λαμβάνοντας έναν τετραψήφιο κωδικό αναγνώρισης. Παρακάτω παρουσιάζεται (Σχήμα 4-2) σχηματικά η συμμετοχή και οι αποχωρήσεις εθελοντών από το πρωτόκολλο.



Σχήμα 4-2: Διάγραμμα ροής της συμμετοχής των εθελοντών στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Κατά την αξιολόγηση εξαμήνου από την ομάδα ελέγχου αποχώρησαν συνολικά 9 άτομα (τα 8 άτομα δεν επιθυμούσαν να συμμετέχουν στην επαναξιολόγηση, ενώ με 1 άτομο δεν κατέστη δυνατή η επικοινωνία. Αντίστοιχα από την ομάδα παρέμβασης αποχώρησαν συνολικά 5 άτομα, καθώς δεν παρευρέθηκαν σε 3 διαδοχικές ομαδικές συνεδρίες..

4.3 Τυχαιοποίηση εθελοντών

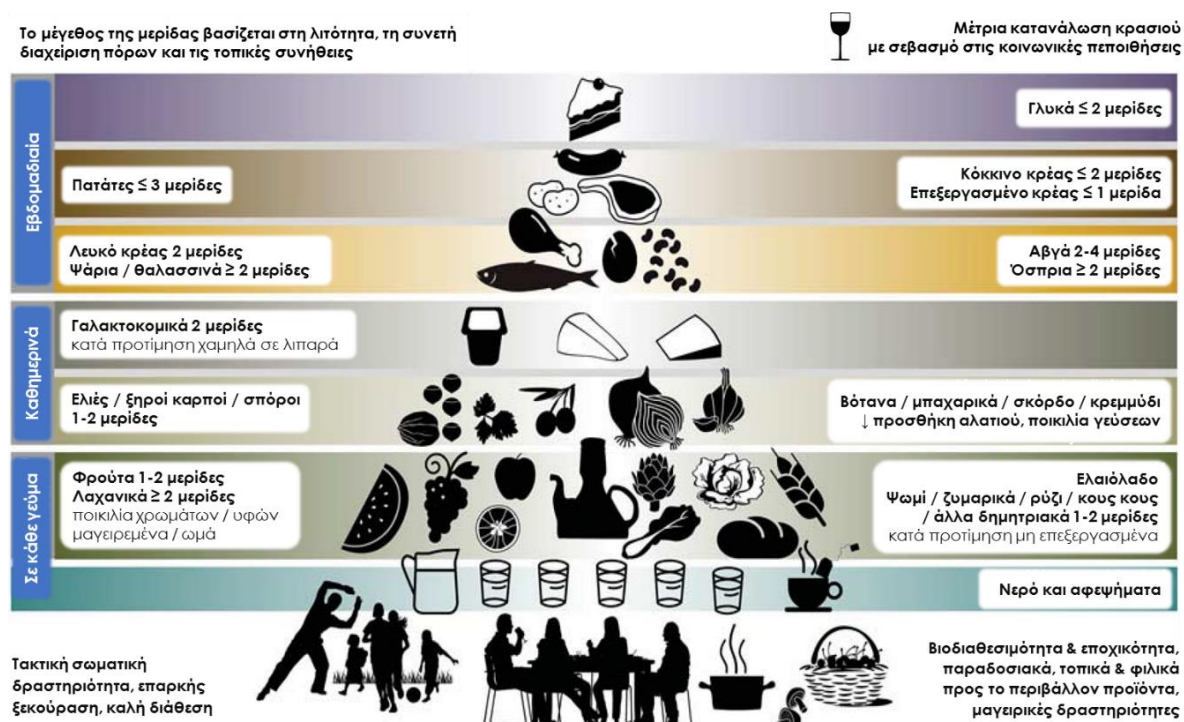
Οι συμμετέχοντες εθελοντές εντάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα ελέγχου είτε στην ομάδα παρέμβασης (μείωση σωματικού βάρους και υιοθέτηση Μεσογειακού τρόπου ζωής), χωρίς να ενημερωθούν για την ύπαρξη της άλλης ομάδας. Η τυχαιοποίηση των ασθενών στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε θεωρώντας την ανάθεσή τους σε μία από τις δύο ομάδες ως τυχαία, με πιθανότητα 50% (ο κάθε εθελοντής είχε τις ίδιες πιθανότητες να ανατεθεί σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες), έτσι ώστε να εξαλειφθούν τυχόν ανισορροπίες (στατιστικά σημαντικές διαφορές) μεταξύ των δύο ομάδων ως προς παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης (δηλαδή η ηλικία, το φύλο, ο BMI, ο δείκτης AHI, και η χρήση ή μη CPAP).

4.4 Δομή παρέμβασης

Κατά την ένταξη στο πρωτόκολλο, σε όλους τους ασθενείς έγινε κατά περίπτωση σύσταση για χρήση CPAP από τους θεράποντες ιατρούς, βάσει της βαρύτητας και των συμπτωμάτων της

νόσου. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, παράλληλα με τη χρήση CPAP, έλαβαν ένα ενδεικτικό υποθερμιδικό (1500 kcal/ημέρα για τις γυναίκες και 1800 kcal/ημέρα για τους άνδρες) διαιτολόγιο, και κάποιες γενικές οδηγίες για υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (συνήθειες διατροφής – άσκησης, επάρκεια – ποιότητα ύπνου), χωρίς να υποβληθούν σε άλλο είδος παρέμβασης μέχρι το τέλος της εξάμηνης μελέτης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, παράλληλα με τη χρήση CPAP, υποβλήθηκαν σε ένα εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης και συμβουλευτικής, το οποίο βασίστηκε στη μείωση του σωματικού βάρους και στην υιοθέτηση ενός «μεσογειακού» τρόπου ζωής, διάρκειας 6 μηνών. Η εντατική παρέμβαση δομήθηκε από 7 ομαδικές συνεδρίες 60 λεπτών (σε μικρές ομάδες), οι οποίες πραγματοποιούνταν κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες – και κάθε μήνα για τους επόμενους 4 μήνες μέχρι το τέλος της εξάμηνης παρέμβασης. Βασικοί στόχοι της ομάδας εντατικής παρέμβασης ορίστηκαν η μείωση 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους σε διάστημα 6 μηνών και η αύξηση του βαθμού προσκόλλησης στον μεσογειακό τρόπο ζωής. Συνοπτικά, στην 1^η συνεδρία, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε συμβουλευτική σχετικά με την εξασφάλιση ενός υγιούς σωματικού βάρους (μέσω μείωσης της προσλαμβανόμενης ποσότητας τροφής και αύξησης της σωματικής δραστηριότητας), την κοινωνικότητα κατά τη διάρκεια των γευμάτων και της άσκησης, την επαρκή ανάπαυση κατά τη διάρκεια της ημέρας και την εφαρμογή πρακτικών για βελτίωση της ποιότητας του ύπνου. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε πρακτικές που προωθούν την ισορροπημένη διαιτητική συμπεριφορά και συμβάλλουν στον έλεγχο του σωματικού βάρους, όπως η κατανάλωση μικρών και συχνών γευμάτων, η αναγνώριση των αισθημάτων πείνας και κορεσμού, η μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας φαγητού και οι κατάλληλες συνθήκες των γευμάτων (ήρεμο περιβάλλον, κατανάλωση τροφίμων στο τραπέζι, παρέα με αγαπημένα πρόσωπα και χωρίς παράλληλες δραστηριότητες, όπως παραδείγματος χάριν η τηλεόραση). Στις υπόλοιπες 6 συνεδρίες, οι στόχοι της πρώτης συνεδρίας ελέγχθηκαν – επαναλήφθηκαν, ενώ παράλληλα οι ασθενείς εκπαιδεύτηκαν σταδιακά στην υιοθέτηση της μεσογειακής δίαιτας, μέσω καθορισμού κατανάλωσης της βέλτιστης ποσότητας (και συχνότητας) των διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων, όπως περιγράφονται στην πιο πρόσφατη μεσογειακή πυραμίδα (Εικόνα 4-1). Η γενική κατεύθυνση της παρέμβασης περιελάμβανε την καθημερινή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά – την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών-θαλασσινών και οσπρίων – τη μείωση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και την αντικατάστασή του από λευκό κρέας. Επίσης, η εντατική παρέμβαση περιελάμβανε συμβουλευτική για την αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους με ελαιόλαδο σε καθημερινή βάση (με μέτρο), τη μείωση της πρόσληψης ζάχαρης και αλατιού, τη συνετή κατανάλωση αλκοόλ, την εξασφάλιση ποικιλίας στη διατροφή, την επιλογή ακατέργαστων και εποχικών τροφίμων, τον βέλτιστο τρόπο μαγειρικής παρασκευής των

τροφίμων κ.ά.. Η συμβουλευτική των ασθενών βασίστηκε στη στοχοθεσία και σε στρατηγικές, όπως η αξιολόγηση της ετοιμότητας και της αυτο-αποτελεσματικότητας, αλλά και η αυτο-παρακολούθηση.



Εικόνα 4-1: Πυραμίδα Μεσογειακής διαίτας: Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες. Από Bach-Faig A και συνεργάτες 2011⁸⁰

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο έλεγχος της συμμόρφωσης στην παρέμβαση πραγματοποιήθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς μέσω αυτοελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς ήλεγχαν την πρόοδο και την εκπλήρωση των στόχων που είχαν τεθεί μέσω συμπλήρωσης εντύπων. Σε περίπτωση που κάποιος εθελοντής δεν έδινε το παρόν σε 3 συνεχόμενες συνεδρίες, θεωρήθηκε ότι εγκαταλείπει το πρόγραμμα (αφού προηγήθηκε επικοινωνία για διερεύνηση).

4.5 Αξιολόγηση

4.5.1. Αξιολόγηση βαρύτητας της νόσου

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της OSA πραγματοποιήθηκε μέσω ολονύκτιας/μεσημεριανής παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», ενώ στο πρωτόκολλο εντάχθηκαν ασθενείς με μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας OSA. Η μελέτη ύπνου επαναλήφθηκε σε όλους τους εθελοντές 6 μήνες μετά από την ένταξή τους στη μελέτη (στους 12 μήνες δεν έγινε διενέργεια μελέτης ύπνου). Στη μελέτη ύπνου μετά από επεξεργασία των

δεδομένων της καταγραφής, η οποία πραγματοποιήθηκε από εξειδικευμένο προσωπικό του εργαστηρίου ύπνου, προέκυψαν για κάθε εθελοντή: η συνολική διάρκεια ύπνου, η διάρκεια ύπνου REM και nonREM, ο συνολικός αριθμός απνοιών-υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης (%) λόγω των απνοιών-υποπνοιών και η μέση πτώση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης (%) λόγω των απνοιών-υποπνοιών. Για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης AHI, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε ορίζεται ως ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Συγκεκριμένα, η βαρύτητά της OSA ορίστηκε ως: 1) ήπια, όταν ο δείκτης έλαβε τιμές 5-14, 2) μέτρια, όταν ο δείκτης έλαβε τιμές 15-29 και 3) σοβαρή, όταν ο δείκτης έλαβε τιμές ≥ 30 επεισόδια ανά ώρα ύπνου.

4.5.2. Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων

Το ύψος των εθελοντών μετρήθηκε μία φορά (κατά την ένταξη στη μελέτη) με αναστημόμετρο ακρίβειας $\pm 0,5\text{cm}$. Η μέτρηση στους εθελοντές έγινε με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτούν ίσια εμπρός. Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς και στους 6 και 12 μήνες από την έναρξή της, με ψηφιακή ζυγαριά ακρίβειας $\pm 100\text{g}$. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με τους εθελοντές χωρίς να φέρουν βαρύ ρουχισμό και σε κατάσταση νηστείας, να κοιτούν ίσια εμπρός και να στέκονται στο κέντρο του ζυγού. Βάσει των μετρήσεων ύψους και σωματικού βάρους, υπολογίστηκε για κάθε εθελοντή ο BMI, ως το πηλίκο του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m (kg/m^2). Ως νορμοβαρείς χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με $\text{BMI} \geq 18,5$ και $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, ως υπέρβαροι αυτοί με $\text{BMI} \geq 25$ και $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ και ως παχύσαρκοι αυτοί με $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Η μέτρηση της περιμέτρου μέσης και ισχίου των εθελοντών πραγματοποιήθηκε κατά την ένταξή τους στη μελέτη, καθώς και στους 6 και 12 μήνες από την έναρξή της, με ταινία ακρίβειας $\pm 0,1 \text{ cm}$. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο μέσο μεταξύ της 12^{ης} πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας (ύψος ομφαλού) και η περίμετρος ισχίου γύρω από τους γλουτούς στο ύψος της μέγιστης έκτασης. Για κάθε εθελοντή υπολογίστηκε ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο ισχίου (WHR), καθώς και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς το ύψος (WHtR).

4.5.3 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών

Η εκτίμηση των διαιτητικών συνηθειών των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), η εγκυρότητα του οποίου έχει ελεγχθεί στον Ελληνικό πληθυσμό (81). Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας με τη μορφή συνέντευξης στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης

(στην αρχική αξιολόγηση, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες). Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 76 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 69 αφορούν τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών και οι 7 αφορούν διατροφικές συμπεριφορές. Κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ζητήθηκε από τους εθελοντές να αναφέρουν πόσο συχνά, βάσει μιας εξαβάθμιας κλίμακας, κατανάλωσαν μια προκαθορισμένη ποσότητα τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια του τελευταίου εξαμήνου. Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων και ποτών των εθελοντών (μερίδες/ημέρα), ενώ μετά από ομαδοποίηση αυτών προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση ομάδων τροφίμων (μερίδες/ημέρα), δηλαδή δημητριακών (επεξεργασμένων και ελάχιστα επεξεργασμένων), γαλακτοκομικών προϊόντων (πλήρους περιεκτικότητας και χαμηλής περιεκτικότητας λιπαρών), φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, κόκκινου κρέατος, λευκού κρέατος, ψαριών και θαλασσινών, καθώς και λιπών και ελαίων. Στο ερωτηματολόγιο προστέθηκαν και 4 επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με την πρόσληψη νερού, τη χρήση αλατιού, τη χρήση βοτάνων και μπαχαρικών στο φαγητό, καθώς και το τσιμπολόγημα των εθελοντών ανάμεσα στα κυρίως γεύματα.

Εν συνεχεία, η παρούσα διατροφική πληροφορία χρησιμοποιήθηκε ώστε να εκτιμηθεί ο βαθμός προσκόλλησης των εθελοντών στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας βάσει του δείκτη Mediterranean diet score (MedDietScore) (82). Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπ' όψιν την κατανάλωση 11 τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, και συγκεκριμένα την κατανάλωση 1) ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, 2) φρούτων, 3) λαχανικών, 4) οσπρίων, 5) πατάτας, 6) ψαριού, 7) κόκκινου κρέατος και προϊόντων κρέατος, 8) πουλερικών, 9) γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, 10) ελαιολάδου και 11) αλκοόλ. Ανάλογα με την προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης, όπως αυτή αποτυπώνεται στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας (Εικόνα 4-1), η εβδομαδιαία κατανάλωση καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογείται μέσω μονότονων συναρτήσεων (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ). Συγκεκριμένα, για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στη βάση της Μεσογειακής πυραμίδας, δηλαδή τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα ψάρια, τις πατάτες και το ελαιόλαδο, δίνονται τιμές από 0 έως 5 για πολύ σπάνια έως πολύ συχνή κατανάλωση, ενώ για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στην κορυφή της Μεσογειακής πυραμίδας, δηλαδή το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα. Για το αλκοόλ δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση ή κατανάλωση >7 μερίδων αλκοολούχων ποτών την ημέρα και τιμές 1 έως 5 για κατανάλωση 6-7, 5-6, 4-5, 3-4 και <3 μερίδων την ημέρα, αντιστοίχως. Συνολικά, ο

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

4.5.4. Αξιολόγηση συνηθειών φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση των συνηθειών φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), η εγκυρότητα του οποίου έχει ελεγχθεί στον Ελληνικό πληθυσμό (83). Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας με τη μορφή συνέντευξης στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες). Οι 7 ερωτήσεις που περιλαμβάνονται στο ερωτηματολόγιο αφορούν στον αριθμό των ημερών και τον χρόνο (λεπτά ανά ημέρα) που το άτομο δαπάνησε σε υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα και περπάτημα, καθώς και τον χρόνο (ώρες ανά ημέρα) ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες (παρακολούθηση τηλεόρασης, ενασχόληση με υπολογιστή-τάμπλετ-κινητό, διάβασμα και δουλειές γραφείου) κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που προηγήθηκε της συμπλήρωσής του. Για τα διαφορετικά είδη έντασης φυσικής δραστηριότητας οι ερωτήσεις συμπληρώθηκαν με χρήση παραδειγμάτων προς διευκόλυνση του εθελοντή.

Βάσει των ερωτήσεων που αφορούν στην ενασχόληση με υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα και περπάτημα υπολογίσθηκαν τα συνολικά λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων (METmin) ανά εβδομάδα για κάθε εθελοντή, ως το άθροισμα των γινομένων των MET του κάθε είδους φυσικής δραστηριότητας επί τη χρονική διάρκεια της κάθε δραστηριότητας (σε λεπτά) για το σύνολο της εβδομάδας. Η τιμή MET για τις δραστηριότητες υψηλής έντασης ανέρχεται σε 8, για τις δραστηριότητες μέτριας έντασης σε 4, και για το περπάτημα σε 3,3 (84). Επιπλέον, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών χαρακτηρίστηκε ως υψηλό, μέτριο ή χαμηλό, βάσει των επίσημων οδηγιών για την επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων του ερωτηματολογίου. Πιο συγκεκριμένα, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας ενός εθελοντή χαρακτηρίζεται ως υψηλό εάν ο εθελοντής αναφέρει 1) ενασχόληση με φυσική δραστηριότητα υψηλής έντασης ≥ 3 ημέρες που επιτυγχάνει συνολική φυσική δραστηριότητα ≥ 1500 METmin την εβδομάδα ή 2) καθημερινή ενασχόληση με οποιονδήποτε συνδυασμό δραστηριοτήτων υψηλής έντασης, μέτριας έντασης και περπατήματος, ο οποίος επιτυγχάνει συνολική φυσική δραστηριότητα ≥ 3000 METmin την εβδομάδα. Αντίστοιχα, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας ενός εθελοντή χαρακτηρίζεται ως μέτριο εάν ο εθελοντής αναφέρει 1) ενασχόληση με φυσική δραστηριότητα υψηλής έντασης ≥ 3 ημέρες και για ≥ 20 λεπτά την ημέρα ή 2) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης και/ή περπάτημα ≥ 5 ημέρες και για ≥ 30 λεπτά την ημέρα ή 3) ενασχόληση με οποιονδήποτε συνδυασμό

δραστηριοτήτων υψηλής έντασης, μέτριας έντασης και περπατήματος για ≥ 5 ημέρες, ο οποίος επιτυγχάνει συνολική φυσική δραστηριότητα ≥ 600 MET-min την εβδομάδα. Η αποτυχία κάλυψης των προϋποθέσεων αυτών, σηματοδοτεί ένα χαμηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας. Στο ερωτηματολόγιο IPAQ προστέθηκαν 2 επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με την ενασχόληση των εθελοντών με ομαδικά αθλήματα (ώρες ανά εβδομάδα), καθώς και τον χρόνο που περνούν ή διασκεδάζουν με φίλους (ώρες ανά εβδομάδα, ξεχωριστά για τις καθημερινές ημέρες και τα Σαββατοκύριακα), οι οποίες στόχευαν στην αποτίμηση της κοινωνικότητάς τους κατά τη διάρκεια της άθλησης και του ελεύθερου χρόνου τους (χαρακτηριστικό που αποτελεί συνιστώσα του μεσογειακού τρόπου ζωής).

4.5.5 Αξιολόγηση συνηθειών ύπνου

Οι συνήθειες-ποιότητα ύπνου των εθελοντών αξιολογήθηκαν μέσω των ερωτηματολογίων AIS (Athens Insomnia Scale, αξιολόγηση ποιότητας ύπνου) και ESS (Epworth Sleepiness Scale, αξιολόγηση ημερήσιας υπνηλίας), η εγκυρότητα των οποίων έχει ελεγχθεί στον Ελληνικό πληθυσμό (85,86). Και τα δύο ερωτηματολόγια, λόγω της υποκειμενικότητας των ερωτήσεων τους, συμπληρώθηκαν από τους ίδιους τους εθελοντές στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες). Συγκεκριμένα, το ερωτηματολόγιο AIS αξιολογεί τη βαρύτητα της αϋπνίας και αποτελείται από 8 κλειστού τύπου ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 5 πρώτες αξιολογούν διάφορα προβλήματα, σχετιζόμενα με την αϋπνία, που εμφανίζονται κατά την διάρκεια του ύπνου (δυσκολία στην επέλευση ύπνου, αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, τελική αφύπνιση το πρωί, συνολική διάρκεια ύπνου και ποιότητα του ύπνου), και οι 3 τελευταίες τις συνέπειες της αϋπνίας την επόμενη ημέρα (αίσθηση ευεξίας, λειτουργική ικανότητα και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας). Κάθε απάντηση αξιολογείται με ένα σκορ που κυμαίνεται από 0 έως 3, με την τιμή 0 να αντιστοιχεί σε κανένα πρόβλημα και την τιμή 3 σε πολύ σοβαρό πρόβλημα. Συνεπώς, η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου κυμαίνεται από 0 (δηλαδή απουσία οποιουδήποτε προβλήματος σχετιζόμενο με τον ύπνο) έως 24 (δηλαδή παρουσία σοβαρού βαθμού αϋπνίας). Στο ερωτηματολόγιο AIS προστέθηκαν 2 επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με τη διάρκεια του βραδινού ύπνου (ώρες ανά ημέρα), καθώς και τη συχνότητα του μεσημεριανού ύπνου των εθελοντών τις καθημερινές και τα σαββατοκύριακα. Αντιστοίχως, το ερωτηματολόγιο ESS αποτιμά το αίσθημα της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, αξιολογώντας, μέσω κλειστού τύπου ερωτήσεων, την πιθανότητα ένα άτομο να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια 8 καθημερινών καταστάσεων-δραστηριοτήτων (κατά το διάβασμα, κατά την παρακολούθηση τηλεόρασης, όταν είναι καθιστός σε δημόσιο χώρο, όταν επιβαίνει σε αυτοκίνητο χωρίς να οδηγεί, όταν είναι ξαπλωμένος στο κρεβάτι, κατά τη συνομιλία με άλλους, όταν είναι καθιστός σε ήσυχο

περιβάλλον, και κατά τις στάσεις στην οδήγηση). Κάθε απάντηση αξιολογείται με ένα σκορ που κυμαίνεται από 0 έως 3, με την τιμή 0 να αντιστοιχεί σε μηδενική πιθανότητα το άτομο να αποκοιμηθεί και την τιμή 3 σε μεγάλη πιθανότητα το άτομο να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια της κατάστασης-δραστηριότητας. Έτσι, η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου κυμαίνεται από 0 (απουσία αισθήματος υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας) έως 24 (δηλαδή παρουσία πολύ έντονου αισθήματος υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας).

4.5.6 Αξιολόγηση υιοθέτησης Μεσογειακού τρόπου ζωής

Βάσει των δεδομένων της αξιολόγησης των συνηθειών διατροφής, σωματικής δραστηριότητας και ύπνου εκτιμήθηκε για κάθε εθελοντή στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες) ο βαθμός υιοθέτησης ενός Μεσογειακού τρόπου ζωής, μέσω του δείκτη Mediterranean lifestyle (MedLife) (87). Ο δείκτης αυτός αποτελείται συνολικά από 28 παραμέτρους, οι οποίες αφορούν στη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων (15 παράμετροι), την υιοθέτηση παραδοσιακών διατροφικών συνηθειών της Μεσογείου (7 παράμετροι), καθώς και τη σωματική δραστηριότητα, την ανάπαυση και την κοινωνικότητα (6 παράμετροι). Καθεμιά από τις παραμέτρους του δείκτη βαθμολογείται με δίτιμη κλίμακα (1 και 0), ανάλογα με το εάν το άτομο υιοθετεί ή όχι την εκάστοτε Μεσογειακή συμπεριφορά αντίστοιχα. Συνολικά, ο δείκτης MedLife λαμβάνει τιμές από 0 έως 28, με υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στον Μεσογειακό τρόπο ζωής.

4.5.7 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και σφυγμών

Η αρτηριακή πίεση και οι σφυγμοί των εθελοντών μετρήθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς και στους 6 και 12 μήνες από την έναρξή της. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε μέσω ηλεκτρονικού πιεσόμετρου, με τους εθελοντές να βρίσκονται σε καθιστή θέση, με την πλάτη τους να ακουμπά στη ράχη της καρέκλας και ο βραχίονάς τους να είναι χαλαρά ακουμπισμένος σε σταθερή επιφάνεια. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο δεξί χέρι, με την περιχειρίδα του πιεσόμετρου τοποθετημένη έτσι ώστε να εφαρμόζει καλά κατευθείαν πάνω στον βραχίονα και να βρίσκεται περίπου στο ύψος της καρδιάς.

4.5.8 Αιμοληψία και συλλογή ούρων

Η λήψη των δειγμάτων αίματος των εθελοντών πραγματοποιήθηκε από έμπειρο νοσηλευτικό προσωπικό στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του

Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (στην αρχή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες), έπειτα από 12ωρη νηστεία των εθελοντών. Μετά από φυγοκέντρωση, συλλέχθηκαν ορός, πλάσμα και πλάσμα κιτρικών, που στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν στους -80 °C για τον μελλοντικό προσδιορισμό δεικτών λιπιδαιμικού προφίλ, μεταβολισμού γλυκόζης, ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονής, και οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, συλλέχθηκαν τα πρώτα πρωινά ούρα των εθελοντών σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (στην αρχή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες) σε ειδικό δοχείο. Μετά από κατάλληλους χειρισμούς το περιεχόμενο αποθηκεύτηκε στους -80 °C για τον μελλοντικό προσδιορισμό δεικτών οξειδωτικού στρες.

4.6 Καταληκτικά σημεία παρέμβασης

Κύριο καταληκτικό σημείο της παρέμβασης ορίστηκε η κλινικώς σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της νόσου (μείωση του δείκτη AHI κατά 20-30% του αρχικού). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η βελτίωση της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου (εκτιμώμενες μέσω του ερωτηματολογίου AIS), η μείωση του αισθήματος υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (εκτιμώμενο μέσω του ερωτηματολογίου ESS), η αύξηση της προσκόλλησης στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας-τρόπου ζωής, η μείωση του σωματικού βάρους καθώς και η βελτίωση διάφορων ανθρωπομετρικών παραμέτρων.

4.7 Στατιστική ανάλυση

Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό IBM SPSS Statistics 23.0. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση και οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες. Η εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων κατά την αρχική αξιολόγηση έγινε μέσω του κριτηρίου χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test (t-test ανεξάρτητων δειγμάτων). Η αξιολόγηση των μεταβολών για τις συνεχείς μεταβλητές, εντός των δύο ομάδων, πραγματοποιήθηκε με paired-sample t-test (μεταξύ αρχικής αξιολόγησης και αξιολόγησης στους 6 μήνες) – ενώ η αξιολόγηση των μεταβολών μεταξύ των δύο ομάδων (για τις 2 χρονικές στιγμές) πραγματοποιήθηκε μέσω ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA). Αντίστοιχα, για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν τα McNemar test και z-test. Για όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 5-1 παρουσιάζονται τα βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες κατά την αρχική αξιολόγηση, όπως επίσης και τα δεδομένα φυσικής δραστηριότητας και κλινικά χαρακτηριστικά του ύπνου.

Πίνακας 5-1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων κατά την αρχική αξιολόγηση

	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα παρέμβασης	p
Φύλο – άνδρες ¹ , N (%)	25 (71,4) ¹	27 (77,1)	0,39
Ηλικία ¹ (έτη)	49,8 ± 10,4 ²	46,6 ± 10,3	0,20
Κάπνισμα – καπνιστές, N (%)	12 (34,3)	12 (34,3)	>0,99
Εκπαίδευση (έτη)	13,4 ± 4,6	14,1 ± 3,1	0,41
ΑΥ – υπέρτασικοί, N (%)	7 (20)	6 (17,1)	>0,99
Δυσλιπιδαιμία – δυσλιπιδαιμικοί, N (%)	20 (57,1)	17 (48,6)	0,63
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά			
BMI, kg/m ²	32,2 ± 5,5	36,0 ± 6,3	0,59
Παχυσαρκία (BMI>30), N (%)	29 (82,9)	29 (82,9)	>0,99
Περίμετρος μέσης ² (cm)	118,9 ± 12,7	117,7 ± 13,4	0,70
Αυξημένες τιμές περιμέτρου μέσης, N (%)	34 (97,1)	33 (94,3)	0,99
Δεδομένα πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών			
Ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια (kcal)	2745 ± 673	2753 ± 538	0,95
Υδατάνθρακες (g)	256 ± 59	242 ± 61	0,33
Πρωτεΐνες (g)	104 ± 25	102 ± 26	0,82
Ολικά λιπίδια (g)	145 ± 47	153 ± 34	0,43
Δεδομένα φυσικής δραστηριότητας			
Διάρκεια φυσικής δραστηριότητα (οποιοδήποτε είδος, λεπτά/ημέρα)	37 ± 58	30 ± 33	0,54
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	5,9 ± 3,8	7,8 ± 4,7	0,07
Κλινικά χαρακτηριστικά ύπνου και θεραπεία εκλογής			
AHI (επεισόδια/ώρα)	59 ± 35	61 ± 32	0,82
Χρήση CPAP – χρήστες, N (%)	29 (90,6)	27 (81,8)	0,48

¹Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες για τις κατηγορικές μεταβλητές.
²Τιμές >88 cm και >102 cm θεωρούνται αυξημένες για τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα.
Οι συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν με t-test ανεξάρτητων δειγμάτων, και οι κατηγορικές μεταβλητές με χ² τεστ (Pearson's chi-square test). Το επίπεδο στατιστική σημαντικότητας ορίστηκε: p = 0,05
ΑΥ = Αρτηριακή υπέρταση, BMI = Δείκτης μάζας σώματος, AHI = Δείκτης απνοιών-υποπνοιών / ώρα ύπνου.

Παρατηρούμε ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν ως προς τις βασικές παραμέτρους, χαρακτηριστικό που αποτελεί κριτήριο για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς η μόνη διαφορά μεταξύ των ομάδων θα πρέπει να είναι αμιγώς ως προς το είδος της παρέμβασης. Επίσης, η πλειονότητα των ασθενών και στις δύο ομάδες ήταν άνδρες (71,4% στην ομάδα ελέγχου και 77,1% στην ομάδα παρέμβασης), γεγονός που δικαιολογείται αν λάβουμε υπ' όψιν τα επιδημιολογικά στοιχεία και τους παράγοντες κινδύνου της OSA. Επιπροσθέτως, υπολογίστηκε ότι το 57,1% των ασθενών της ομάδας ελέγχου και το 48,6% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης ήταν δυσλιπιδαιμικοί, ενώ περίπου 1 στους 5 ασθενείς του δείγματος είχε αρτηριακή υπέρταση. Αξίζει να σημειωθεί ότι για το 83% των ασθενών, και στις δύο ομάδες, ο BMI έλαβε μέσες τιμές μεγαλύτερες του 30 (παχυσαρκία) – ενώ η μέση τιμή της περιμέτρου μέσης κυμάνθηκε περίπου στα 118 cm και στις δύο ομάδες (να επισημανθεί ότι τιμές >88 cm και >102 cm θεωρούνται αυξημένες για τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα). Όσον αφορά τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, παρατηρήθηκε ότι το σύνολο των ασθενών είχε ενασχόληση με οποιοδήποτε είδος φυσικής δραστηριότητας για λιγότερο από 40 λεπτά ανά ημέρα (μέσες τιμές 37 ± 58 και 30 ± 33 , για την ομάδα ελέγχου και παρέμβασης αντίστοιχα). Τέλος, οι μέσες τιμές του δείκτη AHI κυμάνθηκαν σε επίπεδα τέτοια, που υποδηλώνουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών έπασχε από υψηλής βαρύτητας OSA – ενώ έγινε σύσταση στην πλειονότητά τους να ακολουθήσουν τη θεραπεία εκλογής.

Στον Πίνακα 5-2 παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τα διατροφικά χαρακτηριστικά (ομάδες τροφίμων), την ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά, τα οποία εκτιμήθηκαν μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων – ενώ καταγράφεται και η μεταβολή του δείκτη MedDietScore. Στην ομάδα ελέγχου, η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε στην κατανάλωση των ομάδων τροφίμων ήταν η μείωση της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών, περίπου μισή μερίδα ανά ημέρα ($p=0,04$). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι στο σύνολο μίας εβδομάδας η μέση κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών μειώθηκε κατά περίπου τέσσερις μερίδες. Στην ομάδα παρέμβασης οι παρατηρούμενες διαφορές ως προς την κατανάλωση των διαφόρων ομάδων τροφίμων ήταν περισσότερες. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων (γάλα και γιαούρτι) χαμηλής περιεκτικότητας λιπαρών. Η κατανάλωση αυτών των τροφίμων διέφερε επίσης σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση ($p=0,03$). Ακόμη, στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε η πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών ($p=0,001$). Επίσης, η μέση κατανάλωση πατάτας μειώθηκε στατιστικά σημαντικά ($p<0,001$), ενώ στατιστικά σημαντική ήταν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το τρόφιμο αυτό ($p=0,01$).

Πίνακας 5-2: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των δύο ομάδων) ως προς διατροφικά χαρακτηριστικά, ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

Ομάδα ελέγχου				Ομάδα παρέμβασης			
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	<i>P</i>
<i>Τρόφιμα/ομάδες τροφίμων</i>	<i>μερίδες / ημέρα</i>			<i>μερίδες / ημέρα</i>			
Γάλα-Γιαούρτι (πλήρη)	0,1 ± 0,3 ¹	0,2 ± 0,3	0,76	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,4	0,34	0,39
Γάλα-Γιαούρτι (χαμηλών λιπαρών)	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,4	0,79	0,4 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,004	0,03
Τυριά (πλήρη)	1,8 ± 1,1	1,6 ± 0,9	0,12	1,6 ± 0,9	1,2 ± 0,7	0,09	0,79
Τυριά (χαμηλών λιπαρών)	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,6	0,33	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,48	0,60
Επεξεργασμένα δημητριακά	2,2 ± 1,0	1,6 ± 1,0	0,03	1,6 ± 0,9	0,9 ± 0,6	0,001	0,62
Ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,99	1,7 ± 1,0	2 ± 0,8	0,12	0,29
Πατάτες	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,86	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,2	<0,001	0,01
Φρούτα	2,1 ± 1,7	1,9 ± 1,6	0,59	1,7 ± 1,4	2,6 ± 0,9	0,001	0,004
Λαχανικά	2,5 ± 1,0	2,1 ± 0,7	0,18	2,4 ± 1,1	2,7 ± 0,8	0,26	0,08
Κόκκινο κρέας	2,3 ± 1,2	1,8 ± 1,2	0,07	1,9 ± 0,8	0,9 ± 0,6	<0,001	0,06
Πουλερικά	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,7	0,06	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,5	0,54	0,11
Ψάρια	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,49	0,6 ± 0,4	1,1 ± 0,6	0,001	0,006
Αυγά	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,5	0,79	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,33	0,59
Όσπρια	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,13	0,4 ± 0,3	0,8 ± 0,5	<0,001	0,12
Ξηροί καρποί	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,15	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,51	0,54
Γλυκά	0,7 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,34	1,0 ± 0,8	0,5 ± 0,5	0,003	0,006
Αναψυκτικά	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,6	0,72	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,09	0,76
Αναψυκτικά τύπου light	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,7	0,26	0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,3	0,19	0,73
Αλκοολούχα ποτά	0,7 ± 1,1	0,3 ± 0,5	0,07	0,7 ± 1,0	0,7 ± 0,9	0,71	0,12
MedDietScore (0-55)	33,5 ± 4,3	32,9 ± 4,9	0,48	33,2 ± 4,0	38,7 ± 3,6	<0,001	<0,001

(Πίνακα 5-2, συνέχεια)	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα παρέμβασης			
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	<i>P</i>
<i>Ενέργεια – Μακροθρεπτικά συστατικά</i>							
Ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια (kcal)	2959 ± 648	2654 ± 569	0,04	2743 ± 549	2273 ± 433	<0,001	0,31
Υδατάνθρακες (g)	274 ± 60	260 ± 62	0,28	245 ± 60	237 ± 62	0,41	0,72
Υδατάνθρακες (% E)	37,4 ± 6	39,3 ± 6,5	0,03	35,8 ± 5,3	41,7 ± 4,4	<0,001	0,02
Πρωτεΐνες (g)	110 ± 25	102 ± 31	0,25	98 ± 20	91 ± 19	0,07	0,84
Πρωτεΐνες (% E)	15,0 ± 2,9	15,3 ± 3,3	0,61	14,4 ± 1,9	16,2 ± 2,4	<0,001	0,01
Ολικά λιπίδια (g)	158 ± 46	134 ± 35	0,01	152 ± 36	107 ± 24	<0,001	0,05
Ολικά λιπίδια (%E)	48,0 ± 5,2	45 ± 5,9	0,02	49,8 ± 5,3	42,1 ± 3,7	<0,001	0,001

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές.

Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων για δύο χρονικές στιγμές.

Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: $p = 0,05$.

Η κατανάλωση των διάφορων ομάδων τροφίμων και η πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών εκτιμήθηκαν μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.

MedDietScore = δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα

Όσον αφορά την ομάδα των φρούτων, βρέθηκε αύξηση της κατανάλωσης στην ομάδα παρέμβασης με μέση τιμή $0,95 \pm 1,34$ μερίδες/ημέρα ($p=0,001$) – ενώ στατιστικά σημαντική ήταν και η μεταβολή της κατανάλωσης μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,004$). Αντίστοιχα, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχεδόν υποδιπλασιάστηκε στην ομάδα παρέμβασης (μείωση κατά $0,99 \pm 0,77$ μερίδες/ημέρα, $p<0,001$), ενώ διπλασιάστηκε η κατανάλωση ψαριών (αύξηση κατά $0,46 \pm 0,7$ μερίδες/ημέρα, $p=0,001$). Μάλιστα στην τελευταία ομάδα τροφίμων βρέθηκε και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ελέγχου και παρέμβασης ($p=0,006$). Στην ομάδα των οσπρίων η ομάδα παρέμβασης διπλασίασε σχεδόν την κατανάλωση συγκριτικά με την αρχική αξιολόγηση (αύξηση κατά $0,41 \pm 0,47$ μερίδες/ημέρα, $p<0,001$), ενώ μείωσε σημαντικά την κατανάλωση γλυκών ($p=0,003$) – μεταβολή που είναι στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,006$).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο δείκτης MedDietScore (που αξιολογεί την προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα και λαμβάνει τιμές 0-55) παρουσίασε σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης (αύξηση κατά $5,5 \pm 4,90$, $p<0,001$), ενώ αυτή η μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων του πρωτοκόλλου ($p<0,001$).

Η συνολική ημερήσια πρόσληψη ενέργειας, όπως υπολογίστηκε μέσω ημιποσοτικών ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες τις δύο χρονικές στιγμές της αξιολόγησης, με μεγαλύτερη μείωση να σημειώνει η ομάδα παρέμβασης. Στην ομάδα ελέγχου η ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια μειώθηκε κατά 305 ± 639 kcal ($p=0,04$), ενώ η αντίστοιχη μείωση στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης ήταν 470 ± 495 kcal ($p<0,001$).

Τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα παρέμβασης η πρόσληψη υδατανθράκων, που εκτιμήθηκε μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, εκφραζόμενη ως % της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας, παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση ($p=0,03$ και $p<0,001$ για τις ομάδες ελέγχου και παρέμβασης αντίστοιχα). Όσον αφορά την πρόσληψη πρωτεϊνών, μόνο στην ομάδα παρέμβασης βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση, εκφραζόμενη όμως ως % της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας ($p=0,01$) – ενώ η πρόσληψη πρωτεϊνών, εκφραζόμενη σε γραμμάρια, δεν παρουσίασε κάποια μεταβολή. Τέλος, η πρόσληψη ολικών λιπιδίων (g) μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες ($24,0 \pm 37,5$ g, $p=0,016$ και $45,5 \pm 37,0$ g, $p<0,001$ για τις ομάδες ελέγχου και παρέμβασης αντίστοιχα) – ενώ η ποσοστιαία σύσταση, σε ολικά λιπίδια, της δίαιτας της ομάδας παρέμβασης παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0,001$). Για το είδος των προσλαμβανόμενων λιπιδίων δεν εξήχθησαν αναλυτικά αποτελέσματα καθώς η

εκτίμηση της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών διενεργήθηκε με χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.

Αναφορικά με το δείκτη MedLife (που αξιολογεί την προσκόλληση στο πρότυπο του Μεσογειακού τρόπου ζωής και λαμβάνει τιμές 0-28), η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μείωση κατά $1,1 \pm 2,3$ μονάδες ($p = 0,049$), ενώ στην ομάδα εντατικής παρέμβασης ο δείκτης αυξήθηκε κατά $4,6 \pm 3,7$ μονάδες ($p < 0,001$). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεταβολή του δείκτη πριν και μετά την παρέμβαση βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,001$).

Στον Πίνακα 5-3 καταγράφονται οι διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ως προς τη φυσική δραστηριότητα. Σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα εντατικής παρέμβασης. Πιο αναλυτικά, όσον αφορά το περπάτημα η μέση αύξηση των METmin / εβδομάδα ήταν 136 ± 336 ($p < 0,001$), ενώ τα συνολικά METmin (για όλα τα επίπεδα έντασης φυσικής δραστηριότητας) παρουσίασαν αύξηση κατά 375 ± 936 ($p < 0,001$). Και οι δύο προηγούμενες παράμετροι βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά και μεταξύ των δύο ομάδων του πρωτοκόλλου. Επίσης, στην ομάδα παρέμβασης το σύνολο των καθιστικών δραστηριοτήτων μειώθηκε κατά $1,9 \pm 4,3$ ώρες/ημέρα ($p = 0,02$). Τέλος, όσον αφορά τη συνολική ημερήσια φυσική δραστηριότητα (οποιοδήποτε είδος), στην ομάδα εντατικής παρέμβασης βρέθηκε αύξηση κατά 29 ± 31 λεπτά/ημέρα ($p < 0,001$), ενώ η μεταβολή αυτή ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,001$).

Στον Πίνακα 5-4 παρουσιάζονται χαρακτηριστικά των συνηθειών και της ποιότητας του ύπνου. Όσον αφορά τις συνολικές ώρες ύπνου δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική μεταβολή στις δύο ομάδες. Όμως, τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα εντατικής παρέμβασης βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά η ποιότητα ύπνου, αλλά και το αίσθημα ημερήσιας υπνηλίας. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου το σκορ του ESS μειώθηκε κατά $4,0 \pm 6,9$ μονάδες ($p = 0,02$), ενώ στην ομάδα παρέμβασης η μείωση του σκορ ήταν κατά $5,7 \pm 6,0$ ($p < 0,001$) μονάδες. Αντίστοιχα, στην ομάδα ελέγχου το σκορ του AIS μειώθηκε κατά $3,2 \pm 5,5$ μονάδες ($p = 0,02$), ενώ στην ομάδα παρέμβασης η μείωση ήταν κατά $4,3 \pm 3,7$ μονάδες ($p < 0,001$). Ωστόσο, μεταξύ των δύο ομάδων δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά.

Πίνακας 5-3: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ως προς τη φυσική δραστηριότητα

	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα παρέμβασης			
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	<i>P</i>
<i>Μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα</i>							
METmin / εβδομάδα	428 ± 1160 ¹	174 ± 450	0,25	342 ± 729	376 ± 565	0,79	0,23
<i>Περπάτημα</i>							
METmin / εβδομάδα	469 ± 715	332 ± 609	0,09	354 ± 410	992 ± 619	<0,001	<0,001
<i>Εβδομαδιαία φυσική δραστηριότητα (συνολικά)</i>							
METmin / εβδομάδα	881 ± 1373	506 ± 762	0,09	888 ± 1263	1560 ± 1414	<0,001	<0,001
Καθιστικές δραστηριότητας (ώρες / ημέρα)	6,5 ± 4,2	6,3 ± 3,7	0,83	7,6 ± 4,9	5,7 ± 3,2	0,02	0,17
Φυσική δραστηριότητα (οποιοδήποτε είδος, λεπτά / εβδομάδα)	247 ± 362	144 ± 217	0,06	216 ± 234	419 ± 281	<0,001	<0,001

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές.

Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων για δύο χρονικές στιγμές. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: $p = 0,05$.

METmin = συνολικά λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων.

Πίνακας 5-4: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ως προς τις συνήθειες και την ποιότητα ύπνου, αλλά και την ημερήσια υπνηλία

	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα παρέμβασης			<i>p</i>
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	
Χρόνος ύπνου / βράδυ (ώρες)	5,8 ± 1,6 ¹	6,3 ± 1,2	0,09	6,3 ± 1,7	6,6 ± 1,1	0,45	0,60
Σκορ ερωτηματολογίου ESS (0-24)	12,6 ± 5,8	8,6 ± 4,6	0,02	9,6 ± 5,4	4,0 ± 4,2	<0,001	0,40
Σκορ ερωτηματολογίου AIS (0-24)	9,2 ± 4,7	6,0 ± 3,5	0,02	8,0 ± 4,6	3,7 ± 3,5	<0,001	0,38

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές.

Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων για δύο χρονικές στιγμές. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: $p = 0,05$.

ESS = Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ημερήσιας υπνηλίας, AIS = Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου.

Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (Πίνακας 5-5), μόνο στην ομάδα παρέμβασης καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Πιο αναλυτικά, το βάρος μειώθηκε κατά $11,0 \pm 7,9$ kg ($p < 0,001$), ενώ η μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,001$). Ομοίως, στον BMI καταγράφηκε μείωση κατά $3,6 \pm 2,6$ kg/m² ($p < 0,001$) – ενώ η μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων για τις χρονικές στιγμές πριν και μετά την παρέμβαση. Σημαντική μείωση σημειώθηκε και για την περίμετρο μέσης στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης ($6,9 \pm 7,0$ cm, $p < 0,001$), μεταβολή που εμφάνισε στατιστική σημαντικότητα και μεταξύ των δύο ομάδων του πρωτοκόλλου ($p = 0,003$). Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή στον αριθμό των ασθενών με αυξημένη περίμετρο μέσης στην ομάδα εντατικής παρέμβασης ($p = 0,06$) – βέβαια υπήρξε τάση μείωσης. Αντίστοιχα, τόσο ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου ($>0,85$ και $>0,90$ – αυξημένος λόγος για γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα, ενδεικτικός κεντρικού τύπου παχυσαρκίας), όσο και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς το ύψος ($>0,50$ – αυξημένος λόγος και για τα δύο φύλα, ενδεικτικός κεντρικού τύπου παχυσαρκίας), ήταν αυξημένοι για το σύνολο των εθελοντών κατά την αρχική αξιολόγηση και στην αξιολόγηση των 6 μηνών – χωρίς να παρατηρηθεί κάποια μεταβολή. Αναφορικά με την προσκόλληση στη θεραπεία εκλογής, στην ομάδα εντατικής παρέμβασης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό των ασθενών που έκαναν χρήση του CPAP ($p = 0,02$), ενώ μεταξύ των ομάδων η μεταβολή ήταν μη στατιστικά σημαντική.

Αξιοσημείωτα ήταν και τα ευρήματα για τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου (Πίνακας 5-5). Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης AHI παρουσίασε μείωση, μόνο στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, κατά $35,0 \pm 21,9$ επεισόδια/ώρα ύπνου ($p < 0,001$) – ενώ στατιστικά σημαντική ήταν η μεταβολή αυτή και μεταξύ των ομάδων ($p < 0,001$). Επιπροσθέτως, ο χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης παρουσίασε σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης ($p = 0,04$), ενώ η μέση πτώση κορεσμού αιμοσφαιρίνης μειώθηκε κατά $2,4 \pm 2,0$ % ($p < 0,001$) – μεταβολή που ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων. Να επισημανθεί ότι στην ομάδα ελέγχου δεν καταγράφηκε βελτίωση σε κανένα από τα παραπάνω κλινικά χαρακτηριστικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν προστέθηκε στην ανάλυση η μείωση βάρους, ως συγχυτικός παράγοντας (για να εξετασθεί αν τα θετικά αποτελέσματα της ομάδας εντατικής παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου οφείλονται στη μεγαλύτερη απώλεια βάρους), βρέθηκε ότι η βελτίωση του δείκτη AHI στην ομάδα παρέμβασης παρέμεινε στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,02$) – ανεξαρτήτως της μείωσης του σωματικού βάρους, ενώ για τη μέση πτώση κορεσμού αιμοσφαιρίνης η συσχέτιση έγινε μη στατιστικά σημαντική ($p = 0,51$). Τέλος, όταν έγινε διόρθωση τόσο για την απώλεια βάρους όσο και για τη χρήση CPAP, η βελτίωση του δείκτη AHI στην ομάδα παρέμβασης παρέμεινε στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$).

Πίνακας 5-5: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, υιοθέτηση θεραπείας εκλογής και κλινικά χαρακτηριστικά

Ομάδα ελέγχου				Ομάδα παρέμβασης			
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά</i>							
Βάρος (kg)	111,5 ± 19,1 ¹	111,7 ± 19,5	0,77	105,6 ± 18,0	94,6 ± 15,1	<0,001	<0,001
BMI (kg/m ²)	35,7 ± 5,5	35,7 ± 5,6	0,81	34,8 ± 4,6	31,2 ± 3,8	<0,001	<0,001
Περίμετρος μέσης – Αυξημένη, (%)	97,4	97,4	>0,99	94,3	76,7	0,06	0,06
WHR – Αυξημένος λόγος, (%)	100	100	>0,99	100	100	>0,99	>0,99
WHtR – Αυξημένος λόγος, (%)	100	100	>0,99	100	100	>0,99	>0,99
<i>Προσκόλληση στη θεραπεία εκλογής</i>							
Χρήση CPAP – Χρήστες, (%)	90,6	80,0	0,13	81,8	53,3	0,02	0,42
Χρήση CPAP (ημέρες/εβδομάδα) – 6 μήνες	Δεδομένα μόνο για το	5,1 ± 3,0		Δεδομένα μόνο για το	3,5 ± 3,3		0,09
Χρήση CPAP (ώρες/ημέρα) – 6 μήνες	6μηνο	4,7 ± 2,8		6μηνο	3,3 ± 3,1		0,12
<i>Κλινικά χαρακτηριστικά</i>							
AHI (επεισόδια/ώρα)	55 ± 29	49 ± 26	0,37	67 ± 31	33 ± 24	<0,001	<0,001
Χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης λόγω απνοιών-υποπνοιών (%)	78,9 ± 7,5	83,3 ± 3,1	0,08	76,3 ± 10,5	81,4 ± 9,2	0,04	0,87
Μέση πτώση κορεσμού αιμοσφαιρίνης λόγω απνοιών-υποπνοιών (%)	6,6 ± 4,1	6,4 ± 1,5	0,83	8,0 ± 2,7	5,7 ± 1,3	<0,001	0,04

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Οι διαφορές εντός των ομάδων για τις συνεχείς/κατηγορικές μεταβλητές, πριν και μετά την παρέμβαση, υπολογίστηκαν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων για δύο χρονικές στιγμές/McNemar test αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων για τις συνεχείς/κατηγορικές μεταβλητές, πριν και μετά την παρέμβαση, υπολογίστηκαν με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων/z-test αντίστοιχα. Οι διαφορές στη χρήση CPAP στους 6 μήνες μεταξύ των δύο ομάδων υπολογίστηκαν με t-test ανεξάρτητων δειγμάτων. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε: $p = 0,05$.

BMI = Δείκτης μάζας σώματος, WHR = αναλογία περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου ($>0,85$ / $>0,90$ = αυξημένος λόγος για γυναίκες/άνδρες), WHtR = αναλογία περιμέτρου μέσης προς ύψος ($>0,50$ = αυξημένος λόγος και για τα δύο φύλα), Περίμετρος μέσης: >88 cm / >102 cm= αυξημένη περίμετρος για γυναίκες/άνδρες. AHI = δείκτης απνοιών-υποπνοιών.

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Η OSA έχει χαρακτηριστεί ότι αποτελεί την έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου στο αναπνευστικό σύστημα, με τους περισσότερους ασθενείς να πληρούν τα κριτήριά κατάταξης σε αυτό (αυξημένη περίμετρος μέσης, υπέρταση, ινσουλινοαντίσταση κ.ά.). Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συσχέτιση της μείωσης βάρους και της βαρύτητας της OSA, ωστόσο οι μελέτες που ερευνούν την επίδραση της ποιότητας της διαίτας, αλλά και του τρόπου ζωής, είναι περιορισμένες. Στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης της πιθανής επίδρασης της υιοθέτησης της μεσογειακής διαίτας/τρόπου ζωής, σε συνδυασμό με μείωση του σωματικού βάρους και παράλληλα με τη θεραπεία με CPAP έναντι μόνο της θεραπείας με CPAP – στα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με OSA. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η υιοθέτηση του μεσογειακού τρόπου ζωής (δίαιτα, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας κ.ά.) μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, στην ποιότητα του ύπνου και στην ημερήσια υπνηλία. Μάλιστα, η ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διαίτας/τρόπου ζωής στη βαρύτητα της νόσου παρέμεινε σημαντική, μετά από διόρθωση για τη μείωση βάρους και τη συμμόρφωση στη θεραπεία εκλογής.

Δεδομένης της συσχέτισης της παχυσαρκίας με την OSA, η πλειονότητα των διαθέσιμων μελετών αφορά σε παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που στόχευσαν στη μείωση βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς (56-77). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, η μείωση βάρους φάνηκε να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της νόσου, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω των δεικτών AHI και ODI4, καθώς και σε βελτίωση της συμπτωματολογίας της νόσου (ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία, αφυπνίσεις κ.ά.). Πέρα από τη βελτίωση των κλινικών χαρακτηριστικών της OSA, κάποιες από τις προαναφερθείσες μελέτες διερεύνησαν και την επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής σε διάφορους καρδιομεταβολικούς δείκτες (οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου), αναδεικνύοντας τα οφέλη της απώλειας βάρους και στους δείκτες αυτούς. Επί παραδείγματι, στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Chirinos (2014) και συνεργατών (56), 181 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: η πρώτη έλαβε θεραπεία μόνο με CPAP για 24 εβδομάδες, η δεύτερη υποβλήθηκε μόνο σε μείωση βάρους για το ίδιο χρονικό διάστημα, ενώ η τρίτη υποβλήθηκε σε συνδυασμό μείωσης βάρους και θεραπείας με CPAP. Μόνο στις ομάδες των ασθενών που ακολούθησαν παρέμβαση μείωσης βάρους, με ή χωρίς CPAP, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των TAG και της CRP στον ορό, καθώς και μια στατιστικά σημαντική μείωση στην ινσουλινοαντίσταση, συγκριτικά με τις τιμές των παραμέτρων αυτών πριν από την παρέμβαση. Επιπροσθέτως, η συνδυαστική θεραπεία μείωσης βάρους και χρήσης CPAP οδήγησε σε

σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των TAG ορού και αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, συγκριτικά με τη θεραπεία μόνο με CPAP – αλλά όχι συγκρινόμενη με τη θεραπεία μόνο με μείωση βάρους. Αντίστοιχα, στη μελέτη των Nerfeldt (2010) και συνεργατών (62), η παρέμβαση οδήγησε σε σημαντική μείωση του BMI, του ODI4, της συχνότητας αφυπνίσεων, της ημερήσιας υπνηλίας, ενώ παρατηρήθηκε και μια τάση βελτίωσης σε δείκτες μεταβολισμού γλυκόζης, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στα ηπατικά ένζυμα των ασθενών – χωρίς να επέλθει στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη AHI. Τέλος, στη μελέτη των Barnes (2009) και συνεργατών (64) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, βελτίωση στην ημερήσια υπνηλία και την ποιότητα ζωής, καθώς και βελτίωση της αρτηριακής πίεσης, του λιπιδαιμικού προφίλ, της CRP και της ινσουλίνης – ενώ ο AHI δε βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά. Ωστόσο, το πλήθος των μελετών που έχουν διερευνήσει τα καρδιομεταβολικά οφέλη που επιφέρει η μείωση βάρους είναι περιορισμένο, γεγονός που καθιστά αναγκαία την περαιτέρω μελέτη σε αυτό το πεδίο.

Μέχρι σήμερα, μόνο σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της δίαιτας, σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους, στην αντιμετώπιση της OSA, συγκρίνοντας μια δίαιτα μεσογειακού τύπου, συγκριτικά με μια «συνετή» δίαιτα (59, 60). Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM στην ομάδα που ακολούθησε τη μεσογειακή δίαιτα. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε στη μεγαλύτερη βελτίωση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (σημαντικά μεγαλύτερη μείωση βάρους, σωματικού λίπους και περιμέτρου μέσης) των ασθενών της ομάδας αυτής, συγκριτικά με την ομάδα που ακολούθησε τη «συνετή» δίαιτα. Ωστόσο, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του ύπνου ή σε δείκτες οξειδωτικού στρες στον ορό.

Σε αντίθεση με τις μελέτες που στόχευαν πρωταρχικά στη μείωση του βάρους ασθενών με OSA, υπάρχουν επίσης, και κάποιες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν τη μεμονωμένη επίδραση της φυσικής δραστηριότητας (κυρίως επιβλεπόμενα προγράμματα αεροβικής άσκησης ή/και ασκήσεων αντιστάσεων) σε ασθενείς με OSA. Σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα 5 κλινικών δοκιμών στο πλαίσιο της μετα-ανάλυσης των Iftikhar (2014) και συνεργατών (79), η εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης σε ασθενείς με OSA οδήγησε σε σημαντική μείωση του δείκτη AHI κατά 6,3 επεισόδια/ ώρα ύπνου, καθώς και σε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ύπνου, και στο αίσθημα ημερήσιας υπνηλίας. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της ευεργετικής επίδρασης της φυσικής δραστηριότητας στην OSA περιλαμβάνουν τη βελτίωση της σωματικής διάπλασης, τη βελτίωση της ροής του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς, της ενδυνάμωσης των μυών του φάρυγγα, της γλώσσας και των πνευμόνων, της αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας και μείωσης της φλεγμονής. Βέβαια, οι ερευνητές επεσήμαναν ότι

απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τον εντοπισμό του καταλληλότερου είδους άσκησης ή συνδυασμού ασκήσεων (79).

Είναι γνωστό ότι η OSA προκαλεί διέγερση του ΣΝΣ, ενεργοποιώντας διαφορετικά, από τα φυσιολογικά, μεταβολικά μονοπάτια τα οποία καταλήγουν σε χρόνια υποκλινική φλεγμονή. Επίσης, η διαλείπουσα υποξυαιμία δύναται να οδηγήσει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικός στρες), τα οποία επιδεινώνουν την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία – όπως και σε μεταβολικές διαταραχές, με σημαντικότερη την ινσουλινοαντίσταση αλλά και τη δυσλιπιδαιμία (45).

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε, βάσει του δείκτη MedDietScore, ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διαίτα αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα εντατικής παρέμβασης. Η μεσογειακή διαίτα αποτελεί ένα πρότυπο διατροφής που δομείται από αυξημένη κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, γαλακτοκομικών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά – μέτρια κατανάλωση ψαριών και λευκού κρέατος και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και κρεατοσκευασμάτων. Σε μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα, όπου διερευνήθηκε η πιθανή σχέση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διαίτα με τους δείκτες φλεγμονής, βρέθηκε ότι άτομα που είχαν υψηλότερη προσκόλληση σε αυτό το διατροφικό πρότυπο είχαν χαμηλότερα επίπεδα CRP, IL-6 και οριακά χαμηλότερα επίπεδα TNF-α – συγκριτικά με άτομα που είχαν χαμηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διαίτα (88). Τα ευρήματα αυτά ήρθε να επιβεβαιώσει και μία προοπτική μελέτη παρέμβασης όπου σύγκρινε την επίδραση της μεσογειακής διαίτας σε δείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο – συγκριτικά με μία συνετή διαίτα. Σε αντιπαραβολή με την ομάδα ελέγχου, βρέθηκε ότι στην ομάδα της μεσογειακής διαίτας μειώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα των CRP, IL-6, IL-7 και IL-18 – ενώ μειώθηκε και η ινσουλινοαντίσταση (89). Τέλος, πέραν της μείωσης των επιπέδων της CRP, η υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διαίτα έχει βρεθεί ότι επιδρά και στη μείωση της LDL χοληστερόλης (μέσω εκκαθάρισής της, απομάκρυνση από κυκλοφορία) και της αποπρωτεΐνης-B – βελτιώνοντας έτσι τη δυσλιπιδαιμία και την ομοιόσταση της χοληστερόλης (90). Συνεπώς φαίνεται ότι, ως διατροφικό πρότυπο, η μεσογειακή διαίτα δύναται να επιδράσει στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια της OSA, τα οποία εγκαθιστούν χρόνια υποκλινική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Αντίστοιχα, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της φυσικής δραστηριότητας στην ομάδα εντατικής παρέμβασης. Προτείνεται στη βιβλιογραφία ότι η φυσική δραστηριότητα μπορεί να επιδράσει ευεργετικά στην ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή – χαρακτηριστικά που συναντώνται σε ασθενείς με OSA (79). Αντίστοιχα, παρατηρήθηκε, στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, στατιστικά σημαντική αύξηση της προσκόλλησης στο μεσογειακό τρόπο ζωής, όπως αυτή αποτυπώθηκε από το δείκτη MedLife – ο

οποίος αξιολογεί ποιοτικά τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων, την υιοθέτηση παραδοσιακών διατροφικών συνηθειών της Μεσογείου, τη σωματική δραστηριότητα, την ανάπαυση και την κοινωνικότητα. Τόσο η δίαιτα, όσο και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του μεσογειακού τρόπου ζωής προτείνεται ότι μπορούν να επιδράσουν ευεργετικά, πέραν των δεικτών φλεγμονής, και στο οξειδωτικό στρες – το οποίο αποτελεί και αυτό κομμάτι της παθοφυσιολογίας της OSA (91).

Βασικότερος περιορισμός στην παρούσα διατριβή είναι η μη ύπαρξη δεδομένων για τους δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ, μεταβολισμού γλυκόζης, ηπατικής λειτουργίας, φλεγμονής και οξειδωτικού στρες – οι οποίοι θα προσδιοριστούν μελλοντικά, καθώς η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη. Παρόλα αυτά, όπως παρουσιάστηκε παραπάνω, η βιβλιογραφία έχει αναδείξει πιθανούς μηχανισμούς συσχέτισης του τρόπου ζωής με τη φλεγμονή, τη δυσλιπιδαιμία και το οξειδωτικό στρες. Άλλωστε, στην παρούσα διατριβή βρέθηκε ότι η βελτίωση της βαρύτητας της νόσου στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν έγινε εξομοίωση ως προς την απώλεια βάρους και την προσκόλληση στη θεραπεία με CPAP – προτείνοντας ότι και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της δίαιτας και του τρόπου ζωής μπορούν να επιδράσουν ευεργετικά στην αντιμετώπιση της OSA.

Συνοψίζοντας, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον υψηλό επιπολασμό της OSA, αλλά και το μεγάλο ποσοστό ασθενών που μένουν αδιάγνωστοι, καθίσταται αναγκαία η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Ακόμη, ο μεγάλος οικονομικός αντίκτυπος των επιπτώσεων της νόσου, για τα συστήματα υγείας, οδηγεί προς αυτή την κατεύθυνση. Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής είναι πολύ ενθαρρυντικά, καθώς βρέθηκε ότι η υψηλή προσκόλληση στο μεσογειακό τρόπο ζωής, ανεξαρτήτως μείωσης βάρους και χρήσης CPAP, επιδρά στη βαρύτητα της νόσου, γεγονός που θα μπορούσε να καταστήσει μία τέτοιου είδους παρέμβαση ως κύρια θεραπευτική προσέγγιση – τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Βέβαια, λόγω του υψηλού κορεσμού που προκαλεί η μεσογειακή δίαιτα, μακροπρόθεσμα και με υψηλό βαθμό προσκόλλησης, ένας ασθενής θα μπορούσε να διαχειριστεί ευκολότερα και το πρόβλημα με το αυξημένο σωματικό βάρος. Άλλωστε, η μεσογειακή δίαιτα αποτελεί ένα πρότυπο που είναι οικονομικά προσιτό, επιφέρει ευεργετικά οφέλη στην υγεία και αποτελεί άυλη πολιτιστική κληρονομιά των λαών της λεκάνης της Μεσογείου.

Βιβλιογραφία

1. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931–938.
2. Malhorta A, White DP. Obstructive Sleep Apnoea. *Lancet* 2002;360:237-245
3. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleepdisordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592-1599.
4. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–1384.
5. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–178.
6. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-276.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
8. Mihaere KM, Harris R, Gander PH, Reid PM, Purdie G, Robson B, Neill A. Obstructive sleep apnea in New Zealand adults: prevalence and risk factors among Māori and non-Māori. *Sleep* 2009;32:949-956.
9. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, Sreenivas V, Handa KK, Sinha S, Sharma SK. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med* 2009;10:913-918.
10. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
11. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997;82:1319-1326
12. Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, Kleverlaan D, Pierce RJ. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol* 2005;564:549-562.

13. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:623-633.
14. Dyken ME, Yamada T, Glenn CL, Berger HA. Obstructive sleep apnea associated with cerebral hypoxemia and death. *Neurology* 2004;62:491-493.
15. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1225-1232.
16. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2007;103:1379-1385.
17. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:144-153.
18. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-2016.
19. Pillar G, Lavie P. Obstructive sleep apnea: diagnosis, risk factors, and pathophysiology. *Handb Clin Neurol* 2011;98:383-399.
20. Carrera M, Barbé F, Sauleda J, Tomás M, Gómez C, Santos C, Agustí AG. Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23:425-429.
21. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance?. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:211-223.
22. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-224.
23. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1003-1012.
24. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.

25. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-2224.
26. Sériès F, Cormier FY, Desmeules M. Alcohol and the response of upper airway resistance to a changing respiratory drive in normal man. *Respir Physiol* 1990;81:153-163.
27. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:909-913.
28. Tsutsumi W, Miyazaki S, Itasaka Y, Togawa K. Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:332-333.
29. Jennum P, Sjøel A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993;22:439-444.
30. Jennum P, Hein HO, Suadican P, Gyntelberg F. Cardiovascular risk factors in snorers. A cross-sectional study of 3,323 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Chest* 1992;102:1371-1376.
31. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002;96:337-343.
32. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
33. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006;119:9-14.
34. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-328.
35. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388-1395.
36. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980;69:75-79.
37. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174-178.

38. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, Redline S. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet* 2003;72:340-350.
39. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012;17:32-42.
40. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:285-293.
41. Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart* 2015;101:1261-1262.
42. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
43. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
44. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
45. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:692-700.
46. Malhotra A, Ayas NT, Epstein LJ. The art and science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:490-495.
47. Fritsch KM, Iseli A, Russi EW, Bloch KE. Side effects of mandibular advancement devices for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:813-818.
48. Aragon SB. Surgical management for snoring and sleep apnea. *Dent Clin North Am* 2001;45:867-879.

49. Vasquez MM, Goodwin JL, Drescher AA, Smith TW, Quan SF. Associations of dietary intake and physical activity with sleep disordered breathing in the Apnea Positive Pressure Long-Term Efficacy Study (APPLES). *J Clin Sleep Med* 2008;4:411-418.
50. Ladesich JB, Pottala JV, Romaker A, Harris WS. Membrane level of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with severity of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:391-396.
51. Smith SS, Waight C, Doyle G, Rossa KR, Sullivan KA. Liking for high fat foods in patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Appetite* 2014;78:185-192.
52. Shechter A. Obstructive sleep apnea and energy balance regulation: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016;:30063-30076.
53. Al Khatib HK, Harding SV, Darzi J, Pot GK. The effects of partial sleep deprivation on energy balance: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2016
54. Quan SF, O'Connor GT, Quan JS, Redline S, Resnick HE, Shahar E, Siscovick D, Sherrill DL. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11:149-157.
55. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;27:480-484.
56. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL, Pack AI. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:2265-2275.
57. Igelström H, Emtner M, Lindberg E, Åsenlöf P. Tailored behavioral medicine intervention for enhanced physical activity and healthy eating in patients with obstructive sleep apnea syndrome and overweight. *Sleep Breath* 2014;18:655-668.
58. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Gylling H; Kuopio Sleep Apnea Group. Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive sleep apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:929-930.
59. Papandreou C, Schiza SE, Bouloukaki I, Hatzis CM, Kafatos AG, Siafakas NM, Tzanakis NE. Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J* 2012;39:1398-1404.

60. Papandreou C, Schiza SE, Tzatzarakis MN, Kavalakis M, Hatzis CM, Tsatsakis AM, Kafatos AG, Siafakas NM, Tzanakis NE. Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: a randomised trial. *Sleep Breath* 2012;16:873-879.
61. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, Trolle Lagerros Y, Granath F, Rössner S, Neovius M. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ* 2011;342:d3017.
62. Nerfeldt P, Nilsson BY, Mayor L, Uddén J, Friberg D. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med* 2010;6:479-486.
63. Fujii H, Miyamoto M, Miyamoto T, Muto T. Weight loss approach during routine follow-up is effective for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome subjects receiving nasal continuous positive airway pressure treatment. *Ind Health* 2010;48:511-516.
64. Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA, Hill CJ. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea--a feasibility study. *J Clin Sleep Med* 2009;5:409-415.
65. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Reboussin D, Kuna ST; Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009;169:1619-1626.
66. Hernandez TL, Ballard RD, Weil KM, Shepard TY, Scherzinger AL, Stamm ER, Sharp TA, Eckel RH. Effects of maintained weight loss on sleep dynamics and neck morphology in severely obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:84-91.
67. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rössner S, Granath F, Hemmingsson E. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4609.
68. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M, Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:320-327.

69. Kemppainen T, Ruoppi P, Seppä J, Sahlman J, Peltonen M, Tukiainen H, Gylling H, Vanninen E, Tuomilehto H. Effect of weight reduction on rhinometric measurements in overweight patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 2008;22:410-415.
70. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004;5:125-131.
71. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, Mayos M, Gonzalez-Mangado N, Juncadella M, Navarro A, Barreira R, Capote F, Mayoralas LR, Peces-Barba G, Alonso J, Montserrat JM. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:939-943.
72. Hakala K, Maasilta P, Sovijärvi AR. Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Physiol* 2000;20:50-55.
73. Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:495-501.
74. Lojander J, Mustajoki P, Rönkä S, Mecklin P, Maasilta P. A nurse-managed weight reduction programme for obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 1998;244:251-255.
75. Kansanen M, Vanninen E, Tuunainen A, Pesonen P, Tuononen V, Hartikainen J, Mussalo H, Uusitupa M. The effect of a very low-calorie diet-induced weight loss on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* 1998;18:377-385.
76. Kajaste S, Telakivi T, Mustajoki P, Pihl S, Partinen M. Effects of a cognitive-behavioural weight loss programme on overweight obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res* 1994;3:245-249.
77. Suratt PM, McTier RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhoit SC. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987;92:631-637.
78. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, Thomas GN, Taheri S. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013;36:1553-1562.

79. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* 2014;192:175-184.
80. Bach-Faig A1, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274-2284.
81. Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, Katsagoni C, Bonou M, Vallianou. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:659-667.
82. 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. *Prev Med* 2007;44:335-340.
83. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:283-294.
84. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1395.
85. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res* 2003;55:263-267.
86. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2004;8:91-95.
87. Sotos-Prieto M, Moreno-Franco B, Ordovas JM, Leon M, Casasnovas JA, Penalvo JL. Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. *Public Health Nutr* 2015;18:959-967.
88. Chrysohooou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 152–158.
89. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and

markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440–1446.

90. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, D'Urso G, Tesauro M, Rovella V, De Lorenzo A. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017;8:8947-8979.

91. Chatzianagnostou K, Del Turco S, Pingitore A, Sabatino L, Vassalle C. The Mediterranean Lifestyle as a Non-Pharmacological and Natural Antioxidant for Healthy Aging. *Antioxidants (Basel)* 2015;4:719-736.

Παράρτημα

Sleep and Breath Conference, Marseille-France, 6-8 April 2017

European Respiratory Society & European Sleep and Research Society

Effects of a weight-loss Mediterranean lifestyle intervention on obstructive sleep apnea: preliminary results of a randomized controlled clinical trial.

Kallirroï Labrou¹, Michael Georgoulis², Lazaros Paraskevopoulos², Ioanna Kechribari², Emmanuel Vagiakis¹, Nikos Yiannakouris², Meropi D Kontogianni²

¹Center of Sleep Disorders, 1st Dept. of Critical Care, «Evangelismos» Hospital, Athens, Greece.

²Dept. of Nutrition-Dietetics, School of Health Science & Education, Harokopio University, Athens, Greece.

Background: Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first-line treatment for obstructive sleep apnea (OSA); however, weight loss through lifestyle changes is also an important therapeutic choice, especially for overweight patients. **Aims and objectives:** To explore whether a weight-loss Mediterranean lifestyle intervention (MLI) combined with CPAP is superior in the management of OSA, compared to standard care. **Methods:** 36 overweight patients (77.8% men, age: 50±10y), with polysomnography-diagnosed moderate-to-severe OSA and treated with CPAP, were randomized to either a standard care group (SCG, n=18) or a MLI group (MLIG, n=18). Patients in SCG received CPAP and written general lifestyle advice for weight loss, while those in MLIG participated in an intensive 6-month weight loss MLI, in addition to CPAP treatment. Intention-to-treat analysis and repeated measures ANOVA were performed. **Results:** The two groups did not differ in lifestyle or clinical parameters at baseline. Following intervention, the MLIG showed greater reduction in BMI ($P<0.001$). Compared to the SCG, patients in the MLIG exhibited greater improvements in the apnea-hypopnea index (57±36 to 31±24 events/h vs 56±28 to 53±25 events/h, $P<0.001$), mean haemoglobin saturation decrease (7.1±3.2 to 5.1±3.6% vs 6.4±2.8 to 6.1±1.2%, $P<0.001$) and physical health (SF-36: 43±10 to 52±10 vs 37±8 to 40±10, $P=0.04$). Daytime sleepiness and degree of insomnia improved similarly in both groups. **Conclusions:** A weight loss MLI combined with CPAP offers additional improvements in OSA severity, compared to standard care.

