



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών ασθενών με
σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, μετά από εξαμήνη
παρέμβαση.**



ΜΟΥΡΑΤΗ ΕΙΡΗΝΗ

ΑΘΗΝΑ, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών ασθενών με
σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, μετά από εξαμήνη
παρέμβαση.**

ΜΟΥΡΑΤΗ ΕΙΡΗΝΗ (Α.Μ. 213050)

ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα καθηγήτρια), Επίκουρη Καθηγήτρια
Κλινικής Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή
Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούρης Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Λειτουργικής
Βιολογίας – Ορμονικού Ελέγχου Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Μουράτη Ειρήνη

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην Επίκουρη Καθηγήτρια κα Μερóπη Κοντογιάννη για την επίβλεψη της παρούσας πτυχιακής εργασίας καθώς επίσης και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε τόσο για να συμμετέχω στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο όσο και για να φέρω εις πέρας όσες εργασίες μου ανατέθηκαν. Της οφείλω, επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ για την υπομονή, την ευγένεια καθώς και την κατανόηση που μου έδειξε αλλά και για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της τόσο κατά τη διάρκεια της συγγραφής της πτυχιακής μου όσο και κατά τη διάρκεια της παρουσίασής μου.

Δεν θα μπορούσα να ξεχάσω και τον σημαντικό ρόλο του διδακτορικού φοιτητή του τμήματος κ Γεωργούλη Μιχάλη, του οποίου οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ τόσο για τις πολύτιμες συμβουλές του, όσο και για την στήριξη και καθοδήγηση που μου έδειξε από την αρχή. Ήταν ιδιαίτερη τιμή για μένα να δουλέψω με τόσο αξιότιμους και ευγενικούς ανθρώπους οι οποίοι ήταν πάντα διαθέσιμοι να ασχοληθούν μαζί μου και να μου λύσουν οποιαδήποτε απορία. Στους ανθρώπους αυτούς φυσικά συγκαταλέγεται και η διδακτορική φοιτήτρια κα Κεχριμπάρη Ιωάννα που με τη σειρά της με βοήθησε να φέρω εις πέρας ότη εργασία μου ανατέθηκε και ήταν από την αρχή ευγενική και υπομονετική μαζί μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ Γιαννακούρη Νικόλαο, Αναπληρωτή Καθηγητή Λειτουργικής Βιολογίας και Ορμονικού Ελέγχου Μεταβολισμού, για την ιδιαίτερη τιμή που μου έκανε να συμμετέχει ως μέλος στην επιτροπή.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένειά μου για την πίστη και αδιαμφισβήτητη εμπιστοσύνη που μου δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια, καθώς και στον φίλο και σύντροφό μου Σωτήρη Δαγρέ για την πολύτιμη υποστήριξη και υπομονή του όλους αυτούς τους μήνες.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1

Περίληψη	7
Abstract	9
Η αποφρακτική άπνοια ύπνου	11
1.1 Περιγραφή νόσου	11
1.2 Παθοφυσιολογία.....	11
1.2.1 Ανατομία	11
1.2.2 Διαστολικοί μύες και προσπελασιμότητα αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου.....	12
1.2.3 Αστάθεια στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής.....	12
1.2.4 Τάση αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων	13
1.2.6 Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) και αυξημένη φλεγμονή.....	14
1.3 Διάγνωση	15
1.4 Επιδημιολογία της νόσου.....	17
1.4 Παράγοντες κινδύνου	18
1.5.1 Ηλικία	18
1.5.2 Φύλο	18
1.5.3 Εθνικότητα	19
1.5.4 Κληρονομικότητα	19
1.5.5 Παχυσαρκία	20
1.5.6 Άλλοι παράγοντες	22
1.5 Επιπτώσεις.....	23
1.7 Αντιμετώπιση	26
1.7.1 Θετική πίεση των αεραγωγών (ΡΑΡ).....	26
1.7.2 Απώλεια βάρους	27
1.7.3 Άλλες θεραπείες	28
Οι συνήθειες του τρόπου ζωής ως παράγοντας κινδύνου και μέσο αντιμετώπισης της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου	29
2.1 Συσχέτιση των συνηθειών του τρόπου ζωής με την παρουσία και τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου	29
2.2 Παρεμβάσεις στις συνήθειες του τρόπου ζωής για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου	31

2.3 Η σημασία της Μεσογειακής Δίαιτας και του Μεσογειακού Τρόπου Ζωής –Medlife και ο πιθανός τους ρόλος στη διαχείριση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.	41
Σκοπός του ερευνητικού πρωτοκόλλου	46
Μεθοδολογία του ερευνητικού πρωτοκόλλου	47
4.1 Πληθυσμός μελέτης	47
4.2 Τυχαιοποίηση ασθενών	49
4.3 Δομή παρέμβασης	49
4.4 Αξιολόγηση	51
4.4.1 Αξιολόγηση βαρύτητας νόσου	51
4.4.2 Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων	52
4.4.3 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών	52
4.5 Στατιστική ανάλυση	54
Αποτελέσματα	55
Συζήτηση	63
Βιβλιογραφία	67

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea-OA) αποτελεί μια χρόνια υπνική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, ως αποτέλεσμα της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών (ΑΕ). Σήμερα αναγνωρίζεται ως ένα συστηματικό νόσημα το οποίο σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία και συμβάλλει στην ανάπτυξη ή και εξέλιξη πολλών άλλων διαταραχών, ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σκοπός της παρούσας εργασίας, η οποία αποτελεί μέρος μιας υπό εξέλιξη τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής, ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα μιας εξάμηνης παρέμβασης, βασισμένης στην απώλεια βάρους μέσω της υιοθέτησης ενός μεσογειακού τρόπου ζωής, στις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών της μελέτης.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 86 παχύσαρκοι ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} > 35 \text{ kg/m}^2$), οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και εμφάνιζαν μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας OA. Ύστερα από την τυχαιοποίηση, 43 ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα ελέγχου και 43 ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα εντατικής παρέμβασης. Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξη. Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού και καταγραφή κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου με σκοπό την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων και αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών. Η αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών έγινε με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και με ανακλήσεις 24ώρου, και ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ εκτιμήθηκε με τον δείκτη MedDietScore. Η ομάδα ελέγχου κατά την αρχική αξιολόγηση, παράλληλα με τη χρήση CPAP, έλαβε ένα ενδεικτικό υποθερμιακό διαιτολόγιο και κάποιες γενικές οδηγίες για υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (συνήθειες διατροφής – άσκησης, επάρκεια –

ποιότητα ύπνου) χωρίς άλλου είδους παρέμβαση μέχρι τον επανέλεγχο, 6 μήνες αργότερα. Στην ομάδα εντατικής παρέμβασης διενεργήθηκε πρόγραμμα συμβουλευτικής (7 60λεπτες ομαδικές συνεδρίες) το οποίο βασίστηκε στη μείωση του σωματικού βάρους και στην υιοθέτηση ενός μεσογειακού τρόπου ζωής, διάρκειας 6 μηνών.

Αποτελέσματα: Κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, φάνηκε ότι η ομάδα εντατικής παρέμβασης μείωσε την ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια ($p=0,008$) (σε αντίθεση με την αύξηση που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου), την πρόσληψη ολικών λιπιδίων ($p=0,04$), την κατανάλωση τυριών πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά ($p=0,04$), επεξεργασμένων δημητριακών ($p<0,001$), πατάτας ($p<0,001$), κόκκινου κρέατος ($p<0,001$), γλυκών ($p=0,001$) και αναψυκτικών ($p=0,05$), ενώ αύξησε την κατανάλωση διαιτητικών ινών εκφραζόμενη είτε σε γραμμάρια ($p<0,001$) είτε σε γραμμάρια/1000 kcal ($p<0,001$), γάλακτος και γιαουρτιού χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ($p=0,001$), φρούτων και χυμών ($p=0,01$), ψαριών ($p<0,001$) και οσπρίων ($p<0,001$). Αύξηση παρατηρήθηκε και στον δείκτη MedDietScore ($p<0,001$). Στο τέλος της παρέμβασης οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς τον δείκτη MedDietScore, την πρόσληψη της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας ($p<0,001$), των ολικών λιπιδίων ($p=0,04$), των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ($p=0,01$) και των διαιτητικών ινών εκφραζόμενων σε γραμμάρια/1000 kcal ($p<0,001$), την κατανάλωση πατάτας ($p=0,006$), φρούτων και χυμών ($p=0,03$), λαχανικών ($p=0,05$), κόκκινου κρέατος ($p=0,04$), ψαριών ($p=0,004$) και γλυκών ($p=0,003$).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη η εξάμηνη παρέμβαση σε ασθενείς με OSA, που στόχευε στην υιοθέτηση του μεσογειακού τρόπου ζωής, κατάφερε να βελτιώσει τις διατροφικές συνήθειες και την προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, καθώς και να μειώσει σημαντικά την ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια.

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

Abstract

Introduction-Aim: Obstructive sleep Apnea (OSA) is a chronic sleep disorder which is characterized by continuous total or partial breathing interruptions during sleep time, as a result of the obstruction of upper airways. Today, OSA is identified as a systematic disease which is strongly associated with obesity and contributes to the development or growth of many other disorders, especially of cardiovascular diseases. The purpose of this study, which is a part of a randomized controlled clinical trial in progress, was to investigate the effects of a six-month intervention based on weight loss through the adoption of the Mediterranean lifestyle pattern on the eating habits of the enrolled volunteers.

Methodology: Eighty-six obese patients (BMI > 35 kg/m²) who met the criteria to enter the study and had moderate or severe OSA, participated in this study. After the randomization, 43 patients were enrolled in the control group and 43 patients were enrolled in the intervention group. All participants were assessed at baseline and at the end of the intervention (6-months later). Medical history and sociodemographic characteristics, polysomnography aiming at the evaluation of the severity of the disease, measurement of anthropometric parameters and evaluation of the dietary habits, were conducted for the total sample. Dietary habits were assessed through a semi-quantitative food frequency questionnaire and 24-h dietary recalls. At baseline, the control group, along with the use of CPAP, was given general written advice for a low calorie diet and information for adopting a healthy lifestyle (dietary habits, adequacy and quality of sleep) with no other intervention until the 6-months evaluation. In the intervention group, seven counseling group sessions based on cognitive-behavioral strategies, were performed and were aiming at reducing body weight and increasing adherence to a Mediterranean lifestyle pattern.

Results: During the six month assessment, the intervention group reduced the daily energy intake ($p= 0,008$) (in contrast to an increase recorded in the control group), the intake of the total lipids ($p= 0,04$), the consumption of full

fat cheese ($p=0,04$), processed cereal ($p<0,001$), potatoes ($p<0,001$), red meat ($p<0,001$), sweets ($p=0,001$) and soft drinks ($p=0,05$), while increased the consumption of dietary fibers expressed either in grams ($p<0,001$) or in grams per 1000kcal ($p<0,001$), of milk and low-fat yogurts ($p=0,001$), fruits and juices ($p=0,01$), fish ($p<0,001$) and legumes ($p<0,001$). An increase was observed also at the MedDietScore ($p<0,001$). At the end of the intervention and compared to the control group the medLife group exhibited higher adherence to the MedDiet and higher intake of dietary fiber ($p<0,001$) expressed in grams per 1000 kcal, fruits and juices ($p=0,03$), vegetables ($p=0,05$) and fish ($p=0,004$) whereas they reported lower daily energy intake ($p<0,001$) and lower intake of total fat ($p=0,04$), polyunsaturated fatty acids ($p=0,01$), potatoes ($p=0,006$), red meat ($p=0,04$), and sweets ($p=0,003$).

Conclusion: In this study, a six month intervention in patients with OSA, based on the Mediterranean lifestyle pattern, proved to be effective in improving eating habits and adherence to the Mediterranean dietary pattern and contributed to significant reduction of daily energy intake.

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

Κεφάλαιο 1

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου

1.1 Περιγραφή νόσου

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea – OSA) ανήκει στις σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές της αναπνοής μαζί με τη κεντρική άπνοια ύπνου, και τις σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές υποαερισμού και υποξαιμίας. Τα σημεία, συμπτώματα και οι συνέπειες της νόσου είναι άμεσο αποτέλεσμα της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών (ΑΕ). Η απόφραξη αυτή είναι η αιτία για ποικίλες διαταραχές που σχετίζονται τόσο με την υποβάθμιση (τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική) του ύπνου όσο και με την υποξία, υπερκαπνία, έντονες μεταβολές στην ενδοθωρακική πίεση καθώς και αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος [2, 3]. Συγκεκριμένα, η νόσος χαρακτηρίζεται από επεισόδια μερικής ή και πλήρους απόφραξης του φάρυγγα που σχετίζονται με σημαντική μείωση ή και ολική απουσία της ροής του αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου [1, 4, 5].

1.2 Παθοφυσιολογία

Η παθογένεια της νόσου είναι ευρέως αποδεκτό πως είναι πολυπαραγοντικής φύσεως, περιλαμβάνει νευρομυικούς, χημικούς, ανατομικούς και μηχανικούς παράγοντες και ενδέχεται να ποικίλει μεταξύ των ατόμων. Συγκεκριμένα, ισχυρή καθίσταται η αλληλεπίδραση μεταξύ της ανατομίας του φάρυγγα και της δυσλειτουργίας των μυών που διαστέλλουν τους ανώτερους αεραγωγούς. Σημαντικός είναι και ο ρόλος της αστάθειας του συστήματος ελέγχου της αναπνοής (πχ αυξημένη τάση για κυκλική αναπνοή), ο όγκος των πνευμόνων, η τάση αφύπνισης του ατόμου (κατώφλι αφύπνισης) καθώς και η παρουσία οιδήματος των ανώτερων αεραγωγών [1, 4, 5].

1.2.1 Ανατομία

Το σύστημα των ΑΕ αποτελεί ένα περίπλοκο σύστημα που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη κίνηση του αέρα από τη μύτη στους πνεύμονες όσο και σε διάφορες άλλες λειτουργίες όπως η ομιλία και η κατάποση [6].

Οι διαφορές στη κρανιοπροσωπική μορφολογία σε πάσχοντες συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες έχει αποτελέσει σταθερό εύρημα μελετών από παλιά έως σήμερα το οποίο πυροδότησε τη πραγμάτωση νέων ερευνών με σκοπό τη διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ κρανιοπροσωπικής μορφολογίας και της σοβαρότητας της νόσου. Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζονται οι βασικότεροι ανατομικοί παράγοντες που σχετίζονται με την OSA [1, 4, 5, 7, 8].

Πίνακας 1.
Σύνοψη των επικρατέστερων ανατομικών παραγόντων που σχετίζονται με την OSA.

- Στενό εύρος ΑΕ → Αύξηση επιρρέπειας σε απόφραξη
- Δυσαναλογία των μαλακών ιστών (π.χ. γλώσσα, μαλθακή υπερώα, αμυγδαλές, επιγλωττίδα, μύες) σε σχέση με τις οστικές δομές (π.χ. γνάθοι, υοειδές οστό) → Αύξηση των προσκρούσεων
- Μειωμένο μήκος της κάτω γνάθου (Battagel, 1996: παρατηρηθείσα μείωση περίπου 2,4 mm σε ασθενείς με OSA)
- Διαταραγμένη θέση υοειδούς οστού
- Απόκλιση του διαφράγματος και ρινίτιδα → Ρινική απόφραξη που οδηγεί σε περιορισμό της ροής του αέρα, γεγονός που είναι πιο έντονο κατά τη διάρκεια του ύπνου

ΑΕ= Ανώτεροι αεραγωγοί, OSA= Obstructive Sleep Apnea (Αποφρακτική άπνοια ύπνου).

1.2.2 Διαστολικοί μύες και προσπελασιμότητα αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου

Προκειμένου να αποφευχθεί η σύγκλειση του φαρυγγικού αυλού κατά την έναρξη του ύπνου, οι μύες που διαστέλλουν τους ΑΕ πρέπει να είναι σε θέση να ανταποκρίνονται και να αυξάνουν τη δραστηριότητά τους με σκοπό τη διατήρηση της φυσιολογικής ροής του αέρα προς τους πνεύμονες. Ωστόσο, η ικανότητα αυτή των μυών παρουσιάζεται μειωμένη σε ασθενείς με OSA. Αξίζει να αναφερθεί, επιπλέον, πως η προσπελασιμότητα αυτή των μυών που διαστέλλουν τους ΑΕ παρουσιάζει μια σταδιακή μείωση καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου [9].

1.2.3 Αστάθεια στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής

Όλο και περισσότερες ενδείξεις υποδηλώνουν τη συσχέτιση μεταξύ της υπερευαισθησίας του συστήματος ελέγχου της αναπνοής (high loop gain) και της παθογένειας της νόσου. Η υπερευαισθησία αυτή εκφράζει το μέγεθος της

διορθωτικής αναπνευστικής απόκρισης ως επακόλουθο της παρατηρηθείσας αναπνευστικής διαταραχής και τονίζει την ικανότητα του συστήματος ελέγχου να αναπτύσσει διακυμάνσεις στην αναπνευστική απόδοση (όπως παρατηρείται στη περιοδική αναπνοή) [9, 10]. Η μελέτη των Salloum και συνεργατών [11] [οι οποίοι έλαβαν υπόψη και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) καθώς και την ηλικία των συμμετεχόντων, χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την ευαισθησία του συστήματος] κατέδειξε πως ασθενείς με OSA εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία του συστήματος αναπνοής, κατάσταση που διαιωνίζει την αστάθεια και συμβάλλει στη παθογένεια της νόσου.

1.2.4 Τάση αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων

Η διαδικασία της αφύπνισης, θεωρούνταν πως είναι σημαντικός –αν όχι απαραίτητος– μηχανισμός για την αποκατάσταση της διάνοιξης των ΑΕ σε ασθενείς με OSA. Ωστόσο, σύμφωνα με τη μελέτη των Younes και συνεργατών [12], οι αφυπνίσεις αυτές μπορεί να αποτελούν και καθοριστικό παράγοντα για τη διαιώνιση της νόσου. Επιπλέον, βασικό συμπέρασμα της μελέτης αποτέλεσε το γεγονός πως οι αφυπνίσεις δεν είναι απαραίτητες ούτε για τη διάνοιξη των ΑΕ ούτε για να επιτευχθεί επαρκής ροή αέρα. Η συγκεκριμένη μελέτη υποστήριξε σε μεγάλο βαθμό πως η αφύπνιση κατά το τέλος των αποφρακτικών επεισοδίων θεωρείται τυχαία, καθώς ακόμα και στους ίδιους ασθενείς αφυπνίσεις παρουσιάστηκαν μερικές φορές πριν από τη διάνοιξη των ΑΕ και μερικές φορές ύστερα από τη διάνοιξη των ΑΕ. Έτσι, προτείνεται πως αρκετοί ασθενείς, στους οποίους δε παρατηρείται αφύπνιση κατά τα αποφρακτικά επεισόδια, μπορούν να διατηρήσουν ανοιχτούς τους ΑΕ κατά τη διάρκεια του ύπνου εξαιτίας της δράσης των αντισταθμιστικών μηχανισμών. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η ταχεία ανακούφιση των αποφρακτικών συμβάντων, καθώς και των συνεπειών τους, οφείλεται στις αλλαγές που πραγματοποιούνται κατά τη διέγερση (π.χ. διάνοιξη ΑΕ και αύξηση της ροής του αέρα και καταπολέμηση υποξίας και υπερκαπνίας). Από την άλλη πλευρά, οι δευτερεύουσες αλλαγές που συμβαίνουν μετά τη διέγερση δύνανται να είναι επιβλαβείς, διαιωνίζοντας ακόμη περισσότερο την αστάθεια του συστήματος της αναπνοής. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των δυνάμεων καθώς και του σχετικού ρόλου τους στη παθογένεια της νόσου, ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η σοβαρότητα της νόσου και η κατάσταση του ύπνου [13].

Η αναγνώριση της ισχυρής συσχέτισης της OSA με τη παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα ώθησε την επιστημονική κοινότητα στην αναγνώρισή της ως συστηματική νόσο παρά ως αποκλειστική τοπική δυσλειτουργία των ΑΕ. Ενώ η πλειονότητα των ερευνητών προτείνει πως η φλεγμονή λόγω της υποξίας αποτελεί τη κυριότερη αιτία ανάπτυξης μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με OSA, στη πραγματικότητα η παχυσαρκία και το ΜΣ φαίνεται πως προηγούνται της ανάπτυξης της νόσου. Συγκεκριμένα, ενδιαφέρον εμφανίζουν τα ευρήματα των Vgontzas και συνεργατών [16-19] σύμφωνα με τα οποία το ΜΣ συμβάλλει τόσο στη στένωση και την ελάττωση της μυϊκής συστολής των ΑΕ όσο και στην αστάθεια της αναπνευστικής λειτουργίας. Πιο αναλυτικά, το ΜΣ συσχετίζεται με τη σαρκοπενία και τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών η οποία είναι πιθανό να οδηγήσει στην ανάπτυξη της νόσου μέσω της δυσλειτουργίας των διαστολέων μυών των ΑΕ. Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης σε παχύσαρκα άτομα συσχετίζονται με διαταραχή του συστήματος ελέγχου της αναπνοής. Σημαντική είναι και η αύξηση της συχνότητας της OSA κατά 30 φορές περισσότερο σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και φλεγμονή. Τέλος, αξιοσημείωτη είναι και η παρατήρηση πως η άπνοια ύπνου κορυφώνεται στη μέση ηλικία παρομοίως και με τον επιπολασμό του ΜΣ [16-19]. Περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται με σκοπό να επιβεβαιωθεί ο πιθανός ρόλος του ΜΣ ως αιτία της OSA.

1.3 Διάγνωση

Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (polysomnography - PSG) αποτελεί αδιαμφισβήτητη τη διαγνωστική μέθοδο αναφοράς για την OSA. Με τη μέθοδο αυτή, είναι εφικτή η εκτίμηση ορισμένων μεταβλητών του ύπνου, μια εκ των οποίων είναι ο Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index - AHI) ή ο Δείκτης Αναπνευστικής Διαταραχής (Respiratory Disturbance Index - RDI). Κατά τη διαγνωστική αυτή μελέτη απαιτείται η παρατήρηση των ασθενών κατά τη διάρκεια του βραδινού ύπνου σε κατάλληλα διαμορφωμένο εργαστηριακό χώρο και με κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Η χρήση της PSG για την αξιολόγηση της OSA απαιτεί την καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ), ηλεκτροοφθαλμογραφήματος, υπογνάθιου ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ), ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ή καρδιακής συχνότητας, της κίνησης

του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος, της στοματορινικής ροής του αέρα και του κορεσμού αιμοσφαιρίνης. Έτσι, η μέθοδος αυτή παρακολουθεί τα στάδια ύπνου, την αναπνευστική προσπάθεια, τον κορεσμό αιμοσφαιρίνης, τον καρδιακό ρυθμό, τη θέση του σώματος κατά τη διάρκεια του ύπνου, καθώς και τις κινήσεις των άκρων [20, 21]. Ωστόσο, λόγω του υψηλού κόστους και χρόνου που απαιτείται, έχουν προκύψει και εναλλακτικές μέθοδοι εκτίμησης των ασθενών με φορητές συσκευές που χρησιμοποιούνται κατ'οίκον. Νεότερες συσκευές CPAP (επικρατούσα θεραπεία) δίνουν τη δυνατότητα καταγραφής των μεταβλητών ύπνου, συμπεριλαμβανομένου και του δείκτη AHI [20].

Η διάγνωση απαιτεί είτε την ύπαρξη σημείων-συμπτωμάτων (όπως υπνηλία, κόπωση, αυπνία, ροχαλητό, νυχτερινή αναπνευστική διαταραχή που οδηγεί σε αφύπνιση και παρατηρηθείσα άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου από κάποιο άλλο άτομο) είτε σχετιζόμενων κλινικών ή ψυχιατρικών διαταραχών (όπως υπέρταση, στεφανιαία νόσο, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, σακχαρώδη διαβήτης, υπέρταση, γνωσιακή δυσλειτουργία ή διαταραχή διάθεσης) σε συνδυασμό με ≥ 5 κυρίως αποφρακτικής φύσεως αναπνευστικά επεισόδια (αποφρακτικές μικτές άπνοιες, υπόπνοιες ή αφυπνίσεις που χαρακτηρίζονται από αναπνευστική προσπάθεια) ανά ώρα ύπνου κατά τη διάρκεια της μελέτης ύπνου είτε μέσω της εργαστηριακής πολυσωματοκαταγραφικής μεθόδου είτε με την χρήση μη εργαστηριακής μεθόδου (out-of center sleep testing –OCST). Εναλλακτικά, τα κριτήρια ικανοποιούνται και με την ύπαρξη μιας συχνότητας ≥ 15 αποφρακτικών αναπνευστικών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου ακόμη και επί απουσίας των σχετιζόμενων συμπτωμάτων ή διαταραχών. Αξίζει να τονιστεί πως ο όρος αποφρακτικό αναπνευστικό επεισόδιο περιλαμβάνει όχι μόνο αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες αλλά και αφυπνίσεις χαρακτηριζόμενες από αναπνευστική προσπάθεια [2, 22].

Τα περιστατικά άπνοιών ύπνου ταξινομούνται ανάλογα με την ύπαρξη αναπνευστικής προσπάθειας από τον ασθενή. Έτσι, στην OSA, που αποτελεί το πιο συνηθέστερο πρότυπο των συνδρόμων άπνοιας ύπνου, παρατηρείται κοιλιακή και θωρακική προσπάθεια για συνεχή αναπνοή. Αντίθετα, κεντρική άπνοια ύπνου παρατηρείται όταν μειώνεται η ροή του αέρα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα χωρίς την ύπαρξη αναπνευστικής προσπάθειας. Τέλος, ο συνδυασμός της κεντρικής και της αποφρακτικής άπνοιας χαρακτηρίζεται ως

μικτή όταν η κεντρική άπνοια οδηγεί σε σύντομο χρονικό διάστημα σε αποφρακτική άπνοια.

Επιπλέον, ως υπόπνοια χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία η αναπνοή είναι αργή και ρηχή, μειώνοντας τη παροχή οξυγόνου στους πνεύμονες λόγω μερικής απόφραξης των αεραγωγών [23].

Τέλος, στο αποφρακτικό αναπνευστικό επεισόδιο περιλαμβάνονται και οι αφύπνισεις χαρακτηριζόμενες από αναπνευστική προσπάθεια. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει την ακολουθία αναπνοών διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων που χαρακτηρίζονται από αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας και οδηγούν σε αφύπνιση χωρίς να πληρούν τα κριτήρια ώστε να χαρακτηριστούν άπνοια ή υπόπνοια [24].

Στη κλινική πράξη, η σοβαρότητα της νόσου εκτιμάται με τον αριθμό επεισοδίων ανά ώρα ύπνου μέσω ενός εργαλείου αξιολόγησης όπως τον δείκτη απνοιών (Apnea Index - AI), τον δείκτη υποπνοιών (Hypopnea Index - HI), τον AHI ή τον RDI. Η ύπαρξη της νόσου επιβεβαιώνεται με τη παρουσία ≥ 5 αποφρακτικών αναπνευστικών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου ενώ η βαρύτητα χαρακτηρίζεται ως:

- α)** ήπια όταν οι δείκτες λαμβάνουν τιμές από 5 έως 14 επεισόδια ανά ώρα ύπνου
- β)** μέτρια όταν οι δείκτες λαμβάνουν τιμές από 15 έως 29 επεισόδια ανά ώρα ύπνου
- γ)** σοβαρή όταν λαμβάνουν τιμές ≥ 30 επεισόδια ανά ώρα ύπνου [21, 23].

1.4 Επιδημιολογία της νόσου

Στις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες, όταν ακόμη η OSA θεωρούνταν σπάνια νόσος, μελέτες ύπνου πραγματοποιούνταν μόνο σε δείγματα με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός σε ολόκληρο το πληθυσμό βασίστηκε στη παραδοχή ότι η νόσος δεν εμφανίζεται μεταξύ των υπολοίπων συμμετεχόντων, και κυμαινόταν από 0,7% έως 3,3% [25]. Δεδομένα από 11 επιδημιολογικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν από το 1993 έως το 2013 κατέδειξαν τα εξής: ο επιπολασμός της OSA (που ορίστηκε όταν $AHI \geq 5$) ήταν κατά μέσο όρο 22% στους άνδρες (με εύρος 9-37%) και 17% στις γυναίκες (με εύρος 4-50%). Όταν το σύνδρομο περιελάμβανε $AHI \geq 5$ αλλά και παρουσία υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας τότε ο επιπολασμός κυμαινόταν περίπου 6% στους άνδρες (με εύρος 3-18%) και περίπου 4% στις γυναίκες (με εύρος 1-

17%). Τα ποσοστά αυτά με το πέρασ του χρόνου αυξήθηκαν στο 37% των ανδρών και στο 50% των γυναικών [26]. Οι διαφορές αυτές με τη πάροδο του χρόνου ενδέχεται να υφίστανται λόγω του διαφορετικού εξοπλισμού, των διαφορετικών ορισμών στη βαθμολόγηση των απνοιών-υποπνοιών ή ακόμη και λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας ως προς τη διάγνωση της νόσου. Τέλος, ο επιπολασμός της OSA αυξάνεται όλο και περισσότερο με τη πάροδο των χρόνων λόγω της αύξησης του ποσοστού της παχυσαρκίας [26].

1.4 Παράγοντες κινδύνου

1.5.1 Ηλικία

Σύμφωνα με τη μελέτη Ύπνου Καρδιάς και Υγείας (Sleep Heart Health Study), αποδεικνύεται μια θετική συσχέτιση της ηλικίας και της εμφάνισης της OSA περίπου μέχρι την ηλικία των 65 ετών. Σε μια ανασκόπηση της OSA στους ηλικιωμένους διαπιστώθηκε πως ο επιπολασμός της νόσου στους άντρες είναι 28-62% και στις γυναίκες 19,5% - 60% [8]. Στους ηλικιωμένους, έχει κυριαρχήσει η πεποίθηση πως η νόσος αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα από αυτή που παρατηρείται σε μεσήλικες. Συγκεκριμένα, πιστεύεται πως η OSA στους ηλικιωμένους σχετίζεται με μη τυπικά συμπτώματα της νόσου, όπως είναι οι γνωσιακές διαταραχές (π.χ. άνοια) και μεταβολές στη διάθεση (π.χ. κατάθλιψη) ενώ ασθενέστερη συσχέτιση εμφανίζεται σχετικά με το ροχαλητό καθώς και τον ΔΜΣ. Σε μια προσπάθεια να διασαφηνιστεί η συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με την αύξηση της ηλικίας, έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις. Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από αυξημένη αντίσταση των ΑΕ, αυξημένη εναπόθεση λίπους στη φαρυγγική περιοχή, μείωση του μεγέθους του φάρυγγα και τέλος εξασθένιση των αντανακλαστικών των μυών του φάρυγγα [8, 27, 28].

1.5.2 Φύλο

Οι σχετιζόμενες με τον ύπνο διαταραχές θεωρείται πως αποτελούν καταστάσεις άμεσα σχετιζόμενες με το ανδρικό φύλο. Όσον αφορά στις γυναίκες η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται ύστερα από την εμμηνόπαυση. Στη μελέτη των Bixler και συνεργατών [29] όπου μελετήθηκε η συσχέτιση της νόσου με το φύλο, αποδεικνύεται πως οι ορμονικοί και μεταβολικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου με κυριότερους την παχυσαρκία και

την εμμηνόπαυση. Τα κυριότερα ορμονικά/μεταβολικά χαρακτηριστικά που επιβεβαιώνουν την άποψη πως η OSA είναι «νόσος των ανδρών» περιλαμβάνουν τις διαφορές στη κρανιοπροσωπική μορφολογία (με τις γυναίκες να εμφανίζουν μικρότερους και κοντύτερους ΑΕ συγκριτικά με τους άνδρες, όμως στους δεύτερους οι ΑΕ είναι πιο επιρρεπείς σε κατάρρευση) και την εναπόθεση λίπους (με τους άνδρες να χαρακτηρίζονται από την ανδροειδή κατανομή η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την κατάρρευση των ΑΕ και ως αποτέλεσμα και για την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου). Επιπροσθέτως, στις γυναίκες τα επίπεδα της προγεστερόνης φαίνεται πως δρουν προστατευτικά έναντι της OSA, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ύστερα από την εμμηνόπαυση [8, 27, 29, 30].

1.5.3 Εθνικότητα

Λίγες μελέτες έχουν συγκρίνει άμεσα τον επιπολασμό της OSA μεταξύ των διαφορετικών φυλετικών ομάδων. Τα διαθέσιμα δεδομένα φανερώνουν αυξημένη επικράτηση της νόσου στους Αφροαμερικανούς και Ισπανούς, ενώ ο επιπολασμός στους Ασιάτες εμφανίζεται συγκρίσιμος με τους λευκούς. Σε δείγματα Αφροαμερικανών, ο επιπολασμός της νόσου ήταν συγκρίσιμος με εκείνον των Καυκάσιων, όμως σε ηλικίες >65 και <25 ετών τα ποσοστά ήταν μεγαλύτερα στους πρώτους. Οι διαφορές στην κρανιοπροσωπική μορφολογία μεταξύ των φυλετικών ομάδων εξηγούν και υποστηρίζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο που διαθέτει μια φυλετική ομάδα έναντι μιας άλλης, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το μέγεθος της γλώσσας και της μαλθακής υπερώας στους Αφροαμερικανούς. Οι διαβαθμίσεις στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, όσον αφορά στην εθνικότητα, εξαρτώνται και από άλλους παράγοντες που αφορούν τη κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τον επιπολασμό χρόνιων νοσημάτων. Μια υψηλότερη επικράτηση της παχυσαρκίας, μια μειωμένη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη καθώς και ένα χαμηλότερο επίπεδο ευαισθητοποίησης για την υγεία αποτελούν και αυτά με τη σειρά τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση OSA [7, 8, 31].

1.5.4 Κληρονομικότητα

Το οικογενειακό ιστορικό έχει αναγνωριστεί ως ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της OSA. Σε μια σειρά περιπτώσεων, άτομα φυσιολογικού

σωματικού βάρους, των οποίων οι γονείς ανέφεραν ιστορικό OSA, παρουσίαζαν περισσότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ροχαλητό, άπνοιες και αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η κληρονομικότητα της νόσου εξηγείται εν μέρει και από ενδιάμεσους, γενετικά καθορισμένους παράγοντες κινδύνου με τη παχυσαρκία να κατέχει το κυρίαρχο ρόλο. Μελέτες σε διδύμους έδειξαν πως το 77% της μεταβλητότητας του ΔΜΣ είναι υπό γενετικό έλεγχο, γεγονός που αυξάνει τη πιθανότητα δευτερογενούς εμφάνισης της νόσου ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας (η οποία αποτελεί και αυτή με τη σειρά της παράγοντα κινδύνου) [8]. Επιπρόσθετα, άλλοι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν την εμφάνιση της OSA είναι τα κρανιοπροσωπικά μορφολογικά χαρακτηριστικά και οι μηχανισμοί ελέγχου του αερισμού. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν καταδείξει πως η ύπαρξη κεφαλομετρικών ανωμαλιών (π.χ. αυξημένος όγκων μαλακών ιστών) κυριαρχούν μεταξύ των ατόμων της ίδιας οικογένειας [7, 32, 33]. Τέλος, πέραν των μορφολογικών αυτών χαρακτηριστικών, διαθέσιμες μελέτες γονιδιώματος φανερώνουν την ύπαρξη πολυμορφισμών σε γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση και τη βαρύτητα της νόσου [34].

1.5.5 Παχυσαρκία

Η OSA καθίσταται ιδιαίτερα διαδεδομένη στον παχύσαρκο καθώς και στον υπέρβαρο πληθυσμό με μεγαλύτερο από 50% των ασθενών να εμφανίζουν υπερβάλλον σωματικό βάρος [7]. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει τη εμφάνιση της νόσου με το βάρος, το ΔΜΣ, τη περιφέρεια λαιμού και την αναλογία μάζας προς ισχία. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη Wisconsin Sleep Cohort έδειξαν πως μια αύξηση κατά 10% του σωματικού βάρους σχετίζεται με 6πλάσια αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης μέτριας έως σοβαρής OSA μετά από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο. Επιπλέον, μια άνοδος κατά 10% συσχετίστηκε με επιδείνωση της νόσου κατά 30%, ενώ μια απώλεια βάρους κατά 10% συνδέθηκε με μείωση της σοβαρότητας της νόσου κατά 30% περίπου [8, 35]. Στη διαχρονική μελέτη των Perreard και συνεργατών [36] συμμετείχαν 690 εθελοντές (μέσος όρος ηλικίας 46 ετών με το 56% να κατέχουν οι άντρες) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δύο αξιολογήσεις σε διάστημα 4 ετών. Μελετήθηκε η μεταβολή της σοβαρότητας της νόσου (μέσω του δείκτη AHI) στηριζόμενη στη μεταβολή του σωματικού βάρους των ασθενών αυτών οι οποίοι εμφάνιζαν σχετιζόμενες με τον ύπνο

αναπνευστικές διαταραχές. Στον **πίνακα 2** εμφανίζονται οι μεταβολές στον δείκτη AHI στηριζόμενες στη πρόσληψη ή μείωση του σωματικού βάρους.

Πίνακας 2. Εκτιμώμενο ποσοστό μεταβολής του δείκτη AHI για επιλεγμένα ποσοστά μείωσης και αύξησης του ΣΒ.	
Ποσοστό μεταβολής του βάρους	Εκτιμώμενο ποσοστό μεταβολής του δείκτη AHI
-20	-48(εύρους -58 με -35)
-10	-26(εύρους -34 με -18)
-5	-14(εύρους -18 με -9)
+5	+15(εύρους +10 με +21)
+10	+32(εύρους +20 με +45)
+20	+70(εύρους +42 με +104)

AHI= Apnea Hypopnea Index (Δείκτης απνοιών-υποπνοιών), ΣΒ= σωματικό βάρος. Μετάφραση από Peppard και συν [36].

Τα αποτελέσματα αυτά κατέδειξαν πως η αύξηση του σωματικού βάρους προκάλεσε μια εμφανή αύξηση της σοβαρότητας της νόσου. Άτομα τα οποία εμφάνιζαν ήπια νόσο (ή απουσία της νόσου), με μια αύξηση του σωματικού τους βάρους εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης μέτριας με σοβαρής -σχετιζόμενης με τον ύπνο- αναπνευστικής διαταραχής. Αντίθετα, μια μείωση του σωματικού βάρους συσχετίστηκε με βελτίωση της έκβασης της νόσου [36].

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου και οδηγεί τελικά στην νόσο μέσω μηχανισμών που περιγράφονται στον **πίνακα 3** [35].

Πίνακας 3. Σύνοψη των επικρατέστερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων η παχυσαρκία συμβάλλει στην εμφάνιση της νόσου.
- Αυξημένη εναπόθεση λίπους πλευρικά και στον φάρυγγα που οδηγεί σε στένωση των αεραγωγών και συμπίεση του θώρακα και του κοιλιακού τοιχώματος αυξάνοντας τη πιθανότητα κατάρρευσης των ΑΕ. - Μείωση του όγκου των πνευμόνων οδηγώντας σε μεγαλύτερη πτώση του κορεσμού οξυγόνου . - Αστάθεια του συστήματος ελέγχου της αναπνοής λόγω της αντίστασης στη λεπτίνη που οδηγεί τελικά σε μειωμένη απόκριση του αναπνευστικού συστήματος στην υπερκαπνία (άρα μεγαλύτερη συγκέντρωση CO₂) προάγοντας την ανάπτυξη του, προκαλούμενου από τη παχυσαρκία, συνδρόμου υποαερισμού.

ΑΕ= ανώτεροι αεραγωγοί.

Πρόσφατα, η μελέτη των Sands και συνεργατών [37] πρότεινε μια πιθανή εξήγηση στο ερώτημα γιατί κάποιοι παχύσαρκοι αναπτύσσουν OSA ενώ άλλοι όχι. Συγκεκριμένα, στη μελέτη συμμετείχαν 18 υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα τα οποία δεν εμφάνιζαν τη νόσο ($AHI < 15$ συμβάντα/ώρα ύπνου), 25 υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα τα οποία νοσούσαν ($AHI \geq 15$ συμβάντα/ώρα ύπνου) και 11 νορμοβαρή άτομα που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου και δεν εμφάνιζαν τη νόσο. Το κυριότερο εύρημα της τρέχουσας μελέτης είναι πως η αυξημένη μυϊκή απόκριση των ΑΕ αποτελεί ένα ξεχωριστό χαρακτηριστικό των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων που δεν εμφανίζουν OSA. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν 3 φορές μεγαλύτερη απόκριση των φαρυγγικών μυών κατά τη διάρκεια ύπνου συγκριτικά και με τους υπέρβαρους/παχύσαρκους νοσούντες αλλά και τους υγιείς νορμοβαρείς. Η ενισχυμένη αυτή απόκριση των διαστολέων μυών των ΑΕ που εμφανίζουν τα άτομα αυτά καθίσταται προστατευτική έναντι της ανάπτυξης της νόσου και ενδεχομένως να παρέχει ενδείξεις για μελλοντική θεραπεία [37].

1.5.6 Άλλοι παράγοντες

1.5.6.1 Κάπνισμα

Έναν σχετικά αμφιλεγόμενο παράγοντα κινδύνου αποτελεί το κάπνισμα. Αδιαμφισβήτητα, το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα των υφιστάμενων θεραπειών σε ασθενείς με OSA. Η σοβαρότητα της νόσου ενδέχεται να αυξηθεί μέσω της συγκεκριμένης συνήθειας εθισμού καθώς οδηγεί σε αλλαγές στην αρχιτεκτονική του ύπνου, της νευρομυϊκής λειτουργίας και των μηχανισμών διέγερσης και φλεγμονής των ΑΕ. Ωστόσο, το ερώτημα σχετικά με το εάν το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ΑΑΥ ή αποτελεί ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας παραμένει ακόμη ασαφές [38] [8].

1.5.6.2 Αλκοόλ

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρόνια κατανάλωση αλκοόλ ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου είναι αμφιλεγόμενα. Οι μελέτες που υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ τους στηρίζονται στις δυσμενείς επιδράσεις του αλκοόλ στη λειτουργία των ΑΕ και συγκεκριμένα στη μείωση της

δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός, στη μειωμένη απόκριση των ΑΕ στην υποξία και στην υπερκαπνία, καθώς επίσης και στην επιρρέπεια των ΑΕ προς κατάρρευση [8, 39]. Περαιτέρω έρευνες απαιτούνται ώστε να διεξαχθεί ένα σαφές συμπέρασμα σχετικά με τη παροντική ή μακροπρόθεσμη επιβαρυντική επίδραση του αλκοόλ στη λειτουργικότητα των ΑΕ.

1.5 Επιπτώσεις

Η αύξηση του επιπολασμού της OSA, οδηγεί σε σοβαρό οικονομικό αντίκτυπο τόσο εξαιτίας της άμεσης ιατρικής φροντίδας που απαιτείται, όσο και της μειωμένης εργασιακής απόδοσης που ενδεχομένως να εμφανίζεται στους ασθενείς. Δεδομένα από το Integrated Benefits Institute κατέδειξαν πως άτομα με διαταραχές ύπνου εμφανίζουν εμφανώς μειωμένη αποδοτικότητα στον χώρο εργασίας τους με κατά μέσο όρο 7.9 περισσότερες μέρες απουσίας [40].

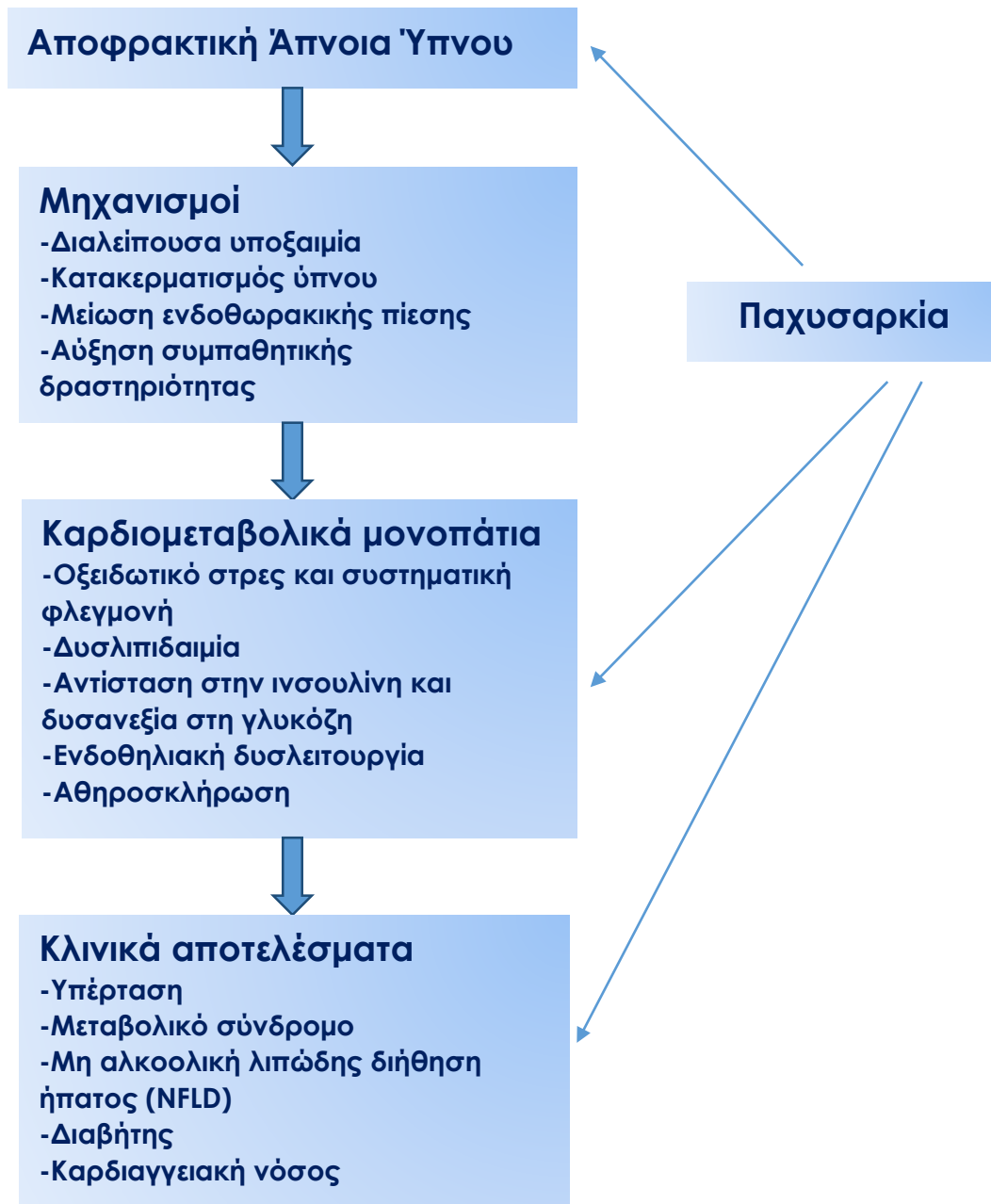
Ωστόσο, το μεγαλύτερο κόστος της OSA περιλαμβάνει τις επιπτώσεις της στην υγεία λόγω των δευτερογενών νοσημάτων που αναπτύσσονται. Οι επαναλαμβανόμενες αποφράξεις των ΑΕ κατά τη διάρκεια του ύπνου, έχουν ως αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του ύπνου και την ανάπτυξη της χρόνιας διαλείπουσας υποξαιμίας [41]. Λόγω των διαταραχών αυτών, η OSA αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και επακόλουθο θάνατο, καρδιομεταβολικές διαταραχές (θανατηφόρες και μη), υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, πρώιμα συμπτώματα αθηροσκλήρωσης ακόμη και ήπια γνωσιακή εξασθένηση [8, 40].

Διαταραχές στην αρχιτεκτονική του ύπνου και καρδιομεταβολικές διαταραχές

Οι αφυπνίσεις που απαιτούνται για το τερματισμό των αποφρακτικών αναπνευστικών επεισοδίων στην OSA οδηγούν σε αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική καθώς και στη ποιότητα του ύπνου και σε αισθητά μειωμένο ύπνο REM (ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων). Ο κατακερματισμός αυτός του ύπνου έχει αποδειχθεί πως προκαλεί μεταβολική δυσλειτουργία σε υγιή άτομα και αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Οι αυξημένες προσπάθειες για εισπνοή κατά τη διάρκεια ενός απνοιακού επεισοδίου δημιουργούν εξαιρετικά αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις οδηγώντας σε αυξημένη φλεβική επιστροφή η οποία τελικά μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση της αριστερής κοιλίας [42].

Στο **σχήμα 2** απεικονίζονται οι πολλαπλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η OSA θα μπορούσε να οδηγήσει στην επιδείνωση των καρδιομεταβολικών διαταραχών.

Η **διαλείπουσα υποξαιμία** επάγει το οξειδωτικό στρες μέσω των ελεύθερων ριζών και της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (αύξηση στη συγκέντρωση των F2-ισοπροστανίων, δεικτών της υπεροξειδωσης λιπιδίων). Επιπλέον, και η παχυσαρκία συνδέεται με το οξειδωτικό στρες [42]. Η **συστηματική φλεγμονή** παίζει, με τη σειρά της, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, αντίστασης στην ινσουλίνη και της NAFLD. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη IL-6 αποτελούν τους συνήθεις εξεταζόμενους φλεγμονώδεις δείκτες και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως λόγω των ποικίλων αντικρουόμενων μελετών σχετικά με τη συστηματική φλεγμονή και την OSA, έχει προκύψει πως ο κυρίαρχος οδηγός και του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής είναι η παχυσαρκία και όχι η νόσος αυτή καθέ αυτή [42]. Τέλος, η **ενδοθηλιακή δυσλειτουργία** αποτελεί πρώιμο δείκτη της αθηροσκλήρωσης και προμηνύει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό στρες και η συστηματική φλεγμονή που εμφανίζονται σε ασθενείς με OSA αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες της ενδοθηλιακής αυτής δυσλειτουργίας [42, 43].



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση των πιθανών οδών στις οποίες η OSA μπορεί να προκαλέσει καρδιομεταβολική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των υποκείμενων μηχανισμών και κλινικών αποτελεσμάτων. Μετ από Hoogos και συν [42].

1.7 Αντιμετώπιση

1.7.1 Θετική πίεση των αεραγωγών (PAP)

Η κατανόηση της πορείας της νόσου συντέλεσε στην ανάπτυξη ποικίλων διαφορετικών θεραπειών. Η PAP αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για ήπια, μέτρια και σοβαρή OSA και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1981 από τον Sullivan. Η PAP μπορεί να εφαρμοστεί ως συνεχής θετική πίεση (CPAP) στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια και της εκπνοής και της εισπνοής που αποτελεί και την επικρατέστερη μέθοδο, ως θετική πίεση δύο φάσεων (BIPAP) με την οποία παρέχεται υψηλότερη πίεση κατά την εισπνοή και χαμηλότερη κατά την εκπνοή (βοηθώντας τον εξαερισμό) και τέλος ως αυτοματοποιημένη θετική πίεση (AUTOPAP) η οποία είναι σε θέση να μειώσει ή να αυξήσει τη πίεση ανάλογα με τα αναπνευστικά συμβάντα, διατηρώντας ωστόσο την ίδια πίεση καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου (χρήσιμο σε ασθενείς που χρειάζονται υψηλότερη πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου REM ή στην ύππια θέση, αλλά δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλότερη πίεση για όλη τη διάρκεια της νύχτας)[44, 45]. Η CPAP που αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της νόσου φαίνεται πως μειώνει τη πίεση του αίματος, τον αγγειακό τόνο και γενικότερα οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής [28].

Ο εξοπλισμός PAP περιλαμβάνει μια γεννήτρια ροής η οποία μέσω ενός συστήματος σωληνώσεων συνδέεται με μία μάσκα. Η συγκεκριμένη θεραπεία έχει αποδειχθεί πως μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη θνησιμότητα συμβάλλοντας στη μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες [46, 47]. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σχετίζεται αρνητικά με τη μειωμένη προσκόλληση των ατόμων. Στις μελέτες APPLES και HomePAD, για παράδειγμα, η προσκόλληση των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 39 έως 50%. Η προσκόλληση στη θεραπεία με PAP επηρεάζεται τόσο από τους ασθενείς αυτούς καθ' αυτούς όσο και από την επιλεγμένη θεραπευτική μέθοδο. Μικρότερη προσκόλληση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έκαναν χρήση στοματορινικών масκών. Επειδή τα αποτελέσματα της θεραπείας με PAP καθορίζονται συχνά στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, μια δυσμενής αρχική επιλογή μάσκας μπορεί να έχει δυσμενείς μακροπρόθεσμες συνέπειες.

Ποικίλες έρευνες έχουν δείξει πως η προσκόλληση στη θεραπεία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον χρησιμοποιούμενο τύπο μάσκας [47, 48]. Όμως, αξίζει να αναφερθεί πως η θεραπεία με PAP δεν οδηγεί σε επίλυση της νόσου, αλλά περιορίζεται σε μία προσωρινή βελτίωση των συμπτωμάτων της για όσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιείται από τους ασθενείς. Η διακοπή της, έχει συσχετιστεί με αύξηση του σωματικού βάρους, και επανεμφάνιση των απνοϊκών επεισοδίων και των συνοδών επιπλοκών [49, 50].

1.7.2 Απώλεια βάρους

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της OSA και η ενθάρρυνση απώλειας βάρους από τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση έως και ολοκληρωτική εξάλειψη της νόσου. Έχει προταθεί πως η παχυσαρκία οδηγεί σε στένωση των ΑΕ, αλλοίωση της λειτουργίας τους και υποξαιμία [51]. Διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν πως προγράμματα τροποποίησης των διατροφικών συνηθειών που οδηγούν σε απώλεια βάρους ή βελτίωση του διατροφικού προτύπου δρουν ευεργετικά σε ασθενείς με OSA [52, 53]. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί πως η απώλεια βάρους έχει μελετηθεί και μέσω φαρμακολογικών και χειρουργικών τεχνικών. Σχετικά με τη φαρμακολογική προσέγγιση, δεδομένα υπάρχουν για τη σιβουτραμίνη, ορλιστάτη, φαιντερμίνη, φλουοξετίνη και βουπροπιόνη. Η επιλογή θα εξαρτηθεί από το προφίλ των παρενεργειών του κάθε φαρμάκου, καθώς και την ανοχή του ασθενούς στις εν λόγω παρενέργειες [35, 54]. Όσον αφορά στη σιβουτραμίνη, η οποία αποτελεί αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, δεδομένα καταδεικνύουν δυσμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα οδηγώντας τελικά στην αναστολή της κυκλοφορίας της [55]. Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο διατήρησης της μακροπρόθεσμης απώλειας βάρους και βελτίωσης τόσο του δείκτη AHI όσο και των συμπτωμάτων που συνοδεύουν τη νόσο. Επιπρόσθετα, μέσω της επεμβατικής αυτής μεθόδου είναι δυνατόν να βελτιωθούν –ίσως και να επιλυθούν τελείως- μεταβολικές δυσλειτουργίες που συνοδεύουν την OSA, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Παρά το γεγονός πως η βαριατρική χειρουργική εμφανίζεται αποτελεσματικότερη στη μείωση του ΔΜΣ και του δείκτη AHI σε σχέση με μη χειρουργικές παρεμβάσεις απώλειας βάρους, είναι απαραίτητο να τονιστούν οι σχετικοί κίνδυνοι και οι σοβαρές επιπλοκές [35,

56]. Στη μελέτη των Tice και συνεργατών [57] τονίστηκε πως βραχυπρόθεσμα (<30 ημερών) τα ποσοστά επιπλοκών υπολογίζονται στο 4-7% και τα μακροπρόθεσμα στο 14-17%. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές περιλάμβαναν στεατόρροια, απώλεια λιποδιαλυτών βιταμινών, έλλειψη σιδήρου και χολολιθίαση με δευτερογενή χολοκυστίτιδα [35, 56].

1.7.3 Άλλες Θεραπείες

Οι συσκευές στόματος αποτελούν μια εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με OSA στοχεύοντας στην ανύψωση της γλώσσας ή στη μετατόπιση της κάτω γνάθου προς τα εμπρός με σκοπό τη διατήρηση της προσπελασιμότητας των ΑΕ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ωστόσο, μελέτες που έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα αυτών των συσκευών με τη μέθοδο της θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) απέδειξαν πως οι πρώτες ήταν λιγότερο αποτελεσματικές στη μείωση του δείκτη AHI [27, 58]. Τέλος, σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρής μορφής OSA ή σε εκείνους που δε μπορούν να ανεχθούν άλλη ιατρική διαχείριση, συστήνεται η χειρουργική αντιμετώπιση με κυριότερες την τραχειοστομία, την αμυγδαλεκτομή και τις φαρυγγοϋπερωιοπλαστικές επεμβάσεις [59]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των επεμβάσεων αυτών είναι συχνά μη βέλτιστα, με μερικούς να χρειάζονται θεραπεία [27].

Κεφάλαιο 2

Οι συνήθειες του τρόπου ζωής ως παράγοντας κινδύνου και μέσο αντιμετώπισης της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

2.1 Συσχέτιση των συνηθειών του τρόπου ζωής με την παρουσία και τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Ένα σύνολο δεδομένων, έχει δείξει πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών και της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου, αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Vasquez και συνεργατών [60] (μελέτη APPLES) διάρκειας 6 μηνών, συλλέχθηκαν δεδομένα από 320 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν RDI (δείκτης αναπνευστικής διαταραχής) ≥ 10 συμβάντα/ώρα ύπνου. Για τη μεγιστοποίηση της ποιότητας και της ποσότητας των διατροφικών πληροφοριών, χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ). Διαπιστώθηκε πως τα άτομα με πολύ σοβαρή και εξαιρετικά σοβαρή OSA (RDI ≥ 50), κατανάλωναν μεγάλη ποσότητα συνολικών θερμίδων, συνολικού λίπους και συγκεκριμένα χοληστερόλης, κορεσμένων λιπαρών οξέων και τρανς-λιπαρών οξέων, πρωτεΐνης, αλλά όχι υδατανθράκων, σακχαρόζης ή διαιτητικών ινών, συγκριτικά με τους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και ύστερα από τη προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ΔΜΣ και της ημερήσιας υπνηλίας, και ήταν πιο εμφανείς στις γυναίκες. Έτσι, ασθενείς με RDI ≥ 50 κατανάλωναν κατά μέσο όρο 88.16 περισσότερα mg χοληστερόλης ημερησίως. Μεταξύ των γυναικών συμμετεχόντων μόνο, γυναίκες με RDI ≥ 50 εμφάνιζαν μεγαλύτερη κατανάλωση πρωτεΐνης κατά 21.96 g, λίπους κατά 27.75 g και κορεσμένων λιπαρών οξέων κατά 9.24 g ημερησίως [60]. Συμπερασματικά, από αυτήν τη μελέτη προέκυψε ότι τα άτομα με σοβαρή νόσο κατανάλωναν μια διατροφή η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί αθηρογόνος με υψηλή πρόσληψη ολικού λίπους, χοληστερόλης και κορεσμένων λιπαρών οξέων. Λόγω της υψηλής συσχέτισης της νόσου με τον ΔΜΣ, τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να εξηγηθούν από τη μεγάλη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας σε αυτά τα άτομα. Έχει προταθεί, επίσης, πως διαταραχές του ύπνου που οδηγούν σε κόπωση και ημερήσια υπνηλία, επηρεάζουν τη διατροφική πρόσληψη μέσω

διαταραχών του νευροενδοκρινικού ελέγχου. Συγκεκριμένα, η μικρή διάρκεια ύπνου έχει συσχετιστεί με αύξηση της γκρελίνης (ορεξιογόνος ορμόνη) και του νευροπεπτιδίου Υ και μείωση της ανορεξιογόνου ορμόνης λεπτίνης [61, 62]. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τη διαλεύκανση του συγκεκριμένου ζητήματος [60-62]. Ενδιαφέρον παρουσίασε και μια άλλη συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 211 άνδρες ηλικίας 30-65 ετών στους οποίους αξιολογήθηκε η διατροφική πρόσληψη μέσω 3ήμερου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων. Διαπιστώθηκε πως όλες οι ομάδες που εμφάνιζαν διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της OSA) εμφάνιζαν μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων, συγκριτικά με νορμοβαρείς υγιείς εθελοντές, εκφρασμένη είτε ως απόλυτη τιμή είτε ως ποσοστό επί της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Αυξημένη ποσοστιαία πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με συνδυασμό αϋπνίας και OSA σε σχέση με νορμοβαρή και υπέρβαρα άτομα χωρίς διαταραχές ύπνου [63].

Λόγω της σοβαρής πιθανότητας ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, στο πλαίσιο της OSA, η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων ενδέχεται να βοηθά στην αποτροπή τέτοιων καταστάσεων. Παρότι τα δεδομένα είναι ελάχιστα σχετικά με αυτήν την υπόθεση, η μελέτη των Ladesich και συνεργατών [64] μελέτησε τη συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της OSA και των επιπέδων δοκοσαεξαενοϊκού οξέος (Docosahexaenoic acid – DHA) στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων. Φανερώθηκε μια αρνητική συσχέτιση καθώς για κάθε αύξηση κατά μια τυπική απόκλιση των επιπέδων DHA, σημειώθηκε μείωση κατά περίπου 50% της πιθανότητας εμφάνισης OSA.

Τέλος, στην πρόσφατη συγχρονική μελέτη των Mardas και συνεργατών [65], η διαιτητική πρόσληψη εκτιμήθηκε μέσω ανακλήσεων 24ώρου σε 64 ασθενείς με OSA. Εξετάστηκε η συσχέτιση της εμφάνισης κατάθλιψης, της αξιολόγησης του κirkάδιου ρυθμού των ατόμων με OSA (εμφάνιση μέγιστης εγρήγορσης κατά τις πρωινές ώρες συσχετίστηκε με καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με την εμφάνιση μέγιστης εγρήγορσης κατά τις βραδινές ώρες) και της διαιτητικής πρόσληψης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της πρωινής μέγιστης εγρήγορσης με τη κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) και βιταμίνης B12. Κλινικές μελέτες έχουν ήδη αποδείξει πως η κατανάλωση ελαιόλαδου (σημαντική πηγή MUFA) εμφανίζει προστατευτική δράση έναντι των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, που πλήττουν τους ασθενείς

με αναπνευστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ύπνο (συμπεριλαμβανομένης της OSA) [65].

Ανεξάρτητα από την επίδραση των διατροφικών συνηθειών, στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν πως τα άτομα που είναι σωματικά δραστήρια εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης OSA σε σύγκριση με τα άτομα που είναι λιγότερο δραστήρια [66]. Σημαντικά ήταν τα δεδομένα από το Wisconsin Sleep Cohort στο οποίο συμμετείχαν 1521 τυχαία επιλεγμένοι ενήλικες ηλικίας 30-60 ετών και οι οποίοι καλούνταν να πραγματοποιήσουν ολονύκτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου κάθε 4 χρόνια. Σκοπός της μελέτης ήταν η συσχέτιση της ενασχόλησης με οργανωμένη σωματική δραστηριότητα με τη σοβαρότητα και τη συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με τον ύπνο διαταραχών της αναπνοής σε μια μεγάλη ομάδα πληθυσμού. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν πως η άσκηση συσχετίζεται με μειωμένη συχνότητα ανάπτυξης των διαταραχών αυτών και μείωση του δείκτη AHI ανεξαρτήτως του μεγέθους και της σύστασης σώματος των ασθενών [67]. Επιπρόσθετα, σε μια άλλη συγχρονική μελέτη με δείγμα 4.275 εθελοντών από τη Sleep Heart Health Study, φανερώθηκε πως η ενασχόληση με υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 3 ώρες την εβδομάδα συσχετίζεται με μείωση κατά 32% της πιθανότητας ανάπτυξης σχετιζόμενων με τον ύπνο διαταραχών της αναπνοής [68]. Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί πως, δεδομένου του σχεδιασμού των μελετών, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν οι συσχετίσεις αποτελούν ένδειξη για τον προστατευτικό ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στην εμφάνιση της OSA ή απλώς δηλώνουν την αδυναμία των ασθενών να υιοθετήσουν έναν δραστήριο τρόπο ζωής, υπόθεση που θα μπορούσε να διασαφηνιστεί μέσω κλινικών δοκιμών [68].

2.2 Παρεμβάσεις στις συνήθειες του τρόπου ζωής για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Η παχυσαρκία και η OSA αποτελούν βασικά προβλήματα της δημόσιας υγείας τα οποία σε αρκετές περιπτώσεις συνυπάρχουν και σχετίζονται με ανεπιθύμητες καρδιομεταβολικές διαταραχές. Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση OSA και η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί πως οδηγεί σε αξιοσημείωτη βελτίωση της σοβαρότητας της νόσου [35]. Ωστόσο, παρόλο που η παρούσα σύσταση περιλαμβάνεται στις κλινικές οδηγίες, υπάρχει

έλλειψη καλώς εκτελεσθέντων μελετών σχετικά με την επίδραση της μείωσης του βάρους και της παρέμβασης του τρόπου ζωής των ασθενών με OSA [51].

Στον πίνακα 4 εμφανίζονται συγκεντρωτικά κλινικές δοκιμές που εκτίμησαν τη σημασία της απώλειας βάρους και γενικότερα της μεταβολής του τρόπου ζωής στη βελτίωση της σοβαρότητας της νόσου. Στις μελέτες αυτές, η απώλεια βάρους επιτεύχθηκε μέσω της χορήγησης διαιτών χαμηλών ή πολύ χαμηλών θερμίδων με ή χωρίς παράλληλη θεραπεία με CPAP. Σε μερικές, μάλιστα, μελέτες χρησιμοποιήθηκαν συμπεριφορικές τεχνικές με σκοπό την τροποποίηση των συνηθειών ζωής μέσω ομαδικών ή ατομικών συνεδριών. Οι συστάσεις για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας αποτέλεσαν σημαντικές παραμέτρους ως χαρακτηριστικά κάποιων παρεμβάσεων. Συνοπτικά, σύμφωνα με τα ευρήματα των διαθέσιμων μελετών, η απώλεια βάρους έπεται από αλλαγές στον τρόπο ζωής φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της OSA. Η βελτίωση αυτή αποδεικνύεται μέσω της μείωσης διαφόρων δεικτών όπως ο AHI και ο RDI καθώς επίσης και της βελτίωσης διαφόρων συμπτωμάτων της νόσου, όπως το ροχαλητό, οι αφυπνίσεις και η ημερήσια υπνηλία. Οι σημαντικότερες παράμετροι βελτίωσης της νόσου αποτελούν: 1) Το ποσοστό μεταβολής του σωματικού βάρους (μείωση σωματικού βάρους ισοδύναμη με τουλάχιστον 5% του αρχικού, και κατά προτίμηση 10% του αρχικού, φαίνεται πως απαιτείται προκειμένου να καταγραφεί βελτίωση) και 2) η βαρύτητα της νόσου (όσο σοβαρότερης μορφής είναι η νόσος τόσο μεγαλύτερη φαίνεται πως είναι η βελτίωση μέσω της απώλειας βάρους). Πέρα από τη βελτίωση της βαρύτητας της OSA, κάποιες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της αλλαγής του τρόπου ζωής σε διάφορους καρδιομεταβολικούς δείκτες. Από τις μελέτες αυτές, φανερώθηκαν τα οφέλη της απώλειας βάρους και στους δείκτες αυτούς με χαρακτηριστική την μελέτη των Chirinos και συνεργατών [69] στην οποία διερευνήθηκε η υπεροχή της απώλειας βάρους έναντι της αποκλειστικής θεραπείας με CPAP. Συγκεκριμένα, 181 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες με την πρώτη να περιλαμβάνει θεραπεία αποκλειστικά με CPAP, τη δεύτερη απώλεια βάρους και τη τρίτη συνδυασμό απώλειας βάρους και θεραπείας με CPAP. Τα αποτελέσματα σε διάρκεια 24 εβδομάδων, κατέδειξαν μείωση των επιπέδων της CRP και των TG, καθώς και μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην ινσουλινοευαισθησία μόνο στις ομάδες που περιλάμβαναν και απώλεια βάρους με ή χωρίς θεραπεία με CPAP. Επιπλέον, η ομάδα που λάμβανε συνδυαστική

παρέμβαση παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των TG και της ινσουλινοευαισθησίας συγκριτικά με τη θεραπεία αποκλειστικά με CPAP, αλλά όχι από την ομάδα που περιλάμβανε μόνο απώλεια βάρους. Μείωση της αρτηριακής πίεσης καταγράφηκε σε όλες τις ομάδες.

Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής επιβεβαιώθηκε και από τη μεταανάλυση των Mitchell και συνεργατών [70] στην οποία συμπεριλήφθηκαν 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα, μια εντατικοποιημένη παρέμβαση στο τρόπο ζωής φάνηκε να οδηγεί σε κατά 16.1 επεισόδια ανά ώρα ύπνου μεγαλύτερη μείωση στον δείκτη AHI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε γενικές γραμμές, οι εντατικές παρεμβάσεις στο τρόπο ζωής είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της OSA, μέσω της σημαντικής απώλειας βάρους και της μείωσης στη σοβαρότητα της νόσου. Η απώλεια βάρους, μέσω εντατικοποιημένων προγραμμάτων τροποποίησης του τρόπου ζωής, θα μπορούσε να ενθαρρυνθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τα πρώιμα στάδια της νόσου, είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με άλλες στρατηγικές διαχείρισης των απνοϊκών επεισοδίων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η μείωση του σωματικού βάρους μέσω των αλλαγών στον τρόπο ζωής παίζει σημαντικό ρόλο ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με τη χρήση CPAP σε ασθενείς με σοβαρής μορφής OSA [70].

Επιπλέον, η φυσική δραστηριότητα έχει υποτεθεί πως εμφανίζει προστατευτική δράση έναντι της ανάπτυξης αναπνευστικών διαταραχών σχετιζόμενων με τον ύπνο. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που υποστηρίζουν την υπόθεση αυτή, όπως μέσω της διατήρησης του σωματικού βάρους, της βελτίωσης της ροής του αέρα στους ΑΕ μέσω της μείωσης της ρινικής αντίστασης, καθώς και της επίδρασης στο σπλαχνικό σωματικό λίπος και στα καρδιαγγειακά διαμερίσματα [71, 72]. Αξιοσημείωτες είναι δύο μεταanalύσεις οι οποίες φανέρωσαν τα σημαντικά οφέλη της άσκησης στην OSA. Συγκεκριμένα, στη μεταανάλυση των Iftikhar και συν. [73], στην οποία συμπεριλήφθηκαν 5 κλινικές δοκιμές, τονίστηκε η σημαντική επίδραση της άσκησης στη μείωση του δείκτη AHI (κατά 6,3 επεισόδια ανά ώρα ύπνου), μείωση ανεξάρτητη από τις αλλαγές στον ΔΜΣ. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε και στο αίσθημα ημερήσιας υπνηλίας, στην καρδιοαναπνευστική ικανότητα και στην επέλευση του ύπνου. Στο ίδιο μήκος κύματος, η πιο πρόσφατη μεταανάλυση των Aiello και συν. [74], στην οποία

συμπεριλήφθηκαν 8 κλινικές δοκιμές με 180 συμμετέχοντες, επιβεβαίωσε τα οφέλη της άσκησης στη μείωση του δείκτη AHI και της ημερήσιας υπνηλίας σε ασθενείς με OSA, ανεξάρτητα από το πρωτόκολλο άσκησης που χρησιμοποιήθηκε. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως και οι δύο μεταanalύσεις ανέφεραν πως η σωματική δραστηριότητα επιφέρει οφέλη στους ασθενείς με OSA ανεξάρτητα από τη μείωση του σωματικού βάρους.

Συμπερασματικά, ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσική δραστηριότητα, διατροφική διαχείριση και συμπεριφορική εκπαίδευση) θα μπορούσε να αποτελέσει πρόσθετη ή εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή OSA [72]. Σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα αποκλειστικά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, με στόχο τη διερεύνηση του καταλληλότερου είδους άσκησης [74].

Πίνακας 4. Μελέτες παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με OSA

ΜΕΛΕΤΗ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<u>Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές</u>		
Ng και συν. [75] 2015	104 συμμετέχοντες με ΔΜΣ > 25 kg/m ² και AHI > 15 επεισόδια ανά ώρα. Παροχή συμβουλών αλλαγής του τρόπου ζωής στη ομάδα παρέμβασης (LMP-group) με μείωση των θερμίδων κατά 10-20% της τυπικής διαιτητικής πρόσληψης, αποδεκτή κατανομή μακροθρεπτικών συστατικών και σύσταση για φυσική δραστηριότητα, έναντι παροχής απλών συμβουλών στην ομάδα ελέγχου.	Η μελέτη αυτή κατέδειξε 16.9% μείωση στο δείκτη AHI σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΑΑΥ στην ομάδα παρέμβασης το οποίο συνεπάγεται μείωση της ημερήσιας υπνηλίας και βελτίωση της έκβασης της νόσου. Η βελτίωση αυτή παρατηρήθηκε στους 4 και 12 μήνες παρέμβασης.
Moss και συν. [76] 2014	60 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (ομάδα ελέγχου και ομάδα παρέμβασης). Διερευνήθηκε η επίδραση μιας παρέμβασης στο τρόπο ζωής (συνεδρίες άσκησης, διατροφικές συμβουλές και προώθηση για αλλαγή συμπεριφοράς στο τρόπο ζωής) έναντι της ομάδας ελέγχου στην οποία δόθηκαν απλές συμβουλές. Διάρκεια 12 εβδομάδες.	Παρατηρήθηκε μείωση του βάρους [-1.8kg (-3.0,-0.5)], του ποσοστού λίπους [-1(-2,0)], της ικανότητας άσκησης καθώς και του δείκτη CRP [-1.3(-2.4,-0.2)] στην ομάδα παρέμβασης. Στα Follow-up οι μειώσεις αυτές αυξήθηκαν περαιτέρω.
Chirinos και συν. [69] 2014	Μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων μελέτησε την επίδραση της απώλειας βάρους, της χρήσης CPAP ή συνδυαστικά και της απώλειας βάρους και της χρήσης CPAP σε παχύσαρκους ασθενείς (ΔΜΣ ≥30), με ήπια-σοβαρή OSA (AHI, ≥15) και CRP > 1mg/L.	Τα αποτελέσματα έδειξαν πως σε διάρκεια 24 εβδομάδων, το σωματικό βάρος, η CRP καθώς και τα TG μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα που περιλάμβανε και απώλεια βάρους. Παράλληλα, η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε στις ομάδες που εφάρμοσαν και απώλεια βάρους και όχι στην ομάδα αποκλειστικής χρήσης CPAP.

Tuomileh

**to και
συν. 2009
[51], 2010
[77], 2013
[78]** Μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων (+ 2ετής & 5ετής επανέλεγχος) σε 72 ασθενείς με ΔΜΣ 28-40 kg/m² και AHI 5-15 επεισόδια/ώρα ύπνου που δεν λάμβαναν θεραπεία CPAP. Παρέμβαση απώλειας βάρους (VLCD, σύσταση για άσκηση και αλλαγές στον τρόπο ζωής) έναντι συμβουλευτικής για αλλαγή του τρόπου ζωής.

Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ, της ινσουλίνης, των TG και του δείκτη AHI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Και οι δύο επανέλεγχοι ανέδειξαν μεγαλύτερη μείωση του βάρους και του δείκτη AHI στην ομάδα παρέμβασης.

**Foster και
συν. [3]
2009,
Kuna και
συν. [79]
2013** Μελέτη διάρκειας 1 έτους και 4ετής επανέλεγχος. 264 συμμετέχοντες με διαβήτη τύπου 2, μέσος όρος ηλικίας 61,2 ετών, ΔΜΣ 36,7 kg/m² και AHI 23,2 επεισόδια/ώρα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης (πρόγραμμα απώλειας βάρους και σύσταση για 175 λεπτά μέτριας σωματικής δραστηριότητας/βδομάδα) και στην ομάδα ελέγχου (3 ομαδικές συνεδρίες για την αποτελεσματική διαχείριση του διαβήτη).

Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση του ΣΒ σε 1 χρόνο, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (10.8 kg έναντι 0.6 kg) όπως επίσης και μείωση του δείκτη AHI (9.7 λιγότερα επεισόδια ανά ώρα ύπνου). Απώλεια βάρους 10 κιλών και άνω συσχετίστηκε με τις μεγαλύτερες μειώσεις στον δείκτη AHI. Στον 4ετή επανέλεγχο ο AHI παρέμεινε βελτιωμένος παρά την κατά 50% επανάκτηση βάρους.

**Johansso
n και
συν. [80]
2009,
[81] 2011** Μελέτη διάρκειας 9 εβδομάδων με ετήσιο επανέλεγχο. 63 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA που λάμβαναν θεραπεία CPAP τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (συνήθης δίαιτα) και στην ομάδα παρέμβασης (υδρική VLCD και έπειτα διατήρηση της απώλειας μέσω ομαδικών συνεδριών για τροποποίηση συμπεριφοράς).

Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και του δείκτη AHI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ασθενείς με σοβαρότερης βαρύτητας νόσο εμφάνισαν μεγαλύτερα οφέλη, παρά την ίδια απώλεια βάρους. Οι βελτιώσεις της ομάδας παρέμβασης επιβεβαιώθηκαν και στον επανέλεγχο.

**Kemppai
nen και
συν. [82]
2008** Μελέτη διάρκειας 3 μηνών στην οποία συμμετείχαν 52 ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν ΔΜΣ 28-40 kg/m² και AHI 5-15 επεισόδια/ώρα ύπνου και δεν ακολουθούσαν θεραπεία με CPAP. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης (VLCD και αλλαγές στο τρόπο ζωής) και στην ομάδα ελέγχου (συμβουλευτική για αλλαγές στο τρόπο ζωής).

Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στον ΔΜΣ και στον δείκτη AHI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε καμία από τις δύο ομάδες δε παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Lam και συν. [83] 2006 Μελέτη διάρκειας 10 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 101 ασθενείς με AHI 5-40 επεισόδια/ώρα ύπνου. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: Συντηρητική θεραπεία (υγιεινή ύπνου και σύσταση για παρακολούθηση προγράμματος απώλειας βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς) ή CPAP και συντηρητική θεραπεία ή χρήση στοματικής συσκευής και συντηρητική θεραπεία.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν πως στην ομάδα που λάμβανε CPAP, παρατηρήθηκε σημαντικότερη μείωση στον δείκτη AHI και στην ΑΠ σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία. Επιπλέον, η αλλαγή στον δείκτη AHI συσχετίστηκε θετικά με την αλλαγή του σωματικού βάρους.

Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Helena και συν. [84] 2014 Εξάμηνη συμπεριφορική παρέμβαση σε 73 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ και AHI ≥ 15 , που στόχευε στην αλλαγή του τρόπου ζωής (διατροφή και άσκηση) και θεραπεία CPAP, έναντι απλών συμβουλών σχετικά με το βάρος και τη σχέση του με την ΑΑΥ και τη θεραπεία της.

Και οι δύο ομάδες ξεπέρασαν τα όρια των συστάσεων περί σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο, στην ομάδα των αλλαγών του τρόπου ζωής παρατηρήθηκε βελτίωση των διατροφικών συνηθειών με αύξηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και ψαριού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Papandreu και συν. [85, 86] 2012 Μελέτη διάρκειας 6 μηνών στην οποία συμμετείχαν 40 παχύσαρκοι ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) οι οποίοι εμφάνιζαν AHI ≥ 15 επεισόδια/ώρα ύπνου. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με συνετή δίαιτα και στην ομάδα με Μεσογειακού τύπου δίαιτα. Και στις δύο ομάδες έγινε σύσταση για περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα.

Η μελέτη κατέδειξε πως η παρέμβαση με Μεσογειακή δίαιτα οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, του ολικού λίπους σώματος, της περιμέτρου μέσης, καθώς και του δείκτη AHI σε σχέση με τη συνετή δίαιτα.

Kajaste και συν. [87] 2004 Μελέτη διάρκειας 2 ετών (επανελέγχος σε 36 μήνες) στην οποία συμμετείχαν 31 παχύσαρκοι ασθενείς ηλικίας 30-60 ετών με $\Delta\text{ΜΣ} > 35 \text{ kg/m}^2$. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που περιλάμβανε VLCD και γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία και στην ομάδα που εφαρμόστηκε συνδυασμός απώλειας βάρους και θεραπείας με CPAP.

Μείωση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε στο σύνολο του δείγματος, με την μεγαλύτερη ελάττωση να παρατηρείται στους 6 μήνες. Ωστόσο, χαμηλότερα επίπεδα βάρους παρατηρήθηκαν και στους 24 και στους 36 μήνες. Η χρήση CPAP δεν επέφερε μεγαλύτερο όφελος στην μείωση του ΣΒ.

Chakraborty και συν. [88] 2002 Μελέτη διάρκειας 3 μηνών στην οποία συμμετείχαν 71 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} 37 \pm 12 \text{ kg/m}^2$ και AHI ≥ 15 επεισόδια/ώρα ύπνου. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα τροποποίησης του τρόπου ζωής (υγιεινή ύπνου, διακοπή καπνίσματος, αποφυγή αλκοόλ, διαχείριση στρες, απώλεια βάρους και αύξηση σωματικής δραστηριότητας) και στην ομάδα θεραπείας με CPAP.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν πως η παρέμβαση τροποποίησης του τρόπου ζωής οδήγησε σε σημαντική μείωση του $\Delta\text{ΜΣ}$, ενώ η θεραπεία με CPAP οδήγησε σε αξιοσημείωτη βελτίωση του δείκτη AHI χωρίς μεταβολές στο βάρος. Σε καμία από τις δύο ομάδες δε παρατηρήθηκε βελτίωση στην αρχιτεκτονική του ύπνου.

**Monaster
io και
συν. [89]
2001**

Μελέτη διάρκειας 6 μηνών στην οποία συμμετείχαν 142 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ}$ 29 ± 4 kg/m^2 και $\text{AHI} = 10\text{-}30$ επεισόδια/ώρα ύπνου. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με τη μια ομάδα να περιλαμβάνει συντηρητική θεραπεία (υγιεινή ύπνου και απώλεια βάρους) και την άλλη ομάδα συνδυασμό συντηρητικής θεραπείας και CPAP.

Η συντηρητική θεραπεία οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους, ενώ η συνδυαστική παρέμβαση οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση του δείκτη AHI , μεγαλύτερη ανακούφιση από την ημερήσια υπνηλία και βελτιωμένη αντιλαμβανόμενη κατάσταση υγείας.

**Ballester
και συν.
[90] 1999**

Μελέτη διάρκειας 3 μηνών στην οποία συμμετείχαν 105 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ}$ 32 ± 6 kg/m^2 και $\text{AHI} > 15$ επεισόδια/ώρα ύπνου. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα συντηρητικής θεραπείας (υγιεινή ύπνου και απώλεια βάρους) και στην ομάδα συνδυασμού συντηρητικής θεραπείας και CPAP.

Η συντηρητική θεραπεία οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους, ενώ η συνδυαστική παρέμβαση οδήγησε σε μεγαλύτερη ανακούφιση από την ημερήσια υπνηλία και βελτιωμένη αντιλαμβανόμενη κατάσταση υγείας.

Κλινικές δοκιμές

**Nerfeldt
και συν.
[91] 2010**

Μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 33 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ kg/m^2 και $\text{AHI} \geq 10$ επεισόδια/ώρα ύπνου. Η παρέμβαση περιλάμβανε απώλεια βάρους (LCD) και κατόπιν διατήρηση της μείωσης μέσω ομαδικών συνεδριών με σκοπό την υποστήριξη των αλλαγών συμπεριφοράς.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μη στατιστικά σημαντική μείωση του δείκτη AHI . Σημαντική, ωστόσο, ήταν η μείωση του $\Delta\text{ΜΣ}$, της συχνότητας αφυπνίσεων και της ημερήσιας υπνηλίας. Τάση για βελτίωση παρατηρήθηκε σε δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στα ηπατικά ένζυμα των ασθενών.

**Fujii και
συν. [92]
2010**

Μελέτη διάρκειας 4 μηνών στην οποία συμμετείχαν 10 άντρες ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 35$ kg/m^2 και $\text{AHI} = 59 \pm 21$ επεισόδια/ώρα ύπνου, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω δίαιτας και αερόβιας σωματικής δραστηριότητας μέσω εξατομικευμένης συμβουλευτικής.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μία σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, μεγαλύτερη στους ασθενείς με μικρότερη διάρκεια χρήσης CPAP σε σχέση με εκείνους με τη μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης.

**Barnes
και συν.
[93] 2009**

Μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων (επανελέγχος σε 12 μήνες) στην οποία συμμετείχαν 12 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ kg/m^2 και $\text{AHI} = 10\text{-}50$ επεισόδια/ώρα ύπνου οι οποίοι δεν λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε απώλεια βάρους μέσω VLCD και ολοκληρωμένο πρόγραμμα άσκησης υπό

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική απώλεια βάρους με μεγάλο ποσοστό των ασθενών να είναι σε θέση να διατηρήσουν την απώλεια και ύστερα από τους 12 μήνες. Βελτίωση παρατηρήθηκε σε καρδιομεταβολικές παραμέτρους (μείωση σε ΑΠ , CRP , LDL-C , TGs),

καθοδήγηση.

Hernandez και συν. [94] 2009 Μελέτη διάρκειας 3 μηνών στην οποία συμμετείχαν 14 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ και $\text{AHI} = 5\text{-}30$ επεισόδια/ώρα ύπνου, οι οποίοι δεν λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω LCD (με υποκατάστατα γευμάτων) και κατόπιν διατήρηση της απώλειας για 3 μήνες.

Hakala και συν. [95] 2000 Μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 13 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ που δε λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση σωματικού βάρους μέσω VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων.

Lojander και συν. [96] 1998 Μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων (και ετήσιος επανέλεγχος) στην οποία συμμετείχαν 24 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} 30\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ που δε λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω VLCD (με υποκατάστατα γευμάτων) και κατόπιν διατήρηση της απώλειας μέσω ομαδικών συνεδριών.

Kansanen και συν. [96] 1998 Μελέτη διάρκειας 3 μηνών στην οποία συμμετείχαν 15 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (δεν υπήρχε αναφορά για τη χρήση CPAP). Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω VLCD (με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων).

Sampol και συν. [97] 1998 Μελέτη διάρκειας 1 έτους (και επανέλεγχος σε περίπου 95 μήνες) στην οποία συμμετείχαν 216 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} 28\text{-}48 \text{ kg/m}^2$ από τους οποίους οι 60 λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω LCD, σύσταση για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και ατομικές συνεδρίες με σκοπό την ενίσχυση της συμμόρφωσης.

καθώς επίσης και στο ροχαλητό κάποιων ασθενών.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του δείκτη AHI. Η βελτίωση του δείκτη AHI παρατηρήθηκε μεγαλύτερη στους ασθενείς με σοβαρή νόσο. Αξιοσημείωτη ήταν και η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και του κορεσμού οξυγόνου.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του $\Delta\text{ΜΣ}$ και της ημερήσιας υπνηλίας. Επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας η οποία ήταν ανάλογη με τα μέγεθος της απώλειας βάρους.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του ΣΒ, του $\Delta\text{ΜΣ}$ και του ροχαλητού. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση στον δείκτη $\text{ODI}_{4/10}$, ανεξάρτητη από το μέγεθος της απώλειας βάρους.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του $\Delta\text{ΜΣ}$ και σημαντική βελτίωση της ΑΠ και της άπνοιας ύπνου.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του $\Delta\text{ΜΣ}$ και του AHI. Βελτίωση παρατηρήθηκε και στην αρχιτεκτονική του ύπνου.

Hakala και συν. [98] 1995	Μελέτη διάρκειας 22 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 13 ασθενείς με ΔΜΣ 40-59 kg/m ² . Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω VLCD και κατόπιν συμπεριφορική παρέμβαση για αλλαγή του τρόπου ζωής.	Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ και της τάσης απόφραξης των αεραγωγών. Βελτίωση παρατηρήθηκε στον όγκο και τη μηχανική των πνευμόνων, αλλά όχι αρκετή ώστε να βελτιωθεί η οξυγόνωση των αρτηριών στην ύπτια θέση.
Kajaste και συν. [99] 1994	Μελέτη διάρκειας 1 έτους στην οποία συμμετείχαν 32 ασθενείς με ΔΜΣ 30-50 kg/m ² , οι οποίοι δε λάμβαναν θεραπεία με CPAP. Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους με παράλληλη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία και κατόπιν διατήρηση της απώλειας.	Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ και του ODI ₄ . Κατά τη 2ετή επαναξιολόγηση, ο ΔΜΣ παρέμεινε μειωμένος, ενώ ο ODI ₄ επέστρεψε στα επίπεδα που ήταν πριν τη παρέμβαση.
Schwartz και συν. [100] 1991	Μελέτη στην οποία συμμετείχαν 13 ασθενείς με ΔΜΣ 42±7 kg/m ² και RDI ≥ 10 επεισόδια/ώρα. Η παρέμβαση περιλάμβανε απώλεια βάρους έως επίτευξη 15% απώλειας βάρους έναντι ομάδας σταθερού βάρους.	Τα αποτελέσματα από τη παρέμβαση κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του RDI, καθώς επίσης και της πίεσης κατά την οποία αποφράσσεται ο φάρυγγας.
Suratt και συν. [101] 1987	Μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 8 παχύσαρκοι ασθενείς (χωρίς αναφορά για χρήση CPAP). Η παρέμβαση περιλάμβανε μείωση του σωματικού βάρους μέσω VLCD και συμπληρωματική χορήγηση πρωτεΐνης και άλλων θρεπτικών συστατικών.	Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ, του αριθμού των διαταραγμένων αναπνευστικών επεισοδίων, του αισθήματος υπνηλίας και του αποκορεσμού οξυγόνου. Βελτίωση παρατηρήθηκε στην οξυγόνωση κατά τη διάρκεια της ημέρας και του ύπνου.

Συντομογραφίες: OSA= Obstructive Sleep Apnea (Αποφρακτική άπνοια ύπνου), ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, AHI= Apnea Hypopnea Index (Δείκτης απνοιών-υποπνοιών), ODI_{4/10}= Oxygen Desaturation Index (Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου κατά 4/10%), RDI= Respiratory Disturbance Index (Δείκτης αναπνευστικής διαταραχής), TG= Τριγλυκερίδια, CRP = C αντιδρώσα πρωτεΐνη, CPAP= Continuous Positive Airway Pressure (Συσκευή που ασκεί συνεχόμενη θετική πίεση στους αεραγωγούς), (V)LCD= (Very) Low Calorie Diet (Δίαιτα (πολύ) χαμηλών θερμίδων), LDL-C= Low Density Lipoprotein-Cholesterol, ΑΠ= Αρτηριακή πίεση.

2.3 Η σημασία της Μεσογειακής Δίαιτας και του Μεσογειακού Τρόπου Ζωής – Medlife και ο πιθανός τους ρόλος στη διαχείριση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.

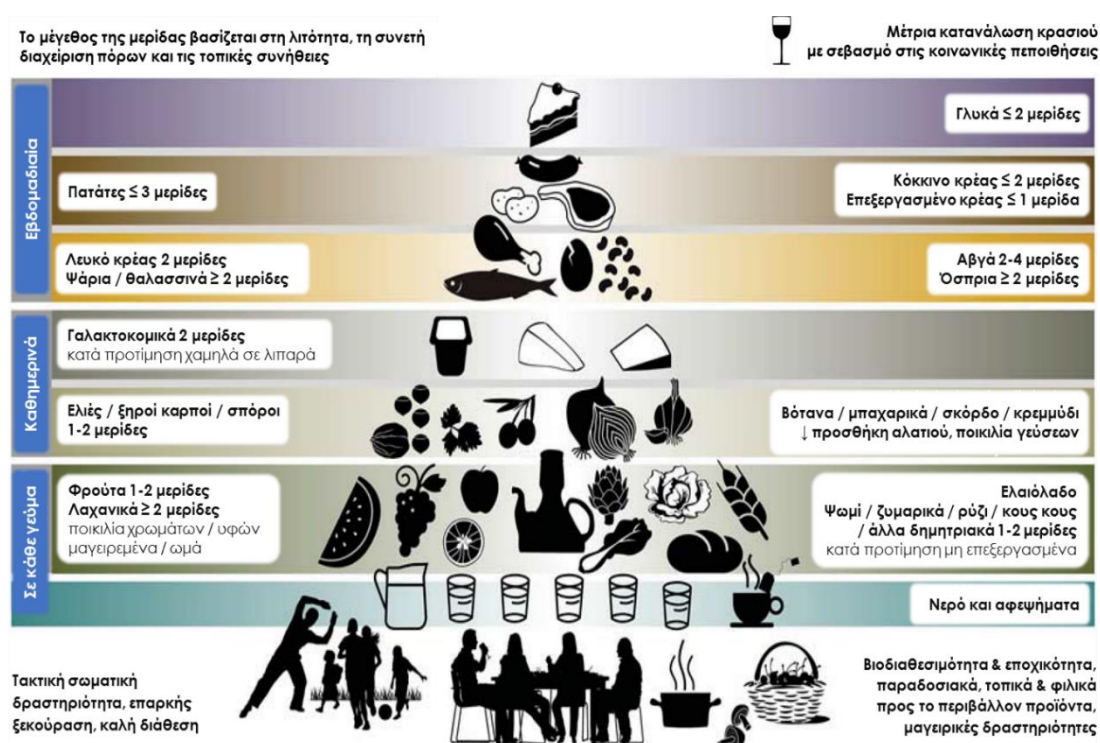
Αρκετοί μελετητές έχουν επιλέξει κατά καιρούς να εξετάσουν τη συσχέτιση της διατροφής με τον επιπολασμό και τελικά με την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων, εξετάζοντας το συνολικό διατροφικό πρότυπο αντί της πρόσληψης μεμονωμένων μακροθρεπτικών ή μικροθρεπτικών συστατικών. Η επιλογή αυτή δικαιολογείται λαμβάνοντας υπόψη τις συσχετίσεις και τις αλληλεπιδράσεις των καταναλισκόμενων τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών. Επιπρόσθετα, ένα διατροφικό σχήμα, στο σύνολό του, εμφανίζει μεγαλύτερο αντίκτυπο στο αποτέλεσμα (όσον αφορά την υγεία) σε σχέση με οποιοδήποτε μεμονωμένο συστατικό [102, 103]. Ποικίλες μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που συσσωρεύτηκαν τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, κατέδειξαν πως η μεσογειακή δίαιτα (ΜΔ) πληροί αρκετά κριτήρια για να θεωρηθεί ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής [104].

Ο όρος ΜΔ προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Αμερικάνο επιστήμονα Ancel Keys, ο οποίος μάλιστα συσχέτισε για πρώτη φορά τον τεράστιο αντίκτυπο της διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Από τη «Μελέτη των Επτά Χωρών», η οποία φανέρωσε τη σχέση μεταξύ του τρόπου ζωής, της διατροφής και της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, των διαφόρων πληθυσμών που συμμετείχαν, προέκυψε το συμπέρασμα πως οι πληθυσμοί που είχαν υιοθετήσει μια διατροφή μεσογειακού τύπου, παρουσίασαν πολύ χαμηλό ποσοστό χοληστερόλης στο αίμα και κατά συνέπεια μικρό ποσοστό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [105]. Η παραδοσιακή ΜΔ μπορεί να χαρακτηριστεί ως το διατροφικό σχήμα το οποίο υιοθετούσαν οι πληθυσμοί των ελαιοπαραγωγών περιοχών της Μεσογείου κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1950 και της αρχές της δεκαετίας του 1960. Τα διατροφικά πρότυπα που κυριαρχούν στη περιοχή της Μεσογείου έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά, τα περισσότερα από τα οποία προέρχονται από το σημαντικό ρόλο του ελαιόλαδου. Έτσι, παρόλο που διαφορετικές περιοχές της Μεσογείου ακολουθούν τη δική τους διατροφή, όλες θεωρούνται παραλλαγές μιας ενιαίας οντότητας, της ΜΔ. Έτσι, η συνολική πρόσληψη λίπους μπορεί να είναι υψηλή στην Ελλάδα (περίπου το 40% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) και χαμηλότερη στην Ιταλία (περίπου 30%

της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης), όμως ο λόγος των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων προς τα κορεσμένα είναι πολύ υψηλότερος από ότι σε άλλα μέρη του κόσμου [104]. Σε γενικές γραμμές, η ΜΔ αποτελεί ένα διατροφικό μοντέλο, χαρακτηριζόμενο από υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, σπόρων, ελιών, μια μέτρια κατανάλωση ψαριών, θαλασσινών και λευκού κρέατος, σχετικά χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά καθώς και κόκκινου κρέατος, μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων και κατανάλωση ελαιόλαδου ως κύρια πηγή λίπους [106, 107].

Τα ευρήματα του Keys σχετικά με τα οφέλη της ΜΔ στην υγεία έδωσαν το έναυσμα για περαιτέρω έρευνα σχετικά με τα θετικά αποτελέσματα του διατροφικού αυτού προτύπου. Η προσκόλληση στο διατροφικό αυτό πρότυπο έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας, γεγονός που οδήγησε αρκετούς ερευνητές στη δημοσίευση διαφόρων δεικτών που εκτιμούν τον βαθμό υιοθέτησης της ΜΔ [108-110]. Σύμφωνα με μεταγενέστερες έρευνες, η προσκόλληση στη ΜΔ συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, καρκίνου, σακχαρώδους διαβήτη, παχυσαρκίας, καθώς και γνωσιακών διαταραχών όπως η νόσος Alzheimer [111-113]. Σημαντική καθίσταται η μεταανάλυση των Sofi et al [110], στην οποία συμπεριλήφθηκαν 35 μελέτες, οι 18 από τις οποίες δημοσιεύτηκαν από το 2010 έως το 2013. Τα συμπεράσματα από την εργασία αυτή κατέδειξαν πως η προσκόλληση στη ΜΔ οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια κατά 8% και μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών και νεοπλασματικών νοσημάτων κατά 10% και 4% αντίστοιχα. Όλες οι παραπάνω θετικές επιδράσεις έχουν αποδοθεί στις ισχυρές αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές ικανότητες της ΜΔ [114, 115]. Η παραδοσιακή ΜΔ είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα και παρουσιάζει ευνοϊκή αναλογία ω-6 προς ω-3 σε σύγκριση με τις δίαιτες δυτικού και βόρειου τύπου. Επιπλέον είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά (βιταμίνης C, E, β-καροτένιου, γλουταθειόνης, σεληνίου κτλ), φαινολικές ενώσεις από το κρασί και το ελαιόλαδο, καθώς και λυκοπένιο, καροτενοειδή, φλαβονοειδή και πολυφαινόλες. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένα αντιφλεγμονώδες διατροφικό σχήμα, ικανό να προστατεύσει ή ακόμη και να θεραπεύσει ασθένειες που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή [114, 116, 117].

Λόγω των ισχυρών επιστημονικών δεδομένων σχετικά με το ρόλο της ΜΔ στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων και έχοντας ως στόχο την αύξηση της συμμόρφωσης του γενικού πληθυσμού, το 2011 προτάθηκε ένα μοντέλο Μεσογειακού τρόπου ζωής (πέραν της ΜΔ) το οποίο συμπεριέλαβε και άλλες συνιστώσες πέρα από τη δίαιτα, οι οποίες δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί ακόμη. Στο πλαίσιο αυτό, η νέα πυραμίδα η οποία αντικατέστησε την πυραμίδα της ΜΔ παρέχει βασικά στοιχεία σχετικά με την επιλογή των τροφίμων, τόσο με ποσοτική όσο και με ποιοτική σκοπιά, δίνοντας έμφαση και σε άλλες παραμέτρους οι οποίες συνεργούν στην υιοθέτηση ενός ισορροπημένου τρόπου ζωής (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Πυραμίδα Μεσογειακής διαίτας: ο τρόπος ζωής για το σήμερα. Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες. Bach-Faig et al. [118]

Πέραν από τις συστάσεις για τις κατάλληλες ποσότητες των μερίδων καθώς και της συχνότητας κατανάλωσής τους, μια από τις καινοτομίες της πυραμίδας αποτέλεσε η ενσωμάτωση των πολιτιστικών στοιχείων και στοιχείων του τρόπου ζωής. Συγκεκριμένα, οι έννοιες που παρουσιάζονται εκτός της πυραμίδας, αλλά αποτελούν τη βάση της, είναι οι εξής:

-Μέτρο και λιτότητα στις καταναλισκόμενες μερίδες φαγητού, λόγω της μεγάλης επίπτωσης της παχυσαρκίας στη δημόσια υγεία. Στο κάτω μέρος της πυραμίδας

περιλαμβάνονται τα μεγέθη των μερίδων που ενδείκνυται να είναι μεγαλύτερα και να καταναλώνονται συχνότερα λόγω της παροχής κορεσμού σε συνδυασμό με μέτρια ποσά ενέργειας, ενώ τα τρόφιμα στα ανώτατα επίπεδα της πυραμίδας συνίσταται να καταναλώνονται σε μικρότερες ποσότητες και λιγότερο συχνά, λόγω του υψηλού περιεχομένου τους σε λιπαρά και απλά σάκχαρα.

-Κοινωνικοποίηση και μαγειρικές δραστηριότητες. Σημαντική καθίσταται η κοινωνικότητα κατά τη διάρκεια των γευμάτων, μέσω της κοινωνικής συναναστροφής με την οικογένεια και φίλους γύρω από το τραπέζι. Επιπλέον, η ενασχόληση με μαγειρικές δραστηριότητες και άλλες τεχνικές σχετικά με το φαγητό, σχετίζονται με τη ταυτότητα του κάθε λαού και πολιτισμού και έχουν θέση τόσο στα καθημερινά γεύματα όσο και σε ειδικές πολιτισμικές και θρησκευτικές περιστάσεις.

-Φυσική δραστηριότητα. Σε αυτήν δε περιλαμβάνονται μόνο αθλήματα όπως το ποδόσφαιρο, ο χορός ή η ποδηλασία, αλλά και το περπάτημα, οι οικιακές εργασίες, η κηπουρική κτλ. Η ενασχόληση με δραστηριότητες που γίνονται σε εξωτερικό χώρο και παρουσία άλλων ατόμων συντελεί στην αύξηση της ευχαρίστησης των ατόμων καθώς και του αισθήματος της κοινωνικότητας.

-Επαρκής ανάπαυση. Η ανάπαυση κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και ο επαρκής ύπνος κατά τη διάρκεια της νύχτας αποτελεί επίσης αναπόσπαστο κομμάτι ενός υγιεινού και ισορροπημένου τρόπου ζωής. Επιστημονικά στοιχεία υποστηρίζουν πως μια σύντομη ανάπαυση ύστερα από το φαγητό αποτελεί μια υγιή και παραδοσιακή μεσογειακή συνήθεια που προωθεί έναν ισορροπημένο τρόπο ζωής.

-Εποχικότητα. Η προτίμηση για εποχικά, φρέσκα, ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα στις περισσότερες περιπτώσεις μεγιστοποιούν το περιεχόμενο των τροφίμων σε θρεπτικά συστατικά και συμβάλλουν στη προστασία του περιβάλλοντος και στη διατήρηση της βιοποικιλότητας [118].

Επομένως, η υιοθέτηση ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου θα μπορούσε να παρέμβει και να επηρεάσει τόσο την πάθοφυσιολογία όσο και την εξέλιξη και θεραπεία διαφόρων νοσημάτων. Αξίζει να σημειωθεί πως, μέχρι σήμερα, μόνο μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή έχει μελετήσει τη πιθανή επίδραση της ποιότητας της δίαιτας σε συνδυασμό με τη μείωση βάρους στη θεραπεία των

ασθενών με OSA. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε η επίδραση μιας μεσογειακού τύπου διαίτας έναντι μια συνετούς διαίτας ενώ παράλληλα δόθηκαν συμβουλές για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, σε ασθενείς με OSA στα πλαίσια της θεραπείας τους με CPAP. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (Med-diet group – Prudent-diet group) όπου κλήθηκαν να ακολουθήσουν μια υποθερμιδική διαίτα (1200-1500 kcal/ημέρα για τις γυναίκες και 1500-1800 kcal/ημέρα για τους άνδρες) είτε μεσογειακού τύπου είτε συνετούς διαίτας για διάστημα 6 μηνών. Η συνιστώμενη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, μη επεξεργασμένων δημητριακών και ψαριών ήταν 3 φορές μεγαλύτερη στη ομάδα μεσογειακού τύπου, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος ήταν κατά 1/3 μικρότερη σε σχέση με την ομάδα της συνετούς διαίτας. Σύσταση για καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών και κόκκινου κρασιού έγινε μόνο στην ομάδα της μεσογειακής διαίτας. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν μείωση στον δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, στην ομάδα που ακολουθούσε μεσογειακή διαίτα (18.4 ± 17.6 επεισόδια/ανά ώρα ύπνου). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε άλλες παραμέτρους του ύπνου ή σε δείκτες οξειδωτικού στρες, γεγονός που οδήγησε τους μελετητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα πως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με OSA [85, 86].

Κεφάλαιο 3

Σκοπός του ερευνητικού πρωτοκόλλου

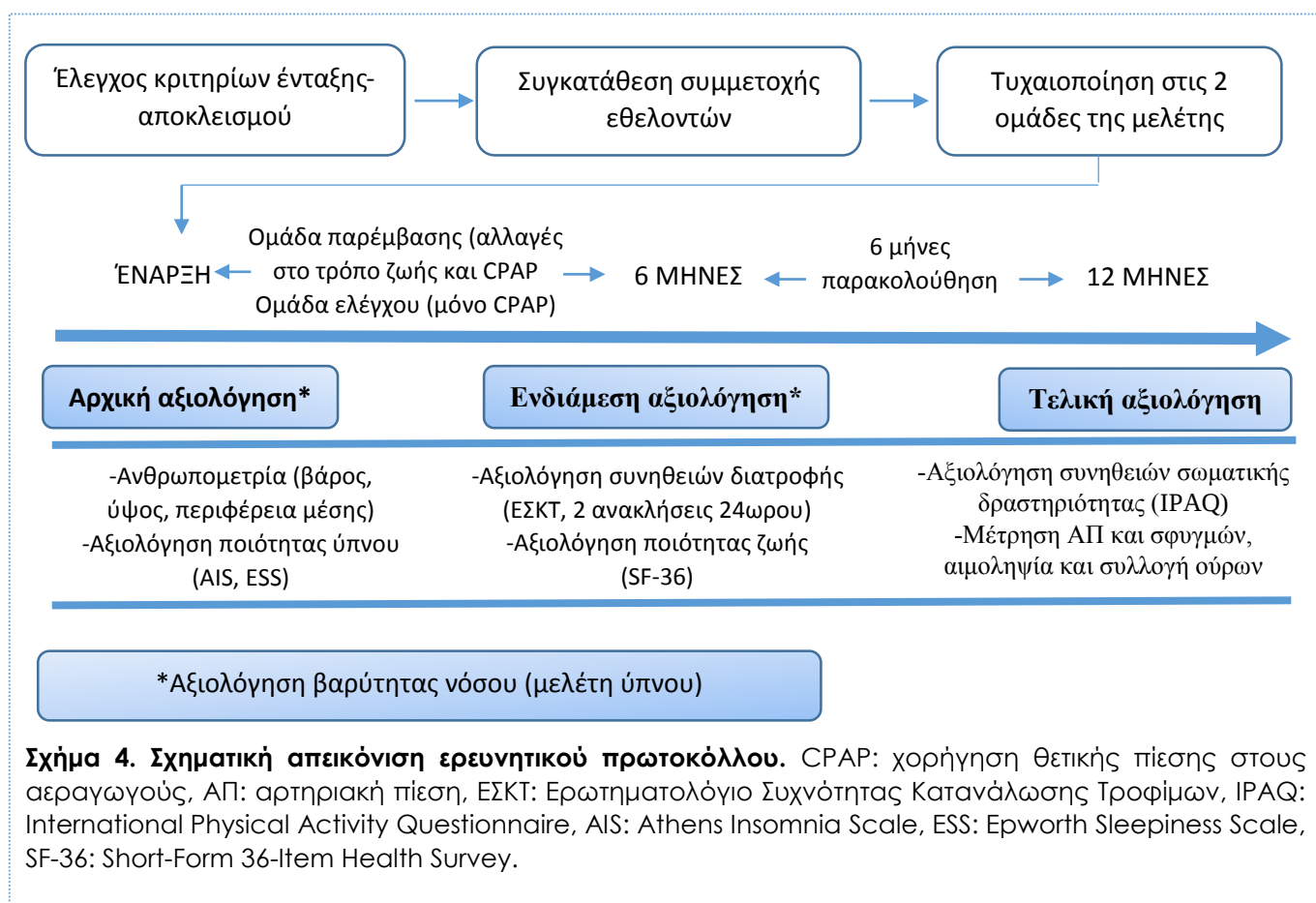
Η αύξηση της πανδημίας της παχυσαρκίας με τη πάροδο των χρόνων και η ισχυρή συσχέτισή της με την OSA, η οποία με τη σειρά της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιομεταβολικές διαταραχές, έχει δημιουργήσει την ανάγκη ανάπτυξης αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων με σκοπό την βελτίωση της έκβασης της νόσου καθώς και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η χορήγηση CPAP αποτελεί τη θεραπεία εκλογής ασθενών με OSA με αποδεδειγμένα οφέλη ως προς την αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής και των συμπτωμάτων της νόσου, ωστόσο η αποτελεσματικότητά της σχετίζεται αρνητικά με τη μειωμένη προσκόλληση των ασθενών. Ο τύπος της χρησιμοποιούμενης μάσκας, η μειωμένη επεξήγηση των ειδικών καθώς και η περιορισμένη κατανόηση των ασθενών σχετικά με την ορθή χρήση της θεραπευτικής αυτής μεθόδου, αποτελούν παράγοντες που ενισχύουν τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Επιπλέον, τα δεδομένα για την επίδρασή της στο καρδιομεταβολικό προφίλ των ασθενών είναι αντικρουόμενα, αναδεικνύοντας την ανάγκη διερεύνησης εναλλακτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της OSA. Ποικίλες μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της απώλειας βάρους στη βελτίωση της έκβασης της νόσου, ωστόσο μια μόνο μελέτη έχει εξετάσει τη ποιοτική συσχέτιση της δίαιτας, σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους στην OSA. Η μεσογειακή διαίτα, αποδεδειγμένα δρα προστατευτικά έναντι των καρδιομεταβολικών νοσημάτων και θα μπορούσε να αποτελέσει ένα διατροφικό μοτίβο, με ποικίλα οφέλη στους ασθενείς.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος μιας υπό εξέλιξη τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής, η οποία στοχεύει στην αξιολόγηση των πιθανών οφελών μιας παρέμβασης, βασισμένης στην απώλεια βάρους μέσω της υιοθέτησης ενός μεσογειακού τρόπου ζωής. Συνεπώς, εξετάζεται η πιθανή υπεροχή του συνδυασμού της συγκεκριμένης αυτής παρέμβασης στο τρόπο ζωής των ασθενών στους οποίους εφαρμόζεται η θεραπεία CPAP, συγκριτικά με τη μεμονωμένη χορήγηση θεραπείας CPAP. Συγκεκριμένα, η παρέμβαση στοχεύει στη διερεύνηση της επίδρασης του μεσογειακού τρόπου ζωής σε συνδυασμό με την επιλεγμένη θεραπεία (CPAP) στη βαρύτητα της νόσου, την επάρκεια και ποιότητα του ύπνου, τη μείωση του παρατηρηθέντος φαινομένου της ημερήσιας υπνηλίας και τη βελτίωση του σωματικού βάρους και άλλων ανθρωπομετρικών δεικτών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αξιολογηθεί η επίδραση της εξάμηνης παρέμβασης στις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών της μελέτης.

Κεφάλαιο 4

Μεθοδολογία του ερευνητικού πρωτοκόλλου

Η παρούσα εργασία εντάσσεται στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης, μονά –τυφλής, τυχαιοποιημένης, κλινικής δοκιμής διάρκειας 6 μηνών (οι εθελοντές παρακολουθούνται μέχρι τους 12 μήνες). Παρατίθενται τα στοιχεία της εξάμηνης παρέμβασης, σε ένα τυχαίο υπόδειγμα της μελέτης που βρίσκεται σε εξέλιξη. Η μελέτη έχει λάβει έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και θα διεξαχθεί σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Στο **σχήμα 4** εμφανίζεται συνοπτικά το ερευνητικό πρωτόκολλο.



4.1 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, εφόσον προηγήθηκε φυσική εξέταση, κλινική αξιολόγηση και λήψη ιατρικού ιστορικού,

υποβλήθηκαν, κατόπιν σύστασης της ιατρικής ομάδας του Κέντρου, σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (ΠΥΓ) με σκοπό τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ηλικίας (18-65 ετών), υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή OSA ($\text{AHI} \geq 15$ επεισόδια απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου). Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα εξής:

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

Για τον έλεγχο των κριτηρίων αποκλεισμού, λήφθηκε από όλους τους ασθενείς λεπτομερές ατομικό ιστορικό στα πλαίσια του οποίου 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, καθώς και η λήψη οποιαδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Στη συνέχεια, οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το ερευνητικό πρωτόκολλο και κλήθηκαν να συμφωνήσουν εγγράφως στην εθελοντική συμμετοχή (αν και εφόσον επιθυμούν να συμμετάσχουν) στην μελέτη.

4.2 Τυχαιοποίηση ασθενών

Η εισαγωγή των εθελοντών στην μελέτη έγινε τυχαία είτε στην ομάδα ελέγχου, είτε στην ομάδα παρέμβασης (απώλεια βάρους και υιοθέτηση Μεσογειακού τρόπου ζωής), χωρίς ωστόσο να γνωρίζουν τον πραγματικό σκοπό της μελέτης ή για την ύπαρξη της άλλης ομάδας. Η τυχαιοποίηση των ασθενών στις 2 ομάδες πραγματοποιήθηκε θεωρώντας την ανάθεσή τους σε μια από τις δύο ομάδες ως τυχαίο γεγονός, με πιθανότητα 50% (ο κάθε εθελοντής έχει τις ίδιες πιθανότητες να ενταχθεί είτε στην ομάδα ελέγχου είτε στην ομάδα παρέμβασης), με σκοπό 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 (μέση τιμή), το φύλο (αναλογία ανδρών – γυναικών), ο ΔΜΣ (μέση τιμή), ο ΑΗΙ (μέση τιμή) και η χρήση CPAP (αναλογία χρηστών – μη χρηστών), ενώ θα λαμβάνονται, επίσης, υπόψη ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας των εθελοντών.

4.3 Δομή παρέμβασης

Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, σε όλους τους ασθενείς έγινε κατά περίπτωση σύσταση για χρήση CPAP από την ιατρική ομάδα, βάσει της βαρύτητας και των συμπτωμάτων της νόσου. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, παράλληλα με τη 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 ομάδα παρέμβασης αποτελούνταν από 7 60λεπτες ομαδικές συνεδρίες (σε μικρές ομάδες των 3-5 ατόμων), οι οποίες πραγματοποιούνταν κάθε δυο εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και κάθε μήνα για τους επόμενους 4 μήνες μέχρι το τέλος της 6μηνης παρέμβασης. Βασικοί στόχοι της ομάδας εντατικής παρέμβασης ήταν η απώλεια 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους σε διάστημα 6 μηνών και η αύξηση του βαθμού προσκόλλησης στον Μεσογειακό τρόπο ζωής. Το περιεχόμενο και οι στόχοι των επιμέρους συνεδριών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

Συνοπτικά, στην 1η 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 (χρήση μικρότερων σκευών σερβιρίσματος και ατομικού πιάτου, αποφυγή τσιμπολογήματος κτλ.) 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).

Πίνακας 5. Στόχοι της ομάδας εντατικής παρέμβασης.

Συνεδρία 1^η: Περιορισμός των καταναλισκόμενων μερίδων τροφίμων, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, κοινωνικότητα κατά τη διάρκεια των γευμάτων και της άσκησης, επαρκής ξεκούραση (7-9 ώρες βραδινού ύπνου και ανάπαυση το μεσημέρι μετά το φαγητό) και εφαρμογή πρακτικών για βελτίωση της ποιότητας του ύπνου π.χ. τήρηση κατάλληλων συνθηκών ύπνου, αποφυγή διεγερτικών (αλκοόλ, καφέινη, κλπ.) και μεγάλων γευμάτων πριν την κατάκλιση, αποφυγή ύπτιας θέσης κατά τον ύπνο, κλπ.

Συνεδρία 2^η: Κατανάλωση 3-6 μερίδων φρούτων (1 μερίδα = 1 μήλο ή πορτοκάλι, 1 μικρή μπανάνα, 2 μανταρίνια ή βερίκοκα) και ≥ 2 μερίδων λαχανικών (1 μερίδα = 1 φλιτζάνι ωμά ή μαγειρεμένα λαχανικά) την ημέρα (έμφαση σε ποικιλία και εποχικότητα).

Συνεδρία 3^η: Κατανάλωση ≥ 3 μερίδων ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών (1 μερίδα = 1 φέτα ψωμί, 2 φρυγανιές, 2 μικρά παξιμάδια, $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι δημητριακά πρωινού κτλ) και 2-3 μερίδων ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων (1 μερίδα = 1 φλιτζάνι γάλα, 1 κεσεδάκι γιαούρτι 150-200 γραμμαρίων, 30 γραμμάρια τυρί ή 1 φλιτζάνι ξινόγαλο – κεφίρ) την ημέρα.

Συνεδρία 4^η: Κατανάλωση ≥ 2 μερίδων ψαριών – θαλασσινών (έμφαση σε μικρά και λιπαρά ψάρια π.χ. σαρδέλα, κολιός, σκουμπρί, μελανούρι, γόπα, γαύρος, πέστροφα, μαρίδα, αθερίνα, τσιπούρα, σαφρίδι, κλπ., 1 μερίδα = 120-150 γραμμάρια μαγειρεμένου ψαριού-θαλασσινών) και 2 μερίδων λευκού κρέατος (1 μερίδα = 120-150 γραμμάρια μαγειρεμένου λευκού κρέατος π.χ. κοτόπουλο, κουνέλι ή γαλοπούλα) την εβδομάδα.

Συνεδρία 5^η: Κατανάλωση ≥ 3 μερίδων οσπρίων (1 μερίδα = 1 φλιτζάνι μαγειρεμένα όσπρια π.χ. φακές, φασόλια ή ρεβίθια) την εβδομάδα, αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους (π.χ. βούτυρο, μαργαρίνη ή άλλα σπορέλαια) από ελαιόλαδο (προτίμηση σε τοπικό και έξτρα παρθένο ελαιόλαδο) και μείωση της συνολικής ημερήσιας καταναλισκόμενης ποσότητας ελαιόλαδου.

Συνεδρία 6^η: Κατανάλωση ≤ 1 μερίδας κόκκινου κρέατος (προτίμηση σε άπαχα μέρη π.χ. σπάλα, φιλέτο, 1 μερίδα = 120-150 γραμμάρια μαγειρεμένου κρέατος) και ≤ 1 μερίδα κρεατοσκευασμάτων (1 μερίδα = 30 γραμμάρια γαλοπούλα, ζαμπόν, σαλάμι, λουκάνικο, μπέικον, κλπ.) την εβδομάδα.

Συνεδρία 7^η: Περιορισμός της πρόσληψης ζάχαρης (μείωση της χρήσης επιτραπέζιας ζάχαρης και της κατανάλωσης γλυκών, φρουτοχυμών και αναψυκτικών με ζάχαρη) και αλατιού (μείωση της χρήσης επιτραπέζιου αλατιού και της κατανάλωσης αλμυρών σνακ ή τροφίμων πλούσιων σε αλάτι), και συνετή κατανάλωση αλκοόλ (1 μερίδα αλκοόλ την ημέρα για τις γυναίκες και 2 μερίδες αλκοόλ την ημέρα για τους άνδρες, εφόσον καταναλώνεται αλκοόλ).

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.

Η γενική κατεύθυνση της παρέμβασης περιλάμβανε 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, συμπεριλήφθηκαν και συστάσεις της αντικατάστασης του λίπους με ελαιόλαδο σε καθημερινή βάση (με μέτρο), της μείωσης της πρόσληψης ζάχαρης και αλατιού, της επιθυμητής, ως προς τις συστάσεις, κατανάλωσης αλκοόλ, την εξασφάλιση ποικιλίας στη διατροφή με προτίμηση σε ακατέργαστα, τοπικά, εποχικά και φιλικά προς το περιβάλλον τρόφιμα και τον βέλτιστο τρόπο μαγειρικής παρασκευής των τροφίμων. Η συμβουλευτική των ασθενών βασίστηκε στη στοχοθεσία και σε στρατηγικές, όπως η αξιολόγηση της ετοιμότητας και της αυτο-αποτελεσματικότητας, αλλά και η αυτο-παρακολούθηση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η συμμόρφωση των ασθενών στη παρέμβαση ελεγχόταν από τους ίδιους τους ασθενείς μέσω αυτοελέγχου. Πιο ειδικά, οι ασθενείς έλεγχαν κατά πόσο εκπλήρωναν τους επιθυμητούς στόχους, συμπληρώνοντας ειδικά έντυπα. Σε περίπτωση που κάποιος εθελοντής δεν έδινε το παρόν σε 3 συνεχόμενες συνεδρίες, θεωρήθηκε ότι εγκαταλείπει το πρόγραμμα (αφού προηγήθηκε επικοινωνία για διερεύνηση).

4.4 Αξιολόγηση

4.4.1 Αξιολόγηση βαρύτητας νόσου

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου πραγματοποιήθηκε μέσω παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, κατά τη διάρκεια βραδινού ύπνου, στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Η μελέτη ύπνου επαναλήφθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες 6 μήνες μετά την ένταξη τους στη μελέτη, ενώ η διαδικασία αυτή δεν επαναλήφθηκε στους 12 μήνες. Από την 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 NREM, ο συνολικός αριθμός απνοιών και υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου, η ελάχιστη διάρκεια, η μέγιστη διάρκεια και ο μέσος

όρος διάρκειας των απνοιών-υποπνοιών (δευτερόλεπτα), 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 AHI, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε ορίζεται ως ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Συγκεκριμένα, η βαρύτητά της OSA αξιολογήθηκε ως: 1) ήπια, όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές 5-14, 2) μέτρια, όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές 15-29 και 3) σοβαρή, όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές ≥ 30 επεισόδια ανά ώρα ύπνου. Ο AHI αξιολογήθηκε, επίσης, ξεχωριστά για την ύπτια, τη δεξιά πλάγια και την αριστερή πλάγια θέση του ύπνου.

4.4.2 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, υπολογίσθηκε για κάθε εθελοντή ο ΔΜΣ, ως το πηλίκο του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m (kg/m^2). Ως νορμοβαρείς χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 18,5$ και $<25 \text{ kg}/\text{m}^2$, ως υπέρβαροι αυτοί με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$ και $<30 \text{ kg}/\text{m}^2$ και ως παχύσαρκοι αυτοί με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. 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 12ης 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).

4.4.3 Αξιολόγηση διατροφικών 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 [119]. 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. Στη συνέχεια, οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν σχετικά με τη διατροφική κατανάλωση των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν ώστε να προσδιοριστεί ο βαθμός προσκόλλησης στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ, βάσει του δείκτη Mediterranean diet score (MedDietScore) [109]. Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπόψη 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, η εβδομαδιαία κατανάλωση καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογήθηκε 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, δόθηκαν 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. Επιπλέον, για την εκτίμηση

της πρόσληψης ενέργειας, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων, καθώς και των γευματικών προτύπων των εθελοντών πραγματοποιήθηκαν δύο μη διαδοχικές ανακλήσεις 24ώρου στις 3 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες). Οι ανακλήσεις λήφθηκαν από διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας με τη μορφή συνέντευξης, η πρώτη κατ'ιδίαν με τον ασθενή και στους αντίστοιχους χρόνους αξιολόγησης και η δεύτερη τηλεφωνικώς εντός μιας βδομάδας από τη πρώτη. Σκοπός των ανακλήσεων ήταν η συλλογή πληροφοριών σχετικά με την αναλυτική περιγραφή των ασθενών σχετικά με τη πρόσληψη τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια του προηγούμενου 24ωρου, με αναφορά στη χρονική στιγμή της κατανάλωσής τους, τον τρόπο παρασκευής τους, την ακριβή ποσότητα του τροφίμου ή ποτού που καταναλώθηκε, την εμπορική ονομασία του τροφίμου ή ποτού αν πρόκειται για τυποποιημένα προϊόντα, καθώς και τον τόπο κατανάλωσής τους, τυχόν παράλληλες δραστηριότητες και συνδαιτημόνες). Τα δεδομένα από τις ανακλήσεις αναλύθηκαν ως προς την πρόσληψη ενέργειας, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro, version 2.2 (Axxya Systems, USA). Από τις δύο ανακλήσεις 24ώρου υπολογίστηκε ο μέσος όρος της ενεργειακής πρόσληψης και της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών για κάθε εθελοντή.

4.5 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό IBM SPSS Statistics 22.0. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση και οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες. Οι διαφορές μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν μέσω του κριτηρίου chi-square (χ^2) test. Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν μέσω του συντελεστή συσχέτισης Pearson (r) εάν αυτές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή του συντελεστή συσχέτισης Spearman (ρ) για τις μη παραμετρικές μεταβλητές. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν μέσω του κριτηρίου Student's t-test, μέσω ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA) ή μέσω ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA) για τις μεταβλητές που παρουσίασαν κανονική κατανομή, και μέσω των κριτηρίων Mann-Whitney U test για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. 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). Για όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

Κεφάλαιο 5

Αποτελέσματα

Ογδόντα έξι ασθενείς με μέση ηλικία 47 ± 10 έτη, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (N=43) και στην ομάδα παρέμβασης (απώλεια βάρους και υιοθέτηση Μεσογειακού τρόπου ζωής) (N=43). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των 86 αυτών ατόμων κατά την αρχική αξιολόγηση παρατίθενται στον **πίνακα 6**.

Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων κατά την αρχική αξιολόγηση

	Ομάδα ελέγχου (N = 43)	Ομάδα παρέμβασης (N = 43)	P *
Φύλο – άνδρες ¹ , N (%)	32 (74,4)	34 (79,1)	0,6
Ηλικία ¹ (έτη)	49 ± 10	46 ± 10	0,3
Κάπνισμα – καπνιστές, N (%)	13 (30,2)	15 (34,9)	0,6
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά			
BMI, kg/m ²	$35,5 \pm 6,7$	$35,8 \pm 5,7$	0,7
Παχυσαρκία (BMI>30 kg/m ²), N (%)	32 (74,4)	36 (83,7)	0,3
Περίμετρος μέσης ² (cm)	116 ± 14	119 ± 13	0,4
Αυξημένες τιμές περιμέτρου μέσης, N (%)	37 (88,1)	40 (95,2)	0,2
Κλινικά χαρακτηριστικά ύπνου και θεραπεία εκλογής			
AHI (επεισόδια/ώρα)	58 ± 33	63 ± 33	0,5
Χρήση CPAP – χρήστες, N (%)	38 (88,4)	35 (81,4)	0,4
Βαθμός προσκόλλησης στο διατροφικό πρότυπο ΜΔ			
MedDietScore	34 ± 4	33 ± 4	0,5

¹Οι τιμές είναι μέσοι $\pm$ 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.

* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από το στατιστικό κριτήριο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές και από τα κριτήρια t-test και Man-Whitney για τις συνεχείς μεταβλητές, για μεταβλητές με κανονική ή μη κατανομή, αντιστοίχως.

BMI = Δείκτης μάζας σώματος, AHI = Αριθμός απνοιών-υποπνοιών / ώρα ύπνου.

Παρατηρούμε πως οι δύο ομάδες δε διαφέρουν ως προς τις βασικές παραμέτρους, χαρακτηριστικό που αποτελεί κριτήριο για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς η μοναδική διαφορά τους θα πρέπει να είναι ως προς το είδος της παρέμβασης. Επίσης, παρατηρείται πως η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (74,4% στην ομάδα ελέγχου και 79,1% στην ομάδα παρέμβασης) γεγονός που επιβεβαιώνει το ανδρικό φύλο ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Σημαντικό καθίσταται το γεγονός πως και στις δύο ομάδες οι ασθενείς εμφάνιζαν μέσες τιμές ΔΜΣ μεγαλύτερες του 35 kg/m² φανερώνοντας την ύπαρξη παχυσαρκίας στο 74,4% και στο 83,7% στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα παρέμβασης αντίστοιχα. Αυξημένες τιμές σημειώθηκαν και στην περίμετρο μέσης των συμμετεχόντων, τιμές που ξεπερνούσαν τα 110 cm, επισημαίνοντας πως >88 cm για τις γυναίκες και >102 cm για τους άνδρες θεωρούνται αυξημένες. Επιπρόσθετα, η πλειονότητα των ασθενών έπασχε από σοβαρής βαρύτητας OSA, γεγονός που αποδεικνύεται από τις υψηλές ενδείξεις του δείκτη AHI (>30 επεισόδια/ώρα ύπνου και στις δύο ομάδες) και με τη πλειονότητα των ασθενών να κάνουν χρήση CPAP (88,4% της ομάδας ελέγχου και 81,4% της ομάδας παρέμβασης). Τέλος, παρόμοιες τιμές μεταξύ των δύο ομάδων (34 ± 4 για την ομάδα ελέγχου και 33 ± 4 για την ομάδα παρέμβασης) καταγράφηκαν και για τον δείκτη MedDietScore ο οποίος αξιολογεί την προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα και λαμβάνει τιμές 0-55.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 22 άτομα αποχώρησαν από την ομάδα ελέγχου και 11 άτομα από την ομάδα παρέμβασης, αφήνοντας τελικά 21 και 32 άτομα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα παρέμβασης, αντίστοιχα, τα οποία ολοκλήρωσαν την μελέτη και επαναξιολογήθηκαν στους 6 μήνες.

Στον **πίνακα 7** παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς την κατανάλωση ομάδων τροφίμων και τον βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ. Στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου ήταν η μείωση της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών κατά περίπου μισή μερίδα την ημέρα ($p=0,05$). Η ομάδα παρέμβασης σημείωσε περισσότερες στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη κατανάλωση των διαφόρων ομάδων τροφίμων. Συγκεκριμένα, αύξησε την κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού χαμηλών σε λιπαρά ($p=0,001$), φρούτων και χυμών ($p=0,01$), ψαριών ($p<0,001$) και οσπρίων ($p<0,001$). Επιπλέον, μείωσε την κατανάλωση τυριών πλήρων σε λιπαρά ($p=0,04$), επεξεργασμένων δημητριακών ($p<0,001$), πατάτας ($p<0,001$), κόκκινου κρέατος ($p<0,001$), γλυκών ($p=0,001$) και αναψυκτικών ($p=0,05$). Στο τέλος της παρέμβασης οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την κατανάλωση πατάτας ($p=0,006$),

φρούτων και χυμών ($p=0,03$), λαχανικών ($p=0,05$), κόκκινου κρέατος ($p=0,04$), ψαριών ($p=0,004$) και γλυκών ($p=0,003$).

Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση του δείκτη MedDietScore στην ομάδα παρέμβασης οδηγώντας σε αντίστοιχη αύξηση του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ ($p<0,001$) ενώ αυτή η μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και μεταξύ των δύο ομάδων ($p<0,001$).

Στον **πίνακα 8** παρουσιάζονται οι διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών. Οι προσλήψεις των μακροθρεπτικών συστατικών εκφράστηκαν ως % της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας, ενώ η πρόσληψη διαιτητικών ινών εκφράστηκε σε γραμμάρια ενώ πραγματοποιήθηκε και αναγωγή στις 1000 kcal. Με την ολοκλήρωση της παρέμβασης η ομάδα ελέγχου αύξησε την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας ($p=0,03$) και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ($p=0,005$). Αύξηση παρατηρήθηκε και στην πρόσληψη διαιτητικών ινών εκφραζόμενη σε γραμμάρια ($p=0,04$). Η ομάδα παρέμβασης μείωσε την ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια ($p=0,008$) και την πρόσληψη ολικών λιπιδίων ($p=0,04$), ενώ αύξησε την κατανάλωση διαιτητικών ινών εκφραζόμενη είτε σε γραμμάρια ($p<0,001$) είτε σε γραμμάρια/1000 kcal ($p<0,001$). Στο τέλος της παρέμβασης οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την πρόσληψη της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας ($p<0,001$), των ολικών λιπιδίων ($p=0,04$), των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ($p=0,01$) και των διαιτητικών ινών εκφραζόμενων σε γραμμάρια/1000 kcal ($p<0,001$).

Στον **πίνακα 9** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σχετικά με την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων. Στατιστικά σημαντικές μεταβολές παρατηρούνται μόνο στην ομάδα παρέμβασης. Συγκεκριμένα, η ομάδα παρέμβασης αύξησε την πρόσληψη βιταμίνης Α ($p=0,004$), D ($p=0,02$) και C ($p=0,01$). Η αύξηση διατηρήθηκε και ύστερα από την αναγωγή στις 1000 kcal ($p=0,001$, $p=0,005$, $p<0,001$ αντίστοιχα). Βελτίωση παρατηρήθηκε και στην πρόσληψη της βιταμίνης K, όταν πραγματοποιήθηκε αναγωγή στις 1000 kcal ($p=0,02$). Στο τέλος της παρέμβασης οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την πρόσληψη της βιταμίνης Α ($p=0,02$), διαφορά που διατηρήθηκε και ύστερα από την αναγωγή στις 1000 kcal ($p=0,003$). Στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ ομάδας ελέγχου και ομάδας παρέμβασης σημειώθηκαν και για τις βιταμίνες D ($P=0,03$) και K ($p=0,04$) ύστερα από την αναγωγή στις 1000 kcal. Σχετικά με την πρόσληψη επιλεγμένων ιχνοστοιχείων, η ομάδα παρέμβασης μείωσε την πρόσληψη νατρίου ($p=0,02$), ενώ αύξησε την πρόσληψη καλίου ($p=0,03$), ασβεστίου ($p=0,04$), φωσφόρου ($p=0,04$) και μαγνησίου ($p=0,009$). Οι αυξήσεις αυτές διατηρήθηκαν και ύστερα από την αναγωγή στις 1000 kcal ($p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,0001$ αντίστοιχα). Με την ολοκλήρωση της παρέμβασης οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την

πρόσληψη νατρίου ($p = 0,003$), ενώ η διαφορά μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκε ύστερα από την αναγωγή στις 1000 kcal για το κάλιο ($p < 0,001$), το ασβέστιο ($p = 0,003$), τον φώσφορο ($p < 0,001$) και το μαγνήσιο ($p = 0,002$).

Πίνακας 7: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των δύο ομάδων) ως προς την κατανάλωση ομάδων τροφίμων και τον βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα.

Ομάδα ελέγχου				Ομάδα παρέμβασης			
	Αρχική αξιολόγηση N = 43	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας N = 21	p*	Αρχική αξιολόγηση N = 43	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας N = 32	p*	p**
Τρόφιμα/ομάδες τροφίμων	μερίδες/ημέρα			μερίδες/ημέρα			
Γάλα-Γιαούρτι (πλήρη)	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,8	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,4	0,2	0,3
Γάλα-Γιαούρτι (χαμηλών λιπαρών)	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,4	0,8	0,4 ± 0,5	0,8 ± 0,6	0,001	0,2
Τυριά (πλήρη)	1,8 ± 1,0	1,6 ± 0,9	0,1	1,6 ± 0,9	1,2 ± 0,7	0,04	0,6
Τυριά (χαμηλών λιπαρών)	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,3	0,18 ± 0,35	0,24 ± 0,45	0,5	0,6
Επεξεργασμένα δημητριακά	2,1 ± 1,1	1,6 ± 1,1	0,05	1,6 ± 0,9	0,8 ± 0,6	<0,001	0,4
Ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,9	1,7 ± 1,0	2,0 ± 0,8	0,08	0,2
Πατάτες	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,7	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,2	<0,001	0,006
Φρούτα και χυμοί	2,9 ± 2,2	2,6 ± 2,0	0,5	2,1 ± 1,7	2,9 ± 0,8	0,01	0,03
Λαχανικά	2,4 ± 1,0	2,0 ± 0,7	0,2	2,4 ± 1,0	2,7 ± 0,8	0,1	0,05
Κόκκινο κρέας	2,3 ± 1,2	1,8 ± 1,2	0,09	1,9 ± 0,8	0,9 ± 0,5	<0,001	0,04
Πουλερικά	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,6	0,06	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,5	0,5	0,1
Ψάρια	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,5	0,6 ± 0,4	1,1 ± 0,6	<0,001	0,004
Αυγά	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,5	0,8	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,2	0,5
Όσπρια	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,1	0,5 ± 0,4	0,8 ± 0,5	<0,001	0,2

Ξηροί καρποί	0,3 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,1	0,19 ± 0,28	0,16 ± 0,22	0,6	0,5
Γλυκά	0,7 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,3	1,0 ± 0,8	0,5 ± 0,5	0,001	0,003
Αναψυκτικά	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,6	0,7	0,2 ± 0,4	0,04 ± 0,1	0,05	0,6
Αναψυκτικά τύπου light	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,7	0,3	0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,3	0,2	0,7
Αλκοολούχα ποτά	0,7 ± 1,2	0,4 ± 0,6	0,7	0,7 ± 0,9	0,6 ± 0,9	0,8	0,1
MedDietScore (0-55)	33,5 ± 4,2	33,0 ± 4,7	0,5	33,3 ± 3,9	39,1 ± 3,8	<0,001	<0,001

* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές εντός των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από το στατιστικό κριτήριο t-test κατά ζεύγη (paired t-test).

** Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA).

Πίνακας 8: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των δύο ομάδων) ως προς την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών.

Ομάδα ελέγχου				Ομάδα παρέμβασης			
Αρχική αξιολόγηση N = 43	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας N = 21	p*		Αρχική αξιολόγηση N = 43	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας N = 32	p*	P**
Ενέργεια-Μακροθρεπτικά συστατικά							
Ενέργεια (kcal)	1857 ± 410	2316 ± 709	0,03	2139 ± 552	1888 ± 424	0,008	<0,001
Υδατάνθρακες (% E)	43,4 ± 10,0	43,6 ± 9,5	0,9	42,6 ± 7,1	45,9 ± 7,7	0,1	0,4
Πρωτεΐνες (% E)	17,4 ± 3,9	16,2 ± 3,2	0,3	15,9 ± 3,5	16,9 ± 3,7	0,3	0,1
Ολικά λιπίδια (% E)	37,7 ± 7,2	39,9 ± 6,7	0,3	39,3 ± 5,9	35,6 ± 6,9	0,04	0,04

SFA (% E)	12,3 ± 4,3	12,9 ± 3,9	0,6	12,5 ± 2,7	11,0 ± 3,3	0,08	0,1
MUFA (% E)	16,4 ± 4,7	17,0 ± 3,8	0,7	17,6 ± 3,9	15,8 ± 3,5	0,07	0,2
PUFA (% E)	5,2 ± 1,2	6,8 ± 2,0	0,005	5,8 ± 1,5	5,6 ± 1,8	0,5	0,01
Διαιτητικές ίνες (g)	16,4 ± 5,5	20,4 ± 8,7	0,04	20,6 ± 7,3	29,7 ± 7,6	<0,001	0,1
Διαιτητικές ίνες (g/1000 Kcal)	9,3 ± 3,9	9,5 ± 4,9	0,9	9,9 ± 3,1	16,0 ± 3,6	<0,001	<0,001
Αλκοόλ (% E)	1,6 ± 2,6	1,2 ± 2,7	0,7	2,5 ± 4,2	1,5 ± 3,1	0,1	0,5

SFA = Κορεσμένα λιπαρά οξέα, MUFA = Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, PUFA = Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές εντός των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από το στατιστικό κριτήριο t-test κατά ζεύγη (paired t-test).

** Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA).

Πίνακας 9: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των δύο ομάδων) ως προς την ημερήσια πρόσληψη επιλεγμένων μικροθρεπτικών συστατικών.

Ομάδα ελέγχου				Ομάδα παρέμβασης			
	Αρχική αξιολόγηση N = 43	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας N = 21	p*	Αρχική αξιολόγηση N = 43	Αξιολόγηση - 6 ^{ος} μήνας N = 32	p*	p**
Βιταμίνες							
Βιταμίνη Α (RE)	720 ± 323	671 ± 259	0,6	730 ± 368	1195 ± 696	0,004	0,02
Βιταμίνη Α (RE/1000 kcal)	404 ± 195	322 ± 168	0,2	356 ± 184	665 ± 419	0,001	0,003
Βιταμίνη D (μg)	2,9 ± 2,9	2,8 ± 2,8	0,9	2,3 ± 2,1	3,6 ± 2,7	0,02	0,2
Βιταμίνη D (μg/1000 kcal)	1,8 ± 2,1	1,2 ± 1,3	0,4	1,1 ± 1,0	1,9 ± 1,4	0,005	0,03

Βιταμίνη Κ (μg)	126 ± 150	95 ± 52	0,4	173 ± 171	315 ± 307	0,06	0,1
Βιταμίνη Κ (μg/1000 kcal)	69 ± 78	44 ± 26	0,2	82 ± 75	184 ± 198	0,02	0,04
Βιταμίνη C (mg)	88 ± 51	125 ± 88	0,2	99 ± 61	147 ± 78	0,01	0,7
Βιταμίνη C (mg/1000 kcal)	48 ± 25	58 ± 44	0,5	45 ± 24	81 ± 43	<0,001	0,08
Ιχνοστοιχεία							
Νάτριο (mg)	1783 ± 698	2399 ± 892	0,07	2056 ± 842	1726 ± 533	0,02	0,003
Νάτριο (mg/1000 kcal)	946 ± 274	1043 ± 296	0,3	952 ± 289	923 ± 2 30	0,6	0,2
Κάλιο (mg)	2519 ± 530	2644 ± 732	0,5	3008 ± 966	3544 ± 881	0,03	0,2
Κάλιο (mg/1000 kcal)	1401 ± 321	1184 ± 332	0,07	1418 ± 311	1918 ± 470	<0,001	<0,001
Ασβέστιο (mg)	821 ± 295	955 ± 315	0,1	922 ± 300	1127 ± 468	0,04	0,6
Ασβέστιο (mg/1000 kcal)	454 ± 158	414 ± 82	0,3	444 ± 137	596 ± 185	0,001	0,003
Φώσφορος (mg)	1126 ± 204	1282 ± 394	0,1	1257 ± 330	1417 ± 373	0,04	0,9
Φώσφορος (mg/1000 kcal)	623 ± 125	559 ± 98	0,1	602 ± 132	754 ± 121	<0,001	<0,001
Σίδηρος (mg)	17,5 ± 10,6	16,6 ± 5,9	0,7	17 ± 5,9	17 ± 9,1	1,0	0,7
Σίδηρος (mg/1000 kcal)	9,7 ± 5,3	7,2 ± 1,7	0,08	8,2 ± 2,8	9,1 ± 4,4	0,3	0,02
Μαγνήσιο (mg)	252 ± 65	293 ± 90	0,4	337 ± 107	428 ± 174	0,009	0,3
Μαγνήσιο (mg/1000 kcal)	140 ± 39	134 ± 52	0,6	158 ± 32	228 ± 79	<0,001	0,002

* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές εντός των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από το στατιστικό κριτήριο t-test κατά ζεύγη (paired t-test).

** Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τις διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων της μελέτης, όπως αυτό προέκυψε από την ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA).

Κεφάλαιο 6

Συζήτηση

Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος μιας υπό εξέλιξη τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής που ερευνά την επίδραση μίας παρέμβασης στον τρόπο ζωής στη βαρύτητα της OSA. Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε η επίδραση της υιοθέτησης ενός μεσογειακού τρόπου ζωής, βασισμένου στην απώλεια βάρους, στις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών της μελέτης. Με την ολοκλήρωση της εξαμήνης παρέμβασης διαπιστώθηκε η επιτυχία του πρωτοκόλλου να τροποποιήσει τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών με OSA, ενισχύοντας τον βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας, και να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη μείωση της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας.

Σύμφωνα με τον δείκτη MedDietScore, η προσκόλληση στην ΜΔ αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης. Η ΜΔ αποτελεί ένα διατροφικό μοντέλο, χαρακτηριζόμενο από υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, σπόρων, ελιών, μια μέτρια κατανάλωση ψαριών, θαλασσινών και λευκού κρέατος, σχετικά χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά καθώς και κόκκινου κρέατος, μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων και κατανάλωση ελαιόλαδου ως κύρια πηγή λίπους [106, 107]. Με το πέρας του εξαμήνου, η ομάδα παρέμβασης σημείωσε στατιστικά σημαντική αύξηση της πρόσληψης γάλακτος και γιαουρτιού, φρούτων και χυμών, ψαριών και οσπρίων, ενώ παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση της πρόσληψης επεξεργασμένων δημητριακών, κόκκινου κρέατος, ζάχαρης (κυρίως μέσω της μείωσης της κατανάλωσης γλυκών και αναψυκτικών) και αλατιού. Τα χαρακτηριστικά αυτά υποδηλώνουν μια αυξημένη συμμόρφωση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, όπως αυτό περιγράφεται στην πιο πρόσφατη μεσογειακή πυραμίδα [118].

Επιτυχία σημειώθηκε και στη μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου η οποία σημείωσε αύξηση των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Η μείωση αυτή αντικατοπτρίζει την επιτυχία

συμμόρφωσης στο πρόγραμμα παρέμβασης και συμβουλευτικής το οποίο είχε βασιστεί στη μείωση του σωματικού βάρους και στην υιοθέτηση ενός μεσογειακού τρόπου ζωής. Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου η οποία έλαβε ένα υποθερμιδικό διαιτολόγιο με κάποιες γενικές οδηγίες σχετικά με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, χωρίς να υποβληθεί σε άλλο είδος παρέμβασης, δεν κατάφερε να οδηγηθεί σε ελάττωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας.

Όσον αφορά τη σύσταση της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά, οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την πρόσληψη ολικών λιπιδίων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, εκφραζόμενων ως % της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως και οι δύο ομάδες ακολουθούσαν μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος που αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό της ΜΔ. Η ΜΔ χαρακτηρίζεται από μέτρια ως υψηλή πρόσληψη λίπους (περίπου το 40% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης για την Ελλάδα και 30% για την Ιταλία), όμως ο λόγος των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων προς τα κορεσμένα είναι πολύ υψηλότερος από ότι σε άλλα μέρη του κόσμου και αυτό οφείλεται στον σημαντικό ρόλο του ελαιόλαδου [104, 120]. Επίσης, είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα και παρουσιάζει ευνοϊκή αναλογία ω-6 προς ω-3 σε σύγκριση με τις δίαιτες δυτικού και βόρειου τύπου, γεγονός που της χαρίζει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές ικανότητες [117]. Επιπλέον, η παρέμβαση πέτυχε ενίσχυση της πρόσληψης διαιτητικών ινών που στην ομάδα παρέμβασης έφτασε τις συνιστώμενες για το γενικό πληθυσμό (14 g / 1000 kcal ή 25 g για τις γυναίκες και 38 g για τους άνδρες ημερησίως) [121].

Σχετικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την πρόσληψη των βιταμινών A, D και K, καθώς και την πρόσληψη νατρίου, καλίου, ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου. Η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε αναμενόμενη ενίσχυση της πρόσληψης των βιταμινών A, D, C και K, καθώς και καλίου, ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου. Η ενίσχυση αυτή στηρίζεται στην επιτυχή υιοθέτηση της ΜΔ η οποία αποτελεί κατά βάση ένα φυτικό διατροφικό πρότυπο αποτελούμενο από αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, σπόρων και ελιών [106]. Μικρή αύξηση σημειώθηκε στην πρόσληψη ασβεστίου σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης ξεπερνώντας την ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη των 1000 mg [122]. Σχετικά με το κάλιο, παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης όχι ικανή,

ωστόσο, να επιτύχει την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη των 4,7 g [123]. Στατιστικά σημαντική αύξηση σημειώθηκε και στην πρόσληψη μαγνησίου, φτάνοντας τον στόχο της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης (420 mg/day για άντρες άνω των 31 ετών, 320 mg/day για γυναίκες άνω των 31 ετών) [124]. Η προσκόλληση σε ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής συνοδεύεται από επαρκείς προσλήψεις μικροθρεπτικών συστατικών σε σχέση με την υιοθέτηση μια δίαιτας δυτικού τύπου. Η μελέτη των Serra-Majem και συνεργατών [125] κατέδειξε πως τα άτομα που ακολουθούσαν ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής εμφάνιζαν περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν επαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνες A, C, D, E, καθώς και μαγνήσιο, κάλιο, σίδηρο, ασβέστιο, φώσφορο) σε σχέση με τα άτομα που είχαν υψηλότερη προσκόλληση σε μια δίαιτα δυτικού τύπου. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την μελέτη των Maillot και συνεργατών [126] στη Γαλλία, όπου εξετάστηκαν οι διαιτητικές αλλαγές που απαιτούνται με σκοπό τα άτομα να φτάσουν τις συνιστώμενες ημερήσιες προσλήψεις θρεπτικών συστατικών. Οι ερευνητές διαπίστωσαν πως η συμμόρφωση στη ΜΔ είναι απαραίτητη για να εκπληρωθεί ο συγκεκριμένος στόχος.

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης συγκαταλέγεται ο σχεδιασμός της σύμφωνα με τον οποίο η ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να συγκριθεί με την ομάδα παρέμβασης. Αξίζει να σημειωθεί πως οι συγκεκριμένες μελέτες (τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές) προσφέρουν τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα προτείνοντας αιτιολογικές συσχετίσεις. Επιτυχία σημειώθηκε και στην τυχαιοποίηση των ασθενών, γεγονός που φαίνεται στον πίνακα 6 όπου δεν σημειώθηκε για κανένα ανθρωπομετρικό χαρακτηριστικό στατιστικά σημαντική διαφορά. Έτσι, οποιαδήποτε διαφορά σημειώθηκε μεταξύ των δύο ομάδων οφείλεται στην διαφορετική παρέμβαση. Επίσης, στα θετικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται και το κριτήριο αποκλεισμού των ατόμων που είχαν εφαρμόσει υποθερμιδική δίαιτα για απώλεια βάρους ή αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες κατά το διάστημα των προηγούμενων 6 μηνών, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της παρέμβασης. Για να είναι αντιπροσωπευτικές οι καταγραφές της πραγματικής κατανάλωσης των εθελοντών συμπληρώθηκαν δύο ανακλήσεις 24ώρου και ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης. Επίσης, για να μειωθεί το σφάλμα κατά την ανάκληση, η συνέντευξη

πραγματοποιήθηκε από ειδικό διαιτολόγο – διατροφολόγο. Ως περιορισμός της μελέτης αυτής, θεωρείται το γεγονός ότι αποτελεί μέρος μιας υπό εξέλιξη τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής οπότε το δείγμα των ασθενών που χρησιμοποιήθηκε (σε συνδυασμό με τα dropouts) ήταν μικρό με αποτέλεσμα να μην ήταν κατάλληλο για όλες τις πιθανές συσχετίσεις. Επιπλέον, άλλος περιορισμός είναι το σφάλμα κατά την ανάκληση που μπορεί να προέρχεται είτε από υποεκτίμηση είτε από υπερεκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης.

Συμπερασματικά, η εξάμηνη παρέμβαση που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με OSA και βασίστηκε στην απώλεια βάρους μέσω της ΜΔ αλλά και άλλων ευεργετικών για την υγεία συμπεριφορών στο πλαίσιο του Μεσογειακού τρόπου ζωής, κατάφερε να βελτιώσει την προσκόλληση στο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο και να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη μείωση της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας, καθιστώντας την παρέμβαση επιτυχή. Με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα που θα διερευνήσουν κατά πόσο η επιτυχημένη αυτή παρέμβαση στον τρόπο ζωής επέφερε και κλινικά οφέλη στους ασθενείς με OSA που συμμετείχαν σε αυτήν.

Βιβλιογραφία

1. Eckert, D.J. and A. Malhotra, *Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea*. Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 144-53.
2. Sateia, M.J., *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. Chest, 2014. **146**(5): p. 1387-94.
3. Foster GD, B.K., Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. , *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**.
4. Eastwood, P.R., et al., *Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions*. Respiriology, 2010. **15**(4): p. 587-95.
5. Mageet AO, K.A., McDonald JP, *Obstructive Sleep Apnoea Hypopnoea Syndrome and the Cranio Facio-hyoid Morphology in Adults: Linear and Angular Measurements*. Annals of Clinical and Laboratory Research, 2015.
6. Ayappa, I. and D.M. Rapoport, *The upper airway in sleep: physiology of the pharynx*. Sleep Med Rev, 2003. **7**(1): p. 9-33.
7. Dudley, K.A. and S.R. Patel, *Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea*. Sleep Med, 2016. **18**: p. 96-102.
8. Gharibeh, T. and R. Mehra, *Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options*. Nat Sci Sleep, 2010. **2**: p. 233-55.
9. Edwards BA, E.D., Jordan AS, *Obstructive sleep apnoea pathogenesis from mild to severe: Is it all the same?* Respiriology, 2017. **(1)**:**33-42**.
10. Campana, L., et al., *Pathophysiology & genetics of obstructive sleep apnoea*. Indian J Med Res, 2010. **131**: p. 176-87.
11. Salloum, A., et al., *Increased propensity for central apnea in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(2): p. 189-93.
12. Younes, M., *Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(5): p. 623-33.
13. Eckert, D.J. and M.K. Younes, *Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment*. J Appl Physiol (1985), 2014. **116**(3): p. 302-13.
14. Tagaito, Y., et al., *Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing*. J Appl Physiol (1985), 2007. **103**(4): p. 1379-85.
15. Van de Graaff, W.B., *Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude*. J Appl Physiol (1985), 1991. **70**(3): p. 1328-36.
16. Vgontzas, A.N., *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**(4): p. 211-23.
17. Vgontzas, A.N., E.O. Bixler, and G.P. Chrousos, *Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance*. J Intern Med, 2003. **254**(1): p. 32-44.
18. Vgontzas, A.N., E.O. Bixler, and G.P. Chrousos, *Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome*. Sleep Med Rev, 2005. **9**(3): p. 211-24.
19. Vgontzas, A.N., et al., *CrossTalk proposal: Metabolic syndrome causes sleep apnoea*. J Physiol, 2016. **594**(17): p. 4687-90.

20. Health Quality, O., *Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis*. Ont Health Technol Assess Ser, 2006. **6**(13): p. 1-38.
21. Epstein, L.J., et al., *Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults*. J Clin Sleep Med, 2009. **5**(3): p. 263-76.
22. Stuck, B.A. and J.T. Maurer, *[Recent developments in the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea]*. HNO, 2016. **64**(2): p. 75-81.
23. Nuno Pombo, N.G., Kouamana Bousson, *Classification techniques on computerized systems to predict and/or to detect Apnea: A systematic review*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2017. **140**(265-274).
24. Berry, R.B., et al., *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med, 2012. **8**(5): p. 597-619.
25. Karl A. Franklin , E.L., *Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea*. Journal of Thoracic Disease, 2015. **7**(8): **1311–1322**.
26. Franklin KA, S.C., Stenlund H, Lindberg E., *Sleep apnoea is a common occurrence in females*. The European Respiratory Journal 2013. **41**(3):**610-5**.
27. Lin, C.M., T.M. Davidson, and S. Ancoli-Israel, *Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications*. Sleep Med Rev, 2008. **12**(6): p. 481-96.
28. Zinchuk, A.V., et al., *Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches*. Sleep Med Rev, 2016.
29. Bixler, E.O., et al., *Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(3 Pt 1): p. 608-13.
30. Roca, G.Q., et al., *Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study*. Circulation, 2015. **132**(14): p. 1329-37.
31. Ancoli-Israel, S., et al., *Sleep-disordered breathing in African-American elderly*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(6 Pt 1): p. 1946-9.
32. Schwab, R.J., et al., *Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(5): p. 522-30.
33. Schwab, R.J., et al., *Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(4): p. 453-63.
34. Zhang, D., Y. Xiao, and J. Luo, *Genetics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*. Chin Med J (Engl), 2014. **127**(17): p. 3135-41.
35. Joosten, S.A., G.S. Hamilton, and M.T. Naughton, *Impact of Weight Loss Management in OSA*. Chest, 2017.
36. Peppard, P.E., et al., *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing*. JAMA, 2000. **284**(23): p. 3015-21.
37. Sands SA, E.D., Jordan AS, Edwards BA, Owens RL, Butler JP, et al., *Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea*. American journal of respiratory and critical care medicine., 2014. **190**(8):**930-7**.
38. Krishnan V, D.-W.S., Thornton JD., *Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea*. Chest., 2014. **146**(6):**1673-80**.
39. Sahn, S.A., et al., *Effect of ethanol on the ventilatory responses to oxygen and carbon dioxide in man*. Clin Sci Mol Med, 1975. **49**(1): p. 33-8.

40. Paskhover, B., *An Introduction to Obstructive Sleep Apnea*. Otolaryngol Clin North Am, 2016. **49**(6): p. 1303-1306.
41. Preethi Rajan , H.G., *Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus*. Nat Sci Sleep, 2015. **7**: **113–125**.
42. Hoyos, C.M., L.F. Drager, and S.R. Patel, *OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line?* Respirology, 2017. **22**(3): p. 420-429.
43. Ip, M.S., et al., *Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 348-53.
44. Johnson, K.G. and D.C. Johnson, *Treatment of sleep-disordered breathing with positive airway pressure devices: technology update*. Med Devices (Auckl), 2015. **8**: p. 425-37.
45. Hormann, C., et al., *Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new mode of ventilatory support*. Eur J Anaesthesiol, 1994. **11**(1): p. 37-42.
46. Karamanli, H., et al., *Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients*. Sleep Breath, 2014. **18**(2): p. 251-6.
47. Strollo, P.J., Jr. and R.M. Rogers, *Obstructive sleep apnea*. N Engl J Med, 1996. **334**(2): p. 99-104.
48. Andrade, R.G., et al., *Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea*. J Bras Pneumol, 2014. **40**(6): p. 658-68.
49. Korcarz, C.E., et al., *Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Young and Middle-Aged Adults: Effects of Positive Airway Pressure and Compliance on Arterial Stiffness, Endothelial Function, and Cardiac Hemodynamics*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(4): p. e002930.
50. Drager, L.F., et al., *Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials*. Thorax, 2015. **70**(3): p. 258-64.
51. Tuomilehto, H.P., et al., *Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(4): p. 320-7.
52. Hudgel, D.W., *Critical review: CPAP and weight management of obstructive sleep apnea cardiovascular co-morbidities*. Sleep Med Rev, 2016.
53. Deacon, N.L., et al., *Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Prospects for Personalized Combined Modality Therapy*. Ann Am Thorac Soc, 2016. **13**(1): p. 101-8.
54. Snow, V., et al., *Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2005. **142**(7): p. 525-31.
55. de Simone, G. and G. D'Addeo, *Sibutramine: balancing weight loss benefit and possible cardiovascular risk*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18**(5): p. 337-41.
56. Ashrafian, H., et al., *Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses*. Obes Surg, 2015. **25**(7): p. 1239-50.
57. Tice, J.A., et al., *Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures*. Am J Med, 2008. **121**(10): p. 885-93.
58. Lim, J., et al., *Oral appliances for obstructive sleep apnoea*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD004435.
59. Mehra, P. and L.M. Wolford, *Surgical management of obstructive sleep apnea*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2000. **13**(4): p. 338-42.
60. Vasquez, M.M., et al., *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**(5): p. 411-8.
61. Taheri, S., et al., *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index*. PLoS Med, 2004. **1**(3): p. e62.

62. Barcelo, A., et al., *Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(2): p. 183-7.
63. Tan, X., et al., *Associations of disordered sleep with body fat distribution, physical activity and diet among overweight middle-aged men*. J Sleep Res, 2015. **24**(4): p. 414-24.
64. Ladesich, J.B., et al., *Membrane level of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with severity of obstructive sleep apnea*. J Clin Sleep Med, 2011. **7**(4): p. 391-6.
65. Stelmach-Mardas, M., et al., *Quality of life, depression and dietary intake in Obstructive Sleep Apnea patients*. Health Qual Life Outcomes, 2016. **14**(1): p. 111.
66. Dobrosielski, D.A., et al., *Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(144).
67. Awad, K.M., et al., *Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing*. Am J Med, 2012. **125**(5): p. 485-90.
68. Quan, S.F., et al., *Association of physical activity with sleep-disordered breathing*. Sleep Breath, 2007. **11**(3): p. 149-57.
69. Julio A. Chirinos, M.D., Ph.D., Indira Gurubhagavatula, M.D., Karen Teff, Ph.D., Daniel J. Rader, M.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., *CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea*. N Engl J Med, 2014. **370**:2265-2275.
70. Mitchell, L.J., et al., *Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Med, 2014. **15**(10): p. 1173-83.
71. Itoh, H., et al., *Association between physical activity and sleep-disordered breathing in male Japanese workers: a cross-sectional study*. BMC Res Notes, 2017. **10**(1): p. 37.
72. Desplan, M., et al., *A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot randomized controlled study*. Sleep Med, 2014. **15**(8): p. 906-12.
73. Iftikhar, I.H., C.E. Kline, and S.D. Youngstedt, *Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis*. Lung, 2014. **192**(1): p. 175-84.
74. Aiello, K.D., et al., *Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis*. Respir Med, 2016. **116**: p. 85-92.
75. Ng, S.S., et al., *A Randomized Controlled Study to Examine the Effect of a Lifestyle Modification Program in OSA*. Chest, 2015. **148**(5): p. 1193-203.
76. Moss, J., et al., *Effects of a pragmatic lifestyle intervention for reducing body mass in obese adults with obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 102164.
77. Tuomilehto, H., et al., *Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(4): p. 688-96.
78. Tuomilehto, H., et al., *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. [corrected]*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(10): p. 929-30.
79. Kuna, S.T., et al., *Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes*. Sleep, 2013. **36**(5): p. 641-649A.
80. Johansson, K., et al., *Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial*. BMJ, 2009. **339**: p. b4609.
81. Johansson K, H.E., Harlid R, Trolle Lagerros Y, Granath F, Rossner S, et al., *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.

82. Kemppainen, T., et al., *Effect of weight reduction on rhinometric measurements in overweight patients with obstructive sleep apnea*. Am J Rhinol, 2008. **22**(4): p. 410-5.
83. Lam, B., et al., *Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea*. Thorax, 2007. **62**(4): p. 354-9.
84. Igelstrom, H., et al., *Tailored behavioral medicine intervention for enhanced physical activity and healthy eating in patients with obstructive sleep apnea syndrome and overweight*. Sleep Breath, 2014. **18**(3): p. 655-68.
85. Papandreou, C., et al., *Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial*. Eur Respir J, 2012. **39**(6): p. 1398-404.
86. Papandreou, C., et al., *Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: a randomised trial*. Sleep Breath, 2012. **16**(3): p. 873-9.
87. Kajaste, S., et al., *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**(2): p. 125-31.
88. Chakravorty, I., R.M. Cayton, and A. Szczepura, *Health utilities in evaluating intervention in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. Eur Respir J, 2002. **20**(5): p. 1233-8.
89. Monasterio, C., et al., *Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(6): p. 939-43.
90. Ballester, E., et al., *Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(2): p. 495-501.
91. Nerfeldt, P., et al., *A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients*. J Clin Sleep Med, 2010. **6**(5): p. 479-86.
92. Fujii, H., et al., *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**(4): p. 511-6.
93. Barnes, M., et al., *A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea--a feasibility study*. J Clin Sleep Med, 2009. **5**(5): p. 409-15.
94. Hernandez, T.L., et al., *Effects of maintained weight loss on sleep dynamics and neck morphology in severely obese adults*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(1): p. 84-91.
95. Hakala, K., P. Maasilta, and A.R. Sovijarvi, *Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea*. Clin Physiol, 2000. **20**(1): p. 50-5.
96. Lojander, J., et al., *A nurse-managed weight reduction programme for obstructive sleep apnoea syndrome*. J Intern Med, 1998. **244**(3): p. 251-5.
97. Sampol, G., et al., *Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. Eur Respir J, 1998. **12**(5): p. 1156-9.
98. Hakala, K., et al., *Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1995. **19**(5): p. 343-6.
99. Kajaste, S., et al., *Effects of a cognitive-behavioural weight loss programme on overweight obstructive sleep apnoea patients*. J Sleep Res, 1994. **3**(4): p. 245-249.
100. Schwartz, A.R., et al., *Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(3 Pt 1): p. 494-8.
101. Suratt, P.M., et al., *Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea*. Chest, 1987. **92**(4): p. 631-7.
102. Hodge, A. and J. Bassett, *What can we learn from dietary pattern analysis?* Public Health Nutr, 2016. **19**(2): p. 191-4.

103. Dinu, M., et al., *Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials*. Eur J Clin Nutr, 2017.
104. Trichopoulou, A., *Mediterranean diet: the past and the present*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2001. **11**(4 Suppl): p. 1-4.
105. Altomare, R., et al., *The mediterranean diet: a history of health*. Iran J Public Health, 2013. **42**(5): p. 449-57.
106. Sofi, F., *The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows*. Curr Opin Cardiol, 2009. **24**(5): p. 442-6.
107. Limongi, F., et al., *Adherence to the Mediterranean Diet and All-Cause Mortality Risk in an Elderly Italian Population: Data from the ILSA Study*. J Nutr Health Aging, 2017. **21**(5): p. 505-513.
108. Trichopoulou, A., et al., *Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2599-608.
109. Panagiotakos, D.B., et al., *Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore*. Prev Med, 2007. **44**(4): p. 335-40.
110. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score*. Public Health Nutr, 2014. **17**(12): p. 2769-82.
111. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health*. Biofactors, 2013. **39**(4): p. 335-42.
112. Sofi, F., et al., *Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease?* J Alzheimers Dis, 2010. **20**(3): p. 795-801.
113. Georgoulis, M., M.D. Kontogianni, and N. Yiannakouris, *Mediterranean diet and diabetes: prevention and treatment*. Nutrients, 2014. **6**(4): p. 1406-23.
114. Dernini, S., et al., *Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits*. Public Health Nutr, 2017. **20**(7): p. 1322-1330.
115. Davis, C.R., et al., *A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial*. Am J Clin Nutr, 2017.
116. Garcia-Marcos, L., et al., *Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis*. Pediatr Allergy Immunol, 2013. **24**(4): p. 330-8.
117. Kontogianni, M.D., A. Zampelas, and C. Tsigos, *Nutrition and inflammatory load*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1083**: p. 214-38.
118. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutr, 2011. **14**(12A): p. 2274-84.
119. Bountziouka, V., et al., *Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(8): p. 659-67.
120. Yannakoulia, M., M. Kontogianni, and N. Scarmeas, *Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern?* Ageing Res Rev, 2015. **20**: p. 74-8.
121. Eilat-Adar, S., et al., *Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention*. Nutrients, 2013. **5**(9): p. 3646-83.
122. in *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. 1997: Washington (DC).
123. *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2005.
124. Vaquero, M.P., *Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations*. J Nutr Health Aging, 2002. **6**(2): p. 147-53.
125. Serra-Majem, L., et al., *Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country*. Br J Nutr, 2009. **101** Suppl 2: p. S21-8.

126. Maillot, M., et al., *The shortest way to reach nutritional goals is to adopt Mediterranean food choices: evidence from computer-generated personalized diets.* Am J Clin Nutr, 2011. **94**(4): p. 1127-37.

