



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

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»**
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**«Αλλαγές σε παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο μετά από εξάμηνη
παρέμβαση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου.»**

Διπλωματική Εργασία

Καραπέτσα Ζωή (Α.Μ. 4421724)



Αθήνα, 2019



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

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα)
Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούρης Νίκος
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Καραπέτσα Ζωή,

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι η 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.

Αφιέρωση

Με πολλή αγάπη,

στους δικούς μου ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου...

Γνωμικό

**«Ο ύπνος είναι σαν τη χρυσή αλυσίδα, που κρατά δεμένη
σφιχτά την υγεία, με το σώμα μας.»**

Thomas Dekker



Μπρούτζινη κεφαλή του θεού Ύπνου, στο Βρετανικό Μουσείο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα αυτής της διπλωματικής εργασίας κα Κοντογιάννη Μερόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο και να λάβω πολύτιμες επιστημονικές γνώσεις και εμπειρίες, αλλά και για την ουσιαστική της καθοδήγηση και τις εύστοχες παρατηρήσεις της που ήταν καθοριστικές για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Επίσης, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον υποψήφιο διδάκτορα κο Γεωργούλη Μιχάλη, χωρίς τη συμβολή του οποίου δε θα ήταν δυνατή η αποπεράτωση της παρούσας μεταπτυχιακής μελέτης, για την άριστη και εποικοδομητική συνεργασία μας κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης της έρευνας, για τις πολύτιμες συμβουλές του, καθώς και για τη βοήθεια και τη συμπαράστασή του καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την υποψήφια διδάκτορα κα Ιωάννα Κεχριμπάρη για την πολύ καλή συνεργασία μας.

Ευχαριστώ θερμά και το Ιατρικό και Νοσηλευτικό Προσωπικό του Κέντρου Μελέτης Ύπνου του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» για την άψογη συνεργασία και την παροχή ουσιαστικής βοήθειας κατά τη διάρκεια της πραγματοποίησης του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Επιπλέον, ευχαριστώ πολύ τον κο Γιαννακούρη Νικόλαο, Αναπληρωτή Καθηγητή Λειτουργικής Βιολογίας και Ορμονικού Ελέγχου Μεταβολισμού του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, καθώς και την κα Γιαννακούλια Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για τη συμμετοχή τους στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή αυτής της εργασίας.

Η γνωριμία με όλα τα πρόσωπα που συνεργάστηκα μού πρόσφερε πολλά εφόδια, πολύτιμες εμπειρίες και επιστημονικές γνώσεις χρήσιμες για τη σταδιοδρομία μου.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω στους δικούς μου ανθρώπους για τη συμπαράσταση, την υπομονή τους και τις συμβουλές τους, που με βοήθησαν πολύ στο να καταφέρω να ολοκληρώσω την παρούσα διατριβή.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	9
Abstract	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	14
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
ΚΕΦ.1: ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΥΠΝΟΥ.....	16
1.1.Περιγραφή της νόσου	16
1.2. Επιπολασμός (Επιδημιολογικά δεδομένα).....	17
1.3. Διάγνωση.....	18
1.4. Επιπτώσεις	20
1.4.1. Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις που σχετίζονται με τον κατακερματισμό του ύπνου .	20
1.4.2. Μακροπρόθεσμες καρδιομεταβολικές επιπτώσεις	21
1.5. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	24
1.5.1. Ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	24
1.5.2. Λειτουργικότητα των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών	25
1.5.3. Σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής	26
1.5.4. Τάση αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων	26
1.5.5. Όγκος πνευμόνων	27
1.6. Παράγοντες κινδύνου	28
1.6.1. Ηλικία	28
1.6.2. Παχυσαρκία.....	29
1.6.3. Φύλο.....	30
1.6.4. Εθνικότητα	30
1.6.5. Γενετική προδιάθεση - Κληρονομικότητα	31
1.6.6. Κάπνισμα.....	31
1.6.7. Κατανάλωση αλκοόλ.....	32
1.7. Αντιμετώπιση	32
1.7.1. Θετική πίεση αεραγωγών (Positive Airway Pressure-PAP)	33
1.7.2. Αλλαγές στον τρόπο ζωής	34
1.7.3. Στοματικές συσκευές	36
1.7.4. Χειρουργική αντιμετώπιση	36
1.8. Επίδραση του τρόπου ζωής σε παραμέτρους που αφορούν στη νόσο και στον ύπνο των ασθενών με ΑΑΥ.....	37
ΚΕΦ.2: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	54
ΚΕΦ.3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	55

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	55
3.2 Πληθυσμός της μελέτης (Εθελοντές).....	56
3.3 Δομή της παρέμβασης	57
3.4 Μετρήσεις – Αναλύσεις	59
3.5 Στατιστική ανάλυση	67
ΚΕΦ 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	68
ΚΕΦ 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	84

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) αποτελεί μια χρόνια παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου ως αποτέλεσμα της απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών. Πρόκειται για μια νόσο που σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία, αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και μία από τις πλέον σημαντικές επιπτώσεις της είναι ο κατακερματισμός του ύπνου και η διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του, γεγονός που με τη σειρά του συνοδεύεται από ποικίλα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης, που αποτελεί μέρος διδακτορικής διατριβής, ήταν η διερεύνηση και η αξιολόγηση της πιθανής θετικής επίδρασης της υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής, στη βαρύτητα της νόσου και σε παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο ασθενών με ΑΑΥ.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη είναι μέρος μιας τυχαιοποιημένης μονά τυφλής ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής με δυο παράλληλες ομάδες ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ΑΑΥ. Η πρώτη ομάδα (ομάδα ελέγχου) ακολούθησε τη συνήθη φροντίδα μόνο με θεραπεία CPAP, ενώ στη δεύτερη ομάδα εφαρμόστηκε εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης και συμβουλευτικής, βασισμένο στην απώλεια βάρους και στο Μεσογειακό πρότυπο τρόπου ζωής, σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP. Η παρέμβαση είχε διάρκεια 6 μηνών αλλά περιελάμβανε παρακολούθηση των ασθενών έως τους 12 μήνες από την ένταξή τους σε αυτή. Στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης, πραγματοποιήθηκαν μεταξύ άλλων αναλύσεις για τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά, πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου και αξιολόγηση της ποιότητας ύπνου και της υπνηλίας.

Αποτελέσματα: Στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων συμπεριλήφθηκαν μόνο όσοι εθελοντές επανααξιολογήθηκαν στο εξάμηνο και ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης, δηλαδή συνολικά 82 ασθενείς. Κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, φάνηκε ότι στην ομάδα εντατικής παρέμβασης μειώθηκε σημαντικά ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI), καθώς και το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή νόσο (και τα δύο $p < 0,001$), δημιουργώντας σημαντικές διαφορές από την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$). Επίσης, βρέθηκε ότι υπήρχε σημαντική μείωση, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στον δείκτη απνοιών (AI), στον δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM,

στα συνολικά και στα πιο ελαφριά (<5% και 5-9%) επεισόδια αποκορεσμού οξυγόνου ($p<0,05$) καθώς και μια τάση αύξησης του ποσοστού ύπνου REM των ασθενών ($p=0,08$). Η βελτίωση της σοβαρότητας της νόσου παρέμεινε στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0,02$), ανεξαρτήτως της μείωσης του βάρους και της συμμόρφωσης στη θεραπεία CPAP. Επιπλέον, φάνηκε ότι υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα παρέμβασης στο αίσθημα ημερήσιας υπνηλίας, στη βαρύτητα της αϋπνίας, την ποιότητα του ύπνου των ασθενών και το ποσοστό των ατόμων με αϋπνία καθώς και βελτίωση της σωματικής και ψυχικής υγείας των ασθενών, διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων που επίσης παρέμειναν στατιστικά σημαντικές, ανεξαρτήτως της απώλειας του σωματικού βάρους και της χρήσης του CPAP ($p<0,05$).

Συμπεράσματα: Η υψηλή προσκόλληση των ασθενών με ΑΑΥ στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, ανεξαρτήτως μείωσης βάρους και χρήσης CPAP, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της ΑΑΥ, της ποιότητας του ύπνου και των συμπτωμάτων που σχετίζονται μ' αυτόν, καθώς και σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP μπορεί να επιφέρει επιπλέον όφελος σε ορισμένες παραμέτρους της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Αποφρακτική άπνοια ύπνου, μεσογειακός τρόπος ζωής, απώλεια βάρους, ημερήσια υπνηλία, ποιότητα ύπνου.

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic disease characterized by complete or partial breathing interruptions during sleep as a result of upper airway obstruction. It is strongly associated with obesity and increased cardiovascular risk and the most detrimental effects are sleep fragmentation and disorder of normal sleep architecture, which in turn is accompanied by a variety of symptoms during the day, which significantly affect the patients' quality of life.

Aim: The purpose of this study, which is part of a doctoral dissertation, has been to investigate and evaluate the possible positive attribute of Mediterranean lifestyle on sleep parameters and OSA severity.

Methods: This study is part of a randomized single blind controlled clinical trial with two parallel groups of patients with moderate/ severe OSA. The first group (control group) only received standardized treatment for OSA (CPAP therapy), while the second group underwent an intensive, counseling intervention program, based on weight loss and Mediterranean lifestyle, combined with CPAP therapy. This intervention program lasted for 6 months but also included a 12-month follow up. During the enrollment and 6 months later, clinical evaluation, anthropometric measurements, polysomnography and evaluation of sleep quality and daytime sleepiness were performed for all subjects.

Results: Only the participants who were re-evaluated at 6 months and completed the study protocol (82 patients), were included in the results. In the 6-month evaluation, the AHI and the proportion of patients with severe OSA considerably decreased in the intensive care group (both $p < 0.001$), and these reductions were significant, compared to the control group ($p < 0.05$). In addition, some noticeable differences from the control group were the substantial fall in the apnea index (AI), in the AHI during NREM sleep, in the total and lightest (<5% and 5-9%) episodes of desaturation ($p < 0.05$) and as well as a tendency to increase REM sleep time ($p = 0.08$). The OSA severity improvement remained statistically important in comparison to the control group ($p = 0.02$), regardless of weight loss and compliance with CPAP therapy. The last observed variations between the two groups were the great decline in daytime sleepiness, the improvement on sleep quality and insomnia severity, as well as the improvement on physical and mental health. All of the contradictions mentioned above, remained significant, without any contribution from weight loss or CPAP use ($p < 0.05$).

Conclusions: High adherence to the Mediterranean lifestyle, despite of weight loss and CPAP use, can lead to meaningful advancement in OSA severity, sleep quality and sleep related symptoms, and in combination with CPAP therapy can also benefit other OSA parameters.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Mediterranean lifestyle, weight loss, daytime sleepiness, sleep quality.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν. 1: Ορισμοί αναπνευστικών επεισοδίων.....	19
Πίν. 2: Χαρακτηριστικά συμπτώματα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.....	21
Πίν. 3: Παρεμβατικές μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της απώλειας βάρους στη βαρύτητα της ΑΑΥ, στον ύπνο των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο.....	43
Πίν. 4: Παρεμβατικές μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης στη βαρύτητα της ΑΑΥ, στον ύπνο των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο.....	47
Πίν. 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά συνολικά του δείγματος και ξεχωριστά των δύο ομάδων κατά την αρχική αξιολόγηση.....	69
Πίν. 4.2: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και αλλαγές του τρόπου ζωής.....	71
Πίν. 4.3: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τις παραμέτρους του ύπνου.....	73
Πίν. 4.4: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου, την ημερήσια υπνηλία και την ποιότητα ζωής.....	75

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχ. 1: Παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	23
Σχ. 2: Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογικής αλληλουχίας που λαμβάνει χώρα στην αποφρακτική άπνοια ύπνου.....	28
Σχ. 3: Πυραμίδα Μεσογειακού τρόπου ζωής.....	53
Σχ. 4: Σχηματική απεικόνιση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.....	55
Σχ. 5: Διάγραμμα ροής της συμμετοχής των εθελοντών στο ερευνητικό πρωτόκολλο.....	57

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Σύντμηση	Πλήρης όρος
ΑΑΥ	Αποφρακτική άπνοια ύπνου
AHI	Δείκτης απνοιών-υποπνοιών (Apnea-Hypopnea Index)
RDI	Δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (Respiratory Disturbance Index)
ODI4/10	Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου κατά 4/10% (Oxygen Desaturation Index)
ΠΥΓ	Πολυυπνογραφία
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΜΓ	Ηλεκτρομυογράφημα
ΗΟΓ	Ηλεκτροοφθαλμογράφημα
(N)REM	Ύπνος (μη) ταχέων οφθαλμικών κινήσεων
ΑΕ	Ανώτεροι αεραγωγοί
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΝΟ	Μονοξείδιο του αζώτου
ΠΝΣ	Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
ΣΝΣ	Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
(C)PAP	Χορήγηση (συνεχούς) θετικής πίεσης στους αεραγωγούς
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
ΣΒ	Σωματικό βάρος
RCCT	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (Randomized Controlled Clinical Trial)
RCT	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Randomized Clinical Trial)
(V)LCD	Δίαιτα (πολύ) χαμηλών θερμίδων
AI	Δείκτης απνοιών (Apnea Index)
HI	Δείκτης υποπνοιών (Hypopnea Index)
WHR	Λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων
WHtR	Λόγος της περιφέρειας μέσης προς το ύψος
FFQ	Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
IPAQ	International physical activity questionnaire
MET-min	Λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων
MedDietScore	Mediterranean diet score
MedLife	Mediterranean Lifestyle
AIS	Athens insomnia scale
ESS	Epworth sleepiness scale
SF-36	Short-form 36-item health survey

ΚΕΦ.1: ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΥΠΝΟΥ

1.1.Περιγραφή της νόσου

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) ή αποφρακτική υπνική άπνοια (Obstructive Sleep Apnea – OSA) είναι μια αρκετά συχνή, σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή της αναπνοής, η οποία έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα, καθώς φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής και την υγεία των ασθενών. Όπως σηματοδοτεί και το όνομά της, πρόκειται για μια διαταραχή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου και οφείλεται σε μερική ή ολική απόφραξη της οδού των ανώτερων αεραγωγών που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες παύσεις στην αναπνοή. Αποτελεί μια χρόνια παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου μερικής (υπόπνοιας) ή πλήρους (άπνοιας) διακοπής της ροής αέρα, παρά τη συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια, με αποτέλεσμα κάθε φορά τη διακοπή του ύπνου. Ουσιαστικά, οι μύες, κυρίως στην περιοχή του φάρυγγα, που διατηρούν την αναπνευστική οδό ανοιχτή, χαλαρώνουν στενεύοντας τους αεραγωγούς σε βαθμό τέτοιο που να αποφράσσονται. Ως εκ τούτου, η αναπνοή σταματά για λίγα δευτερόλεπτα, η παροχή οξυγόνου στο σώμα διακόπτεται με αποτέλεσμα τη μείωση του κορεσμού οξυγόνου του αίματος (υποξαιμία) και η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα αναστέλλεται με αποτέλεσμα την κατακράτησή του στον οργανισμό (υπερκαπνία). Λόγω αυτού, ο εγκέφαλος ξυπνάει για λίγο (αφύπνιση), αποκαθιστά τον μυϊκό τόνο, ανοίγει ξανά τους αεραγωγούς και ενεργοποιεί εκ νέου την αναπνοή. Αυτό συμβαίνει πολλές φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας καθώς η απόφραξη του αεραγωγού επαναλαμβάνεται, με αποτέλεσμα οι επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις, αν και θεωρητικά προστατευτικές, να καταλήγουν να διαταράσσουν σημαντικά τον ύπνο των ασθενών. Η στένωση του αεραγωγού προκαλεί έντονο ροχαλητό που συνήθως προηγείται πολλά χρόνια πριν από την πλήρη σύγκλειση η οποία προκαλεί άπνοια και αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών των ασθενών (1-4). Η ΑΑΥ είναι μια πολύπλοκη νόσος που σχετίζεται έντονα με την παχυσαρκία, ταλαιπωρεί πολλούς ανθρώπους σε όλο τον κόσμο, επηρεάζει την καθημερινότητά τους και προκαλεί διάφορες επιπλοκές καρδιομεταβολικής φύσης, γεγονός που την καθιστά μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και επομένως η αποτελεσματική αντιμετώπισή της είναι επιτακτική.

1.2. Επιπολασμός (Επιδημιολογικά δεδομένα)

Πριν από περίπου 30 χρόνια, η ΑΑΥ θεωρούνταν μια πολύ σπάνια νόσος. Ωστόσο, πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Η μελέτη Wisconsin Sleep Cohort Study, μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη του 1993, αποτελεί ορόσημο για την επιδημιολογία της ΑΑΥ. Σύμφωνα με τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης σε δείγμα 602 Αμερικανών ανδρών και γυναικών ηλικίας 30-60 ετών, ο επιπολασμός της ΑΑΥ, ορισμένης ως η ύπαρξη ≥ 5 απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (AHI) βάσει πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου σε συνδυασμό με αυξημένο αίσθημα ημερήσιας υπνηλίας ήταν 4% στους άνδρες και 2% στις γυναίκες (5). Από εκεί και πέρα, δημοσιεύτηκαν, μέχρι το 2013, άλλες περίπου δέκα μελέτες, σύμφωνα με μια ανασκόπηση του 2015, από όπου προέκυπτε ότι ο επιπολασμός της ΑΑΥ στον γενικό πληθυσμό, ορισμένη μόνο με βάση τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (AHI) ≥ 5 ήταν κατά μέσο όρο 22% στους άνδρες και 17% στις γυναίκες. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη και το αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, ο επιπολασμός κυμάνθηκε κοντά στο 6% (με εύρος 3-18%) στους άνδρες και στο 4% (με εύρος 1-17%) στις γυναίκες, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων κρατών (6). Μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση του 2016 που συμπεριέλαβε είκοσι τέσσερις μελέτες έδειξε ότι ο επιπολασμός της νόσου στον γενικό ενήλικο πληθυσμό για δείκτη AHI ≥ 5 κυμαίνεται από 9% ως 38% και ότι αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας μέχρι που σε κάποιες μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα βρέθηκε να είναι 90% στους άντρες και 78% στις γυναίκες. Επίσης, έδειξε ότι στις περιπτώσεις μέτριας ή σοβαρής νόσου (AHI ≥ 15) ο επιπολασμός κυμαίνεται από 6% ως 17% και αγγίζει το 49% σε μεγαλύτερες ηλικίες (7). Επιπλέον, σύμφωνα με μια έρευνα του 2018 που έλαβε υπόψη της όλες τις έρευνες επιπολασμού της βιβλιογραφίας από 16 χώρες σε συνδυασμό με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της νόσου στους ενήλικες παγκοσμίως για δείκτη AHI ≥ 5 είναι στο εύρος του 1 δισεκατομμυρίου ανθρώπων (8). Φαίνεται, επομένως, ότι ο επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου, ίσως εν μέρει λόγω της αύξησης των επιπέδων παχυσαρκίας που είναι βασικός παράγοντας κινδύνου καθώς και λόγω αλλαγών που προέκυψαν στις τεχνικές μέτρησης και τους ορισμούς για την ταξινόμηση των αναπνευστικών συμβάντων. Επιπλέον, ένα μεγάλο ποσοστό πασχόντων εκτιμάται ότι εξακολουθούν, ακόμα και σήμερα, να παραμένουν αδιάγνωστοι (6, 9).

1.3. Διάγνωση

Η οριστική διάγνωση της AAY γίνεται με μελέτη του ασθενούς κατά τη διάρκεια του ύπνου με ταυτόχρονη καταγραφή παραμέτρων του ύπνου και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας. Η συγκεκριμένη μελέτη ονομάζεται πολυυπνογραφία (ΠΥΓ) ή πολυσωματο-καταγραφική μελέτη ύπνου. Μία τυπική ολονύχτια μελέτη, απαιτεί την παραμονή του ασθενούς όλη τη νύχτα σε ένα ειδικό εργαστήριο ύπνου. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ο ασθενής κοιμάται, ενώ πραγματοποιούνται συγχρόνως καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ), ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ), ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ), ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ή καρδιακής συχνότητας, καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας και κίνησης, της στοματορινικής ροής αέρα, των επιπέδων οξυγόνου του αίματος, του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, των κινήσεων και της θέσης του σώματος καθώς και των αναπνευστικών ήχων (ροχαλητό, ξεφωνητό πνιγμού, κλπ) (1, 10-12). Αυτό επιτρέπει την ανίχνευση αναπνευστικών παύσεων, τον προσδιορισμό της συχνότητας αυτών των επεισοδίων, τον καθορισμό των αναπνευστικών παύσεων ως κεντρικής ή αποφρακτικής αιτιολογίας και δείχνει τις επιδράσεις αυτών των επεισοδίων στον ύπνο, την καρδιά και τους πνεύμονες. Με την ταυτόχρονη καταγραφή αυτών των παραμέτρων επιβεβαιώνεται ή αποκλείεται το σύνδρομο της AAY και εκτιμάται η βαρύτητά του. Τα τελευταία χρόνια, επίσης, πραγματοποιούνται και απλοποιημένες μελέτες ύπνου που γίνονται στο σπίτι με χρήση φορητών μηχανημάτων, οι οποίες δεν είναι γενικά τόσο ευαίσθητες, αλλά είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε μερικές καταστάσεις (10-12).

Για να τεθεί η τελική διάγνωση της AAY, λαμβάνεται από τον ασθενή ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, γίνεται η κλινική του εξέταση και ακολουθεί η μελέτη ύπνου του. Στην περίπτωση που βρεθούν ένα από τα παρακάτω κλινικά ευρήματα: i. αναφορά από τον ασθενή για ημερήσια υπνηλία, ανάγκη για ύπνο κατά την διάρκεια της ημέρας, μη αναζωογονητικό ύπνο, ημερήσια κόπωση, αϋπνία, αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμού και ανάγκη για αέρα, ii. αναφορά από τον σύντροφο στο κρεβάτι για δυνατό ροχαλητό, διακοπές αναπνοής ή και των δύο, iii. ύπαρξη άλλων ιατρικών ή ψυχιατρικών διαταραχών (π.χ. υπέρταση, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, γνωσιακή δυσλειτουργία ή διαταραχή διάθεσης), σε συνδυασμό με καταγραφή 5 ή περισσότερων αναπνευστικών επεισοδίων (άπνοιες, υπόπνοιες ή RERAs) (Πίνακας 1) ανά ώρα ύπνου από τη ΠΥΓ με ταυτόχρονη συνεχή αναπνευστική προσπάθεια, τότε είναι βέβαιο ότι πρόκειται για AAY. Εναλλακτικά, η καταγραφή

αποφρακτικών αναπνευστικών επεισοδίων ≥ 15 ανά ώρα ύπνου, ακόμα και επί απουσίας των παραπάνω σχετιζόμενων συμπτωμάτων ή συνοδών διαταραχών, επίσης ικανοποιεί τα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο, αρκεί φυσικά και στις δυο περιπτώσεις να μην υπάρχει άλλη εμφανής νοσολογική οντότητα ή αίτιο που να συνδέεται αιτιολογικά με την απόφραξη (10-12).

Τα βασικά ευρήματα της μελέτης ύπνου, είναι ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index – AHI), ο οποίος ορίζεται ως ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου και ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (Respiratory Disturbance Index – RDI), ο οποίος συνεκτιμά και τις αφυπνίσεις χαρακτηριζόμενες από αναπνευστική προσπάθεια. Για τη διάγνωση αλλά και την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου χρησιμοποιείται κυρίως ο AHI, σύμφωνα με τον οποίο, η νόσος θεωρείται παρούσα όταν λαμβάνει τιμές >5 επεισόδια /ώρα ύπνου, ενώ η βαρύτητά της αξιολογείται ως:

- 1) ήπια, όταν ο AHI λαμβάνει τιμές από 5 έως 14 επεισόδια/ώρα ύπνου,
- 2) μέτρια, όταν ο AHI λαμβάνει τιμές από 15 έως 29 επεισόδια/ώρα ύπνου και
- 3) σοβαρή, για τιμές AHI μεγαλύτερες ή ίσες από 30 επεισόδια/ώρα ύπνου.

Πέρα από τους AHI και RDI, άλλες παράμετροι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ή σε ερευνητικά πρωτόκολλα για την εκτίμηση της βαρύτητας της AAY περιλαμβάνουν τον δείκτη αποκορεσμού οξυγόνου κατά 4 ή 10% (ODI4/10 - Oxygen Desaturation Index), ο οποίος ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού οξυγόνου ≥ 4 ή 10 % ανά ώρα ύπνου, και τον βαθμό υποξαιμίας (π.χ. μέση πτώση κορεσμού αιμοσφαιρίνης) (4, 10, 12).

Αναπνευστικά επεισόδια	Ορισμοί
Άπνοια	Μείωση της ροής του αέρα σε $< 10\%$ της αρχικής για > 10 sec. (Είναι αποφρακτική εάν συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, κεντρική εάν δεν συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, και μικτή όταν οι δύο τύποι συνδυάζονται, δηλαδή όταν η άπνοια ξεκινάει ως κεντρική και καταλήγει ως αποφρακτική).
Υπόπνοια	Μείωση της ροής του αέρα σε $< 30\%$ της αρχικής για ≥ 10 sec συνοδευόμενη από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά 4%. <i>Εναλλακτικός ορισμός: Μείωση της ροής του αέρα σε $< 50\%$ της αρχικής για ≥ 10 sec συνοδευόμενη από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά 3% ή από μικροαφύπνιση.</i>
Αφύπνιση χαρακτηριζόμενη από αναπνευστική προσπάθεια (RERAs - respiratory effort related arousals)	Ακολουθία αναπνοών διάρκειας > 10 sec που δεν εμπίπτουν στον ορισμό της υπόπνοιας αλλά χαρακτηρίζονται από αυξημένη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών και καταλήγουν σε αφύπνιση.

Πίνακας 1. Ορισμοί αναπνευστικών επεισοδίων (13).

1.4. Επιπτώσεις

1.4.1. Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις που σχετίζονται με τον κατακερματισμό του ύπνου

Το σύνδρομο της AAY δεν αποτελεί άμεσα απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ωστόσο μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την καθημερινή ζωή των ασθενών και να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα, όπως καρδιαγγειακές και εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Αποτελώντας μία παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου, οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο που κυμαίνεται μεταξύ ύπνου και αφύπνισης. Συνεπώς, μία από τις πλέον σημαντικές επιπτώσεις της AAY είναι ο κατακερματισμός του ύπνου και η διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του, γεγονός που με τη σειρά του συνοδεύεται από ποικίλα νευρογνωσιακά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, τα οποία ποικίλουν ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (4, 14-16) (Πίνακας 2).

Όσον αφορά στον ύπνο, χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου είναι το έντονο ροχαλητό, που συνήθως γνωστοποιείται από τα άτομα που κοιμούνται μαζί με τους ασθενείς και χαρακτηρίζεται από διαστήματα δυνατών ήχων και αναπνευστικής προσπάθειας που εναλλάσσονται με διαστήματα σιωπής λόγω διακοπής της αναπνοής. Από εκεί και πέρα, ο ύπνος διακρίνεται σε δύο βασικά στάδια τα οποία εναλλάσσονται κυκλικά κατά τη διάρκεια της νύχτας και έχουν διαφορετικές ιδιότητες. Το ένα είδος ύπνου είναι ο ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM- rapid eye movement) ο οποίος αποτελεί τον βαθύ ύπνο και το δεύτερο είδος είναι ο ύπνος μη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (NREM- non rapid eye movement), ο οποίος υποδιαιρείται περαιτέρω σε άλλα τρία στάδια (1 έως 3), τα οποία αντιπροσωπεύουν τη διαδοχική μετάβαση από τον ελαφρύ στον βαθύ ύπνο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στους ενήλικες το στάδιο 1 καταλαμβάνει συνολικά περίπου το 5%, το στάδιο 2 περίπου το 50-65%, το στάδιο 3 περίπου το 15-20%, και ο ύπνος REM περίπου το 15-20% του ύπνου (1, 17, 18). Στην AAY, τα ποσοστά αυτά διαφοροποιούνται σημαντικά, με τη διάρκεια των σταδίων 1 και 2 να είναι αυξημένη, και τη διάρκεια του σταδίου 3 και του ύπνου REM να είναι αισθητά μειωμένη (1). Αυτό συμβαίνει καθώς οι επαναλαμβανόμενες άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου καταλήγουν τελικά σε έγερση ή μεταφορά από βαθύ ύπνο σε ένα ελαφρύτερο στάδιο ύπνου. Συνήθως δεν υπάρχει αντίληψη των διαταραχών που λαμβάνουν χώρα κατά τον ύπνο από τον ασθενή, αν και κάποιοι αναφέρουν αϋπνία λόγω των αφυπνίσεων.

Ως αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών που προκαλεί η ΑΑΥ στη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου, προκαλούνται διάφορα συμπτώματα στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως η έντονη υπνηλία, η κόπωση, η μειωμένη εγρήγορση, η αδυναμία συγκέντρωσης και προσανατολισμού, τα μειωμένα αντανακλαστικά και η μειωμένη μνήμη. Η υπνηλία που είναι το πιο τυπικό παράπονο των ασθενών, συνήθως εμφανίζεται όταν οι πάσχοντες χαλαρώνουν και παρακολουθούν τηλεόραση ή διαβάζουν κάτι, καθώς και σε περιπτώσεις που βρίσκονται σε κάποια συνάντηση, στον κινηματογράφο ή στο θέατρο. Σε σοβαρότερες μορφές της νόσου μπορεί να έχουν ακούσια επεισόδια ύπνου και κατά τη διάρκεια συνομιλίας με άλλο πρόσωπο, της εργασίας, αλλά και της οδήγησης. Είναι επομένως, φυσικό επακόλουθο όλα αυτά τα συμπτώματα να οδηγούν σε προβλήματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, μειωμένη απόδοση στην εργασία ή ακόμα και σε απώλεια της θέσης εργασίας, τροχαία και εργατικά ατυχήματα, αυτοτραυματισμό, οικογενειακά προβλήματα, ψυχολογικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη και μια συνολική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής (4, 19-23). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος για αυτοκινητιστικά ατυχήματα είναι 2 έως 7 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (24).

Κατά τη διάρκεια της νύχτας	Ημερήσια συμπτώματα
Έντονο ροχαλητό με παύσεις	Πρωινή κεφαλαλγία και συχνή λήψη αναλγητικών
Επεισόδια διακοπής της αναπνοής	Υπνηλία
Απότομη αφύπνιση με αίσθημα πνιγμού	Κόπωση
Ανήσυχος ύπνος με απότομες κινήσεις κορμού και άκρων	Αίσθηση μη αναζωογονητικού ύπνου
Έντονη εφίδρωση	Μειωμένη μνήμη και συγκέντρωση
Συχνουρία	Αισθήματα αποπροσανατολισμού, διανοητικής νωθρότητας και έλλειψης συντονισμού
Πολλαπλές αφυπνίσεις	Αλλαγές διάθεσης, όπως κατάθλιψη ή ευερεθιστότητα
Αναγωγές γαστρικού περιεχομένου	Σεξουαλικές διαταραχές
Ξηρότητα στόματος ή πονόλαιμος κατά την έγερση	Αρτηριακή υπέρταση

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου.

1.4.2. Μακροπρόθεσμες καρδιομεταβολικές επιπτώσεις

Πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις συνδέονται με την ΑΑΥ, και είτε προκαλούνται από αυτήν είτε η εξέλιξή τους επιδεινώνεται από την αποφρακτική άπνοια. Σίγουρα οι

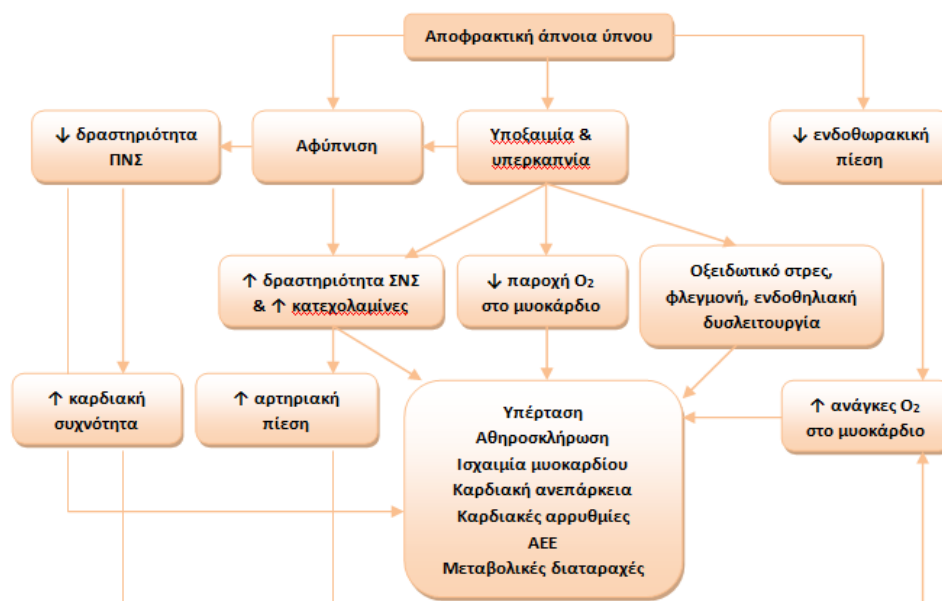
περισσότεροι ασθενείς έχουν πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως άρρεν φύλο, αυξημένη ηλικία και παχυσαρκία) που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την εμφάνισή των καρδιαγγειακών, αλλά η ΑΑΥ έχει προταθεί κι ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνισή τους (15, 25-27). Οι επαναλαμβανόμενες άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου εκθέτουν το καρδιαγγειακό σύστημα σε επεισόδια υποξαιμίας, υπερβολικής αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης λόγω των μη αποτελεσματικών αναπνευστικών προσπαθειών και αφυπνίσεις, τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακά επεισόδια (28).

Ενώ κατά τη διάρκεια ενός κανονικού ύπνου NREM (που αποτελεί περίπου 80% του συνολικού χρόνου του ύπνου), η συμπαθητική δραστηριότητα του Κεντρικού Νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) μειώνεται και η παρασυμπαθητική δραστηριότητα αυξάνεται, στους ασθενείς με ΑΑΥ οι υποξαιμίες προκαλούν απότομη αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας (και αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών, ενός δείκτη της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) και μείωση της παρασυμπαθητικής με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού (που συχνά παραμένει και κατά τη διάρκεια της ημέρας) (15, 28). Επιπλέον, η διαλείπουσα υποξαιμία μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικό στρες) και να ενεργοποιήσει μονοπάτια φλεγμονής μέσω της ενεργοποίησης του προ-φλεγμονώδους παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, τα οποία σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην κυκλοφορία και την κυτταρική απόπτωση επηρεάζουν σημαντικά την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (28-30). Παρατηρείται επίσης, ότι αυξάνεται η οξείδωση των λιπιδίων, η έκφραση των μορίων προσκόλλησης και των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, όπου σε συνδυασμό με την αυξημένη συμπαθητική αγγειοσυσταλτική δραστηριότητα και τη φλεγμονή, θα μπορούσαν να προδιαθέσουν σε υπέρταση και αθηροσκλήρωση. Επιπλέον, φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου στους ασθενείς με ΑΑΥ αυξάνεται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και μειώνεται η ινωδολυτική ικανότητα, τα οποία σηματοδοτούν αυξημένη ευαισθησία στη θρόμβωση (29). Σε σοβαρές περιπτώσεις της νόσου αυξάνεται επιπροσθέτως, το στρες του τοιχώματος του μυοκαρδίου, μειώνεται η συσταλτικότητά του και προκαλείται μεγέθυνση του μυοκαρδίου, αλλαγές που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς επίσης

μειώνεται σημαντικά η εγκεφαλική ροή αίματος, λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής, που σε ασθενείς με καταστροφικές βλάβες των εγκεφαλικών αρτηριών, αυτό μπορεί να προδιαθέσει σε ισχαιμικά επεισόδια (29, 30). Αξίζει να σημειωθεί, τέλος, ότι η υποξαιμία μπορεί να οδηγήσει και σε μεταβολικές διαταραχές, με σημαντικότερη την ινσουλινοαντίσταση η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και τη δυσλιπιδαιμία, που και τα δύο αποτελούν από μόνα τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά (15, 31, 32) (Σχήμα 1).

Επομένως, η ΑΑΥ προκαλεί διάφορες αιμοδυναμικές, αυτόνομες, χημικές, φλεγμονώδεις και μεταβολικές επιδράσεις, που μακροχρόνια είναι ικανές να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Πράγματι, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει σημαντικές ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ της ΑΑΥ και της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου, των αρρυθμιών, της καρδιακής ανεπάρκειας και του εγκεφαλικού επεισοδίου, (25, 29, 33) ενώ σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, φάνηκε πως η αντιμετώπιση της ΑΑΥ με συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς μείωσε την αρτηριακή πίεση, εξασθένησε σημάδια πρώιμης αθηροσκλήρωσης και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία (29, 34).

Με βάση τα παραπάνω, λοιπόν, είναι προφανές ότι το σύνδρομο της ΑΑΥ, αν δεν αντιμετωπιστεί, σχετίζεται με πολλές άμεσες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές και συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, που προέρχονται κυρίως από καρδιαγγειακά επεισόδια και από ατυχήματα (κυρίως τροχαία) λόγω της υπνηλίας.



Σχήμα 1. Παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στο καρδιαγγειακό σύστημα. ΠΝΣ: παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, O²: οξυγόνο, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μετάφραση από Bradley et al. (29, 32)

1.5. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Η ΑΑΥ είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο και επομένως οι παράγοντες και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την εμφάνισή της μπορεί να διαφοροποιούνται αρκετά ανάμεσα στους ασθενείς. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της νόσου δεν έχουν ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί, οι κυριότεροι παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και φαίνεται ότι συνδυαστικά αυξάνουν την πιθανότητα απόφραξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού και διευκολύνουν τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου (Σχήμα 2) είναι οι παρακάτω (1, 35-38).

1.5.1. Ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Ο αεραγωγός του αναπνευστικού συστήματος αρχίζει από τη μύτη και το στόμα, εκτείνεται διαμέσου του φάρυγγα, του λάρυγγα και της τραχείας και τελικά καταλήγει στους πνεύμονες. Το σύστημα αυτό του ανθρώπινου οργανισμού επιτελεί πολλές διαφορετικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, η ομιλία και η κατάποση και αποτελείται από πλήθος μυών με πλούσια νεύρωση και μαλακούς ιστούς, ενώ δεν υποστηρίζεται από οστά ή χόνδρους (2, 39). Κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι μύες οι οποίοι διατηρούν την αναπνευστική οδό ανοιχτή, χαλαρώνουν, οδηγώντας έτσι σε κατάρρευση την αναπνευστική οδό. Εφόσον οι πνεύμονες προσπαθούν να εισπνεύσουν την ίδια ποσότητα αέρα διαμέσου μικρότερου σε διάμετρο οδού, η ταχύτητα εισροής του αέρα πρέπει να αυξηθεί. Ταχύτερες ταχύτητες ροής αέρα θέτουν τις εύκαμπτες δομές του στοματοφάρυγγα, όπως την υπερώα και τη γλώσσα σε δόνηση, η οποία και προκαλεί τους ενοχλητικούς θορύβους του ροχαλητού. Εάν η κατάρρευση της αναπνευστικής οδού είναι πλήρης, τότε η εισροή του αέρα σταματάει και ακολουθεί άπνοια (1, 39).

Όσο περισσότερο περιορισμένη είναι η αναπνευστική οδός κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, λόγω ανατομικών, κρανιοπροσωπικών χαρακτηριστικών, τόσο περισσότερο πιθανό είναι να υπάρξει απόφραξη κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε πολλές μελέτες της παθοφυσιολογίας της νόσου έχει φανεί ότι οι ασθενείς με ΑΑΥ εμφανίζουν ανατομικά στενότερο φάρυγγα συγκριτικά με υγιή άτομα, που σημαίνει ότι ο αεραγωγός αυτός είναι πιο

ευάλωτος σε ενδεχόμενη απόφραξη, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες (2). Επίσης, κάποιες φορές οι ασθενείς με ΑΑΥ εμφανίζουν μεταβολές στη θέση ή στην αναλογία των μαλακών ιστών που περιβάλλουν τους αεραγωγούς, οι οποίες οδηγούν σε προσκρούσεις των μαλακών ιστών στον αυλό του φάρυγγα, γεγονός που ευνοεί τη σύγκλειση του αεραγωγού. Γενικά, η αναπνευστική οδός μπορεί να αποφραχθεί σε οποιοδήποτε σημείο, αν και συνήθως η απόφραξη συμβαίνει στην περιοχή του φάρυγγα, ενώ σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει μερική απόφραξη σε πολλαπλά επίπεδα. Για παράδειγμα, η μύτη μπορεί να αποφραχθεί από σκολίωση ρινικού διαφράγματος, φλεγμονή, αλλεργίες ή αδυναμία των χόνδρων που την υποστηρίζουν. Υπερτροφικές αμυγδαλές, ευμεγέθης γλώσσα, διόγκωση της μαλθακής υπερώας, της σταφυλής ή διογκωμένα τοιχώματα φάρυγγα (λόγω συσσώρευσης λίπους ή υγρών, οιδήματος κλπ) μπορεί να αποφράξουν το στόμα και το φάρυγγα. Το μέγεθος και το σχήμα της κάτω γνάθου και η θέση του υοειδούς οστού μπορούν επίσης να παίξουν έναν ρόλο, με το να περιορίσουν το χώρο στον οποίο η γλώσσα και οι αμυγδαλές πρέπει να χωρέσουν (35-38, 40). Επομένως, διάφοροι ανατομικοί παράγοντες του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να διευκολύνουν την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών (ΑΕ) και άρα να σχετίζονται και να προκαλούν ή να επιβαρύνουν τη νόσο.

1.5.2. Λειτουργικότητα των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ο αεραγωγός του αναπνευστικού συστήματος αποτελείται από πλήθος μυών (συμπεριλαμβανομένου του γενειογλωσσικού μυ που είναι ο σημαντικότερος από αυτούς), των οποίων βασική λειτουργία είναι η σύσπαση προκειμένου να διαστέλλουν τους ΑΕ και να αποφεύγεται η σύγκλειση του φαρυγγικού αυλού. Σε ασθενείς με ΑΑΥ αυτοί οι διαστολείς μύες εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της αφύπνισης, με σκοπό τη διατήρηση της φυσιολογικής ροής του αέρα προς τους πνεύμονες, καθώς ενεργοποιείται ένας αντανακλαστικός νευρο-μυϊκός αντιρροπιστικός μηχανισμός, για να μπορέσουν να ανταποκριθούν σε μια αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση που προωθεί τη σύγκλειση του φάρυγγα. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι και το αντανακλαστικό αρνητικής πίεσης του γενειογλωσσικού μυός, το οποίο έχει βρεθεί σημαντικά μειωμένο κατά τη διάρκεια του ύπνου (ιδίως κατά τα πρώτα στάδια) σε σχέση με την εγρήγορση, στους ασθενείς με ΑΑΥ. Επιπλέον, φυσιολογικά, κατά την έναρξη του ύπνου η δραστηριότητα των μυών που διαστέλλουν τους ΑΕ μειώνεται, ωστόσο, στους ασθενείς με ΑΑΥ έχει παρατηρηθεί μια μεγαλύτερη μείωση της δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός, σε σχέση με υγιή άτομα, η οποία επίσης θεωρείται ότι προδιαθέτει τον φαρυγγικό τους αυλό σε σύγκλειση. Ως

αποτέλεσμα, αν η ανατομία του φάρυγγα ενός ατόμου χρειάζεται αντανakλαστική ενεργοποίηση των διαστολέων μυών για να διατηρήσει τη βατότητα ενώ είναι ξύπνιος, τότε αυτός ο αεραγωγός είναι ευάλωτος στην κατάρρευση κατά τη διάρκεια του ύπνου και σε συνδυασμό στη συνέχεια με τη μεγάλη μείωση της μυϊκής δραστηριότητας/συσταλτικότητας, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης AAY. (2, 41-45).

1.5.3. Σταθερότητα του συστήματος ελέγχου της αναπνοής

Το σύστημα ελέγχου της αναπνοής στον εγκέφαλο αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα, το οποίο μέσω πολλών σημείων ελέγχου και ανατροφοδότησης, κυρίως μέσω χημειούποδοχών, ρυθμίζει με μεγάλη ακρίβεια τα επίπεδα αερίων στο αίμα, με στόχο τη διατήρησή τους σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο τρόπος με τον οποίο ένα άτομο αντιδρά στις διακυμάνσεις του CO_2 (ποια είναι η ανταπόκριση του αναπνευστικού του συστήματος στην επαγόμενη υποξαιμία και υπερκαπνία και η ικανότητά του να αποβάλλει το CO_2) είναι σημαντικός στην παθογένεια της αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου. Συγκεκριμένα, ένα ασταθές ή υπερβολικά ευαίσθητο σύστημα ελέγχου της αναπνοής (high loop gain = μεγάλη αναλογία απόκρισης του συστήματος ελέγχου της αναπνοής σε σχέση με το μέγεθος της διαταραχής που προκαλεί την απόκριση), μπορεί μέσω διαφόρων μηχανισμών να συμβάλει στην εκδήλωση της αναπνευστικής δυσλειτουργίας που συμβαίνει κατά την AAY. Αυτό σημαίνει πως αυτοί οι άνθρωποι έχουν υπερβολικές αλλαγές στον αερισμό τους, απαντώντας μόνο σε μικρές αλλαγές στο CO_2 (υπερβολική αντιστάθμιση). Ωστόσο, κάποιες από τις υπάρχουσες μελέτες δείχνουν πως η αυξημένη απόκριση του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να αποτελεί και συνέπεια της AAY που επιδεινώνει περαιτέρω τη διαταραχή (41, 46-48).

1.5.4. Τάση αφύπνισης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων

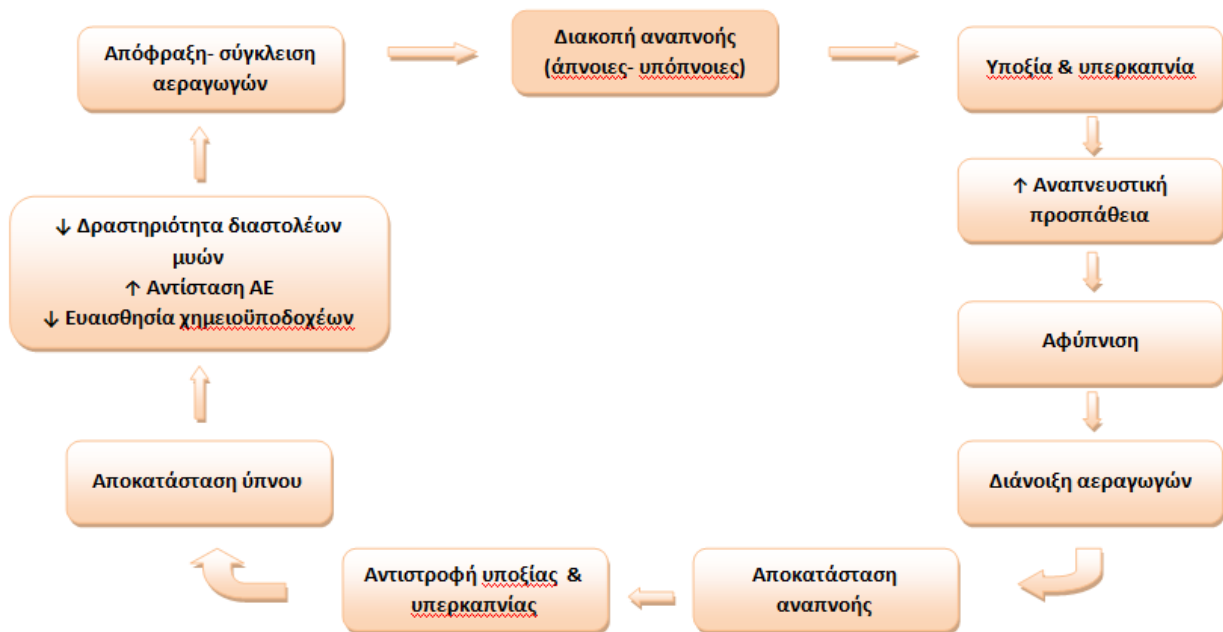
Σύμφωνα με τις μελέτες των τελευταίων χρόνων, η αυξημένη τάση αφύπνισης σε κάποιους ασθενείς με AAY κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων, φαίνεται ότι μπορεί να είναι επιβλαβής και να διαιωνίζει περαιτέρω την αστάθεια του αναπνευστικού τους συστήματος. Συχνά, οι αφυπνίσεις συσχετίζονται με αρκετά μεγάλο υπεραερισμό που προκαλεί υποκαπνία, η οποία με τη σειρά της μειώνει τη δραστηριότητα των διαστολέων μυών της αναπνευστικής οδού και μπορεί να οδηγήσει στην κατάρρευση του αεραγωγού. Παλαιότερα, υπήρχε η πεποίθηση ότι η αφύπνιση ενός ατόμου σε απάντηση ενός αναπνευστικού επεισοδίου αποτελεί έναν πολύ σημαντικό και απαραίτητο προστατευτικό

μηχανισμό για τη διάνοιξη των αεραγωγών και την αποκατάσταση της αναπνοής. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς φαίνεται ότι αν δεν εμφάνιζαν αφύπνιση, θα μπορούσαν να ενεργοποιήσουν τους διαστολείς μύες των ΑΕ και να αποκαταστήσουν την ροή αέρα μέσω της δράσης των αντιρροπιστικών μηχανισμών (49). Τα ερεθίσματα όμως (αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση) που προκαλούν αφυπνίσεις, τα οποία αυξάνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της απόφραξης των ΑΕ, είναι ίδια με τα ερεθίσματα που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των διαστολέων μυών των ΑΕ. Συνεπώς, κάποιος που έχει χαμηλό κατώφλι αφύπνισης (απαιτεί δηλαδή χαμηλά επίπεδα αυτών των ερεθισμάτων), μικρότερο από το κατώφλι που απαιτείται για τη διέγερση των διαστολέων μυών των ΑΕ, θα εμφανίσει αφύπνιση πριν προλάβουν να ενεργοποιηθούν οι διαστολείς μύες. Αυτό σημαίνει ότι η σχέση ανάμεσα στα δύο αυτά κατώφλια καθορίζει το εάν μια αφύπνιση θα συμβεί πριν ή μετά από τη διάνοιξη των ΑΕ, ή και καθόλου, και αν θα είναι τελικά ευεργετική ή επιβαρυντική για τον ασθενή. (1, 35, 50, 51).

1.5.5. Όγκος πνευμόνων

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, οι μεταβολές του όγκου των πνευμόνων θεωρούνται σημαντικός παράγοντας παθογένειας της ΑΑΥ, καθώς μπορούν να επηρεάσουν την προσπελασιμότητα των ΑΕ επηρεάζοντας την μηχανική τους και την αντίσταση στη διέλευση του αέρα. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του όγκου των πνευμόνων στους ασθενείς με ΑΑΥ συσχετίζεται με μειωμένη επιρρέπεια σύγκλεισης των ΑΕ και βελτίωση των διαταραχών της αναπνοής, ενώ αντίθετα η μείωση του όγκου των πνευμόνων, και σε υγιείς και σε ασθενείς με ΑΑΥ, αυξάνει την πιθανότητα κατάρρευσης του αεραγωγού. Αυτή η σχέση πιθανότατα υπάρχει επειδή οι κατώτεροι και οι ανώτεροι αεραγωγοί είναι μηχανικά συνδεδεμένοι, με αποτέλεσμα όταν υπάρχει μεγαλύτερος όγκος πνευμόνων, οι δομές του διαφράγματος και του θώρακα να μετατοπίζονται με ανοδικό τρόπο. Αυτό έχει ως συνέπεια τη σκλήρυνση του φαρυγγικού αεραγωγού, τη μείωση της εξωαυλικής πίεσης των ιστών και τελικά τη διαστολή του φάρυγγα που μειώνει τη πιθανότητα κατάρρευσης του αεραγωγού. Επιπλέον, μεγαλύτερος όγκος πνεύμονα πιθανώς σταθεροποιεί καλύτερα το σύστημα ελέγχου της αναπνοής καθώς συνδέεται με μεγαλύτερη αποθήκευση O_2 και CO_2 , περιορίζοντας έτσι τις αλλαγές των αερίων του αίματος. Σε ασθενείς με ΑΑΥ, ο όγκος των πνευμόνων μπορεί να μειώνεται ως συνέπεια της παχυσαρκίας και της ύπτιας θέσης του σώματος και να υφίσταται ακόμα μεγαλύτερη μείωση κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπου έχει ούτως ή άλλως φανεί ότι η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα του πνεύμονα μειώνεται ακόμα και σε υγιή,

φυσιολογικού σωματικού βάρους άτομα. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους ο όγκος των πνευμόνων συμβάλλει στην εμφάνιση της ΑΑΥ δεν έχουν ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί, αλλά θεωρείται ότι συνεισφέρει στην κατάρρευση των ΑΕ που σχετίζεται με τον ύπνο (1, 52-54).



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογικής αλληλουχίας που λαμβάνει χώρα στην αποφρακτική άπνοια ύπνου.

1.6. Παράγοντες κινδύνου

Η εύρεση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση μιας νόσου, αποτελεί βασική προϋπόθεση για τον εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ώστε να μπορέσει να υπάρξει έγκαιρη διάγνωση της νόσου στην κλινική πράξη και έγκαιρη παρέμβαση για την αντιμετώπισή της. Για την ΑΑΥ, οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

1.6.1. Ηλικία

Γενικά, το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, από τη βρεφική μέχρι τη γήρανση. Ωστόσο, παρατηρείται ότι όσο αυξάνεται η ηλικία, αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται μεταξύ των ηλικιών 40 και 65, ενώ μετά τα 65 έτη το ποσοστό των πασχόντων έχει βρεθεί να είναι μεγαλύτερο από 50% (7). Οι λόγοι για τους οποίους φαίνεται πως η αύξηση της ηλικίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου είναι η σταδιακή αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην περιοχή του φάρυγγα (ανεξάρτητα από το συνολικό σωματικό λίπος) λόγω μιας γενικής ανακατανομής, η μείωση του όγκου των πνευμόνων, η αύξηση της

αντίστασης των ανώτερων αεραγωγών, καθώς και η μειωμένη αποτελεσματικότητα των διαστολέων φαρυγγικών μυών, αφού κατά τη γήρανση φαίνεται ότι η απόκριση του γενειογλωσσικού μυός στην αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση μειώνεται. Μπορεί επίσης, με την αύξηση της ηλικίας να είναι πιο εύκολη η κατάρρευση του αεραγωγού λόγω της απώλειας κολλαγόνου ή της μείωσης του κατωφλίου της αφύπνισης που προκαλείται από χειρότερη ποιότητα ύπνου (1, 3, 55, 56).

1.6.2. Παχυσαρκία

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που συνεισφέρει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΑΑΥ είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος και η παχυσαρκία. Όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος φαίνεται πως αυξάνεται και ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου και η βαρύτητά της (57), ενώ μια απώλεια βάρους στην πλειονότητα των ασθενών βελτιώνει τη βαρύτητα της ΑΑΥ, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις είναι ικανή να οδηγήσει έως και στην πλήρη υποστροφή της. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία συμβάλλει στην εμφάνιση και την επιδείνωση της νόσου περιλαμβάνουν την αυξημένη εναπόθεση λίπους στην περιοχή του φάρυγγα, που οδηγεί σε στένωση των αεραγωγών και συμπίεση του θώρακα και του κοιλιακού τοιχώματος αυξάνοντας την πιθανότητα κατάρρευσης των ΑΕ, τη διαταραχή των νευρολογικών μηχανισμών που διατηρούν τους ΑΕ προσπελάσιμους, τη μειωμένη απόκριση των διαστολέων μυών των ΑΕ, την επαγόμενη αστάθεια στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής και τη μείωση του όγκου των πνευμόνων (58-60).

Η κεντρική εναπόθεση λίπους, που συσχετίζεται με καρδιομεταβολικές διαταραχές, ενδέχεται να διαδραματίζει ακόμα πιο σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, σε σχέση με τη συνολική μάζα σώματος, όπως επίσης και το λίπος που συσσωρεύεται στην περιοχή των ΑΕ. Μαζί με την παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση και το μεταβολικό σύνδρομο θεωρούνται και αυτοί παράγοντες κινδύνου της ΑΑΥ και λέγεται ότι μπορεί η ΑΑΥ να αποτελεί την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στο αναπνευστικό σύστημα (61-63).

Φαίνεται, επιπλέον, ότι υπάρχει μια αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ΑΑΥ που μπορεί να οδηγήσει σε έναν φαύλο κύκλο, καθώς όπως προαναφέρθηκε η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση της νόσου και παράλληλα η νόσος μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Τα συμπτώματα της ΑΑΥ, όπως η υπερβολική υπνηλία, η κόπωση κ.λπ. μπορεί να επηρεάσουν τις διατροφικές επιλογές των ασθενών καθώς και να συμβάλλουν στη μείωση της φυσικής τους δραστηριότητας, επιδρώντας έτσι στην

αύξηση του σωματικού βάρους. Επίσης, οι ορμονικές αλλαγές που παρατηρούνται στους ασθενείς με AAY, όπως η μείωση της παραγωγής της λεπτίνης ή η αντίσταση στην λεπτίνη και η αύξηση της παραγωγής της γκρελίνης μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση της όρεξης των ασθενών, αύξηση της ενεργειακής τους πρόσληψης και τελικά στην επιδείνωση της παχυσαρκίας. Άλλωστε δεν είναι τυχαίο ότι περίπου το 70% των ασθενών με AAY είναι παχύσαρκοι (61, 64).

1.6.3. Φύλο

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου της AAY είναι το αρσενικό φύλο. Από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι αρκετά μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και ότι η αναλογία κυμαίνεται μεταξύ 3: 1 και 5: 1 στον γενικό πληθυσμό. Οι διαφορές αυτές στον επιπολασμό της νόσου μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι οι διαφορές τους στην ανατομία των ΑΕ (μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στην περιοχή του φάρυγγα και μεγαλύτερο μήκος αεραγωγού, συγκριτικά με τις γυναίκες). Επίσης, ίσως οι άνδρες να έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική απόκριση στις αφυπνίσεις και πιο μεγάλη αστάθεια στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής, ενώ επίσης μπορεί να εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η χρήση αλκοόλ και καπνού. Επιπλέον, στις γυναίκες, τα επίπεδα της προγεστερόνης και των οιστρογόνων φαίνεται να δρουν προστατευτικά απέναντι στην ανάπτυξη της νόσου, αφού έχει διαπιστωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται σημαντικά μετεμμηνοπαυσιακά οπότε και δεν υφίσταται αυτή η δράση των ορμονών, καθώς και ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να παίξει προστατευτικό ρόλο (58, 65-69).

1.6.4. Εθνικότητα

Έχει παρατηρηθεί ότι οι Ασιάτες, οι Ισπανόφωνοι Αμερικανοί και κάποιες ηλικιακές ομάδες των Αφροαμερικανών παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της AAY και μεγαλύτερο κίνδυνο αυξημένης βαρύτητας της νόσου σε σχέση με τους Καυκάσιους και τους Ευρωπαίους. Οι διαφορές αυτές πιθανώς να οφείλονται σε διάφορα κρανιοπροσωπικά/ ανατομικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών αυτών, στον αυξημένο επιπολασμό της παχυσαρκίας και τη διαφορετική κατανομή του λιπώδους ιστού και ενδεχομένως να σχετίζονται με παράγοντες που αφορούν την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τον επιπολασμό χρόνιων νοσημάτων και τη μειωμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας (70-73).

1.6.5. Γενετική προδιάθεση - Κληρονομικότητα

Από παλιά είχε παρατηρηθεί ότι η AAY εμφανίζεται συνήθως σε περισσότερα από ένα μέλη μιας οικογένειας. Από τότε πραγματοποιήθηκαν αρκετές μελέτες που επικεντρώθηκαν στον προσδιορισμό της γενετικής βάσης της νόσου, από τις οποίες προέκυψαν ξεκάθαρα δεδομένα πως ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό AAY είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Συγκεκριμένα, από τις μελέτες γονιδιώματος φάνηκε πως υπάρχουν πολυμορφισμοί σε συγκεκριμένα γονίδια (όπως τα χρωμοσώματα 2p, 12p και 19p) οι οποίοι συσχετίζονται με την εκδήλωση και τη βαρύτητα της νόσου και ότι έως και το 35% της διακύμανσης στη βαρύτητά της μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες ανεξαρτήτως της ηλικίας και του ΔΜΣ. Επιπλέον, η κληρονομικότητα της νόσου φάνηκε πως εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από ενδιάμεσους, γενετικά καθορισμένους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η παχυσαρκία και η τοπική εναπόθεση λίπους στο σώμα που έχουν αποδεδειγμένη γενετική προδιάθεση, τα μορφολογικά κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά (στενότερος φαρυγγικός αεραγωγός, μετατοπισμένη γνάθος κ.ά.), οι μηχανισμοί ελέγχου της αναπνοής και η αναπνευστική απάντηση στις αυξημένες αντιστάσεις κατά τον ύπνο, παράγοντες δηλαδή που είναι επίσης γενετικά καθορισμένοι και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της AAY. Συνεπώς, η κληρονομικότητα της νόσου μπορεί να οφείλεται είτε στην κληρονομικότητα κάποιων παραγόντων κινδύνου είτε στη μεταφορά άλλων γονιδίων που συμβάλλουν στην εμφάνιση της AAY (58, 74-76).

1.6.6. Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την AAY, καθώς σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες η χρήση προϊόντων καπνού έχει συσχετιστεί με την παρουσία της νόσου και των συμπτωμάτων της, ενώ ακόμα και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα έχει συσχετιστεί με το συστηματικό ροχαλητό. Έχει βρεθεί πως οι καπνιστές έχουν περίπου δύο με τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν AAY σε σχέση με τους πρώην και μη καπνιστές (77). Ωστόσο, δεν έχει αποδειχτεί ότι αυτή η σχέση είναι αιτιολογική. Κάποιες υποθέσεις που έχουν προταθεί για τους μηχανισμούς με τους οποίους το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για την AAY είναι οι διαταραχές που προκαλεί στην αρχιτεκτονική του ύπνου, η φλεγμονώδης επίδραση του καπνίσματος στον αεραγωγό, η μείωση του όγκου των πνευμόνων, η χαλάρωση των μυών των ΑΕ, η δυσκολία στην επέλευση του ύπνου και στη διατήρησή του, η αύξηση στο κατώφλι αφύπνισης, η επίδραση της νικοτίνης στη σταθερότητα του ύπνου, παράγοντες δηλαδή που μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην

ανάπτυξη της νόσου. Παρόλο που γενικά δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως εάν το κάπνισμα αποτελεί πραγματικό παράγοντα κινδύνου για την ΑΑΥ και αν η διακοπή του έχει ξεκάθαρα οφέλη στη νόσο, λαμβάνοντας υπόψη και ότι το κάπνισμα και η ΑΑΥ αυξάνουν και τα δύο συνεργιστικά τον κίνδυνο για αρτηριακή υπέρταση, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, θα πρέπει αδιαμφισβήτητα να συστήνεται η διακοπή του καπνίσματος (58, 78, 79).

1.6.7. Κατανάλωση αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ έχει προταθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της ΑΑΥ καθώς φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει μείωση της δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός, αύξηση της αντίστασης των ΑΕ, μείωση της αναπνευστικής απόκρισης σε υπερκαπνία και υποξία και επομένως αύξηση της τάσης απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών. Ωστόσο, οι επιδράσεις του αλκοόλ στη νόσο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες. Σε κλινικές δοκιμές, όπου εξετάστηκαν οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις της κατανάλωσης αλκοόλ και συγκεκριμένα η χορήγηση ορισμένης ποσότητας αλκοόλ πριν το βραδινό ύπνο, σε υγιείς και σε άτομα με ΑΑΥ, φάνηκε πως αυτή η κατανάλωση αλκοόλ στα περισσότερα υγιή άτομα προκάλεσε απνοϊκά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου και ότι στους ασθενείς με ΑΑΥ αύξησε τη συχνότητα και τη διάρκεια των απνοιών-υποπνοιών και επιδείνωσε τη βαρύτητα της υποξαιμίας, γεγονός που αποδεικνύει ότι μάλλον η κατανάλωση αλκοόλ πριν από τον ύπνο επιβαρύνει την νόσο και την εμφάνισή της. Παρόλα αυτά στις επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τις επιδράσεις της μακροχρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στην ΑΑΥ, τα αποτελέσματα ήταν αρκετά αντιφατικά, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν μια θετική μεταξύ τους συσχέτιση και άλλες να μην αναδεικνύουν κάποια σχέση με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου και των συμπτωμάτων της. Δύο πρόσφατες, όμως, ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις των διαθέσιμων επιδημιολογικών μελετών κατέληξαν στο ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της νόσου και ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης και επιδείνωσης της ΑΑΥ (58, 80-85).

1.7. Αντιμετώπιση

Η ΑΑΥ αποτελεί μια χρόνια πάθηση που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη ζωή των ασθενών υποβαθμίζοντας την ποιότητα ζωής τους και αυξάνοντας κατά πολύ τον κίνδυνο καρδιομεταβολικών διαταραχών, χρόνιων νοσημάτων και τροχαίων ατυχημάτων με αποτέλεσμα να είναι κρίσιμης σημασίας η αντιμετώπισή της. Υπάρχουν διάφορες επιλογές για

την θεραπεία της (ιατρικές, χειρουργικές και συμπεριφορικές), οι οποίες προσφέρονται ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, την ανατομία του αεραγωγού του εκάστοτε ασθενούς, τους παράγοντες κινδύνου, τη συνύπαρξη άλλων νόσων και τις προτιμήσεις του ασθενούς και στοχεύουν κατά κύριο λόγο στην αναστροφή της υποκείμενης παθολογίας. Η βασική θεραπεία εκλογής για την νόσο είναι η άσκηση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, που συνήθως χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς, και από εκεί και πέρα προσφέρονται συμπληρωματικές /εναλλακτικές θεραπείες ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Κάποιοι ασθενείς με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες μπορεί να ωφεληθούν από χειρουργική παρέμβαση στους ΑΕ ή στοματικές συσκευές που αποκαθιστούν την ανατομία των ΑΕ. Επίσης, προτείνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής και κυρίως απώλεια βάρους που είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου της νόσου και συμβουλές σχετικά με τη στάση του σώματος κατά τον ύπνο, την υγιεινή του ύπνου και τη διακοπή του καπνίσματος (10, 58, 86, 87).

1.7.1. Θετική πίεση αεραγωγών (Positive Airway Pressure-PAP)

Η άσκηση θετικής πίεσης (PAP) στους αεραγωγούς για να μην αποφράζουν με τη βοήθεια μιας ειδικής μάσκας (που εφαρμόζεται συνήθως στη μύτη του ασθενούς ή και στο στόμα του) είναι η βασική θεραπεία που χρησιμοποιείται στην ΑΑΥ και ενδείκνυται κυρίως για μέτρια ή σοβαρή νόσο αλλά και για την ήπια ΑΑΥ. Η PAP μπορεί να εφαρμοστεί ως συνεχής θετική πίεση (CPAP) σταθερή στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της εκπνοής και της εισπνοής που αποτελεί και την επικρατέστερη μέθοδο, ως θετική πίεση δύο επιπέδων (BIPAP) με την οποία παρέχεται υψηλότερη πίεση κατά την εισπνοή και χαμηλότερη κατά την εκπνοή και τέλος ως αυτοματοποιημένη θετική πίεση (AUTOPAP) η οποία είναι σε θέση να μειώσει ή να αυξήσει την πίεση ανάλογα με τα αναπνευστικά συμβάντα. Υπάρχει επίσης και ο προσαρμοσμένος αερισμός, μια σχετικά νέα μέθοδος, ο οποίος παρέχει μια σταθερή PAP εκπνοής και μια αυτομάτως ρυθμιζόμενη PAP εισπνοής. Η συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς (CPAP) μέσω ρινικής μάσκας είναι η πρώτη μέθοδος που εφευρέθηκε από τους Sullivan et al. το 1981 (88) και αποτελεί στις μέρες μας τη θεραπεία εκλογής του συνδρόμου λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας και των λίγων επιπλοκών. Η μάσκα εφαρμόζεται κατά το δυνατόν αεροστεγώς στη μύτη κατά τη διάρκεια του ύπνου και συνδέεται με συσκευή που δημιουργεί συνεχή σταθερή πίεση (η τιμή της οποίας καθορίζεται κατά τη διάρκεια μίας μελέτης ύπνου και ενώ χρησιμοποιείται το μηχάνημα). Η θετική αυτή πίεση μεταβιβάζεται από τη μύτη στο φάρυγγα (με συνέπεια να μην υπάρχει αρνητική ενδοφaryγγική πίεση) και

τον κρατάει ανοικτό κατά τη διάρκεια του ύπνου. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η βατότητα των αεραγωγών και δεν πραγματοποιούνται άπνοιες (10, 89, 90).

Από τις διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης PAP στους ασθενείς με ΑΑΥ, σε σχέση με τη χορήγηση placebo ή τη μη χορήγηση θεραπείας, φαίνεται πως η εφαρμογή της μειώνει τα απνοϊκά επεισόδια, βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου, την ημερήσια υπνηλία και γενικά την ποιότητα ζωής, ενώ υπάρχουν και κάποιες μελέτες που υποστηρίζουν θετικές επιδράσεις της εν λόγω θεραπείας στη γνωσιακή λειτουργία των ασθενών, την επιρρέπειά τους σε ατυχήματα, αλλά και σε κάποιες από τις καρδιαγγειακές εκφάνσεις της ΑΑΥ. Φαίνεται, λοιπόν, πως η συγκεκριμένη θεραπεία βελτιώνει πραγματικά τα συμπτώματα των ασθενών, με τα περισσότερα οφέλη να εμφανίζονται στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νόσο, χωρίς ωστόσο να είναι ξεκάθαρη η αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση των καρδιομεταβολικών δεικτών (πχ. της αντίστασης στην ινσουλίνη, του λιπιδαιμικού προφίλ, της αρτηριακής πίεσης, των δεικτών φλεγμονής) και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (34, 91, 92).

Η PAP αποτελεί μια χρόνια θεραπεία, καθώς δεν οδηγεί σε μια μόνιμη επίλυση της νόσου, αλλά ουσιαστικά καταστέλλει τα απνοϊκά επεισόδια μόνο κατά τη διάρκεια της χρήσης της συσκευής. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται συστηματικά για να έχει αυτές τις ευεργετικές επιδράσεις και επομένως η προσκόλληση των ασθενών σε αυτήν είναι σημαντική για την επιτυχή διαχείριση της νόσου. Παρόλα αυτά χαρακτηρίζεται από αρκετά υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης, τα οποία κυρίως οφείλονται σε συμπτώματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς λόγω προβλημάτων εφαρμογής της μάσκας (π.χ. τραυματισμός δέρματος, ξηροστομία, ξηρότητα ρινικής περιοχής κ.ά.) ή σε αναπνευστική δυσχέρεια (86, 93). Συμπερασματικά, η άσκηση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς αν και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής της νόσου, χαρακτηρίζεται από κάποιους περιορισμούς που καθιστούν αναγκαία την εύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα στοχεύουν στη ριζική αντιμετώπιση της νόσου μέσω αντιμετώπισης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των τροποποιησιμων παραγόντων κινδύνου.

1.7.2. Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Η πιο σημαντική αλλαγή στον τρόπο ζωής που προτείνεται ως θεραπεία της ΑΑΥ είναι η απώλεια σωματικού βάρους, η οποία συστήνεται πλέον σε όλους τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς της νόσου, ανεξάρτητα από την αιτιολογία και τη βαρύτητά της. Ο

βασικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑΑΥ, όπως προαναφέρθηκε, είναι η παχυσαρκία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση του βάρους, ακόμα και αν είναι μικρή, δρα ευεργετικά στους ασθενείς με ΑΑΥ, βελτιώνει τη βαρύτητα της νόσου, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις είναι ικανή και να οδηγήσει στην πλήρη υποστροφή της. Κάποια δεδομένα μάλιστα, υποστηρίζουν πως η θεραπεία με CPAP οδηγεί σε αύξηση του βάρους τονίζοντας την ανάγκη παρέμβασης σε όλους τους ασθενείς. Οι τρόποι απώλειας βάρους περιλαμβάνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής (διατροφή και άσκηση, βλ. κεφάλαιο 2), φάρμακα ή βαριατρική χειρουργική. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες απώλειας βάρους που έχουν μελετηθεί, αν και σε μικρό βαθμό, σε ασθενείς με ΑΑΥ είναι η σιβουτραμίνη (η οποία έχει αποσυρθεί από την κυκλοφορία λόγω σημαντικής αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου), η ορλιστάτη, η φεντερμίνη-τοπιραμάτη και η λιραγλουτίδη, με τα δεδομένα να αναφέρουν την πιθανή επιλογή κάποιου ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς, τις αντενδείξεις και τις παρενέργειες του κάθε φαρμάκου. Όσον αφορά στη βαριατρική χειρουργική, έχει μελετηθεί κυρίως η Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη σε ασθενείς με ΑΑΥ και έχει φανεί πιο αποτελεσματική στη μείωση του ΔΜΣ και του ΑΗΙ σε σχέση με μη χειρουργικές παρεμβάσεις απώλειας βάρους, αλλά τονίζεται πως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι δυσκολίες και οι επιπλοκές αυτών των επεμβάσεων, ο κίνδυνος θνητότητας και η πιθανή ανικανότητα μακροχρόνιας διατήρησης της απώλειας βάρους μέσω της βαριατρικής χειρουργικής. Σε κάθε περίπτωση, μετά από μια σημαντική απώλεια βάρους, τουλάχιστον 10% του αρχικού σωματικού βάρους, ακολουθεί συστηματική παρακολούθηση ΠΥΓ για να εξακριβωθεί εάν απαιτείται ακόμη θεραπεία με PAP ή εάν είναι απαραίτητο να γίνουν προσαρμογές στο επίπεδο της PAP, καθώς αναμένεται σημαντική μείωση της βαρύτητας της νόσου (10, 86, 87, 94-97).

Πέρα από την απώλεια βάρους, οι αλλαγές του τρόπου ζωής που συνιστώνται στους ασθενείς με ΑΑΥ είναι η άσκηση, η αποφυγή της ύπτιας θέσης, η αποφυγή πριν από την κατάκλιση του αλκοόλ, των κατασταλτικών του ΚΝΣ φαρμάκων και των βραδινών μεγάλων γευμάτων, η διατήρηση τακτικών ωρών ύπνου-εγρήγορσης καθώς και η διακοπή καπνίσματος. Πιο συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις που οι άπνοιες επιδεινώνονται ή εμφανίζονται στην ύπτια θέση συνιστάται κατάκλιση μόνο στην πλάγια θέση με τη βοήθεια μαξιλαριών ή ειδικών συσκευών. Επίσης, συστήνεται η αποφυγή της κατανάλωσης αλκοόλ κυρίως πριν από τον ύπνο, γιατί κάθε μυοχαλαρωτικό, όπως είναι και το αλκοόλ, πριν από την ώρα του ύπνου, μπορεί να αυξήσει το βαθμό της κατάρρευσης της αναπνευστικής οδού και να επιδεινώσει το ροχαλητό ή τις άπνοιες. Επιπλέον, ένα μεγάλο γεύμα πριν την κατάκλιση μπορεί να αυξήσει

την πίεση που δέχεται το διάφραγμα, επιδεινώνοντας έτσι την αναπνευστική ικανότητα, γι' αυτό και προτείνεται η κατανάλωση του γεύματος τουλάχιστον 3-4 ώρες πριν από τον ύπνο. Το κάπνισμα όπως είχε αναφερθεί παραπάνω θεωρείται επίσης ότι μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, γι' αυτό και συστήνεται η διακοπή του και τέλος, η άσκηση μπορεί να συνεισφέρει στην απώλεια βάρους αλλά και να έχει κάποια επιπρόσθετα οφέλη στη νόσο (10, 86, 98, 99).

1.7.3. Στοματικές συσκευές

Μία εναλλακτική θεραπεία που χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις για την αντιμετώπιση της ΑΑΥ είναι οι στοματικές συσκευές. Αυτές οι συσκευές χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με ήπια νόσο που έχουν συγκεκριμένες κρανιοπροσωπικές δομές επιβαρυντικές για τη νόσο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που το πρόβλημα εντοπίζεται στο επίπεδο της γλώσσας ή της γνάθου, ή και σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη CPAP ή δεν ανταποκρίνονται σε χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν δύο κατηγορίες ενδοστοματικών συσκευών: αυτές που ωθούν προς τα εμπρός την κάτω γνάθο, αυξάνοντας έτσι τον διαθέσιμο χώρο στους ΑΕ (MRA - Mandibular repositioning appliances) και αυτές που συγκρατούν τη γλώσσα (TRD - Tongue retaining devices) εμποδίζοντας την κατάρρευσή της προς τον φάρυγγα διασφαλίζοντας ότι δε θα συμβάλει σε πιθανή απόφραξη του. (86, 100-104).

1.7.4. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η πρώτη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της ΑΑΥ ήταν η χειρουργική επέμβαση. Σήμερα, αποτελεί μια σημαντική επιλογή θεραπείας για τους ασθενείς που έχουν κάποια εμφανή ανατομική ανωμαλία που διευκολύνει την απόφραξη των ΑΕ. Περιλαμβάνει μια ποικιλία διαδικασιών ανακατασκευής ή παρακάμψεων των ΑΕ στοχεύοντας στη μείωση της ανατομικής απόφραξης του αεραγωγού στη μύτη, τον στοματοφάρυγγα ή τον υποφάρυγγα. Ορισμένα παραδείγματα όπου ενδείκνυται χειρουργική διόρθωση είναι η σκολίωση ρινικού διαφράγματος, οι υπερτροφικές αμυγδαλές, οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και διάφορες οστικές ανωμαλίες. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των επεμβάσεων δείχνουν πως υπάρχει μια μέτρια βελτίωση του ροχαλητού και της βαρύτητας της νόσου (όχι μεγαλύτερη από τη CPAP), χωρίς ωστόσο να υπάρχουν ξεκάθαρα οφέλη στα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. (10, 86, 105-108).

1.8. Επίδραση του τρόπου ζωής σε παραμέτρους που αφορούν στη νόσο και στον ύπνο των ασθενών με ΑΑΥ

Ο ύπνος είναι απαραίτητος για την εύρυθμη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού και διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην υγεία και την ευεξία των ανθρώπων. Από πολλές μελέτες έχει φανεί ότι η μακροχρόνια έλλειψη ή κακή ποιότητα ύπνου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για διάφορες ασθένειες και να επιφέρει σημαντικά προβλήματα. Συγκεκριμένα, ο ανεπαρκής, «κακός» ύπνος, έχει συσχετιστεί με εξασθενημένο ανοσοποιητικό, χαμηλή διάθεση, μειωμένη μνήμη και ικανότητα εκμάθησης, καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχές του μεταβολισμού, πρόωρη γήρανση και θνησιμότητα καθώς επίσης συνδέεται και με την αυξημένη πρόσληψη τροφής, τη λιγότερο υγιεινή διατροφή και την αύξηση του βάρους. Για να θεωρηθεί «καλός» ο ύπνος, απαραίτητο είναι να έχει ικανοποιητική χρονική διάρκεια (7-9 ώρες κάθε βράδυ, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου) (109) και να είναι ποιοτικός, δηλαδή να μην καθυστερεί ιδιαίτερα η επέλευσή του, να διατηρείται η αρχιτεκτονική του (η σωστή αναλογία δηλαδή των σταδίων NREM και REM) και να μην υπάρχουν αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, καθώς επίσης θα πρέπει να μην προκαλεί υπνηλία και δυσλειτουργία την επόμενη ημέρα (110-112). Συνεπώς, είναι εμφανές ότι στην ΑΑΥ, οι επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου που έχουν ως αποτέλεσμα τον κατακερματισμό του και τη διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του, σηματοδοτώντας έναν «κακό» ύπνο, μπορεί να επιφέρουν δυσκολίες στην καθημερινότητα των ασθενών και να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία τους.

Αρκετές μελέτες σε υγιή πληθυσμό έχουν δείξει πως κάποιες συνήθειες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή και η άσκηση, μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του ύπνου και να προωθήσουν ή να δυσχεράνουν τον ύπνο. Σύμφωνα με μια ανασκόπηση του 2012 (113), η κατανάλωση κάποιων τροφίμων πριν από τον ύπνο (π.χ. γάλα, χαμομήλι κ.ά.) φαίνεται πως ίσως αυξάνει τις πιθανότητες για έναν καλό ύπνο, καθώς επίσης φαίνεται ότι γενικά μια ισορροπημένη με ποικιλία διατροφή που είναι πλούσια σε φρέσκα φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και πηγές πρωτεϊνών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (που περιέχουν όλα άφθονη τρυπτοφάνη, βιταμίνες Β, μέταλλα, μαγνήσιο και μη επεξεργασμένους υδατάνθρακες, συστατικά που βοηθούν στη σύνθεση σεροτονίνης και μελατονίνης) μπορεί να βελτιώσει τη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου. Άλλη ανασκόπηση του 2013 (114), τονίζει

πως τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι ξεκάθαρα για τα τρόφιμα που υποτίθεται ότι προωθούν τον ύπνο (με άλλες να δείχνουν πως υπάρχει θετικό και άλλες κανένα αποτέλεσμα), αλλά αναφέρει ότι υπάρχει μια παθοφυσιολογική σχέση που θα μπορούσε να εξηγήσει μια τέτοια επίδραση. Στη συνέχεια, μια ανασκόπηση του 2016 (115), υποστηρίζει πως μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες συνδέεται με μειωμένη καθυστέρηση επέλευσης ύπνου, μικρότερο ποσοστό ύπνου NREM και αυξημένο ποσοστό ύπνου REM, ενώ από την άλλη, μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σχετίζεται με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ύπνου και ποσοστό σταδίου REM και με περισσότερες αφυπνίσεις, χωρίς όμως να έχουν εξεταστεί οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις αυτών των διαιτών σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Επίσης, δείχνει πως ορισμένα τρόφιμα, όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα ψάρια, τα φρούτα και τα λαχανικά, μάλλον μπορούν να συνεισφέρουν σε έναν καλής ποιότητας ύπνο, αν και επισημαίνει ότι σίγουρα απαιτείται περισσότερη έρευνα για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Αργότερα από μια άλλη μελέτη φαίνεται ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με καλύτερης ποιότητας και διάρκειας ύπνο καθώς και με λιγότερα συμπτώματα αϋπνίας (116, 117). Όσον αφορά στην απώλεια βάρους, κάποια δεδομένα αναφέρουν ότι μπορεί να συνεισφέρει στη μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου (118) καθώς επίσης, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σαράντα δύο μελετών (119) δείχνει πως μια παρέμβαση απώλειας σωματικού βάρους μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ημερήσια υπνηλία των παχύσαρκων ανθρώπων με έναν καθαρά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Τέλος, από τις μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση της άσκησης στον ύπνο, προκύπτει ότι η άσκηση μπορεί να βελτιώσει συνολικά την ποιότητα του ύπνου καθώς και ότι οι άνθρωποι που πάσχουν από αϋπνία, όταν ασκούνται καθημερινά, μπορούν να κοιμούνται για περισσότερες ώρες και να ξανακοιμηθούν πιο γρήγορα εάν ξυπνήσουν στη μέση της νύχτας (120, 121).

Όσον αφορά στους ασθενείς με ΑΑΥ, οι συνήθειες του τρόπου ζωής και ο ρόλος τους στην εμφάνιση αλλά και στην αντιμετώπιση της νόσου έχουν μελετηθεί σε σχετικά μεγάλο βαθμό στη βιβλιογραφία, καθώς φαίνεται πως μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξή της όσο και στη θεραπεία της, χωρίς ωστόσο να έχει διερευνηθεί συγκεκριμένα η επίδρασή τους στον ύπνο των ασθενών. Ήδη προαναφέρθηκε πως κάποιες αλλαγές στον τρόπο ζωής προτείνονται ως συμπληρωματική θεραπευτική μέθοδος στους ασθενείς με ΑΑΥ. Τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρέμβασης που είχαν ως στόχο να αξιολογήσουν την απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους

ασθενείς με τη νόσο ή και από μελέτες που αξιολόγησαν το ρόλο της φυσικής δραστηριότητας στην πορεία της νόσου, εξετάζοντας κυρίως την επίδραση στη βαρύτητα της νόσου και σε διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, αλλά και σε κάποιες παραμέτρους που αφορούν στον ύπνο και σε συμπτώματα που σχετίζονται με αυτόν. Σε αυτές τις έρευνες η μείωση του σωματικού βάρους γινόταν μέσω χορήγησης διαιτών χαμηλών ή πολύ χαμηλών θερμίδων με ή χωρίς ταυτόχρονη λήψη της θεραπείας CPAP, ενώ κάποιες περιλάμβαναν και προτροπή για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (συνήθως χωρίς δομημένη παρέμβαση άσκησης). Επίσης, κάποιες παρεμβάσεις συνδυάζονταν με συμπεριφορικές τεχνικές αλλαγής του τρόπου ζωής και συνεχή εντατική υποστήριξη από επαγγελματίες υγείας μέσα από ατομικές ή ομαδικές συνεδρίες με σκοπό την παροχή κινήτρων και τη διατήρηση της διατροφικής συμμόρφωσης. Ουσιαστικά δηλαδή στην πλειονότητα των μελετών οι ερευνητές έκαναν κάποιου είδους παρέμβαση με υποθερμιδική δίαιτα σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς AAY με νόσο ποικίλης βαρύτητας (με στόχο τη μείωση του βάρους τους) και σύγκριναν τα αποτελέσματά τους με μια ομάδα ασθενών που συνέχιζε τον ίδιο τρόπο ζωής.

Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν πως μια εντατική παρέμβαση στον τρόπο ζωής μπορεί να επιφέρει κλινικά και στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους και πως αυτή με τη σειρά της μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη βαρύτητα της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, μια ανασκόπηση του 2012 (122) αναφέρει ότι μια σημαντική απώλεια βάρους, εάν επιτευχθεί, είναι πιθανό να αποτελέσει χρήσιμη θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση της AAY καθώς και ότι θα πρέπει αυτή να διατηρηθεί μακροπρόθεσμα για να αποφευχθεί μετέπειτα η υποτροπή. Στη συνέχεια, το 2013, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (123), έδειξε ότι μια μείωση βάρους μέσω ενός εντατικού προγράμματος μπορεί να μειώσει τον δείκτη AHI (κατά 4,55 επεισόδια/ώρα) και να βελτιώσει τη ποιότητα ζωής των ασθενών και ότι μπορεί να υπάρχει επιπρόσθετο όφελος όταν αυτό συνδυάζεται με τη θεραπεία CPAP. Την ίδια χρονιά, μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση επτά τυχαιοποιημένων και δεκατριών χωρίς ομάδα ελέγχου κλινικών δοκιμών (124) έδειξε ότι ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης για απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τις παραμέτρους και τη βαρύτητα της νόσου σε ασθενείς με AAY (AHI: -6,04 επεισόδια/ώρα από τη μετα-ανάλυση των επτά κλινικών δοκιμών και AHI: -12,26 και ODI4: -18,91 επεισόδια/ώρα από τη μετα-ανάλυση των υπόλοιπων κλινικών δοκιμών) και να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, υπογραμμίζοντας και τα καρδιομεταβολικά οφέλη της απώλειας βάρους. Το 2014, σε μια άλλη μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων

κλινικών μελετών (125), 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. Τέλος, μια ανασκόπηση του 2017 (126) επιβεβαιώνει αυτά τα ευρήματα αλλά τονίζει ότι οι περισσότερες κλινικές δοκιμές έχουν επικεντρωθεί στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας δίαιτας μειωμένων θερμίδων (συνήθως χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα) στη βελτίωση της σοβαρότητας της νόσου και ότι έχει δοθεί λιγότερη προσοχή στον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται η απώλεια βάρους, τη ποιότητα δηλαδή της διατροφής. Στον Πίνακα 3 φαίνονται αναλυτικά όλες οι κλινικές δοκιμές που έχουν αξιολογήσει τη βαρύτητα της νόσου ή άλλες βασικές παραμέτρους της νόσου και του ύπνου, με τις περισσότερες από αυτές να συμπεριλαμβάνονται στις ανασκοπήσεις που προαναφέρθηκαν. Αξίζει να σημειωθεί πως μεγαλύτερη απώλεια βάρους γενικά σχετίζεται με μεγαλύτερη βελτίωση στον AHI και ότι απαιτείται τουλάχιστον 5% απώλεια του αρχικού βάρους, και κατά προτίμηση 10%, για να υπάρχει όφελος στη βαρύτητα και τα συμπτώματα της νόσου αλλά και στην καρδιαγγειακή υγεία. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο παίζει η βαρύτητα της νόσου κατά την πρώτη αξιολόγηση, αφού φαίνεται ότι όσο σοβαρότερης μορφής είναι η νόσος (που σημαίνει ότι υπάρχει και μεγαλύτερος κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών), τόσο μεγαλύτερη μπορεί να είναι η επερχόμενη μέσω της απώλειας βάρους βελτίωση. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι πέρα από τη βελτίωση της σοβαρότητας της AAY, σε μερικούς συμμετέχοντες των κλινικών δοκιμών ο δείκτης AHI ομαλοποιήθηκε ($AHI < 5/h$), δηλαδή η νόσος εξαφανίστηκε, μετά την απώλεια του βάρους. Συμπερασματικά λοιπόν, η βελτίωση του σωματικού βάρους μέσω αλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής θα πρέπει να ενθαρρύνεται ως συμπληρωματική θεραπεία, συνδυαστικά με το CPAP, σε ασθενείς με σοβαρής βαρύτητας AAY και να εξετασθεί ακόμη και ως κύρια θεραπεία τουλάχιστον στα πρώτα στάδια εμφάνισης της νόσου, όπου η βαρύτητα της νόσου είναι μικρή. Σημαντικό είναι να διερευνηθεί περαιτέρω η επίδραση της απώλειας βάρους σε παραμέτρους που αφορούν στον ύπνο των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται με αυτόν, όπως και η επίδραση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της δίαιτας, καθώς τα δεδομένα σε αυτόν τον τομέα δεν είναι επαρκή.

Όσον αφορά στη φυσική δραστηριότητα, υπάρχουν λίγες κλινικές δοκιμές (162-171) που έχουν διερευνήσει τη μεμονωμένη επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στους ασθενείς με AAY (Πίνακας 4). Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε συγκεκριμένα προγράμματα άσκησης για κάποιους μήνες (διαφορετικά πρωτόκολλα σε κάθε

μελέτη), τα οποία περιείχαν αερόβιες ασκήσεις, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με ασκήσεις με αντιστάσεις και διατάσεις, σε διάφορα επίπεδα έντασης. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση πέντε τέτοιων κλινικών μελετών, οι Iftikhar et al. (127) διαπίστωσαν πως μετά την εφαρμογή των προγραμμάτων άσκησης παρουσιάστηκαν στους ασθενείς σημαντικές μειώσεις στον δείκτη AHI και την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και σημαντική αύξηση της επάρκειας του ύπνου και της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου, VO_2peak). Συγκεκριμένα, μειώθηκε κατά 32% ο δείκτης AHI (ή κατά 6,27 αναπνευστικά επεισόδια/ώρα ύπνου) και κατά 28% η ημερήσια υπνηλία, ενώ αυξήθηκε κατά 5,8% η αποτελεσματικότητα του ύπνου και κατά 17,65% η VO_2peak των ασθενών, χωρίς να έχει επιτευχθεί σημαντική μείωση του ΔΜΣ, ενώ παράλληλα υπήρχαν οφέλη ως προς τη φυσική κατάσταση των ασθενών και σε κάποιες περιπτώσεις στο καρδιομεταβολικό τους προφίλ. Λίγο αργότερα, τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν και οι Aiello et al. που πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών (128) καθώς και οι Mendelson et al. με μια ακόμα πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση έξι κλινικών δοκιμών (129), από τις οποίες φάνηκε και πάλι η ευεργετική επίδραση της άσκησης (ως μοναδική θεραπεία) στη μείωση του AHI και της ημερήσιας υπνηλίας σε ασθενείς με AAY. Εδώ και καιρό υπήρχε η άποψη πως τα ευεργετικά αποτελέσματα της σωματικής άσκησης σε ασθενείς με AAY σχετίζονταν με την πρόκληση αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου και τη μείωση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα οφέλη της άσκησης είναι ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της ευεργετικής αυτής επίδρασης περιλαμβάνουν τη βελτίωση της σωματικής διάπλασης, τη βελτίωση της ροής του αέρα στους αεραγωγούς μέσω μείωσης της ρινικής αντίστασης και ενδυνάμωσης των μυών του φάρυγγα, της γλώσσας και των πνευμόνων, τη μείωση της συσσώρευσης υγρών στην περιοχή του λαιμού αλλά και μέσω της μείωσης της ινσουλινοαντίστασης και της μείωσης της φλεγμονής (130). Έτσι λοιπόν, φαίνεται πως η οργανωμένη συστηματική άσκηση μπορεί να επιφέρει σημαντικά οφέλη στη νόσο, στα χαρακτηριστικά του ύπνου και την καρδιαγγειακή υγεία, αλλά σίγουρα απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος της άσκησης στη θεραπεία της AAY και στις επιπλοκές της καθώς και οι διαφορές που μπορεί να υπάρχουν ανάλογα με το είδος, την ένταση ή τη διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο, ήδη στις συστάσεις για την αντιμετώπιση της AAY, η Αμερικανική Ακαδημία της Ιατρικής Ύπνου συνιστά την απώλεια βάρους μέσω της τροποποίησης του τρόπου ζωής (διατροφή και άσκηση) ως συμπεριφορική θεραπευτική προσέγγιση για τη βελτίωση του δείκτη AHI σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με AAY, ενώ αναφέρει πως η άσκηση έχει ανεξάρτητη προστατευτική επίδραση στην

αγγειακή υγεία, η οποία μπορεί να αντισταθμίσει το αυξημένο οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΑΑΥ (10, 95, 126).

Πίνακας 3. Παρεμβατικές μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της απώλειας βάρους στη βαρύτητα της ΑΑΥ, στον ύπνο των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο.

Μελέτη (Ετος)	Σχεδιασμός, Διάρκεια, Πληθυσμός	Είδος παρέμβασης	Αποτελέσματα
Igelström et al. (2018) (131)	RCCT διάρκειας 6 μηνών. 86 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, $\text{AHI} > 15$ επεισόδια/ώρα, με θεραπεία CPAP.	Εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης (ατομικές συμβουλευτικές συνεδρίες με διαιτολόγο και φυσιοθεραπευτή για μείωση ενεργειακής πρόσληψης και αύξηση άσκησης) vs Παροχή απλών συμβουλών για απώλεια ΣΒ	Στο 40% των ασθενών ($n = 14$) $\rightarrow$ μείωση της βαρύτητας της νόσου σε σύγκριση με το 16,7% στην ομάδα ελέγχου ($n = 6$). Μέση $\downarrow$ AHI κατά 9,7 επεισόδια/ώρα και 4,5 μεγαλύτερη πιθανότητα για βελτίωση της σοβαρότητας της νόσου στην ομάδα παρέμβασης.
Dobrosielski et al. (2015) (132)	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων. 25 παχύσαρκοι ασθενείς με ΑΑΥ ηλικίας ≥ 60 ετών.	Εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης με υποθερμιδική δίαιτα και άσκηση υπό επιτήρηση 3 φορές/εβδομάδα. (τα ευρήματα αφορούν τα 19 άτομα)	Σημαντική $\downarrow$ ΣΒ (-9%), συνολικού σωματικού λίπους (-5%), σπλαχνικού λίπους (-8%), AHI (-10 επεισόδια/ώρα) και αποκορεσμού οξυγόνου κατά 0,3%.
Ng et al. (2015) (133)	RCCT διάρκειας 1 έτους. 104 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 25 \text{ kg/m}^2$, $\text{AHI} > 15$ επεισόδια/ώρα (43 λάμβαναν θεραπεία CPAP)	Εντατικό πρόγραμμα αλλαγής τρόπου ζωής (ατομικές συμβουλευτικές συνεδρίες, μείωση ενεργειακής πρόσληψης και αύξηση σωματικής δραστηριότητας) vs Συνήθης φροντίδα (παροχή απλών συμβουλών)	Στους 4 και 12 μήνες: σημαντική $\downarrow$ ΣΒ, $\Delta\text{ΜΣ}$, AHI , ημερήσιας υπνηλίας, κλίμακας ψυχικής υγείας και βελτίωση διατροφικών συνηθειών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
Tuomilehto et al. (2013) (134) (και προηγουμένως 2009 και 2010) (135, 136)	RCCT διάρκειας 12 εβδομάδων + 2ετής & 5ετής επανέλεγχος. 72 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ}$ 28-40 kg/m^2 , $\text{AHI} = 5$ -15 επεισόδια/ώρα, χωρίς CPAP. (Με 57 ασθενείς στην 5ετία)	Παρέμβαση απώλειας βάρους (VLCD, σύσταση για άσκηση και αλλαγές στον τρόπο ζωής) vs Συμβουλευτική για αλλαγή του τρόπου ζωής	Μεγαλύτερη $\downarrow$ ΣΒ, $\Delta\text{ΜΣ}$ και υψηλότερα ποσοστά ίασης της νόσου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Βελτίωση ποιότητας ζωής και ημερήσιας υπνηλίας και στις 2 ομάδες. Στον 2ετή και 5ετή επανέλεγχο: διατήρηση μεγαλύτερης $\downarrow$ ΣΒ και AHI στην εντατική παρέμβαση και 61% $\downarrow$ συχνότητα εξέλιξης της νόσου.
Papandreou et al. (2012) (137, 138)	RCT διάρκειας 6 μηνών. 40 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $\text{AHI} \geq 15$ επεισόδια/ώρα και θεραπεία CPAP.	Παρέμβαση απώλειας βάρους με Μεσογειακού τύπου δίαιτα vs Συνετή LCD δίαιτα + Σύσταση για περπάτημα > 30 λεπτά/ημέρα και στις δυο ομάδες.	Μεσογειακού τύπου δίαιτα: μεγαλύτερη $\downarrow$ στον AHI (-18.4 ± 17.6 επεισόδια/ώρα) κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, στην περίμετρο μέσης, στον λόγο περίμετρος μέσης/ύψος και στον λόγο περίμετρος μέσης/περίμετρος ισχίων και στους 21 ασθενείς: μεγαλύτερη $\downarrow$ στο ΣΒ ($-10,8 \pm 3,8 \text{ kg}$) και στο ολικό λίπος σώματος, σε σχέση με τη συνετή δίαιτα.
Johansson et al. (2011) (και προηγουμένως 2009) (139, 140)	RCCT διάρκειας 9 εβδομάδων + ετήσιος επανέλεγχος (43 εβδομάδες διατήρησης της απώλειας). 63 ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ}$ 30-40 kg/m^2 , $\text{AHI} \geq 15$ επεισόδια/ώρα και θεραπεία με CPAP.	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (υδρική VLCD) και μετά διατήρηση της απώλειας (ομαδικές συνεδρίες, συνδυασμός τροφίμων και υποκατάστατα γευμάτων) vs Συνήθης δίαιτα	$\downarrow$ ΣΒ (-18 kg) και AHI (-21 επεισόδια/ώρα), διατήρηση των βελτιώσεων στις παραμέτρους ύπνου κατά τον επανέλεγχο. Μεγαλύτερα οφέλη: ασθενείς με μεγαλύτερη μείωση ΣΒ και ασθενείς με βαρύτερη ΑΑΥ κατά την έναρξη.

Nerfeldt et al. (2010) (141)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων (+ 2ετής επανέλεγχος). 33 ασθενείς με ΔΜΣ > 30 kg/m ² και AHI ≥ 10 επεισόδια/ώρα (οι 19 με θεραπεία CPAP).	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (LCD) και μετά διατήρηση της απώλειας (ομαδικές συνεδρίες με στόχο την διατήρηση των αλλαγών της συμπεριφοράς).	Σημαντική ↓ AHI μόνο στο 15% των ασθενών, αλλά σημαντική ↓ ΣΒ (-15 kg), ODI4 (-19 αποκορεσμοί/ώρα), δείκτη αφύπνισης (arousal index) και υποκειμενικών συμπτωμάτων.
Barnes et al. (2009) (142)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 16 εβδομάδων (+ ετήσιος επανέλεγχος). 12 ασθενείς με ΔΜΣ > 30 kg/m ² , AHI= 10-50 επεισόδια /ώρα, χωρίς θεραπεία με CPAP.	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD + πρόγραμμα αεροβικής άσκησης και ασκήσεων αντιστάσεων υπό καθοδήγηση)	↓ ΣΒ (-12,3 ± 9,6 kg) και διατήρηση της απώλειας σε μεγάλο ποσοστό ασθενών στους 12 μήνες. Βελτίωση ημερήσιας υπνηλίας, ποιότητας ζωής, αλλά όχι σημαντική μείωση στον AHI.
Foster et al. (2009) και Kuna et al. (2013) (143, 144)	RCCT διάρκειας 1 έτους (+ 4ετής επανέλεγχος). 264 διαβητικοί ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 25 kg/m ² και AHI ≥ 5 επεισόδια /ώρα (5% με CPAP στον ετήσιο επανέλεγχο)	Εντατική παρέμβαση απώλειας ΣΒ (LCD και 175 λεπτά/εβδομάδα δραστηριότητα μέτριας έντασης) vs Ομαδικές συνεδρίες εκπαίδευσης για το διαβήτη	Σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του ΣΒ και του AHI, καθώς και υψηλότερα ποσοστά ίασης της νόσου (AHI < 5 επεισόδια/ώρα), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ισχυροί θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για τις αλλαγές του AHI: ο αρχικός AHI και η απώλεια ΣΒ (απώλεια βάρους ≥10 kg → μεγαλύτερη ↓ AHI). Στον 4ετή επανέλεγχο: ο AHI παρέμεινε σημαντικά βελτιωμένος παρά την κατά 50% επανάκτηση βάρους.
Hernandez et al. (2009) (145)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών (+3 μήνες διατήρησης). 14 ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 40 kg/m ² και AHI=5-30 επεισόδια/ώρα, χωρίς θεραπεία με CPAP	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (LCD με υποκατάστατα γευμάτων) και μετά διατήρηση	↓ ΣΒ (-16 kg), ΔΜΣ, AHI (-4,9 επεισόδια/ώρα και μεγαλύτερη μείωση σε ασθενείς με σοβαρή νόσο) καθώς και βελτίωση στον κορεσμό οξυγόνου.
Kemppainen et al. (2008) (146)	RCCT διάρκειας 3 μηνών. 52 ασθενείς με ΔΜΣ 28-40 kg/m ² και AHI= 5-15 επεισόδια/ώρα, χωρίς θεραπεία με CPAP	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD και αλλαγές στον τρόπο ζωής) vs Συμβουλευτική για τον τρόπο ζωής	Μεγαλύτερη ↓ ΔΜΣ (-5,4kg/m ²) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς σημαντικές αλλαγές στην ποιότητα ζωής σε καμία από τις δυο ομάδες. Παρόμοια ↓ AHI (-3,2 επεισόδια/ώρα) στις δυο ομάδες.
Lam et al. (2006) (147)	RCCT διάρκειας 10 εβδομάδων. 101 ασθενείς ποικίλης σωματικής διάπλασης με AHI: 5-40 επεισόδια/ώρα.	1 ^η ομάδα: Συντηρητική θεραπεία (υγιεινή ύπνου και παρακολούθηση προγράμματος απώλειας βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς) 2 ^η ομάδα: CPAP και συντηρητική θεραπεία 3 ^η ομάδα: χρήση στοματικής συσκευής και συντηρητική θεραπεία.	2 ^η και 3 ^η ομάδες: μεγαλύτερη ↓ AHI και ODI4, σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία. 3 ^η ομάδα: ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση ημερήσιας υπνηλίας και ποιότητας ζωής. Η αλλαγή του AHI συσχετίστηκε θετικά με την αλλαγή του ΣΒ.
Kajaste et al. (2004) (148)	RCT διάρκειας 24 μηνών (επανέλεγχος σε 36 μήνες). 31 ασθενείς με ΔΜΣ > 35 kg/m ² και ODI4 > 10 επεισόδια/ώρα (17	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD και γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία) vs Απώλεια ΣΒ + θεραπεία με CPAP	Σημαντική μείωση του ΣΒ (-14% αρχικού), του ΔΜΣ και του ODI4 στους 6, 12 και 24 μήνες, ενώ η απώλεια διατηρήθηκε σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών και στους 36 μήνες. Η χρήση CPAP δεν επέφερε μεγαλύτερο όφελος στη μείωση ΣΒ και τη

	ασθενείς με CPAP και 14 ασθενείς χωρίς CPAP)		βελτίωση της βαρύτητας της νόσου.
Chakravorty et al. (2002) (149)	RCT διάρκειας 3 μηνών. 71 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ 37 ± 12 kg/m ² και AHI ≥ 15 επεισόδια/ώρα.	Παρέμβαση τροποποίησης τρόπου ζωής (συμβουλές για υγιεινή ύπνου, διακοπή καπνίσματος, αποφυγή αλκοόλ, διαχείριση στρες, απώλεια βάρους και αύξηση σωματικής δραστηριότητας) vs Θεραπεία με CPAP	Και στις δύο ομάδες: σημαντική ↓ του αριθμού αφυπνίσεων και της ημερήσιας υπνηλίας. Η θεραπεία με CPAP: σημαντική βελτίωση AHI, ODI4, αυτοαναφερόμενης κατάστασης υγείας και ποιότητας ζωής, ενώ η παρέμβαση τροποποίησης του τρόπου ζωής: σημαντική ↓ ΔΜΣ. Σε καμία από τις 2 ομάδες δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της αρχιτεκτονικής του ύπνου.
Monasterio et al. (2001) (150)	RCT διάρκειας 6 μηνών. 142 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ 29 ± 4 kg/m ² και AHI: 10-30 επεισόδια/ώρα.	Συντηρητική θεραπεία (επαρκής ύπνος, υγιεινή ύπνου και μείωση ΣΒ) vs Συντηρητική θεραπεία + CPAP	Συντηρητική θεραπεία + CPAP: μεγαλύτερη ↓ AHI (-14 επεισόδια/ώρα) και άλλων κλινικών συμπτωμάτων της νόσου αλλά όχι της ημερήσιας υπνηλίας ή της ποιότητας ζωής των ασθενών.
Hakala et al. (2000) (151)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων. 13 ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m ² και μέσο ODI4: 31 (7-69) επεισόδια/ώρα, χωρίς θεραπεία CPAP.	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων)	↓ ΣΒ (-11 kg), ΔΜΣ, ODI4 (ομαλοποίηση στους μισούς περίπου ασθενείς) και της ημερήσιας υπνηλίας.
Ballester et al. (1999) (152)	RCT διάρκειας 3 μηνών. 105 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ 32 ± 6 kg/m ² και AHI > 15 επεισόδια/ώρα.	Συντηρητική θεραπεία (επαρκής ύπνος, μέτρα υγιεινής ύπνου και μείωση ΣΒ) vs Συντηρητική θεραπεία + CPAP	Συντηρητική θεραπεία: σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους, αλλά συντηρητική θεραπεία + CPAP: ↑ ανακούφιση από την υπνηλία και άλλα συμπτώματα της νόσου και βελτιωμένη αντιλαμβανόμενη κατάσταση υγείας.
Lojander et al. (1998) (153)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων (+ετήσιος επανέλεγχος). 24 ασθενείς με ΔΜΣ 30-40 kg/m ² και μέσο ODI4: 30 ± 20 επεισόδια/ώρα, χωρίς θεραπεία CPAP.	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων) και μετά διατήρηση (ομαδικές συνεδρίες για υγιεινό τρόπο ζωής)	Σημαντική ↓ ΣΒ (-11 kg), ΔΜΣ, ροχαλητού, ODI4 (καμία συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος της απώλειας βάρους και τη βελτίωση του ODI4). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν και στον ετήσιο επανέλεγχο. Η παρέμβαση ανά ασθενή υπολογίστηκε ότι είχε περίπου το μισό κόστος σε σχέση με τη θεραπεία με CPAP για 1 έτος.
Kansanen et al. (1998) (154)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών. 15 ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 25 kg/m ² και νόσο ποικίλης βαρύτητας (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων)	Σημαντική ↓ ΣΒ (-9 kg), ΔΜΣ, ODI4, ODI10 και σημαντική αύξηση του κορεσμού οξυγόνου.
Sampol et al. (1998) (155)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 1 έτους(+ επανέλεγχος σε περίπου 95 μήνες). 216 ασθενείς με ΔΜΣ 28-48 kg/m ² και νόσο ποικίλης βαρύτητας (60 ασθενείς με θεραπεία CPAP).	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (LCD, σύσταση για σωματική δραστηριότητα και περιοδικές ατομικές συνεδρίες για ενίσχυση της συμμόρφωσης στην παρέμβαση)	Σημαντική ↓ ΣΒ, ΔΜΣ και AHI, καθώς και βελτίωση της αρχιτεκτονικής του ύπνου (↓ σταδίων 1 και 2 του ύπνου NREM και ↑ σταδίου 3 του ύπνου NREM και του ύπνου REM). Κατά τον επανέλεγχο: μικρή ↑ ΣΒ, ΔΜΣ και AHI, αλλά χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση.

Nosed et al. (1996) (156)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 1 έτους. 39 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ: 35±9 kg/m ² και μέσο ΑΗΙ: 67±29 επεισόδια/ώρα.	Παρέμβαση με θεραπεία CPAP και απώλεια βάρους (36 ασθενείς μέσω διατροφικής συμβουλευτικής και 3 μέσω γαστροπλαστικής).	Σημαντική ↓ ΣΒ, ΑΗΙ, διάρκειας απνοιών - υποπνοιών και βαθμού αποκορεσμού οξυγόνου, αλλά όχι στη διάρκεια και την αρχιτεκτονική του ύπνου. Σημαντική συσχέτιση με τη βελτίωση της νόσου: η αρχική βαρύτητα και ο βαθμός απώλειας ΣΒ.
Kajaste et al. (1994) (157)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών (επανελέγχος σε 12 και 24 μήνες). 32 ασθενείς με ΔΜΣ 30- 50 kg/m ² και ODI4 > 5 επεισόδια/ώρα, χωρίς CPAP	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία σε ομαδικές συνεδρίες) και μετά διατήρηση για 12 μήνες.	Σημαντική ↓ ΔΜΣ (-3,6 kg/m ²) και ODI4 (-19,8 αποκορεσμοί/ώρα). Στους 24 μήνες ο ΔΜΣ παρέμεινε μειωμένος σε σχέση με την έναρξη (-1,5 kg/m ²), ενώ ο ODI4 επέστρεψε στα προ παρέμβασης επίπεδα (9 ασθενείς έλαβαν άλλες θεραπείες - CPAP και χειρουργική αντιμετώπιση).
Schwartz et al. (1991) (158)	Κλινική δοκιμή. 13 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ 42±7 kg/m ² και NREM ΔΑΔ ≥ 10 επεισόδια/ώρα.	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (εβδομαδιαίες 60λεπτες συνεδρίες με διαιτολόγο) για επίτευξη 15% απώλειας vs Σταθερό ΣΒ (ομάδα ελέγχου)	Σημαντική ↓ NREM ΔΑΔ και πίεσης κατά την οποία αποφράσσεται ο φάρυγγας (όπου όταν μειώθηκε σε επίπεδα < -4 cmH ₂ O → πλήρης εξάλειψη των απνοϊκών επεισοδίων). Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες βελτιώσεις.
Pasquali et al. (1990) (159)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών. 23 ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 26 kg/m ² και μέσο ΑΗΙ: 67±23 επεισόδια/ώρα.	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ.	Σημαντική ↓ ΣΒ, ΔΜΣ, ΑΗΙ και του αποκορεσμού οξυγόνου. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους → μεγαλύτερες βελτιώσεις στον ΑΗΙ.
Aubert-Tulkens et al. (1989) (160)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 11 μηνών. 2 ασθενείς με ΔΜΣ 37 και 34 kg/m ² και αριθμό απνοιών/ώρα 73 και 30, αντιστοίχως.	Παρέμβαση με απώλεια ΣΒ μέσω υποθερμιδικής δίαιτας και θεραπεία CPAP.	Στους 6 μήνες, αλλά και στους 11: σημαντική ↓ ΔΜΣ (29 kg/m ² και για τους 2 ασθενείς) και πλήρης υποστροφή όλων των απνοϊκών διαταραχών σε όλα τα στάδια του ύπνου.
Suratt et al. (1987) (96)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 εβδομάδων. 8 παχύσαρκοι ασθενείς με νόσο ποικίλης βαρύτητας (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP).	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (VLCD με συμπληρωματική χορήγηση πρωτεϊνών και άλλων θρεπτικών συστατικών).	Σημαντική ↓ ΣΒ (-20,6 ± 12,8 kg), ΔΜΣ, βελτίωση οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια του ύπνου και της ημέρας, ↓ αριθμού και διάρκειας διαταραγμένων αναπνευστικών επεισοδίων, αποκορεσμού οξυγόνου, αφυπνίσεων, αισθήματος υπνηλίας και αντίστασης και επιρρέπειας του ρινοφάρυγγα σε απόφραξη.
Smith et al. (1985) (161)	Κλινική δοκιμή. 23 υπέρβαροι ασθενείς (δεν υπάρχει αναφορά για χρήση CPAP).	Παρέμβαση απώλειας ΣΒ (μέσω συμβουλευτικής για μείωση ενεργειακής πρόσληψης) και παρακολούθηση κάθε 2-3 μήνες έως επίτευξης απώλειας βάρους 5% vs Σταθεροποίηση βάρους για 1 μήνα (ομάδα ελέγχου).	Σημαντική ↓ συχνότητας απνοιών και αποκορεσμού οξυγόνου και βελτίωση της αρχιτεκτονικής ύπνου. Στους 9 ασθενείς με την πιο αισθητή πτώση στη συχνότητα απνοιών → βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας. Καμία αλλαγή στη βαρύτητα της νόσου στην ομάδα ελέγχου.

Συντομογραφίες: RCCT= Randomized Controlled Clinical Trial (Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή), RCT= Randomized Clinical Trial (Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή), ΑΗΙ: δείκτης απνοιών-υποπνοιών, ΔΑΔ: δείκτης αναπνευστικής διαταραχής, ODI4/10: δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου κατά 4/10%, ΣΒ: σωματικό βάρος, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, CPAP: χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, (V)LCD: δίαιτα (πολύ) χαμηλών θερμίδων, (N)REM: ύπνος (μη) ταχέων οφθαλμικών κινήσεων.

Πίνακας 4. Παρεμβατικές μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης στη βαρύτητα της ΑΑΥ, στον ύπνο των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο.

Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός, Διάρκεια, Πληθυσμός	Είδος παρέμβασης	Αποτελέσματα
Yang et al. (2018) (162)	RCCT διάρκειας 12 εβδομάδων. 70 ασθενείς με AHI: 5 - 30 επεισόδια/ώρα με κλινικά συμπτώματα, χωρίς θεραπεία CPAP.	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (3 30λεπτες συνεδρίες αεροβικής άσκησης την εβδομάδα με άλλα 30 λεπτά προθέρμανση και αποθεραπεία). vs Καμία παρέμβαση (ομάδα ελέγχου) (Τα ευρήματα αφορούν τα 67 άτομα)	Σημαντική βελτίωση του ΔΜΣ (-3,1 kg/ m ²), των ικανοτήτων άσκησης, του AHI (-3,8 επεισόδια/ώρα), του AHI ύπτιας θέσης (-3,8 επεισόδια/ώρα) και του μέσου κορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης (AverSpO ₂).
Karlsen et al. (2016) (163)	RCCT διάρκειας 12 εβδομάδων. 30 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ 37±6 kg/m ² , μέσο AHI 41.5±25.3 επεισόδια/ώρα (δεν υπάρχει αναφορά για χρήση CPAP).	Παρέμβαση με εντατικό πρόγραμμα αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης (4x4min σε διάδρομο στο 90% -95% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού 2 φορές/ εβδομάδα) vs Καμία παρέμβαση (ομάδα ελέγχου)	Σημαντική ↓ στον AHI (-7.5±11.6 επεισόδια/ώρα), την ημερήσια υπνηλία και αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου, χωρίς αλλαγή στο ΣΒ. Καμία αλλαγή στην ομάδα ελέγχου.
Cavagnoli et al. (2014) (164)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 2 μηνών. 10 ασθενείς με ΔΜΣ < 30 kg/m ² και AHI >5 σε συνδυασμό με ροχαλητό ή AHI > 15 επεισόδια/ώρα (δεν υπάρχει αναφορά για χρήση CPAP).	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (3 40λεπτες συνεδρίες αεροβικής άσκησης την εβδομάδα).	Σημαντική βελτίωση του χρόνου επέλευσης του ύπνου, αλλά όχι στη διάρκεια και την αρχιτεκτονική του ύπνου, ούτε στον AHI παρόλο που βελτιώθηκε στο 70% των ασθενών. Καμία σημαντική αλλαγή σε ανθρωπομετρικούς δείκτες.
Schutz et al. (2013) (165)	RCT διάρκειας 2 μηνών. 25 ασθενείς με ΔΜΣ <30 kg/m ² και AHI > 10 επεισόδια/ώρα.	1 ^η ομάδα: Θεραπεία με CPAP 2 ^η ομάδα: Στοματική συσκευή 3 ^η ομάδα: Πρόγραμμα άσκησης (1 ώρα συνδυασμός αεροβικών ασκήσεων και ασκήσεων με αντιστάσεις 3 φορές την εβδομάδα)	1 ^η και 2 ^η ομάδα: ↓ του AHI (αλλά καμία άλλη αλλαγής σε παραμέτρους ύπνου). 3 ^η ομάδα: όχι βελτίωση της βαρύτητας της νόσου, αλλά βελτίωση του αισθήματος υπνηλίας.
Ackel-D'Elia et al. (2012) (166)	RCCT διάρκειας 2 μηνών. 32 ασθενείς με ΔΜΣ < 35 kg/m ² και AHI > 15 επεισόδια/ώρα.	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (1 ώρα αεροβική άσκηση 3 φορές /εβδομάδα) + θεραπεία με CPAP (Μετά την παρέμβαση ακολούθησε έκπλυση 1 εβδομάδας) vs θεραπεία με CPAP.	Μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής και καλύτερη διατήρηση της μειωμένης ημερήσιας υπνηλίας μετά την περίοδο έκπλυσης, σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με CPAP. Καμία σημαντική αλλαγή σε ανθρωπομετρικούς δείκτες στις 2 ομάδες, ούτε σημαντικές διαφορές στη βαρύτητα της νόσου και άλλα χαρακτηριστικά του ύπνου.
Servantes et al. (2012) (167)	RCCT διάρκειας 3 μηνών. 50 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μέσο ΔΜΣ 27±4 kg/m ² και AHI> 5 επεισόδια/ώρα (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP).	Παρέμβαση με αεροβική προπόνηση vs Συνδυασμός αεροβικής προπόνησης και αντιστάσεων (3 συνεδρίες και συνέχιση στο σπίτι)	Καμία σημαντική αλλαγή σε ανθρωπομετρικούς δείκτες στις 3 ομάδες. Στις 2 ομάδες παρέμβασης με άσκηση: σημαντική βελτίωση στον AHI, στον αριθμό αφυπνίσεων, στη φυσική κατάσταση (μεγαλύτερη

		vs Καμία παρέμβαση	βελτίωση σε ισοκινητικές δοκιμασίες δύναμης και αντοχής στην ομάδα συνδυαστικής άσκησης) και την ποιότητα ζωής.
Kline et al. (2011) (168)	RCCT διάρκειας 12 εβδομάδων. 43 ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ και AHI ≥ 15 επεισόδια/ώρα (οι περισσότεροι είχαν διακόψει τη χρήση CPAP).	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (150 λεπτά ανά εβδομάδα αεροβικής και αντιστάσεων) vs Διατάσεις	Σημαντικά μεγαλύτερη $\downarrow$ του AHI, του βαθμού αποκορεσμού οξυγόνου, αύξηση στη διάρκεια του σταδίου 3 του ύπνου NREM και βελτίωση της υποκειμενικής ποιότητας του ύπνου καθώς και της ποιότητας ζωής, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Καμία σημαντική αλλαγή σε ανθρωπομετρικούς δείκτες στις 2 ομάδες.
Sengul et al. (2011) (169)	RCCT διάρκειας 12 εβδομάδων. 20 ασθενείς με AHI: 5-30 επεισόδια /ώρα (δεν υπάρχει αναφορά για χρήση CPAP).	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (1,5 ώρα ασκήσεις αναπνοής, εκτάσεων και στατική ποδηλασία 3 φορές την εβδομάδα) vs Καμία παρέμβαση	Σημαντική $\downarrow$ στον AHI και βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας και της ποιότητας ζωής, χωρίς όμως τα χαρακτηριστικά αυτά να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων στο τέλος της παρέμβασης. Καμία σημαντική αλλαγή σε ανθρωπομετρικούς δείκτες στις 2 ομάδες.
Ueno et al. (2009) (170)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 μηνών. 8 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ΔΜΣ $< 30 \text{ kg/m}^2$ και AHI > 5 επεισόδια /ώρα (δεν υπάρχει αναφορά για χρήση CPAP).	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (1 ώρα εκτάσεις, ποδηλασία και ασκήσεις αντιστάσεων 3 φορές την εβδομάδα).	Σημαντική $\downarrow$ του AHI, αύξηση του ελάχιστου κορεσμού οξυγόνου, βελτίωση της αρχιτεκτονικής του ύπνου και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Καμία σημαντική αλλαγή σε ανθρωπομετρικούς δείκτες.
Norman et al. (2000) (171)	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών. 9 ασθενείς με AHI: 5-30 επεισόδια/ώρα (5 λάμβαναν θεραπεία CPAP).	Παρέμβαση με πρόγραμμα άσκησης (30-45 λεπτά μέτριας έντασης αεροβική άσκηση 3 φορές /εβδομάδα).	Σημαντική $\downarrow$ ΣΒ, ΔΜΣ και άλλων ανθρωπομετρικών παραμέτρων, AHI, συχνότητας αφυπνίσεων και βελτίωση στη διάρκεια και την αρχιτεκτονική του ύπνου, την ποιότητα ζωής και την αεροβική ικανότητα των ασθενών.

Συντομογραφίες: RCCT= Randomized Controlled Clinical Trial (Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή), RCT= Randomized Clinical Trial (Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή), AHI: δείκτης απνοιών-υποπνοιών, ΣΒ: σωματικό βάρος, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, CPAP: χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, NREM: ύπνος μη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων.

Όσον αφορά στην ποιότητα της δίαιτας, όπως φαίνεται και από τα παραπάνω βιβλιογραφικά δεδομένα, υπάρχουν ελάχιστες διαθέσιμες μελέτες που να διερευνούν τον πιθανό ρόλο των αλλαγών της ποιότητας της δίαιτας, πέρα από τον θερμιδικό περιορισμό, στη βαρύτητα της ΑΑΥ αλλά και σε παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο των ασθενών. Συγκεκριμένα, υπήρξε μόνο μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που μελέτησε την πιθανή επίδραση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της δίαιτας σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους στη θεραπεία της ΑΑΥ, συγκρίνοντας μια δίαιτα Μεσογειακού τύπου, σε σχέση με μια «συνετή» δίαιτα, όπως την ονόμασαν (με μικρότερη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών κλπ) (138). Σε αυτήν τη μελέτη, συμμετείχαν σαράντα παχύσαρκοι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΑΑΥ που λάμβαναν θεραπεία με CPAP, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες και ακολούθησαν ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα παρέμβασης για ένα διάστημα έξι μηνών. Το πρόγραμμα αυτό περιελάμβανε υποθερμιδική δίαιτα (1.200-1.500 kcal/ημέρα για τις γυναίκες και 1.500-1.800 kcal/ημέρα για τους άνδρες), η οποία ήταν είτε Μεσογειακού τύπου είτε «συνετή» και σύσταση για αύξηση της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας (κυρίως περπάτημα) σε τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα. Στην ομάδα με τη Μεσογειακού τύπου δίαιτα, η συνιστώμενη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, μη επεξεργασμένων δημητριακών και ψαριών ήταν τρεις φορές υψηλότερη απ' ότι στην ομάδα «συνετής» δίαιτας, ενώ η σύσταση για κατανάλωση κόκκινου κρέατος ήταν κατά το ένα τρίτο χαμηλότερη. Επίσης, στη Μεσογειακού τύπου δίαιτα υπήρχε σύσταση για καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών και κόκκινου κρασιού με μέτρο, ενώ και στις δύο ομάδες συστήθηκε η μέτρια κατανάλωση ελαιολάδου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως στην ομάδα που ακολούθησε τη Μεσογειακού τύπου δίαιτα υπήρξε μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του ΑΗΙ κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, σε σχέση με την ομάδα που ακολούθησε τη «συνετή» δίαιτα, καθώς επίσης και μεγαλύτερη μείωση στην περιφέρεια μέσης και σε άλλους ανθρωπομετρικούς δείκτες. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε άλλες παραμέτρους του ύπνου ή σε δείκτες οξειδωτικού στρες. (137, 138).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επιστημονική κοινότητα έχει αναγνωρίσει, μέσα από πλήθος κλινικών και επιδημιολογικών μελετών, το σημαντικό ρόλο της Μεσογειακής δίαιτας, τόσο στην πρόληψη όσο και στην έκβαση διαφόρων ασθενειών. Πρόκειται για μια δίαιτα που χαρακτηρίζεται από έναν επαρκώς ισορροπημένο συνδυασμό φρούτων και λαχανικών, οσπρίων, ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, πολυακόρεστων λιπών κατά

βάση προερχόμενων από ελαιόλαδο και ξηρούς καρπούς, μέτρια ποσότητα γαλακτοκομικών προϊόντων, μέτρια έως υψηλή κατανάλωση ψαριών, χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων του και μέτρια πρόσληψη αλκοόλ, κυρίως ερυθρού οίνου συνοδεία των γευμάτων (172). Σχηματικά η Μεσογειακή δίαιτα αποδίδεται με τη μορφή πυραμίδας προκειμένου να προσδιοριστεί για κάθε είδος τροφίμου η απαιτούμενη ποσότητα κατανάλωσης σε μηνιαία, εβδομαδιαία και καθημερινή συχνότητα. Η βάση της πυραμίδας παρουσιάζει τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά και σε σημαντικές ποσότητες, ενώ αντίθετα στην κορυφή της βρίσκονται οι τροφές που πρέπει να καταναλώνονται αραιά και σε μικρότερες ποσότητες. Η Μεσογειακή δίαιτα είναι ένα διατροφικό πρότυπο που συστήνεται να ακολουθείται, καθώς περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, υγιή λίπη και ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα. Έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό από ερευνητές και διατροφολόγους λόγω του χαμηλού επιπολασμού των ασθενειών στους ανθρώπους που την ακολουθούν και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης (172, 173). Σειρά μελετών έχει καταδείξει ότι η ευεργετική δράση της παραδοσιακής Μεσογειακής δίαιτας εκφράζεται από το σύνολό της και όχι από μεμονωμένα τρόφιμα και θρεπτικές ουσίες. Φαίνεται ότι ο συνδυασμός των τροφίμων και οι βιολογικές αλληλεπιδράσεις των διαφορετικών συστατικών της μεσογειακής διατροφής ευθύνονται για τα σημαντικά οφέλη της στην υγεία. Πολλές μελέτες που έχουν αξιολογήσει την προσκόλληση των ατόμων στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, την έχουν συνδέσει με τη μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, της συχνότητας εμφάνισης ή θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις, της επίπτωσης ή της θνησιμότητας από τον καρκίνο, της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης, του μεταβολικού συνδρόμου, του προφίλ των λιπιδίων, των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων και με τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ όπως προαναφέρθηκε έχει συσχετιστεί και με τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου (172, 174-178). Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα για το αν η Μεσογειακή δίαιτα μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σχέση με άλλες δίαιτες, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι πράγματι υπερέχει έναντι άλλων διαιτών (179-181), καθώς και ότι μπορεί να μειώσει την κεντρική κατανομή λίπους (182, 183), γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να ασκήσει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στο βάρος όσο και στο λίπος των ασθενών με ΑΑΥ. Επιπλέον, η Μεσογειακή δίαιτα χαρακτηρίζεται από άφθονα φυτικά τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα οποία συνεργιστικά μπορεί να ασκήσουν ευεργετική δράση σε ασθενείς με ΑΑΥ καταπολεμώντας τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες και ενδεχομένως βελτιώνοντας

τον νευρομυϊκό έλεγχο των ανώτερων αεραγωγών και την ικανότητα της μυϊκής τους δύναμης. Επίσης, το ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, που είναι ιδιαίτερα αυξημένος στους ασθενείς με ΑΑΥ, υποδηλώνει ότι ίσως θα μπορούσε να αποτελέσει ένα κατάλληλο διατροφικό πρότυπο για τη διαχείριση υπέρβαρων ασθενών με ΑΑΥ, ασκώντας ευεργετικές επιδράσεις τόσο στη σωματική τους διάπλαση όσο και στο καρδιομεταβολικό τους προφίλ (126).

Πέρα από τη διατροφή, τα τελευταία χρόνια δίνεται επιπλέον σημασία συνολικά στον τρόπο ζωής που έχει ένας άνθρωπος καθώς φαίνεται ότι γενικά οι συνήθειες, οι συμπεριφορές και οι πρακτικές που ακολουθεί κάποιος επηρεάζουν την υγεία του και την πορεία εξέλιξης μιας νόσου (αν και ακόμα δεν έχει διερευνηθεί ο ακριβής τους ρόλος). Στο πλαίσιο λοιπόν, μιας πιο ολιστικής προσέγγισης του τρόπου ζωής, το 2011, δημοσιεύτηκε η πυραμίδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής (184), η οποία αντικατέστησε την παλαιότερη πυραμίδα, για τους σκοπούς της δημόσιας υγείας, τονίζοντας κι άλλες παραμέτρους πέρα από τη βέλτιστη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων, που συμβάλλουν στην υιοθέτηση ενός ισορροπημένου τρόπου ζωής με οφέλη πέρα από αυτά της μεσογειακής δίαιτας. Ουσιαστικά στην πυραμίδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής περιλαμβάνεται εκτός από την υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας και η σωστή ενυδάτωση, η επιλογή τοπικών, εποχικών, παραδοσιακών και φιλικών προς το περιβάλλον τροφίμων, η τακτική σωματική δραστηριότητα, η επαρκής ανάπαυση, αλλά και η κοινωνικότητα τόσο στα γεύματα όσο και στον χρόνο άσκησης ή ψυχαγωγίας (Σχήμα 7). Εισάγεται η έννοια του μέτρου και της λιτότητας στις καταναλισκόμενες μερίδες φαγητού, οι οποίες θα πρέπει να προσαρμόζονται στις ενεργειακές ανάγκες του κάθε ατόμου, κι αυτό τονίζεται εξαιτίας της μεγάλης επίπτωσης της παχυσαρκίας στη σημερινή εποχή. Ενισχύεται η σημασία της κοινωνικότητας και της συντροφικότητας, κυρίως κατά τη διάρκεια των γευμάτων, αφού η κοινωνική συναναστροφή με την οικογένεια και τους φίλους γύρω από το τραπέζι, η ευχάριστη διάθεση που προκαλείται και ο χρόνος που θα πρέπει να αφιερώνεται μπορεί να επηρεάσει θετικά τις διατροφικές συμπεριφορές, ενώ ταυτόχρονα τα γεύματα που ετοιμάζονται με τη συμμετοχή πολλών ατόμων συνήθως αποτελούν το θεμέλιο λίθο εορταστικών εκδηλώσεων και διαφόρων εθίμων και παραδόσεων. Προτείνεται η κατανάλωση εποχικών, φρέσκων, ελάχιστα επεξεργασμένων, παραδοσιακών και τοπικών τροφίμων, με στόχο την εξασφάλιση της μεγαλύτερης δυνατής πρόσληψης θρεπτικών

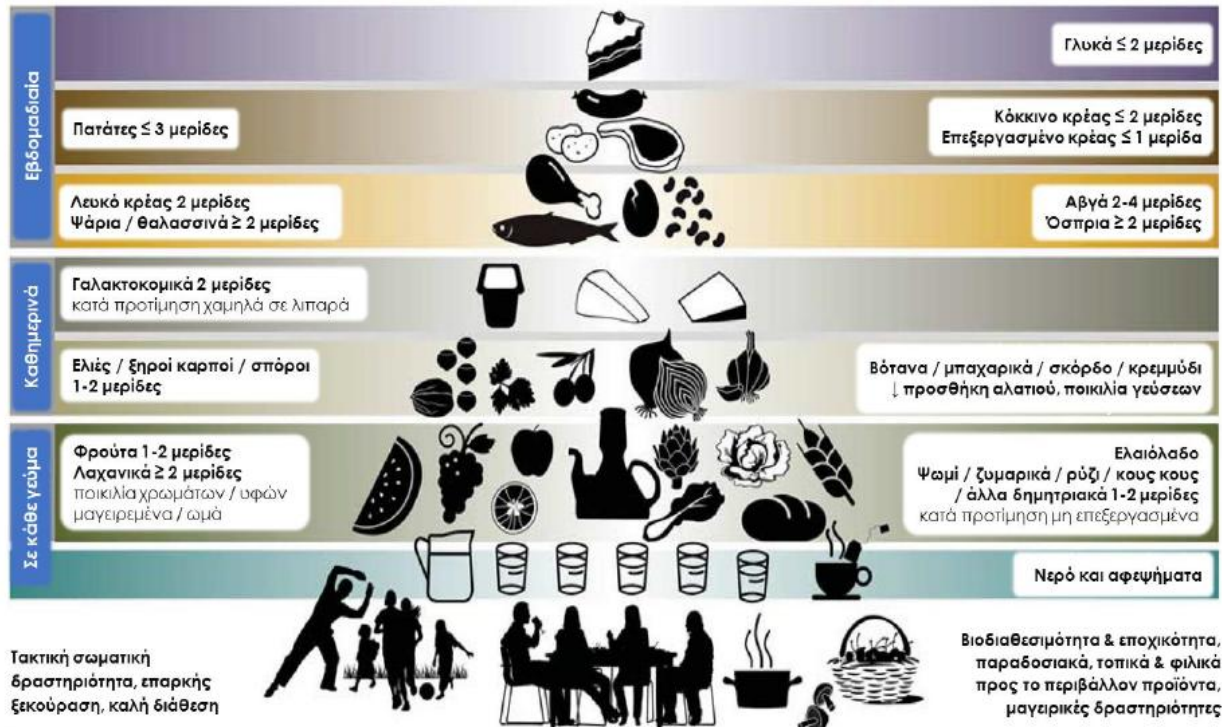
συστατικών αλλά και κατ' επέκταση την προστασία του περιβάλλοντος, τη διατήρηση της βιοποικιλότητας και την ενίσχυση της τοπικής οικονομίας. Επίσης, τονίζεται η αξία της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας, τουλάχιστον τριάντα λεπτά την ημέρα, είτε πρόκειται για οργανωμένη άσκηση είτε για απλή ενασχόληση με καθημερινές δραστηριότητες, περπάτημα, ανέβασμα σκάλας κλπ. (κατά προτίμηση κάτι ευχάριστο και με παρέα), η οποία μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους παρέχοντας και πολλά άλλα οφέλη στην υγεία. Τέλος, αναφέρεται στη σημασία της ξεκούρασης κατά τη διάρκεια της ημέρας που αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο ενός υγιεινού και ισορροπημένου τρόπου ζωής και σχετίζεται τόσο με την επάρκεια του βραδινού ύπνου (σε διάρκεια και ποιότητα) όσο και με την ανάπαυση μετά το μεσημεριανό γεύμα με έναν σύντομο ύπνο που αποτελεί μια παραδοσιακή μεσογειακή συνήθεια εξαιρετικά ωφέλιμη για την υγεία (184). Επομένως, ίσως η υιοθέτηση μιας Μεσογειακής διατροφής και άλλων Μεσογειακών συνηθειών του τρόπου ζωής να μπορούσε να επιφέρει σημαντικά οφέλη σε διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένης και της ΑΑΥ.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, φαίνεται πως σε ασθενείς με ΑΑΥ, η απώλεια σωματικού βάρους και η άσκηση μάλλον μπορούν να βελτιώσουν τη βαρύτητα της νόσου και τον ύπνο των ασθενών, ενώ για την ποιότητα της δίαιτας δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Συνεπώς υπάρχει ανάγκη να πραγματοποιηθούν μελέτες ώστε να διερευνηθεί αν η αλλαγή της διατροφικής ποιότητας μπορεί να επηρεάσει τη σοβαρότητα της ΑΑΥ καθώς και να εξεταστεί αν η αλλαγή συνολικά του τρόπου ζωής μπορεί να βελτιώσει τόσο τη βαρύτητα τη νόσου όσο και κάποιες παραμέτρους του ύπνου, συμπτώματα που σχετίζονται με αυτόν και συνολικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Το μέγεθος της μερίδας βασίζεται στη λιτότητα, τη συνετή διαχείριση πόρων και τις τοπικές συνήθειες



Μέτρια κατανάλωση κρασιού με σεβασμό στις κοινωνικές πεποιθήσεις



Σχήμα 3. Πυραμίδα Μεσογειακού τρόπου ζωής. Κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες. (Πηγή: Fundación Dieta Mediterránea 2010) (184).

ΚΕΦ.2: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δεδομένα από παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΑΑΥ ή ακόμα και σε υγιή πληθυσμό δείχνουν πως η απώλεια βάρους, η άσκηση και η ποιότητα της διαίτας μπορούν να επηρεάσουν κάποιες παραμέτρους του ύπνου, χωρίς ωστόσο να είναι ξεκάθαρα τα αποτελέσματα ή να είναι γνωστή η συνεργιστική δράση όλων αυτών. Συνεπώς, η εφαρμογή μιας τέτοιου είδους παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με ΑΑΥ, μπορεί να έχει θετική επίδραση στον ύπνο των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο. Σκοπός της παρούσας μελέτης που αποτελεί μέρος μίας διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνήσει τα πιθανά οφέλη μιας παρέμβασης, βασισμένης στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, σε ένα δείγμα ασθενών με ΑΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, θα εξεταστεί η επίδραση της απώλειας βάρους μέσω της Μεσογειακής διαίτας, αλλά και της υιοθέτησης άλλων ευεργετικών για την υγεία συμπεριφορών που περιλαμβάνονται στο πρότυπο του Μεσογειακού τρόπου ζωής, στη βαρύτητα της νόσου και σε παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο των ασθενών με ΑΑΥ.

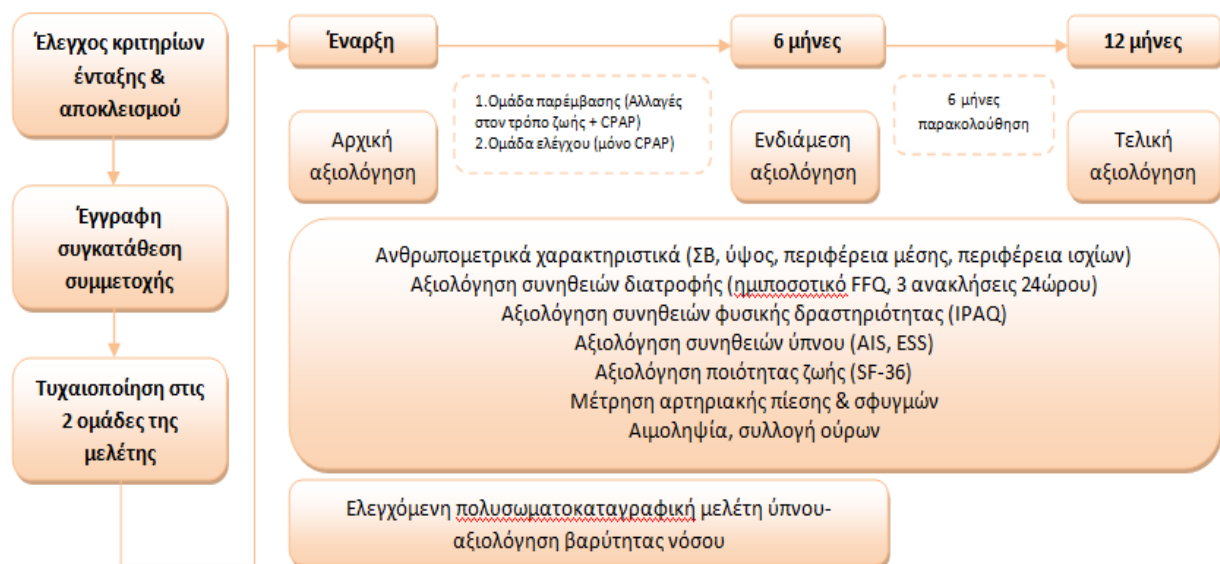
ΚΕΦ.3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης μονά τυφλής ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής με δύο παράλληλες ομάδες. Πρόκειται για μια διατροφική παρέμβαση που διήρκησε 6 μήνες και περιλάμβανε παρακολούθηση των ασθενών έως τους 12 μήνες από την ένταξή τους σε αυτή. Μετά τον προκαταρκτικό έλεγχο όσον αφορά στην καταλληλότητα των εθελοντών για την ένταξη τους στη μελέτη (τα κριτήρια εισαγωγής αναφέρονται παρακάτω) οι ασθενείς μοιράζονταν τυχαία σε δύο ομάδες:

- α) Ομάδα ελέγχου (control) που ακολούθησε τη συνήθη φροντίδα μόνο με θεραπεία CPAP.
- β) Ομάδα εντατικής παρέμβασης στην οποία εφαρμόστηκε πρόγραμμα παρέμβασης στον τρόπο ζωής (απώλεια βάρους και Μεσογειακός τρόπος ζωής) σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP.

Στο παρακάτω σχήμα 4 περιγράφεται συνοπτικά το ερευνητικό πρωτόκολλο που ακολουθείται.



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

Το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου (συνεδρίαση 46/03-04-2015), συγκαταλέγεται στα μητρώα του

Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02515357) και συμμορφώνεται με τις προϋποθέσεις για τη διενέργεια βιοιατρικής έρευνας και κλινικής πράξης σε ανθρώπους, σύμφωνα με τις διατάξεις της Διακήρυξης του Ελσίνκι (185).

3.2 Πληθυσμός της μελέτης (Εθελοντές)

Όλοι οι εθελοντές είναι άτομα που επισκέφτηκαν το Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» και διαγνώστηκαν με ΑΑΥ, αφού πρώτα πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση, κλινική αξιολόγηση και λήψη ιατρικού ιστορικού από την ιατρική ομάδα του Κέντρου και ακολούθησε ΠΥΓ για τη διάγνωση της νόσου και την εκτίμηση της βαρύτητάς της.

Τα κριτήρια ένταξης των εθελοντών στην κλινική δοκιμή ήταν:

- Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΑΑΥ ($AHI \geq 15$ επεισόδια απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου).
- Ηλικία: 18-65 ετών.
- Υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($ΔΜΣ \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

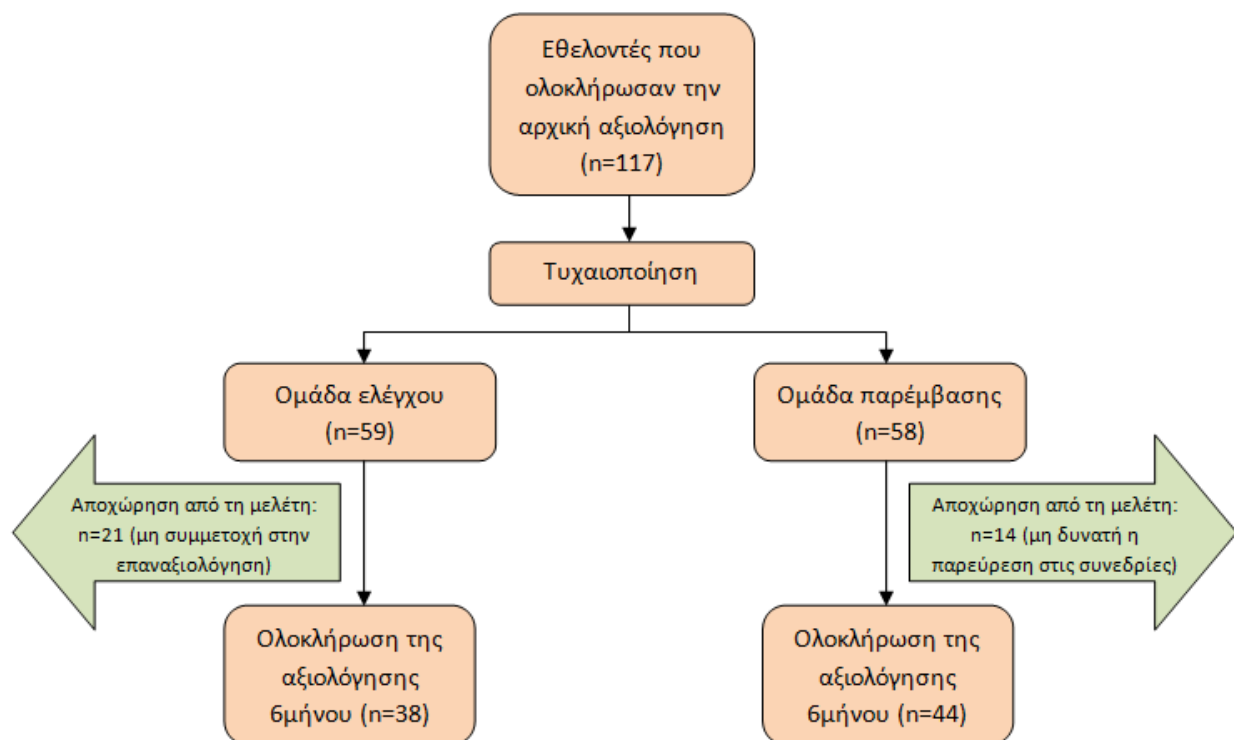
Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

- Παρουσία άπνοιας ύπνου κεντρικού τύπου ή άλλων αιτιών διαταραχών του ύπνου, όπως η ναρκοληψία, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και το σύνδρομο χρόνιου πόνου.
- 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.
- Νοσηλεία κατά το τελευταίο έτος λόγω οξέος ή χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος ή απαιτούμενη χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου.
- Διενέργεια οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης κατά το διάστημα των τελευταίων 3 μηνών.
- Εγκυμοσύνη ή θηλασμός για τις γυναίκες.
- Λήψη αντιψυχωσικών, αντικαταθλιπτικών και άλλων υπναγωγών φαρμάκων, συστηματική λήψη στεροειδών ή λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για τις γυναίκες.
- Συστηματική υπερβολική λήψη αλκοόλ (>210 και $>140\text{g}$ αλκοόλ ανά εβδομάδα για άντρες και γυναίκες, αντιστοίχως).

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

Όλοι οι εθελοντές ενημερώθηκαν λεπτομερώς για το ερευνητικό πρωτόκολλο, υπέγραψαν το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής και έπειτα ενσωματώθηκαν στο πρωτόκολλο λαμβάνοντας έναν τετραψήφιο κωδικό αναγνώρισης.

Παρακάτω (Σχήμα 5) παρουσιάζεται σχηματικά η συμμετοχή και οι αποχωρήσεις των εθελοντών από το πρωτόκολλο μέχρι την παρούσα φάση.



Σχήμα 5: Διάγραμμα ροής της συμμετοχής των εθελοντών στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Κατά την αξιολόγηση εξαμήνου από την ομάδα ελέγχου αποχώρησαν συνολικά 21 άτομα (το 35,6% του αρχικού δείγματος), τα οποία δεν επιθυμούσαν να συμμετέχουν στην επαναξιολόγηση. Αντίστοιχα από την ομάδα παρέμβασης αποχώρησαν συνολικά 14 άτομα (το 24,1% του αρχικού δείγματος), καθώς είτε δεν κατάφεραν λόγω του προγράμματος να παρακολουθήσουν τις ομαδικές συνεδρίες είτε γιατί δεν παρευρέθηκαν σε 3 διαδοχικές συναντήσεις.

3.3 Δομή της παρέμβασης

Εισαγωγική φάση

Πριν από την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη, αμέσως μετά τη διάγνωση της ΑΑΥ από την ιατρική ομάδα, λήφθηκε λεπτομερές ατομικό ιστορικό των ασθενών με σκοπό να

επιβεβαιωθούν τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη και να ελεγχθούν τα κριτήρια αποκλεισμού. Στο πλαίσιο αυτού αξιολογήθηκαν δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά (όπως ηλικία, φύλο, επάγγελμα, μορφωτικό επίπεδο κ.ά.), 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 οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Στη συνέχεια, οι ασθενείς που πληρούσαν τα συγκεκριμένα κριτήρια και συμφώνησαν για εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη, συμπλήρωσαν κάποια ερωτηματολόγια και αξιολογήθηκαν ως προς διάφορους δείκτες που θα αναλυθούν παρακάτω. Παράλληλα, σε όλους τους ασθενείς είχε ήδη γίνει κατά περίπτωση σύσταση από την ιατρική ομάδα για χρήση CPAP, βάσει της βαρύτητας και των συμπτωμάτων της νόσου. Οι αναλύσεις που έλαβαν χώρα κατά την έναρξη της παρέμβασης επαναλήφθηκαν και μετά την ολοκλήρωσή της, όπως επίσης και μετά το πέρας 12 μηνών.

Τυχαιοποίηση εθελοντών

Οι συμμετέχοντες ασθενείς εντάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα ελέγχου είτε στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, χωρίς να ενημερωθούν για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης ή για την ύπαρξη της άλλης ομάδας. Η τυχαιοποίηση των ασθενών στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε θεωρώντας την ανάθεσή τους σε μία από τις δύο ομάδες ως τυχαία, με πιθανότητα 50% (η μέθοδος αντιστοιχεί στο πείραμα ρίψης ενός νομίσματος), έτσι ώστε να εξαλειφθούν τυχόν ανισορροπίες (στατιστικά σημαντικές διαφορές) μεταξύ των δύο ομάδων.

Διατροφική παρέμβαση

Στην ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε κάποιου είδους παρέμβαση, παρά μόνο έλαβαν ένα ενδεικτικό υποθερμιδικό διαιτολόγιο (1500kcal/ημέρα για τις γυναίκες και 1800kcal/ ημέρα για τους άνδρες) και κάποιες αδρές γενικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής (συνήθειες διατροφής, άσκηση και επαρκής ανάπαυση), χρησιμοποιώντας ουσιαστικά μόνο τη θεραπεία CPAP σε περίπτωση σύστασης από την ιατρική ομάδα.

Αντιθέτως, στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, οι ασθενείς, παράλληλα με τη χρήση CPAP, υποβλήθηκαν για 6 μήνες σε ένα εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης και συμβουλευτικής, βασισμένο στην απώλεια βάρους και το Μεσογειακό πρότυπο τρόπου ζωής. Το πρόγραμμα αυτό υλοποιήθηκε από διαιτολόγους της ερευνητικής ομάδας στο εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και διεξήχθη σε μικρές

ομάδες 3-5 ασθενών. Αποτελούνταν από 7 συνεδρίες διάρκειας περίπου 60 λεπτών, 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 για την κάθε ομάδα ήταν η απώλεια 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους σε αυτό το διάστημα των 6 μηνών και η αύξηση του βαθμού προσκόλλησης στον Μεσογειακό τρόπο ζωής. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, σε κάθε συνεδρία οι ασθενείς εκπαιδεύονταν σταδιακά στην υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας μέσω καθορισμού της βέλτιστης συχνότητας και ποσότητας κατανάλωσης των διαφόρων ομάδων τροφίμων, θέτονταν επιμέρους στόχοι και εφαρμόζονταν στρατηγικές συμβουλευτικής που βοηθούσαν στην προσκόλληση των εθελοντών στο πρόγραμμα (όπως η αξιολόγηση της ετοιμότητας και της αυτοαποτελεσματικότητας, η αυτοπαρακολούθηση, ο έλεγχος ερεθισμάτων, η επίλυση προβλημάτων, η διαχείριση καταστάσεων υψηλού κινδύνου και η πρόληψη υποτροπών). Καθ' όλη τη διάρκεια, η συμμόρφωση των ασθενών στη παρέμβαση ελεγχόταν από τους ίδιους τους ασθενείς οι οποίοι έλεγχαν κατά πόσο εκπλήρωναν τους επιθυμητούς στόχους, συμπληρώνοντας ειδικά έντυπα. Σε περίπτωση που κάποιος εθελοντής δεν έδινε το παρόν σε τρεις συνεχόμενες συνεδρίες, θεωρήθηκε ότι εγκαταλείπει το πρόγραμμα (αφού προηγήθηκε επικοινωνία για διερεύνηση).

3.4 Μετρήσεις – Αναλύσεις

Αξιολόγηση βαρύτητας νόσου και άλλων παραμέτρων του ύπνου

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της AAY και άλλων παραμέτρων ή διαταραχών του ύπνου πραγματοποιήθηκε μέσω ολονύχτιας ή μεσημεριανής παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Η μελέτη ύπνου όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, αποτελεί την εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση της AAY και προσφέρει πλήρη πληροφόρηση για τις άπνοιες και την ποιότητα του ύπνου του ατόμου καθώς και την ποιότητα της αναπνοής του. Τα δεδομένα της καταγραφής προέκυπταν μετά από επεξεργασία από εξειδικευμένο προσωπικό του εργαστηρίου ύπνου για κάθε εθελοντή και περιλάμβαναν:

- Συνολική διάρκεια ύπνου (σε λεπτά).
- Διάρκεια ύπνου REM και NREM (σε λεπτά).

- Αρχιτεκτονική ύπνου – αναλογία (%) και χρονική διάρκεια (σε λεπτά) των διαφορετικών σταδίων ύπνου (N1, N2, N3, REM).
- Συνολικός αριθμός απνοιών και υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου.
- AHI (Αρπνοea-Υπορπνοea Index ή Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας): ο μέσος αριθμός των ανεπιθύμητων αναπνευστικών συμβάντων ανά ώρα ύπνου που δείχνει τη σοβαρότητα της νόσου. Συγκεκριμένα: 1) όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές <5 είναι φυσιολογική κατάσταση, 2) όταν λαμβάνει τιμές 5 έως 14 είναι ήπια πάθηση άπνοιας, 3) με τιμές 15 έως 29 αξιολογείται ως μέτρια AAY και 4) όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές ≥ 30 επεισόδια ανά ώρα ύπνου θεωρείται σοβαρή νόσος. Ο AHI αξιολογείται, επίσης, ξεχωριστά για την ύπτια, τη δεξιά πλάγια και την αριστερή πλάγια θέση του ύπνου, όπως επίσης ξεχωριστά και για τη διάρκεια του ύπνου REM και τη διάρκεια του ύπνου NREM.
- Καθορισμός του είδους των απνοιών (αποφρακτικού, κεντρικού ή μικτού τύπου) και του αριθμού ξεχωριστά των απνοιών και των υποπνοιών, καθώς επίσης και υπολογισμός του μέσου αριθμού του κάθε είδους αναπνευστικού επεισοδίου ανά ώρα: Δείκτης απνοιών (Arpnoea Index - AI) και Δείκτης Υποπνοιών (Hyporpoea Index - HI).
- Ελάχιστη διάρκεια, μέγιστη διάρκεια και μέσος όρος διάρκειας των απνοιών-υποπνοιών (σε δευτερόλεπτα).
- Χαμηλότερος κορεσμός αιμοσφαιρίνης (%) και μέση πτώση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης (%) λόγω των απνοιών-υποπνοιών (όπου κορεσμός αιμοσφαιρίνης είναι ο λόγος του ποσού της οξυαιμοσφαιρίνης προς το ποσό της αιμοσφαιρίνης και η φυσιολογική τιμή είναι 95-98%).
- Μέσος και ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου (%): Ένα μέτρο για τη διαθέσιμη ποσότητα οξυγόνου στο σώμα σε μια δεδομένη στιγμή. Η τιμή του φυσιολογικά είναι 94-100%.
- Αριθμός επεισοδίων αποκορεσμού οξυγόνου: όπου το επίπεδο του οξυγόνου στο αίμα πέφτει κατά 4% ή περισσότερο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Υπολογίζεται επίσης, ο Δείκτης Αποκορεσμού Οξυγόνου (ODI - Oxygen Desaturation Index) που μετράει τον αριθμό των επεισοδίων αποκορεσμού <5% του οξυγόνου ανά ώρα ύπνου καθώς και τα επεισόδια ανά ώρα ύπνου όπου οι πτώσεις κορεσμού του οξυγόνου είναι 5-9% ή 10-20% ή >20%.
- Καθυστέρηση ύπνου: Ο χρόνος που διαρκεί από την έναρξη της εξέτασης, μέχρι την έναρξη του ύπνου καθώς και η καθυστέρηση μέχρι την εισαγωγή σε κάθε στάδιο του ύπνου.
- Αποτελεσματικότητα/Επάρκεια ύπνου: Το ποσοστό του χρόνου του ύπνου που παραμένει ο εξεταζόμενος κοιμισμένος. Πρόκειται ουσιαστικά για το πηλίκο του χρόνου που ο

εξεταζόμενος κοιμάται προς τον συνολικό χρόνο που βρίσκεται στο κρεβάτι και γίνεται η καταγραφή. Συνήθως > 80%.

Η μελέτη ύπνου πραγματοποιήθηκε πριν την ένταξη των εθελοντών στη μελέτη και στη συνέχεια επαναλήφθηκε 6 μήνες μετά για να εντοπιστούν και να αξιολογηθούν τυχόν αλλαγές.

Οι παρακάτω μετρήσεις και αξιολογήσεις των χαρακτηριστικών των εθελοντών πραγματοποιήθηκαν κατά την ένταξη των εθελοντών στη μελέτη, καθώς και στους 6 και τους 12 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης.

Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά

1. Μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών:

- Η μέτρηση του βάρους του σώματος των εθελοντών έγινε με ψηφιακή ζυγαριά ακρίβειας $\pm 100\text{g}$, σε κατάσταση νηστείας και με ελαφρύ ρουχισμό.
- Η μέτρηση του ύψους έγινε με αναστημόμετρο ακρίβειας $\pm 0,5\text{cm}$. Ζητήθηκε από τους εθελοντές να έχουν χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και τα μάτια να κοιτούν ίσια εμπρός.
- Βάσει των μετρήσεων ύψους και σωματικού βάρους, υπολογίστηκε για κάθε εθελοντή ο Δείκτης Μάζας Σώματος ($\Delta\text{Μ}\Sigma$), ως το πηλίκο του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m (kg/m^2). Ως νορμοβαρείς χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 18,5$ και $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, ως υπέρβαροι αυτοί με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25$ και $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ και ως παχύσαρκοι αυτοί με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε με ταινία ακρίβειας $\pm 0,1 \text{ cm}$ στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου ψηλαφητού πλευρού και της υπερλαγόνιας ακρολοφίας σε όρθια θέση μετά από ήπια εκπνοή. Η μέτρηση της περιφέρειας ισχίων έγινε γύρω από πλατύτερο τμήμα των γλουτών και υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (WHR) καθώς και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς το ύψος (WHtR). Για την περιφέρεια μέσης, τιμές $> 88 \text{ cm}$ και $> 102 \text{ cm}$ θεωρήθηκαν αυξημένες για τις γυναίκες και τους άντρες, αντίστοιχα. Επίσης, θεωρήθηκαν αυξημένοι οι λόγοι: WHR όταν είναι $> 0,85$ για τις γυναίκες ή $> 0,90$ για τους άνδρες και ο λόγος WHtR όταν είναι $> 0,50$ και για τα δύο φύλα.

2. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και αριθμού παλμών/min. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε με συμβατικό ηλεκτρονικό πιεσόμετρο στο δεξί χέρι, με την περιχειρίδα του πιεσόμετρου τοποθετημένη έτσι ώστε να εφαρμόζει καλά κατευθείαν πάνω στον

βραχίονα και να βρίσκεται περίπου στο ύψος της καρδιάς, ενώ οι εθελοντές ήταν καθισμένοι, με την πλάτη τους να ακουμπά στη ράχη της καρέκλας και ο βραχίονάς τους να είναι χαλαρά ακουμπισμένος σε σταθερή επιφάνεια.

3. Αιμοληψία και συλλογή ούρων: Πραγματοποιήθηκε λήψη δειγμάτων αίματος των εθελοντών από έμπειρο νοσηλευτικό προσωπικό στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου της Α' Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» έπειτα από 12ωρη νηστεία των εθελοντών, καθώς επίσης συλλέχθηκαν και τα πρώτα πρωινά ούρα των εθελοντών σε ειδικό δοχείο, με σκοπό τον προσδιορισμό διαφόρων δεικτών (οι δείκτες αυτοί δεν θα αναλυθούν στη συγκεκριμένη μελέτη).

Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών και εκτίμηση προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα

Η εκτίμηση των διαιτητικών συνηθειών των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) (186). Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων και ποτών των εθελοντών καθώς και ομάδων τροφίμων (μερίδες/ ημέρα). Στο ερωτηματολόγιο είχαν προστεθεί 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 συγκεκριμένες διατροφικές πληροφορίες χρησιμοποιήθηκαν ώστε να εκτιμηθεί ο βαθμός προσκόλλησης των εθελοντών στο πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας βάσει του δείκτη Mediterranean diet score (MedDietScore) (187). Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπ' όψιν την κατανάλωση 11 τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, και συγκεκριμένα την κατανάλωση 1) ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, 2) φρούτων, 3) λαχανικών, 4) οσπρίων, 5) πατάτας, 6) ψαριού, 7) κόκκινου κρέατος και προϊόντων κρέατος, 8) πουλερικών, 9) γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, 10) ελαιολάδου και 11) αλκοόλ. Ανάλογα με την προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης, όπως αυτή αποτυπώνεται στο πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας, η εβδομαδιαία κατανάλωση καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογείται μέσω μονότονων συναρτήσεων (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ). Συγκεκριμένα, για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στη βάση της Μεσογειακής πυραμίδας, δηλαδή τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα ψάρια, τις πατάτες και το ελαιόλαδο, δίνονται τιμές από 0 έως 5 για πολύ σπάνια έως πολύ συχνή κατανάλωση, ενώ για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στην

κορυφή της Μεσογειακής πυραμίδας, δηλαδή το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα. Για το αλκοόλ δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση ή κατανάλωση >7 μερίδων αλκοολούχων ποτών την ημέρα και τιμές 1 έως 5 για κατανάλωση 6-7, 5-6, 4-5, 3-4 και <3 μερίδων την ημέρα, αντιστοίχως. Συνολικά, ο δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα.

Αξιολόγηση συνηθειών σωματικής δραστηριότητας

Για την αξιολόγηση των συνηθειών σωματικής δραστηριότητας των εθελοντών χρησιμοποιήθηκε το διεθνές ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE – IPAQ) το οποίο περιλαμβάνει απλές ερωτήσεις σχετικά με την φυσική δραστηριότητα του ατόμου την τελευταία εβδομάδα (188). Συγκεκριμένα, στο ερωτηματολόγιο περιλαμβάνονται επτά ερωτήσεις που αφορούν τον αριθμό των ημερών και τον χρόνο (λεπτά ανά ημέρα) που το άτομο δαπάνησε σε έντονη φυσική δραστηριότητα, μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα και περπάτημα, καθώς και τον χρόνο (ώρες ανά ημέρα) ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες (τηλεόραση, Η/Υ, διάβασμα και δουλειές γραφείου).

Η κατηγοριοποίηση της φυσικής δραστηριότητας βασίζεται στην έννοια του μεταβολικού ισοδυνάμου (Metabolic Equivalent, MET). Το 1 MET αντιπροσωπεύει το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας και κατά συνέπεια, η ένταση κάθε φυσικής δραστηριότητας μπορεί να εκφραστεί ως πολλαπλάσιο του MET. Για την ποσοτικοποίηση της φυσικής δραστηριότητας εισάγεται μια νέα έννοια, η έννοια του MET-min, η οποία είναι το γινόμενο των MET της φυσικής δραστηριότητας επί το χρόνο (σε λεπτά) που διήρκεσε η φυσική δραστηριότητα. Με το άθροισμα των MET-min κάθε είδους σωματικής δραστηριότητας στο σύνολο της εβδομάδας υπολογίζονται τα συνολικά λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων (MET-min) ανά εβδομάδα για κάθε εθελοντή. Η τιμή MET για τις δραστηριότητες υψηλής έντασης ανέρχεται σε 8, για τις δραστηριότητες μέτριας έντασης σε 4, και για το περπάτημα σε 3,3, βάσει της σχετικής μελέτης αξιοπιστίας και εγκυρότητας του ερωτηματολογίου (189). Το IPAQ διακρίνει τρία επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στα οποία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ένα άτομο: χαμηλή (low), μέτρια (moderate) και υψηλή (high). Υψηλό χαρακτηρίζεται το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας ενός εθελοντή εάν αυτός αναφέρει 1) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα υψηλής έντασης ≥ 3 ημέρες που επιτυγχάνει συνολική σωματική

δραστηριότητα ≥ 1500 MET-min την εβδομάδα ή 2) καθημερινή ενασχόληση με οποιονδήποτε συνδυασμό δραστηριοτήτων υψηλής έντασης, μέτριας έντασης και περπατήματος, ο οποίος επιτυγχάνει συνολική σωματική δραστηριότητα ≥ 3000 MET-min την εβδομάδα. Αντιστοίχως, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας ενός εθελοντή χαρακτηρίζεται ως μέτριο εάν ο εθελοντής αναφέρει 1) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα υψηλής έντασης ≥ 3 ημέρες και για ≥ 20 λεπτά την ημέρα ή 2) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης και/ή περπάτημα ≥ 5 ημέρες και για ≥ 30 λεπτά την ημέρα ή 3) ενασχόληση με οποιονδήποτε συνδυασμό δραστηριοτήτων υψηλής έντασης, μέτριας έντασης και περπατήματος για ≥ 5 ημέρες, ο οποίος επιτυγχάνει συνολική σωματική δραστηριότητα ≥ 600 MET-min την εβδομάδα. Η αποτυχία κάλυψης των προαναφερθέντων προϋποθέσεων σηματοδοτεί ένα χαμηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας. Στο ερωτηματολόγιο IPAQ είχαν προστεθεί και 2 επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με την ενασχόληση των εθελοντών με ομαδικά αθλήματα (ώρες ανά εβδομάδα), καθώς και τον χρόνο που περνούν ή διασκεδάζουν με φίλους (ώρες ανά εβδομάδα, ξεχωριστά για τις καθημερινές ημέρες και τα Σαββατοκύριακα), οι οποίες στόχευαν στην αποτίμηση της κοινωνικότητάς τους κατά τη διάρκεια της άθλησης και του ελεύθερου χρόνου τους (χαρακτηριστικό που αποτελεί συνιστώσα του μεσογειακού τρόπου ζωής).

Αξιολόγηση συνηθειών ύπνου

Athens Insomnia Scale (AIS): Το ερωτηματολόγιο AIS (190) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την βαρύτητα της αϋπνίας καθώς και τη διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου των ασθενών. Αυτό αποτελείται από οκτώ κλειστού τύπου ερωτήσεις, εκ των οποίων οι πέντε πρώτες αξιολογούν διάφορα προβλήματα σχετιζόμενα με την αϋπνία, τα οποία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου (δυσκολία στην επέλευση ύπνου, αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, τελική αφύπνιση το πρωί νωρίτερα από τον επιθυμητό χρόνο, ανεπάρκεια στη συνολική διάρκεια ύπνου και ικανοποίηση από την ποιότητα του ύπνου) και οι τρεις τελευταίες ερωτήσεις αξιολογούν τις συνέπειες της αϋπνίας την επόμενη μέρα (αίσθηση ευεξίας, λειτουργική ικανότητα και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας). Κάθε απάντηση αξιολογείται με ένα σκορ που κυμαίνεται από 0 έως 3, με την τιμή 0 να αντιστοιχεί σε κανένα πρόβλημα και την τιμή 3 σε πολύ σοβαρό πρόβλημα. Συνεπώς, η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου κυμαίνεται από 0 έως 24 (όσο μεγαλύτερο το σκορ τόσο χειρότερη η ποιότητα του ύπνου) και προκύπτει από το άθροισμα των σκορ που συγκέντρωσαν οι επιμέρους απαντήσεις. Στο ερωτηματολόγιο AIS της παρούσας μελέτης είχαν προστεθεί και δύο επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με τη διάρκεια του βραδινού ύπνου (ώρες ανά ημέρα), καθώς

και τη συχνότητα του μεσημεριανού ύπνου των εθελοντών τις καθημερινές (ποτέ/ μερικές φορές τον μήνα/ μερικές φορές την εβδομάδα/ καθημερινά) και τα Σαββατοκύριακα (ποτέ/ 1 φορά τον μήνα/ 2-3 φορές τον μήνα/ κάθε Σαββατοκύριακο). Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου, επαρκής ύπνος για τους ενήλικες θεωρείται ο ύπνος διάρκειας 7-9 ώρες κάθε βράδυ, επομένως με βάση την αυτο-αναφερόμενη διάρκεια του ύπνου, κάθε εθελοντής κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με το αν καλύπτει τον επιθυμητό χρόνο (7-9 ώρες/ημέρα) ή όχι (<7 ή >9 ώρες/ημέρα) στην αντίστοιχη κατηγορία (109).

Epworth Sleepiness Scale (ESS): Το ερωτηματολόγιο ESS (191) χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει το αίσθημα της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, αξιολογώντας μέσω κλειστού τύπου ερωτήσεων, την πιθανότητα ένα άτομο να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια 8 καθημερινών καταστάσεων-δραστηριοτήτων (κατά το διάβασμα, κατά την παρακολούθηση τηλεόρασης, όταν είναι καθιστός σε δημόσιο χώρο, όταν επιβαίνει σε αυτοκίνητο χωρίς να οδηγεί, όταν είναι ξαπλωμένος στο κρεβάτι, κατά τη συνομιλία με άλλους, όταν είναι καθιστός σε ήσυχο περιβάλλον, και κατά τις στάσεις στην οδήγηση). Κάθε απάντηση αξιολογείται με ένα σκορ που κυμαίνεται από 0 έως 3, με την τιμή 0 να αντιστοιχεί σε μηδενική πιθανότητα το άτομο να αποκοιμηθεί και την τιμή 3 σε μεγάλη πιθανότητα το άτομο να αποκοιμηθεί κατά τη διάρκεια της κατάστασης-δραστηριότητας. Έτσι, η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου κυμαίνεται από 0 (απουσία αισθήματος υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας) έως 24 (δηλαδή παρουσία πολύ έντονου αισθήματος ημερήσιας υπνηλίας).

Και τα δύο ερωτηματολόγια, συμπληρώθηκαν από τους ίδιους τους εθελοντές.

Αξιολόγηση της υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής

Με βάση τα δεδομένα από την αξιολόγηση των συνηθειών διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας και του ύπνου εκτιμήθηκε για κάθε εθελοντή ο βαθμός υιοθέτησης ενός Μεσογειακού τρόπου ζωής, μέσω του δείκτη Mediterranean lifestyle (MedLife) (192). Ο δείκτης αυτός αποτελείται συνολικά από 28 παραμέτρους, οι οποίες αφορούν στη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων (15 παράμετροι), την υιοθέτηση παραδοσιακών διατροφικών συνηθειών της Μεσογείου (7 παράμετροι), καθώς και τη σωματική δραστηριότητα, την ανάπαυση και την κοινωνικότητα (6 παράμετροι). Κάθε παράμετρος του δείκτη βαθμολογείται με δίτιμη κλίμακα (1 και 0), ανάλογα με το εάν το άτομο υιοθετεί ή όχι την εκάστοτε Μεσογειακή συμπεριφορά αντίστοιχα. Συνολικά, ο δείκτης

MedLife λαμβάνει τιμές από 0 έως 28, με υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στον Μεσογειακό τρόπο ζωής.

Αξιολόγηση Ποιότητας Ζωής

Για τη μέτρηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το Short Form 36-Item health Survey questionnaire (SF-36) (193). Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει 36 ερωτήσεις που εκτιμούν τη σωματική και ψυχική κατάσταση του ατόμου. Συγκεκριμένα, οι ερωτήσεις αξιολογούν τη σωματική λειτουργικότητα, τους περιορισμούς λόγω σωματικών προβλημάτων, τους περιορισμούς λόγω συναισθηματικών προβλημάτων, την κοινωνική λειτουργικότητα, την ψυχική υγεία, τη ζωτικότητα, τον σωματικό πόνο και τη γενικότερη αντίληψη της υγείας. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς. Σε κάθε απάντηση το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 100, όπως ορίζεται από τις οδηγίες βαθμολογίας του SF-36. Σε όλες τις ερωτήσεις η υψηλότερη βαθμολογία υποδεικνύει καλύτερη κατάσταση υγείας και ποιότητας ζωής. Στο τέλος, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των βαθμολογιών των ερωτήσεων που απαρτίζουν κάθε διάσταση της ποιότητας ζωής (ψυχική και σωματική) για την εκτίμηση της συνολικής βαθμολογίας.

Όλα τα παραπάνω ερωτηματολόγια είναι έγκυρα και σταθμισμένα στον ελληνικό πληθυσμό.

Καταληκτικά σημεία παρέμβασης

Κύριο καταληκτικό σημείο της παρέμβασης ορίστηκε η κλινικώς σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της νόσου (μείωση του AHI κατά 20-30%). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η βελτίωση διαφόρων παραμέτρων που αξιολογούν τον ύπνο και τις διαταραχές στην αναπνοή (μετρούμενες μέσω της μελέτης ύπνου), η βελτίωση της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου (εκτιμώμενες μέσω του ερωτηματολογίου AIS), η μείωση του αισθήματος υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (εκτιμώμενο μέσω του ερωτηματολογίου ESS), η βελτίωση της σωματικής και ψυχικής υγείας (εκτιμώμενες μέσω του ερωτηματολογίου SF-36), η αύξηση της προσκόλλησης στο πρότυπο του Μεσογειακού τρόπου ζωής και η μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ.

3.5 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση υλοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος STATA και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 0,05 (5%). Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk, αλλά και γραφικά. Οι συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση αν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και ως διάμεση τιμή (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο) αν ήταν μη παραμετρικές, ενώ οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (N, %). Ο έλεγχος των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε για τις κατηγορικές μεταβλητές με το κριτήριο chi-square (χ^2) test. Για τα δεδομένα που βρέθηκε ότι δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή (όπως τα METmin/εβδομάδα, οι ώρες καθιστικών δραστηριοτήτων/ημέρα, τα έτη εκπαίδευσης, ο ΔΜΣ, ο AHI κ.ά.), οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκαν μέσω του κριτηρίου Mann-Whitney U test, ενώ για όσα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Students' T-test. Στη συνέχεια, η αξιολόγηση των μεταβολών μετά το πέρας των έξι μηνών, εντός των δύο ομάδων, για τις κατηγορικές μεταβλητές, πραγματοποιήθηκε με το κριτήριο McNemar test, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές με το κριτήριο paired Students' T-test αν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή με το κριτήριο Wilcoxon signed rank test αν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Η εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων για τις συνεχείς μεταβλητές πραγματοποιήθηκε με Students' T-test ή Mann-Whitney U test, ανάλογα με το αν ήταν ή όχι παραμετρικές, καθώς επίσης για κάποιες μεταβλητές που το επέτρεπαν τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) για να ελεγχθεί επιπλέον η επίδραση συγχυτικών παραγόντων. Για τις κατηγορικές μεταβλητές ο έλεγχος των διαφορών έγινε μέσω λογιστικής παλινδρόμησης.

Η ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο ομάδων ήταν η Per-protocol analysis, στην οποία περιλαμβάνονται μόνο τα δεδομένα από τους ασθενείς που επαναλήφθηκε η αξιολόγησή τους στο 6μηνο και ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

ΚΕΦ 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά 117 ασθενείς ΑΑΥ, από τους οποίους οι 59 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου που ακολουθούσε τη συνήθη φροντίδα μόνο με θεραπεία CPAP και οι υπόλοιποι 58 στην ομάδα εντατικής παρέμβασης που ακολουθούσε το πρόγραμμα της παρέμβασης στον τρόπο ζωής (απώλεια βάρους και Μεσογειακός τρόπος ζωής) σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP. Στον Πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα βασικά περιγραφικά τους χαρακτηριστικά στο σύνολο του δείγματος και ανά ομάδα, κατά την αρχική αξιολόγηση, πριν την έναρξη της παρέμβασης, όπως επίσης και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ύπνου αυτών των ασθενών, τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά και οι συνήθειες του τρόπου ζωής τους.

Γενικά, παρατηρούμε ότι όλα τα βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών του δείγματος δεν διαφέρουν σημαντικά στις δύο ομάδες της μελέτης ($p>0,05$) σε όλες τις παραμέτρους που παρουσιάζονται στον πίνακα, γεγονός απαραίτητο για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς η μόνη διαφορά μεταξύ των ομάδων θα πρέπει να είναι το είδος της παρέμβασης. Παρατηρούμε επίσης, ότι από τους εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη περίπου το 77% ήταν άντρες και το 23% ήταν γυναίκες, με την αναλογία αυτή να εμφανίζεται και στις δύο επιμέρους ομάδες, κάτι φυσικά αναμενόμενο αν λάβουμε υπ' όψιν τα επιδημιολογικά στοιχεία και τους παράγοντες κινδύνου της ΑΑΥ. Όσον αφορά στη βαρύτητα της νόσου, φαίνεται πως η πλειονότητα των ασθενών έπασχε από σοβαρή ΑΑΥ και στους περισσότερους είχε γίνει σύσταση να ακολουθήσουν τη θεραπεία εκλογής (στο 78,9% των ασθενών έγινε σύσταση να χρησιμοποιήσουν το CPAP). Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δύο ομάδες της μελέτης περίπου το 80% των ασθενών ανήκαν στην κατηγορία της παχυσαρκίας και μόνο το 20% στην κατηγορία του υπέρβαρου. Επιπλέον, παρατηρούμε ότι οι συνήθειες του τρόπου ζωής των ασθενών και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες.

Πίνακας 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά συνολικά του δείγματος και ξεχωριστά των δύο ομάδων κατά την αρχική αξιολόγηση.

Χαρακτηριστικά των εθελοντών του δείγματος	Όλο το δείγμα (N = 117)	Ομάδα Ελέγχου (N = 59)	Ομάδα Παρέμβασης (MTZ) (N = 58)	P value
Φύλο (% άντρες)	76,9	76,3	77,6	0,9
Ηλικία (έτη)	47,4 ± 10,4	47,3 ± 10,7	47,6 ± 10,2	0,9
Κάπνισμα (% καπνιστές)	26,5	28,8	24,1	0,6
Μορφωτικό επίπεδο (έτη εκπαίδευσης)	15,0 (12,0, 16,0)	14,0 (10,5, 18,5)	16,0 (13,0, 16,0)	0,2
Κλινικά χαρακτηριστικά ύπνου και θεραπεία εκλογής				
AHI (επεισόδια/ ώρα)	53,0 (26,8, 87,0)	36,0 (24,5, 54,0)	44,0 (20,5, 74,0)	0,7
Ασθενείς με σοβαρή νόσο (≥30 επεισόδια/ώρα) (%)	73,3	75,9	70,7	0,5
CPAP (% σύσταση για χρήση)	78,9	81,4	76,4	0,5
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά				
Βάρος (kg)	109,5 ± 21,0	110,5 ± 22,1	108,4 ± 19,9	0,6
Ύψος (m)	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,6
ΔΜΣ (kg/m²)	34,9 (31,3, 38,7)	37,0 (31,1, 45,5)	34,8 (30,3, 39,4)	0,8
% Παχύσαρκοι (BMI>30 kg/m²)	80,3	78,0	82,8	0,5
Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής				
METmin/εβδομάδα	394 (111, 880)	99 (0, 800)	594 (288, 1582)	0,3
% φυσικά δραστήριοι (≥5 ημ./εβδ. και για ≥30 λεπτά/ ημ.)	35,0	35,6	34,5	0,9
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	7,5 (4,0, 11,0)	7,5 (5,4 , 10,0)	8,5 (4,7 , 12,0)	0,2
% Καθιστική ζωή (>2 ώρες /ημ.)	94,9	93,2	96,6	0,4
MedDietScore (0-55)	32,3 ± 4,5	32,2 ± 4,5	32,3 ± 4,5	0,9
MEDLIFEScore (0-28)	13,1 ± 3,0	13,2 ± 3,0	13,0 ± 3,0	0,8
Διάρκεια ύπνου (ώρες/ ημέρα)	6,0 (5,5, 7,0)	6,0 (4,5 , 6,5)	6,0 (5,0 , 7,3)	0,4
% ατόμων με επιθυμητό εύρος διάρκειας ύπνου (7-9 ώρες/ ημ.)	37,4	33,9	41,1	0,7

Οι τιμές είναι μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν με Students' T-test (όσες ακολουθούσαν την κανονική κατανομή) και Mann-Whitney U test (όσες δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή) και οι κατηγορικές μεταβλητές με chi-square (X²) test. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το p = 0,05.

AHI: Δείκτης απνοιών-υποπνοιών/ ώρα ύπνου, CPAP: συνεχής χορήγηση θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, METmin: συνολικά λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων, MedDietScore: δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα, MEDLIFEScore: προσκόλληση στον Μεσογειακό τρόπο ζωής (Mediterranean Lifestyle Index). Επιθυμητό εύρος διάρκειας ύπνου για τους ενήλικες είναι οι 7-9 ώρες/ βράδυ, ενώ στο μη επιθυμητό εύρος αντιστοιχεί η ανεπαρκής ή η υπερβολική διάρκεια ύπνου (<7 ή >9 ώρες/ημέρα, αντίστοιχα).

Στους εθελοντές, πέρα από την αρχική αξιολόγηση, ακολούθησε και άλλη αξιολόγηση στο τέλος της παρέμβασης μετά το πέρας του 6μήνου, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, όπου μετρήθηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και εκτιμήθηκαν διάφορες παράμετροι της νόσου και του ύπνου. Στην εξαγωγή των παρακάτω αποτελεσμάτων συμπεριλαμβάνονται μόνο όσοι εθελοντές επαναξιολογήθηκαν στο 6μηνο και ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης. Ο αριθμός των εθελοντών αυτών ήταν 38 για την ομάδα ελέγχου και 44 για την ομάδα παρέμβασης, όπως φαίνεται και από το διάγραμμα ροής του σχεδιασμού της παρούσας μελέτης που παρατέθηκε παραπάνω. Η σύγκριση διαφόρων χαρακτηριστικών εντός και ανάμεσα στις ομάδες κατά την ένταξη στη μελέτη και στους 6 μήνες φαίνονται στους Πίνακες 4.2, 4.3 και 4.4.

Στον πίνακα 4.2 παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών και τις συνήθειες του τρόπου ζωής. Στην ομάδα ελέγχου, οι μόνες διαφορές που παρατηρούνται είναι στη φυσική δραστηριότητα και στο MEDLIFE Score, όπου υπάρχει μια σημαντική μείωση στο ποσοστό των ατόμων που ήταν φυσικά δραστήρια και μείωση κατ'επέκταση κατά έναν βαθμό στον δείκτη υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής. Αντίθετα, στην ομάδα παρέμβασης, καταγράφηκαν αρκετές στατιστικά σημαντικές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, φαίνεται ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους των εθελοντών (με απώλεια κατά μέσο όρο 11,3 kg), του ΔΜΣ, των περιφερειών μέσης και ισχίων, του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, καθώς και του λόγου περιφέρειας μέσης προς ύψος (όλα τα $p < 0,05$). Οι διαφορές αυτές, μάλιστα είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δύο ομάδων (όλα τα $p < 0,05$), με εξαίρεση τη μείωση του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, όπου $p = 0,09$.

Πίνακας 4.2: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και αλλαγές του τρόπου ζωής.

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου (N = 38)			Ομάδα Παρέμβασης (MTZ) (N = 44)			
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6ος μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση – 6ος μήνας	<i>p</i>	<i>p*</i>
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά							
Βάρος (kg)	115,7 ± 21,6	115,2 ± 20,3	0,6	104,8 ± 18,9	93,5 ± 15,2	<0,001	<0,001
ΔΜΣ (kg/m ²)	36,9 (31,6, 40,4)	36,9 (33,0, 40,5)	0,9	33,9 (30,2, 38,3)	31,0 (27,8, 32,9)	<0,001	<0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	122,3 ± 11,1	122,1 ± 13,4	0,9	116,9 ± 14,8	109,6 ± 11,2	<0,001	<0,001
Αυξημένες τιμές περιμέτρου μέσης (%) ¹	97,4	97,4	>0,99	93,2	77,3	0,02	>0,99
Περίμετρος ισχίων (cm)	122,8 ± 11,3	122,7 ± 11,8	0,96	118,1 ± 11,5	113,3 ± 10,2	<0,001	<0,001
WHR	0,999 ± 0,07	0,996 ± 0,08	0,7	0,99 ± 0,07	0,97 ± 0,06	0,002	0,09
WHtR	0,694 ± 0,06	0,693 ± 0,08	0,8	0,67 ± 0,08	0,63 ± 0,06	<0,001	<0,001
Αλλαγές στον τρόπο ζωής							
METmin/εβδομά δα	248 (0, 705)	264 (0, 464)	0,2	462 (198,1064)	1177 (693,1560)	<0,001	<0,001
% φυσικά δραστήριοι (≥5 ημ./εβδ. και για ≥30 λεπτά/ ημ.)	34,2	15,8	0,04	36,3	79,5	<0,001	<0,001
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ ημέρα)	7,5 (4,0, 11,0)	7,0 (4,0, 10,0)	0,2	8,0 (4,0 , 12,0)	5,8 (3,1 , 8,0)	<0,001	0,06
% με καθιστική ζωή (>2h/ημ.)	94,7	92,1	>0,99	95,5	86,4	0,1	0,3
MedDietScore (0-55)	31,9 ± 4,4	31,4 ± 4,7	0,4	32,7 ± 4,3	41,6 ± 4,3	<0,001	<0,001
MEDLIFEScore (0-28)	13,3 ± 3,1	12,2 ± 3,4	0,01	13,4 ± 3,1	19,3 ± 3,2	<0,001	<0,001
Διάρκεια ύπνου (ώρες/ ημέρα)	6,0 (5,0, 7,0)	6,0 (5,4, 7,0)	0,9	6,0 (5,5, 7,0)	7,0 (7,0, 7,5)	<0,001	<0,001
% με επαρκή διάρκεια ύπνου (7-9 ώρες/ ημ.)	34,2	31,6	>0,99	34,9	81,8	<0,001	<0,001
% με σιέστα τις καθημερινές (>1 φορά/εβδ.)	35,1	31,6	>0,99	38,1	29,5	0,5	0,8
% με σιέστα τα Σαβ/κα (>2 ΣΚ/μήνα)	34,2	42,1	0,4	54,5	47,7	0,5	0,6

Οι τιμές είναι μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το p = 0,05. Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά την

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

p*: Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν με Students' T-test ή Mann-Whitney U test (για τις συνεχείς μεταβλητές, ανάλογα με το αν ήταν ή όχι παραμετρικές) και μέσω λογιστικής παλινδρόμησης (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

¹Τιμές >88 cm και >102 cm θεωρούνται αυξημένες για τις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα.

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Αναλογία περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου (>0,85/ >0,90 αυξημένος λόγος για γυναίκες/ άνδρες, αντίστοιχα), WHtR: Αναλογία περιμέτρου μέσης προς ύψος (>0,50: αυξημένος λόγος και για τα δύο φύλα), METmin: συνολικά λεπτά μεταβολικών ισοδυνάμων, MedDietScore: δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα, MEDLIFE Score: προσκόλληση στον Μεσογειακό τρόπο ζωής (Mediterranean Lifestyle Index).

Όσον αφορά στις αλλαγές που έκαναν στον τρόπο ζωής τους μετά την παρέμβαση, φαίνεται πως όλοι οι εθελοντές αύξησαν σημαντικά τη σωματική τους δραστηριότητα με σχεδόν το 80% αυτών να θεωρούνται πλέον σωματικά δραστήριοι (με βάση την κατηγοριοποίηση του IPAQ) ($p < 0,001$), μείωσαν τις ώρες ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες από 8,0 (4,0, 12,0) ώρες/ημέρα σε 5,8 (3,1, 8,0) ώρες/ημέρα ($p < 0,001$), χωρίς όμως να επηρεάζεται σημαντικά το ποσοστό των ατόμων που έχουν καθιστική ζωή (που αφιερώνουν δηλαδή >2 ώρες/ημέρα σε καθιστικές ασχολίες) ($p = 0,1$). Μεταξύ των ομάδων στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά για τη φυσική δραστηριότητα ($p < 0,05$), ενώ οριακά στατιστικά σημαντική βρέθηκε η μεγαλύτερη μείωση των καθιστικών δραστηριοτήτων ($p = 0,06$). Επιπλέον, υπήρξε σημαντική αύξηση στον βαθμό προσκόλλησης των εθελοντών στη Μεσογειακή διαίτα και τον Μεσογειακό τρόπο ζωής (μεταβάλλοντας τις βαθμολογίες στους δείκτες από $32,7 \pm 4,3$ σε $41,6 \pm 4,3$ και από $13,4 \pm 3,1$ σε $19,3 \pm 3,2$, αντίστοιχα, με $p < 0,001$).

Σχετικά με τις συνήθειες ύπνου, στην ομάδα παρέμβασης, αυξήθηκε σημαντικά η διάρκεια του βραδινού ύπνου από 6,0 (5,5, 7,0) ώρες/ημέρα σε 7,0 (7,0, 7,5) ώρες/ ημέρα ($p < 0,001$), αυξάνοντας σημαντικά και το ποσοστό των ατόμων που καλύπτουν τις συνιστώμενες συστάσεις (7-9 ώρες κάθε βράδυ) ($p < 0,001$), δημιουργώντας και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ελέγχου και παρέμβασης ($p < 0,001$). Ωστόσο, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε εντός και μεταξύ των ομάδων ως προς τον μεσημεριανό ύπνο τόσο τις καθημερινές όσο και τα Σαββατοκύριακα.

Πίνακας 4.3: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τις παραμέτρους του ύπνου.

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου (N = 25)			Ομάδα Παρέμβασης (MTZ) (N = 44)			P*
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6ος μήνας	P	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6ος μήνας	P	
AHI (επεισόδια/ώρα)	48,0 (30,0, 74,5)	62,8 (30,9, 80,7)	0,2	63,0 (26,5, 89,5)	20,0 (12,1, 43,5)	<0,001	<0,001
Ασθενείς με σοβαρή νόσο (≥30 επεισόδια/ώρα) (%)	84,0	79,2	>0,99	72,7	34,1	<0,001	0,002
AI (επεισόδια/ ώρα)	17,5 (9,5, 45,4)	26,5 (10,5, 48,4)	0,4	25,3 (8,3, 60,3)	10,1 (3,7, 33,1)	<0,001	0,03
HI (επεισόδια/ ώρα)	20,5 (15,3, 29,6)	13,3 (8,1, 34,7)	0,9	12,4 (6,6, 29,0)	8,3 (4,3, 18,7)	0,3	0,9
AHI ύπνου NREM (επεισόδια/ ώρα)	44,7 (26,2, 74,5)	62,8 (30,7, 82,8)	0,5	63,2 (28,7, 90,5)	21,3 (11,4, 38,0)	<0,001	0,001
AHI ύπνου REM (επεισόδια/ ώρα)	55,1 ± 30,8	48,5 ± 27,6	0,4	46,9 ± 30,6	29,8 ± 24,8	0,02	0,4
Καθυστέρηση επέλευσης ύπνου (λεπτά)	34,5 (14,5, 42,0)	21,3 (7,0, 38,6)	0,6	17,0 (7,5, 54,3)	20,0 (8,1, 40,5)	0,8	0,8
Αποτελεσματικότητα ύπνου (%)	94,4 (80,1, 98,7)	89,8 (80,8, 94,5)	0,9	91,9 (78,9, 97,0)	91,9 (83,9, 97,4)	0,4	0,6
% ύπνου σταδίου N1	3,5 (2,1, 5,4)	3,5 (0,8, 6,7)	0,6	3,3 (1,4, 10,1)	3,8 (1,1, 7,1)	0,4	0,8
% ύπνου σταδίου N2	78,8 ± 12,6	81,1 ± 11,2	0,6	79,6 ± 13,2	76,3 ± 9,2	0,1	0,2
% ύπνου σταδίου N3	0,0 (0,0, 10,5)	0,0 (0,0, 11,2)	0,7	0,0 (0,0, 14,3)	0,0 (0,0, 9,4)	0,2	0,9
% ύπνου σταδίου REM	9,0 ± 9,2	9,2 ± 6,7	0,9	9,1 ± 7,8	15,1 ± 6,4	0,001	0,08
ODI (επεισόδια/ώρα)	38,4 (28,6, 66,4)	43,4 (23,4, 68,2)	0,08	50,5 (22,5, 68,9)	13,3 (6,2, 28,8)	<0,001	0,004
ODI<5% (επεισόδια/ ώρα)	7,8 ± 4,7	10,7 ± 5,5	0,04	9,1 ± 5,4	7,0 ± 4,0	0,1	0,009
ODI 5-9% (επεισόδια/ ώρα)	22,8 (14,5, 30,9)	28,3 (12,4, 39,0)	0,5	23,3 (10,2, 36,4)	7,1 (2,5, 13,1)	0,003	0,02
ODI 10-20% (επεισόδια/ ώρα)	3,4 (0,9, 23,4)	5,1 (1,5, 10,9)	0,02	3,9 (0,5, 25,7)	0,2 (0,0, 1,6)	<0,001	0,7
ODI>20% (επεισόδια/ ώρα)	0,0 (0,0, 1,4)	0,0 (0,0, 0,0)	0,02	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 0,0)	0,05	0,2

Μέσος κορεσμός οξυγόνου (%)	91,9 ± 2,2	93,5 ± 1,9	0,003	92,1 ± 3,3	94,0 ± 1,8	<0,001	0,6
Ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου (%)	77,1 ± 8,4	81,8 ± 3,8	0,006	77,8 ± 10,5	82,3 ± 9,1	0,004	0,9

Οι τιμές είναι μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p = 0,05$. Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με paired Students' T-test ή Wilcoxon signed rank test (για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν ή όχι την κανονική κατανομή, αντίστοιχα) και με McNemar's test (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

p*: Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν με Students' T-test ή Mann-Whitney U test (για τις συνεχείς μεταβλητές, ανάλογα με το αν ήταν ή όχι παραμετρικές) και μέσω λογιστικής παλινδρόμησης (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

AHI: Δείκτης απνοιών-υποπνοιών/ ώρα ύπνου, AI: Δείκτης απνοιών/ ώρα ύπνου, HI: Δείκτης υποπνοιών/ ώρα ύπνου, Ύπνος (N)REM: ύπνος (μη) ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, ODI: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου.

Στον Πίνακα 4.3 παρουσιάζονται οι διαφορές που προέκυψαν μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τις παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο των ασθενών και τις διαταραχές στην αναπνοή τους, μετρούμενες μέσω της μελέτης ύπνου. Να σημειωθεί ότι στην ομάδα ελέγχου, κάποιοι από τους εθελοντές δεν επανέλαβαν τη μελέτη ύπνου στο 6μηνο με αποτέλεσμα τα παραπάνω δεδομένα να αφορούν μόνο στα 25 άτομα της ομάδας. Από τον συγκεκριμένο πίνακα, αξιοσημείωτα είναι τα ευρήματα για τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου στην ομάδα εντατικής παρέμβασης. Πιο αναλυτικά, παρατηρούμε ότι ο δείκτης AHI μειώθηκε από 63,0 (26,5, 89,5) επεισόδια/ώρα ύπνου σε 20,0 (12,1, 43,5) επεισόδια/ώρα ύπνου ($p < 0,001$), καθώς επίσης και ότι μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή νόσο (≥ 30 επεισόδια απνοιών-υποπνοιών /ώρα ύπνου) ($p < 0,001$). Παράλληλα, φαίνεται να υπάρχει μείωση του δείκτη απνοιών (AI) ($p < 0,001$), χωρίς να αλλάζει σημαντικά ο δείκτης υποπνοιών/ώρα ύπνου (HI) ($p = 0,3$), ενώ μειώνονται σημαντικά και οι δείκτες AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM και τη διάρκεια του ύπνου NREM ($p < 0,05$). Να επισημανθεί ότι στην ομάδα ελέγχου δεν καταγράφηκε βελτίωση σε κανένα από τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων, οι διαφορές σε αυτές τις παραμέτρους βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές (όλα τα $p < 0,05$), με εξαίρεση τη διαφορά στη βελτίωση του δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM ($p = 0,4$). Οι δείκτες που σχετίζονται με τον χρόνο που απαιτείται για την επέλευση του ύπνου, με την αποτελεσματικότητα του ύπνου (χρόνος που κοιμάται ο εξεταζόμενος προς τη συνολική διάρκεια της μελέτης ύπνου) και με την αναλογία των σταδίων του ύπνου NREM, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές σε καμία από τις δύο ομάδες. Αυτό που παρατηρείται είναι στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού του βαθύ ύπνου REM στην ομάδα εντατικής παρέμβασης ($p = 0,001$), με την μεταβολή αυτή να τείνει να είναι σημαντική και μεταξύ των ομάδων ($p = 0,08$). Όσον αφορά στα επεισόδια αποκορεσμού οξυγόνου, παρατηρούμε ότι στην ομάδα παρέμβασης υπάρχει

στατιστικά σημαντική μείωση των συνολικών επεισοδίων/ ώρα ύπνου ($p < 0,001$) καθώς υπάρχει και σημαντική μείωση στα επεισόδια αποκορεσμού 5-9% του οξυγόνου, 10-20% και $>20\%$ του οξυγόνου ($p < 0,05$). Στην ομάδα ελέγχου, παρατηρούμε ότι εμφανίζεται μια οριακά σημαντική αύξηση στα συνολικά επεισόδια αποκορεσμού οξυγόνου και μια αύξηση των επεισοδίων αποκορεσμού $<5\%$ του οξυγόνου ($p = 0,04$), ενώ φαίνεται να υπάρχει μια μείωση στα επεισόδια αποκορεσμού 10-20% του οξυγόνου ($p = 0,02$), καθώς επίσης και μια μείωση στα επεισόδια αποκορεσμού $>20\%$ ($p = 0,02$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εμφανίζονται μόνο για τα συνολικά επεισόδια αποκορεσμού οξυγόνου ($p = 0,004$), για τον αποκορεσμό $<5\%$ ($p = 0,009$) και για τον αποκορεσμό 5-9% ($p = 0,02$). Επιπροσθέτως, ο μέσος και ο ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου παρουσιάζει σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης ($p < 0,001$ και $p = 0,004$, αντίστοιχα), όπως ακριβώς συμβαίνει και στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,003$ και $p = 0,006$, αντίστοιχα), χωρίς επομένως να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ($p > 0,05$).

Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν προστέθηκαν στην ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης η μείωση βάρους και η χρήση CPAP ως συγχυτικοί παράγοντες (για να εξετασθεί αν τα θετικά αποτελέσματα της ομάδας εντατικής παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου οφείλονται στη μεγαλύτερη απώλεια βάρους ή σχετίζονται με τη χρήση CPAP), βρέθηκε ότι η μείωση του ποσοστού των ασθενών με σοβαρή νόσο στην ομάδα παρέμβασης παρέμεινε στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,02$), ανεξαρτήτως της μείωσης του σωματικού βάρους και της χρήσης του CPAP.

Πίνακας 4.4: Διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση (εντός και μεταξύ των ομάδων) ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου, την ημερήσια υπνηλία και την ποιότητα ζωής.

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου (N = 38)			Ομάδα Παρέμβασης (MTZ) (N = 44)				
	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6ος μήνας	<i>p</i>	Αρχική αξιολόγηση	Αξιολόγηση - 6ος μήνας	<i>p</i>	<i>p*</i>	<i>p**</i>
Ημερήσια υπνηλία								
Βαθμός Υπνηλίας Epworth (0-24)	12,1 ± 5,6	9,5 ± 4,1	0,004	10,4 ± 5,3	3,5 ± 2,1	<0,001	0,001	<0,001
% ασθενών με εκτεταμένη ημερήσια υπνηλία (ESS >10)	55,3	31,6	0,02	47,7	2,3	<0,001	0,049	0,02
Αϋπνία και ποιότητα ύπνου								

Συνολικός βαθμός Αϋπνίας AIS (0-24)	9,6 ± 5,1	7,2 ± 3,7	0,005	7,9 ± 4,3	2,9 ± 2,8	<0,001	0,006	<0,001
% ασθενών με αϋπνία (AIS >6)	78,9	63,2	0,1	70,5	11,4	<0,001	<0,001	0,001
Ποιότητα ζωής								
Σωματική Υγεία SF-36 (0-100)	41,9 ± 8,8	44,5 ± 9,9	0,08	46,3 ± 7,7	52,8 ± 6,6	<0,001	0,04	0,1
Ψυχική Υγεία SF-36 (0-100)	43,3 ± 12,5	43,4 ± 12,3	0,9	44,3 ± 11,5	49,8 ± 9,4	<0,001	0,03	0,02

Οι τιμές είναι μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p = 0,05$. Οι διαφορές εντός των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση υπολογίστηκαν με paired Students' T-test (για τις συνεχείς μεταβλητές, καθώς ακολουθούσαν την κανονική κατανομή) και με Mc Nemar's test (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

p*: Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών των ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν με Students' T-test (για τις συνεχείς μεταβλητές, καθώς ήταν όλες παραμετρικές) και μέσω λογιστικής παλινδρόμησης (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

P**: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης (για τις συνεχείς μεταβλητές) όπου λήφθηκαν υπόψη ως συγχυτικοί παράγοντες η αρχική τιμή της κάθε μεταβλητής στο baseline, η απώλεια βάρους και η χρήση CPAP, ενώ προστέθηκαν οι ίδιοι συγχυτικοί παράγοντες στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

ESS: ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ημερήσιας υπνηλίας (Epworth Sleepiness Scale), AIS: ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου (Athens Insomnia Score), SF-36: ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ζωής.

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα 4.4, το αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (εκτιμώμενο μέσω του ερωτηματολογίου ESS: Epworth Sleepiness Scale), παρουσιάζει σημαντική μείωση στην αξιολόγηση του 6μήνου και στις δύο ομάδες της μελέτης ($p=0,004$ και $p<0,001$), όπως επίσης και στις δύο ομάδες, μειώνεται σημαντικά το ποσοστό των ασθενών των οποίων η βαθμολογία ξεπερνά τις 10 μονάδες (όριο που σηματοδοτεί την παρουσία εκτεταμένης ημερήσιας υπνηλίας). Παρόλα αυτά η ομάδα παρέμβασης εμφανίζει μεγαλύτερη βελτίωση και η διαφορά της σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,001$ και $p=0,0049$, αντίστοιχα). Επιπλέον, η βαρύτητα της αϋπνίας και η ποιότητα συνολικά του ύπνου των ασθενών, όπως εκτιμώνται μέσω της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου AIS (Athens Insomnia Scale), φαίνονται να μειώνονται στην ομάδα ελέγχου ($p=0,005$), αλλά παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα εντατικής παρέμβασης ($p<0,001$), στην οποία μειώνεται σημαντικά και το ποσοστό των ατόμων με αϋπνία (σκορ στο AIS > 6) ($p<0,001$). Ελέγχοντας στη συνέχεια, τις οκτώ επιμέρους παραμέτρους του ερωτηματολογίου AIS (οι οποίες αξιολογούν τη δυσκολία στην επέλευση ύπνου, τις αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, την τελική αφύπνιση το πρωί σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο, την ανεπάρκεια στη συνολική διάρκεια ύπνου, την ικανοποίηση από την ποιότητα του ύπνου καθώς και την αίσθηση ευεξίας, τη λειτουργική ικανότητα και την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας), φάνηκε ότι στην ομάδα ελέγχου οι αλλαγές που υπήρξαν αφορούσαν μόνο στις αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, τη συνολική διάρκεια ύπνου, την ικανοποίηση από την ποιότητα του ύπνου καθώς και την αίσθηση μεγαλύτερης ευεξίας και

μικρότερης υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας ($p < 0,05$). Αντίθετα, στην ομάδα παρέμβασης, υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλα τα επιμέρους χαρακτηριστικά που αξιολογούνται από το ερωτηματολόγιο ($p < 0,05$). Παρόλα αυτά, συγκρίνοντας τις διαφορές αυτές μεταξύ των δύο ομάδων φάνηκε να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μόνο για την ικανοποίηση από την ποιότητα του ύπνου και την αίσθηση μεγαλύτερης λειτουργικότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας ($p = 0,02$ και $p = 0,005$), ενώ βρέθηκαν οριακά σημαντικές μεγαλύτερες βελτιώσεις στην τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο ($p = 0,06$) και στη μικρότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας ($p = 0,07$). Τέλος, όσον αφορά στη συνολική σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών, παρατηρούμε ότι μετά την παρέμβαση στην ομάδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής, υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση της σωματικής και ψυχικής υγείας των ασθενών (εκτιμώμενη μέσω του ερωτηματολογίου SF-36) ($p < 0,001$), με σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,04$ και $p = 0,03$, αντίστοιχα). Σημαντικό είναι επίσης, ότι όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης για τις τέσσερις αυτές συνεχείς μεταβλητές ώστε να ελεγχθούν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες καθώς και όταν προστέθηκαν οι αντίστοιχοι συγχυτικοί παράγοντες στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, όλες αυτές οι διαφορές που εντοπίστηκαν μεταξύ των δύο ομάδων (εκτός από τη μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική υγεία στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου) παρέμειναν στατιστικά σημαντικές, ανεξαρτήτως της απώλειας του σωματικού βάρους και της χρήσης του CPAP.

ΚΕΦ 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Δεδομένων των προβλημάτων που προκαλεί η ΑΑΥ στους ασθενείς της, τόσο βραχυπρόθεσμα στο επίπεδο της καθημερινότητάς τους αλλά και μακροπρόθεσμα στην υγεία τους, είναι φανερό πως υπάρχει επιτακτική ανάγκη για θεραπεία και βελτίωση της βαρύτητας της νόσου. Τα τελευταία χρόνια από διάφορες κλινικές δοκιμές έχει φανεί ότι πέρα από τη βασική θεραπεία εκλογής CPAP, ορισμένες αλλαγές στις συνήθειες του τρόπου ζωής μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα συμπτώματα και τις επιπλοκές της νόσου και να ωφελήσουν σημαντικά τους ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να διερευνηθεί αν μια συνολική αλλαγή στον τρόπο ζωής που περιλαμβάνει βελτίωση της ποιότητας της διατροφής, μείωση του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, επαρκή ξεκούραση και διάφορους τομείς που σχετίζονται με έναν υγιεινό τρόπο ζωής, θα μπορούσε να επιφέρει αξιοσημείωτα οφέλη στη ζωή, τον ύπνο και την υγεία των ασθενών με ΑΑΥ και αν θα μπορούσε να αποτελέσει μια συμπληρωματική προσέγγιση στη διαχείριση αυτών των ασθενών. Προς την κατεύθυνση αυτή κινείται η παρούσα μελέτη, στην οποία διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση της υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής σε συνδυασμό με την απώλεια σωματικού βάρους και παράλληλα με τη θεραπεία με CPAP (έναντι μόνο της θεραπείας με CPAP) στη βαρύτητα της νόσου και σε παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο των ασθενών με ΑΑΥ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, φάνηκε πως η υιοθέτηση του Μεσογειακού τρόπου ζωής (δίαιτα, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας κ.ά.) μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, στην ποιότητα του ύπνου, στην ημερήσια υπνηλία, στην αϋπνία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Μάλιστα, κάποιες από αυτές τις ευεργετικές επιδράσεις φάνηκε να είναι ανεξάρτητες από τη μείωση του σωματικού βάρους και τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία CPAP.

Όσον αφορά στη βαρύτητα της νόσου και τις διαταραχές που εμφανίζονται στην αναπνοή και την αρχιτεκτονική του ύπνου αυτών των ασθενών, από τη συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται ότι στην ομάδα εντατικής παρέμβασης που υιοθέτησε τον Μεσογειακό τρόπο ζωής για ένα διάστημα 6 μηνών, υπήρξε μια σημαντική μείωση του δείκτη AHI κατά περίπου 40 επεισόδια/ώρα ύπνου, με αποτέλεσμα να μειωθεί σημαντικά (κατά περίπου 40%) και το ποσοστό των ασθενών που είχαν σοβαρή ΑΑΥ. Αυτή η μείωση του δείκτη των διαταραγμένων αναπνευστικών επεισοδίων είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντική, αν λάβουμε υπόψη μας προηγούμενες μελέτες που εξέτασαν την υιοθέτηση κάποιων αλλαγών του τρόπου ζωής

(κυρίως δίαιτα και άσκηση) συνδυαστικά με τη θεραπεία CPAP (131, 133), οι οποίες έδειξαν πως η παρέμβαση είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του AHI κατά περίπου 10 επεισόδια /ώρα ύπνου, που σημαίνει ότι υπήρξε πολύ μικρότερη αλλαγή στη βαρύτητα της νόσου σε σχέση με την παρούσα μελέτη. Κάτι παρόμοιο παρατηρούμε και συγκρίνοντας τη μείωση του AHI με τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες που στόχευσαν μεμονωμένα στη μείωση του βάρους ή στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, όπου η μέση μείωση κυμαινόταν από 3 έως 20 επεισόδια/ ώρα ύπνου, ανάλογα με τη μελέτη. Η διαφορά αυτή στις μελέτες θα μπορούσε να αποδοθεί στη μεγαλύτερη απώλεια βάρους, που υπήρχε στις μελέτες με τη μεγαλύτερη μείωση του AHI, αλλά το γεγονός ότι η ευεργετική επίδραση του Μεσογειακού τρόπου ζωής στη βαρύτητα της νόσου και συγκεκριμένα στο ποσοστό των ασθενών με σοβαρή νόσο, παρέμεινε σημαντική και μετά από τη διόρθωση για τη μείωση βάρους και τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία εκλογής, σηματοδοτεί ότι το επιπρόσθετο όφελος σχετίζεται με τον συνδυασμό ποιότητας διαίτας, άσκησης και άλλων συμπεριφορών που περιλαμβάνει ο Μεσογειακός τρόπος ζωής.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, στην ομάδα εντατικής παρέμβασης υπήρξε σημαντική μείωση, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, του δείκτη απνοιών (AI) και του AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM. Οι μεταβολές στους συγκεκριμένους δείκτες φανερώνουν ότι η υιοθέτηση του Μεσογειακού τρόπου ζωής επηρέασε κυρίως τις άπνοιες (κάθε είδους) ανά ώρα ύπνου και όχι τα επεισόδια υποπνοιών και μάλιστα κυρίως τα αναπνευστικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM που αποτελεί και το μεγαλύτερο μέρος του ύπνου των ασθενών με AAY. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι μετά την παρέμβαση στον τρόπο ζωής αυξήθηκε οριακά στατιστικά σημαντικά το ποσοστό του βαθύ ύπνου REM των ασθενών, που σημαίνει ότι βελτιώθηκε κάπως η αρχιτεκτονική του ύπνου τους, καθώς και ότι μειώθηκαν σημαντικά τα συνολικά επεισόδια αποκορεσμού οξυγόνου και οι δείκτες των πιο ελαφριών επεισοδίων αποκορεσμού ανά ώρα ($ODI < 5\%$ και $5-9\%$), που σημαίνει ότι βελτιώθηκαν σημαντικά οι διαταραχές της αναπνοής τους, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αυτοί οι δείκτες δεν είχαν αναλυθεί σε προηγούμενες μελέτες παρέμβασης με CPAP και τροποποίηση του τρόπου ζωής, παρά μόνο σε κάποιες μελέτες παρέμβασης με άσκηση ή απώλεια βάρους, από τις οποίες τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα και το μόνο που έχει διαπιστωθεί είναι ότι η απώλεια βάρους μέσω συνδυασμού διαίτας και άσκησης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την παράμετρο $ODI > 4\%$ (124). Στη συγκεκριμένη περίπτωση φαίνεται ότι η υιοθέτηση συνολικά του Μεσογειακού τρόπου ζωής από τους ασθενείς με AAY σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP μπορεί να έχει ως

αποτέλεσμα πολύ μεγαλύτερη βελτίωση στα επεισόδια αποκορεσμού οξυγόνου σε σχέση με τη μεμονωμένη εφαρμογή της θεραπείας CPAP.

Η παρούσα μελέτη εξέτασε επίσης, αναλυτικά, την επίδραση της υιοθέτησης του Μεσογειακού τρόπου ζωής σε συνδυασμό με τη μείωση του σωματικού βάρους στα ποιοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου των ασθενών AAY και στα συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο τους (όπως η υπνηλία και η αϋπνία), παραμέτρους δηλαδή του ύπνου που δεν έχουν αξιολογηθεί συγκεντρωτικά σε προηγούμενες μελέτες ασθενών AAY. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι μετά την αλλαγή του τρόπου ζωής, οι ασθενείς είχαν σε πολύ μικρότερο βαθμό το αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, έχοντας κατά μέσο όρο βαθμολογία μικρότερη κατά 4 μονάδες στο ερωτηματολόγιο ESS, σε σχέση με την ομάδα που απλά χρησιμοποιούσε τη θεραπεία CPAP όλο αυτό το διάστημα. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίαζε εκτεταμένη ημερήσια υπνηλία (όπως ορίζεται από το ESS όταν ξεπερνά τις 10 μονάδες) βρέθηκε σημαντικά μειωμένο στην ομάδα εντατικής παρέμβασης κατά περίπου 45%. Σε προηγούμενη μελέτη παρέμβασης με CPAP και τροποποίηση του τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση) με έμφαση στην απώλεια βάρους (133), είχε φανεί ότι στους ασθενείς που έχασαν βάρος υπήρξε μείωση της ημερήσιας υπνηλίας κατά 2 μονάδες περισσότερο από την ομάδα ελέγχου, που σημαίνει ότι υπήρξε μικρότερη βελτίωση από ότι στην ομάδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής της παρούσας μελέτης. Γενικά, η απώλεια βάρους αλλά και η άσκηση φαίνεται πως μάλλον μπορούν να επηρεάσουν ξεχωριστά την ημερήσια υπνηλία των ασθενών με AAY και σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση (119) υπάρχει μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην απώλεια βάρους παχύσαρκων ανθρώπων και στην υπνηλία που εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, το γεγονός ότι η μείωση της ημερήσιας υπνηλίας στους ασθενείς που υιοθέτησαν τον Μεσογειακό τρόπο ζωής ήταν ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους και τη θεραπεία CPAP, υποδηλώνει ότι η άσκηση, η ποιότητα της διατροφής και οι υπόλοιπες συμπεριφορές που περιλαμβάνονται στο πρότυπο του Μεσογειακού τρόπου ζωής διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αυτής της ευεργετικής επίδρασης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια ενδιαφέρουσα βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και της βαρύτητας της αϋπνίας των ασθενών που ακολούθησαν την εντατική παρέμβαση του τρόπου ζωής, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Παρόλο που και η θεραπεία CPAP βρέθηκε να βελτιώνει την αϋπνία και την ποιότητα του ύπνου των ασθενών, η υιοθέτηση του Μεσογειακού τρόπου ζωής φάνηκε ότι προκάλεσε πολύ μεγαλύτερη μείωση του συνολικού βαθμού αϋπνίας στο ερωτηματολόγιο AIS καθώς επίσης κατάφερε να μειώσει το ποσοστό των ασθενών που

έπασχαν από αϋπνία (σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του AIS όταν η βαθμολογία είναι πάνω από 6 μονάδες). Μάλιστα, φάνηκε ότι οι ασθενείς που ακολούθησαν το εντατικό πρόγραμμα, ανέφεραν καλύτερη αντιλαμβανόμενη ποιότητα ύπνου, τελική αφύπνιση το πρωί οριακά πιο κοντά στον επιθυμητό χρόνο, σε σχέση με αυτούς που είχαν μόνο το CPAP, καθώς και λιγότερες συνέπειες αϋπνίας την επόμενη ημέρα (καλύτερη λειτουργική ικανότητα και οριακά λιγότερη υπνηλία). Αυτές ουσιαστικά ήταν και οι βασικές διαφορές που οδήγησαν σε καλύτερη ποιότητα ύπνου και μικρότερης βαρύτητας αϋπνία. Σημαντικό είναι ότι η βελτίωση στον συγκεκριμένο δείκτη παρέμεινε σημαντική και ανεξαρτήτως της απώλειας του σωματικού βάρους και της χρήσης του CPAP, φανερώνοντας την πιθανή επίδραση των άλλων παραγόντων του τρόπου ζωής πέρα από τη μείωση του βάρους. Πράγματι, δεδομένα από μελέτες σε υγιή πληθυσμό ή σε άτομα με αϋπνία, έχουν δείξει ότι μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε φρέσκα φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και ψάρια (όπως είναι και η Μεσογειακή Δίαιτα) (113) μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου. Αντίστοιχα, σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες (116, 117) έχει φανεί ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα έχει συσχετιστεί με καλύτερης ποιότητας ύπνο και με λιγότερα συμπτώματα αϋπνίας, ενώ τα περισσότερα δεδομένα αφορούν στην άσκηση και δείχνουν ότι μάλλον είναι αποτελεσματική για τη βελτίωση κάποιων συμπτωμάτων αϋπνίας (121). Επομένως, ένας συνδυασμός άσκησης, βελτίωσης της ποιότητας της δίαιτας και του τρόπου ζωής, ακόμα και ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, ίσως να μπορεί να βελτιώσει τον ύπνο και την αϋπνία των ασθενών με AAY.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι μετά την παρέμβαση στην ομάδα του Μεσογειακού τρόπου ζωής, υπήρξε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών AAY και βελτίωση τόσο της σωματικής όσο και της ψυχικής τους υγείας, συγκριτικά με την ομάδα του CPAP που δεν είχε καμία ουσιαστική βελτίωση. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες που είχαν εξετάσει την επίδραση της άσκησης για την αντιμετώπιση της AAY, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας είχε φανεί ότι μάλλον μπορεί να βελτιώσει την αυτοαναφερόμενη κατάσταση της υγείας και ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς επίσης μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (123) ανέφερε ότι μια μείωση βάρους μέσω ενός εντατικού προγράμματος μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Συνεπώς ένας συνδυασμός παρέμβασης του τρόπου ζωής με δίαιτα και άσκηση, πόσο μάλλον και με τις άλλες παραμέτρους του Μεσογειακού τρόπου ζωής είναι λογικό να έχει θετική επίδραση συνολικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Στη συγκεκριμένη

περίπτωση, βέβαια, παρατηρούμε ότι ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους και τη χρήση του CPAP, ο Μεσογειακός τρόπος ζωής φάνηκε να επηρεάζει μόνο την κατάσταση ψυχικής υγείας των ασθενών AAY και όχι πλέον τη σωματική τους κατάσταση. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το αυξημένο σωματικό βάρος είναι αυτό που ευθύνεται κυρίως για τα σωματικά προβλήματα και τους περιορισμούς στην καθημερινή λειτουργικότητα, με αποτέλεσμα η μείωσή του να διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στην αντιλαμβανόμενη κατάσταση της σωματικής υγείας.

Σ' αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης (τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή) επιτρέπει τη διεξαγωγή των πιο αξιόπιστων αποτελεσμάτων προτείνοντας αιτιολογικές συσχετίσεις, καθώς η παρέμβαση που εφαρμόζεται αποτελεί τη μόνη διαφορά μεταξύ των ομάδων. Από εκεί και πέρα, το βασικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι γίνεται μια ολιστική προσέγγιση του τρόπου ζωής και εξετάζεται η επίδραση που έχει η υιοθέτηση συνολικά των συνηθειών του Μεσογειακού τρόπου ζωής και όχι μεμονωμένων συμπεριφορών, στη ζωή και την υγεία των ασθενών με AAY. Επιπλέον, διερευνάται η επίδραση του συνδυασμού μιας παρέμβασης μαζί με τη θεραπεία PAP, ώστε να εντοπιστούν τα επιπρόσθετα οφέλη που μπορεί να έχει μια αλλαγή του τρόπου ζωής στη διαχείριση της νόσου, σε σχέση με τη συνηθισμένη θεραπεία των ασθενών. Η πλειονότητα των διαθέσιμων μελετών σε παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής στους ασθενείς με AAY, έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση της μείωσης του βάρους (μέσω κάποιας δίαιτας ή/και άσκησης) ή στην μεμονωμένη επίδραση της άσκησης για την αντιμετώπιση της νόσου και συνήθως εναλλακτικά της θεραπείας CPAP. Λίγες είναι αυτές που αναφέρονται στην ποιότητα της δίαιτας ή στη συνολική τροποποίηση του τρόπου ζωής ή στη συνδυαστική δράση με τη θεραπεία εκλογής. Επίσης, στην παρούσα έρευνα μελετάται αρκετά μεγάλο εύρος δεικτών που αφορούν στον ύπνο των ασθενών με AAY, ενώ οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στην επίδραση στην ίδια τη νόσο και σε κάποιες μόνο παραμέτρους που αξιολογούν τον ύπνο. Όσον αφορά στους περιορισμούς της μελέτης, μπορεί να θεωρηθεί ο σχετικά μικρός αριθμός των εθελοντών που χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις (κυρίως λόγω των εγκαταλειψάντων τη μελέτη αλλά και λόγω του ότι η συνολική έρευνα βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη), η υποκειμενικότητα των ερωτηματολογίων ESS, AIS και SF-36 που μπορεί να οδηγήσει σε υπό/υπερεκτίμηση κάποιων καταστάσεων καθώς και το γεγονός ότι λόγω του σχεδιασμού της μελέτης δεν υπάρχει δυνατότητα να εντοπίσουμε σε ποιες ακριβώς συμπεριφορές οφείλονται οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν μετά την παρέμβαση.

Συμπερασματικά, λοιπόν, τα ευρήματα της παρούσας διατριβής αποτελούν ένδειξη ότι η υψηλή προσκόλληση στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, ανεξαρτήτως μείωσης βάρους και χρήσης CPAP, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της βαρύτητας της AAY και να επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην ποιότητα του ύπνου αυτών των ασθενών και σε συμπτώματα που σχετίζονται μ' αυτόν, καθώς και ότι ο συνδυασμός της θεραπείας CPAP με μια αλλαγή συνολικά στον τρόπο ζωής μπορεί να επιφέρει επιπλέον όφελος σε ορισμένες παραμέτρους της νόσου. Δεδομένου του αυξημένου επιπολασμού της AAY και των σοβαρών επιπτώσεων της νόσου στην καθημερινότητα και την υγεία των ασθενών, καθίσταται αναγκαία η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων ή και συμπληρωματικών στρατηγικών που θα προσφέρουν επιπρόσθετο όφελος από τη θεραπεία CPAP. Επομένως, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, η υιοθέτηση του Μεσογειακού τρόπου ζωής μπορεί να προταθεί ως μία συμπληρωματική παρέμβαση σε ασθενείς με AAY και αναμένεται να ωφελήσει σημαντικά τόσο τους ίδιους τους ασθενείς όσο και τα συστήματα υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):736-47.
2. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):237-45.
3. Medicine AAoS. The international classification of sleep disorders, revised. Chicago, Illinois, 2001.
4. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-94.
5. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
6. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug;7(8):1311-22.
7. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81.
8. A. Benjafield KV, N. Ayas, P.R. Eastwood, R.C. Heinzer, M.S. Ip, S.R. Patel, P.E. Peppard, S. Sinha, S. Tufik, C. Nunez, A. Malhotra. Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Estimation Using Currently Available Data. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A3962. 2018.
9. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 May;7(5):920-9.
10. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
11. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504.
12. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 5;161(3):210-20.
13. Darien IAAoSM. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 2015.
14. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol*. 2015 Apr;64(2):97-109.
15. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Sep;7(9):E298-310.
16. ELF. Ενημερωτικά δελτία για Αποφρακτική άπνοια ύπνου European lung foundation. 2006.
17. Karacan I, Finley WW, Williams RL, Hirsch CJ. Changes in stage 1-REM and stage 4 sleep during naps. *Biol Psychiatry*. 1970 Jul;2(3):261-5.
18. Carskadon MA, & Dement, W.C. Principles and practice of sleep medicine. St. Louis: Elsevier Saunders. 2011.
19. Brown WD. The psychosocial aspects of obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;26(1):33-43.
20. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):61-70.
21. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, et al. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Jun;55(3):305-10.
22. Pagel JF. The burden of obstructive sleep apnea and associated excessive sleepiness. *J Fam Pract*. 2008 Aug;57(8 Suppl):S3-8.
23. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2013 Feb 1;36(2):203-20.

- 24.Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):847-51.
- 25.Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. Atherosclerosis. 2013 Aug;229(2):489-95.
- 26.Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005 Mar 19-25;365(9464):1046-53.
- 27.Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jan;163(1):19-25.
- 28.Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Malhotra A, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 21;69(7):841-58.
- 29.Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):82-93.
- 30.Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. Indian J Med Res. 2010 Feb;131:196-205.
- 31.McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Oct 15;180(8):692-700.
- 32.Kendzerska T, Mollaveva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. Sleep Med Rev. 2014 Feb;18(1):49-59.
- 33.Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cardiol. 2013 Nov 5;169(3):207-14.
- 34.Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Breath. 2016 Sep;20(3):965-74.
- 35.Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15;5(2):144-53.
- 36.Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008 Sep-Oct;28(5):289-98.
- 37.Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007 Jul;132(1):325-37.
- 38.Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. J Appl Physiol (1985). 2005 Dec;99(6):2440-50.
- 39.Gunhan K. Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders. . Springer, Berlin, Heidelberg2013.
- 40.Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. Surgeon. 2004 Jun;2(3):145-51.
- 41.Deacon NL, Catcheside PG. The role of high loop gain induced by intermittent hypoxia in the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Sleep Med Rev. 2015 Aug;22:3-14.
- 42.Wheatley KKJ. Sleep Medicine
- 43.Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. J Physiol. 2005 Apr 15;564(Pt 2):549-62.
- 44.Horner RL, Innes JA, Morrell MJ, Shea SA, Guz A. The effect of sleep on reflex genioglossus muscle activation by stimuli of negative airway pressure in humans. J Physiol. 1994 Apr 1;476(1):141-51.
- 45.Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Ayas N, Edwards JK, Schory K, et al. Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical stimuli during non-rapid eye movement sleep. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 1;165(7):945-9.

- 46.Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev.* 2018 Feb;37:45-59.
- 47.Deacon PGCNL. *Sleep Medicine.*
- 48.Deacon NL, Sands SA, McEvoy DR, Catcheside PG. Daytime loop gain is elevated in obstructive sleep apnea but not reduced by CPAP treatment. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Aug 30.
- 49.Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar 1;169(5):623-33.
- 50.Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Feb 1;116(3):302-13.
- 51.Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010 Jan;90(1):47-112.
- 52.Bikov A, Losonczy G, Kunos L. Role of lung volume and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Respir Investig.* 2017 Nov;55(6):326-33.
- 53.Stadler DL, McEvoy RD, Bradley J, Paul D, Catcheside PG. Changes in lung volume and diaphragm muscle activity at sleep onset in obese obstructive sleep apnea patients vs. healthy-weight controls. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Oct;109(4):1027-36.
- 54.Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Oct;103(4):1379-85.
- 55.Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest.* 2007 Jun;131(6):1702-9.
- 56.Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.* 2006 Jan;119(1):72 e9-14.
- 57.Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 Dec 20;284(23):3015-21.
- 58.Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep.* 2010;2:233-55.
- 59.Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):159-63.
- 60.Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 14;165(20):2408-13.
- 61.Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev.* 2013 Oct;17(5):321-9.
- 62.Unal Y, Ozturk DA, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. *Sleep Breath.* 2018 Sep 20.
- 63.Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018 Dec;42:211-9.
- 64.Deflandre E, Gerdome A, Lamarque C, Bertrand B. Understanding Pathophysiological Concepts Leading to Obstructive Apnea. *Obes Surg.* 2018 Aug;28(8):2560-71.
- 65.Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.
- 66.Cairns A, Poulos G, Bogan R. Sex differences in sleep apnea predictors and outcomes from home sleep apnea testing. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:197-205.
- 67.Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15;166(10):1388-95.
- 68.Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):136-43.
- 69.Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax.* 1999 Apr;54(4):323-8.

- 70.Dudley KA, Patel SR. Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2016 Feb;18:96-102.
- 71.Hnin K, Mukherjee S, Antic NA, Catcheside P, Chai-Coetzer CL, McEvoy D, et al. The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2018 Oct;41:78-86.
- 72.Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology.* 2012 Feb;17(2):213-22.
- 73.Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2005 Dec;9(6):419-36.
- 74.PATEL SRaSR. The genetic basis for obstructive sleep apnea: what role for variation in respiratory control? ; (8).
- 75.Redline S. Genetics of Obstructive Sleep Apnea: Elsevier Inc; 2010 Nov 2010].
- 76.Zhang D, Xiao Y, Luo J. Genetics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(17):3135-41.
- 77.Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2001 Dec;5(4):167-72.
- 78.Deleanu OC, Pocora D, Mihalcuta S, Ulmeanu R, Zaharie AM, Mihaltan FD. Influence of smoking on sleep and obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologia.* 2016 Jan-Mar;65(1):28-35.
- 79.Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton JD. Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest.* 2014 Dec;146(6):1673-80.
- 80.Kolla BP, Foroughi M, Saeidifard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP. The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018 Dec;42:59-67.
- 81.Krol RC, Knuth SL, Bartlett D, Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Feb;129(2):247-50.
- 82.Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988 Dec;12(6):801-5.
- 83.Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2000 Nov;16(5):909-13.
- 84.Taveira KVM, Kuntze MM, Berretta F, de Souza BDM, Godolfim LR, Demathe T, et al. Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2018 Nov;45(11):890-902.
- 85.Simou E, Leonardi-Bee J, Britton J. The Effect of Alcohol Consumption on the Risk of ARDS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018 Jul;154(1):58-68.
- 86.Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 Sep;6(5):273-85.
- 87.Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006 Aug;29(8):1031-5.
- 88.Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1(8225):862-5.
- 89.Johnson KG, Johnson DC. Treatment of sleep-disordered breathing with positive airway pressure devices: technology update. *Med Devices (Auckl).* 2015;8:425-37.
- 90.Kuzniar TJ. New Approaches to Positive Airway Pressure Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2016 Jun;11(2):153-9.
- 91.Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015 Jun;21:23-38.
- 92.Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015 Feb 26;25:15005.
- 93.Giles K. Adherence to CPAP in obstructive sleep apnoea. *Nurs Times.* 2015 Feb 11-17;111(7):23.

94. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*. 2015 Jul;25(7):1239-50.
95. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 15;198(6):e70-e87.
96. Suratt PM, McTier RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhoit SC. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1987 Oct;92(4):631-7.
97. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):258-64.
98. Richard W, Kox D, den Herder C, Laman M, van Tinteren H, de Vries N. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Oct;263(10):946-50.
99. Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep*. 1982;5(4):318-28.
100. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006 Feb;29(2):244-62.
101. Marklund M, Carlberg B, Forsgren L, Olsson T, Stenlund H, Franklin KA. Oral Appliance Therapy in Patients With Daytime Sleepiness and Snoring or Mild to Moderate Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Aug;175(8):1278-85.
102. Ng AT, Gotsopoulos H, Qian J, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):238-41.
103. Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 1995 Jul;18(6):501-10.
104. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med*. 2014 Feb 15;10(2):215-27.
105. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010 Oct;33(10):1396-407.
106. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, Gislason T, Maasilta P, Myhre KI, et al. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea--a systematic review. *Sleep*. 2009 Jan;32(1):27-36.
107. Li KK. Surgical management of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2003 Jun;24(2):365-70.
108. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1996 Feb;19(2):156-77.
109. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med*. 2015 Jun 15;11(6):591-2.
110. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin*. 2017 Mar;12(1):1-22.
111. Khan MS, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin*. 2017 Jun;12(2):167-77.
112. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Nov 1;134(18):e367-e86.
113. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res*. 2012 May;32(5):309-19.
114. Chaput JP. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiol Behav*. 2014 Jul;134:86-91.
115. St-Onge MP, Mikic A, Pietrolungo CE. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr*. 2016 Sep;7(5):938-49.
116. Campanini MZ, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Mediterranean Diet and Changes in Sleep Duration and Indicators of Sleep Quality in Older Adults. *Sleep*. 2017 Mar 1;40(3).
117. Castro-Diehl C, Wood AC, Redline S, Reid M, Johnson DA, Maras JE, et al. Mediterranean diet pattern and sleep duration and insomnia symptoms in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*. 2018 Nov 1;41(11).

118. Verhoef SP, Camps SG, Gonnissen HK, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Concomitant changes in sleep duration and body weight and body composition during weight loss and 3-mo weight maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul;98(1):25-31.
119. Ng WL, Stevenson CE, Wong E, Tanamas S, Boelsen-Robinson T, Shaw JE, et al. Does intentional weight loss improve daytime sleepiness? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017 Apr;18(4):460-75.
120. Banno M, Harada Y, Taniguchi M, Tobita R, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, et al. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2018;6:e5172.
121. Lowe H, Haddock G, Mulligan LD, Gregg L, Fuzellier-Hart A, Carter LA, et al. Does exercise improve sleep for adults with insomnia? A systematic review with quality appraisal. *Clin Psychol Rev*. 2018 Nov 16.
122. Cowan DC, Livingston E. Obstructive sleep apnoea syndrome and weight loss: review. *Sleep Disord*. 2012;2012:163296.
123. Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ, Hall AP, Khunti K, Morris DH, et al. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath*. 2013 Sep;17(3):925-35.
124. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013 Oct 1;36(10):1553-62, 62A-62E.
125. Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014 Oct;15(10):1173-83.
126. Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvado J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *Eur Respir Rev*. 2017 Jun 30;26(144).
127. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung*. 2014 Feb;192(1):175-84.
128. Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F, Mookadam M. Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2016 Jul;116:85-92.
129. Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Objectively Measured Physical Activity and Exercise Training Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2018;9:73.
130. Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2016 Nov-Dec;42(6):457-64.
131. Igelstrom H, Asenlof P, Emtner M, Lindberg E. Improvement in obstructive sleep apnea after a tailored behavioural sleep medicine intervention targeting healthy eating and physical activity: a randomised controlled trial. *Sleep Breath*. 2018 Sep;22(3):653-61.
132. Dobrosielski DA, Patil S, Schwartz AR, Bandeen-Roche K, Stewart KJ. Effects of exercise and weight loss in older adults with obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Jan;47(1):20-6.
133. Ng SSS, Chan RSM, Woo J, Chan TO, Cheung BHK, Sea MMM, et al. A Randomized Controlled Study to Examine the Effect of a Lifestyle Modification Program in OSA. *Chest*. 2015 Nov;148(5):1193-203.
134. Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Gylling H. 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 May 27;173(10):929-30.
135. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, 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 Oct;92(4):688-96.
136. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb 15;179(4):320-7.
137. Papandreou C, Schiza SE, Tzatzarakis MN, Kavalakis M, Hatzis CM, Tsatsakis AM, 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 Sep;16(3):873-9.

138. Papandreou C, Schiza SE, Bouloukaki I, Hatzis CM, Kafatos AG, Siafakas NM, et al. Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1398-404.
139. Johansson K, Hemmingsson 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 Jun 1;342:d3017.
140. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rossner S, Granath F, 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 Dec 3;339:b4609.
141. Nerfeldt P, Nilsson BY, Mayor L, Udden J, Friberg D. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6(5):479-86.
142. Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA, Hill CJ. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea--a feasibility study. *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15;5(5):409-15.
143. Foster GD, Borradaile KE, 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 Sep 28;169(17):1619-26.
144. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*. 2013 May 1;36(5):641-9A.
145. Hernandez TL, Ballard RD, Weil KM, Shepard TY, Scherzinger AL, Stamm ER, et al. Effects of maintained weight loss on sleep dynamics and neck morphology in severely obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Jan;17(1):84-91.
146. Kemppainen T, Ruoppi P, Seppa J, Sahlman J, Peltonen M, Tukiainen H, et al. Effect of weight reduction on rhinometric measurements in overweight patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol*. 2008 Jul-Aug;22(4):410-5.
147. Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2007 Apr;62(4):354-9.
148. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med*. 2004 Mar;5(2):125-31.
149. Chakravorty I, Cayton RM, Szczepura A. Health utilities in evaluating intervention in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1233-8.
150. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):939-43.
151. Hakala K, Maasilta P, Sovijarvi AR. Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Physiol*. 2000 Jan;20(1):50-5.
152. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, 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 Feb;159(2):495-501.
153. Lojander J, Mustajoki P, Ronka S, Mecklin P, Maasilta P. A nurse-managed weight reduction programme for obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med*. 1998 Sep;244(3):251-5.
154. Kansanen M, Vanninen E, Tuunainen A, Pesonen P, Tuononen V, Hartikainen J, et al. The effect of a very low-calorie diet-induced weight loss on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol*. 1998 Jul;18(4):377-85.
155. Sampol G, Munoz X, Sagales MT, Marti S, Roca A, Dolors de la Calzada M, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1998 Nov;12(5):1156-9.
156. Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Houben JJ, Linkowski P. Sleep apnea after 1 year domiciliary nasal-continuous positive airway pressure and attempted weight reduction. Potential for weaning from continuous positive airway pressure. *Chest*. 1996 Jan;109(1):138-43.

157. Kajaste S, Telakivi T, Mustajoki P, Pihl S, Partinen M. Effects of a cognitive-behavioural weight loss programme on overweight obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res.* 1994 Dec;3(4):245-9.
158. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Sep;144(3 Pt 1):494-8.
159. Pasquali R, Colella P, Cirignotta F, Mondini S, Gerardi R, Buratti P, et al. Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. *Int J Obes.* 1990 Mar;14(3):207-17.
160. Aubert-Tulkens G, Culee C, Rodenstein DO. Cure of sleep apnea syndrome after long-term nasal continuous positive airway pressure therapy and weight loss. *Sleep.* 1989 Jun;12(3):216-22.
161. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985 Dec;103(6 (Pt 1)):850-5.
162. Yang H, Liu Y, Zheng H, Liu G, Mei A. Effects of 12 weeks of regular aerobic exercises on autonomic nervous system in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep Breath.* 2018 Dec;22(4):1189-95.
163. Karlsen T, Nes BM, Tjonna AE, Engstrom M, Stoylen A, Steinshamn S. High-intensity interval training improves obstructive sleep apnoea. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1).
164. Cavagnolli DA, Esteves AM, Ackel-D'Elia C, Maeda MY, de Faria AP, Tufik S, et al. Aerobic exercise does not change C-reactive protein levels in non-obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Sport Sci.* 2014;14 Suppl 1:S142-7.
165. Schutz TC, Cunha TC, Moura-Guimaraes T, Luz GP, Ackel-D'Elia C, Alves Eda S, et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure, oral appliance and exercise training in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(8):1168-74.
166. Ackel-D'Elia C, da Silva AC, Silva RS, Truksinas E, Sousa BS, Tufik S, et al. Effects of exercise training associated with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012 Sep;16(3):723-35.
167. Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FC, et al. Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clin Rehabil.* 2012 Jan;26(1):45-57.
168. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011 Dec 1;34(12):1631-40.
169. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath.* 2011 Jan;15(1):49-56.
170. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep.* 2009 May;32(5):637-47.
171. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online.* 2000;3(3):121-9.
172. Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol.* 2009 Sep;24(5):442-6.
173. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2599-608.
174. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Jan;72(1):30-43.
175. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):1299-313.
176. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health. *Biofactors.* 2013 Jul-Aug;39(4):335-42.
177. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014 Dec;17(12):2769-82.

178. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017 Jan 31;8(5):8947-79.
179. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):407-15 e4.
180. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Feb;9(1):1-12.
181. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*. 2008 Nov;9(6):582-93.
182. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1717-23.
183. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, Bes-Rastrollo M, Itsiopoulos C, Thomas CJ. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Oct 17:1-15.
184. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011 Dec;14(12A):2274-84.
185. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
186. Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, Katsagoni C, Bonou M, Vallianou N, et al. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Aug;22(8):659-67.
187. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*. 2007 Apr;44(4):335-40.
188. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V, et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*. 2009 Jul-Aug;50(4):283-94.
189. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1381-95.
190. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res*. 2003 Sep;55(3):263-7.
191. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2004 Jun;8(2):91-5.
192. Sotos-Prieto M, Moreno-Franco B, Ordoñas JM, Leon M, Casasnovas JA, Penalvo JL. Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. *Public Health Nutr*. 2015 Apr;18(6):959-67.
193. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Qual Life Res*. 2005 Jun;14(5):1433-8.