

Η σχέση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο ρόλος των συνηθειών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών επιπλοκών της νόσου

Relationship of obstructive sleep apnea with cardiovascular disease and the role of lifestyle habits in the management of the cardiometabolic complications of the disease

I. Κεχριμπάρη,¹ Μ. Γεωργούλης,¹
Μ. Κοντογιάννη,¹ Ε. Βαγιακίς,² Ν. Γιαννακούρης¹

I. Kechribari,¹ M. Georgoulis,¹
M. Kontogianni,¹ E. Vagiakis,² N. Yiannakouris¹

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, ²Κέντρο Μελέτης Ύπνου, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, ²Center of Sleep Disorders, 1st Department of Critical Care and Pulmonary Services, "Evangelismos" General Hospital, Medical School, Athens University, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea, OSA) είναι μια χρόνια και συχνά εμφανιζόμενη υπνική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Παλαιότερα θεωρείτο αποκλειστικά μια δυσλειτουργία του αναπνευστικού συστήματος, ωστόσο, σήμερα αναγνωρίζεται ως ένα συστηματικό νόσημα που σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία, την υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια η OSA έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, με αποτέλεσμα η αντιμετώπιση της να κρίνεται απαραίτητη. Μέχρι στιγμής, η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση συσκευής που ασκεί θετική πίεση στους αεραγωγούς, η οποία βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου κατά τη διάρκεια της ημέρας και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

ABSTRACT: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a chronic and common sleep disorder characterized by recurrent episodes of partial or complete collapse of the upper airway during sleep, leading to pauses of breathing and arousals. Although previously considered as a respiratory disorder, it is nowadays recognized as a systemic disease, which is strongly associated with various metabolic diseases, such as obesity, hypertension and diabetes. Moreover, during the last decades, OSA has been recognized as an important risk factor for cardiovascular diseases, making the treatment of the disease necessary. So far, the first line treatment for OSA is the continuous positive airway pressure, a therapy that has been proven effective in alleviating the disease's symptoms; however, other approaches for the prevention and treatment of the disease and the associated cardiometabolic risk factors are under investigation,

Νίκος Γιαννακούρης, PhD
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο,
Λεωφ. Ελ. Βενιζέλου 70, 176 71 Καλλιθέα
Τηλ: 210-95 49 268, Fax: 210-95 77 050
e-mail: nyiannak@hua.gr

Nikos Yiannakouris, PhD
Harokopio University, 70 El. Venizelou Ave.,
GR-176 71 Kallithea, Athens, Greece
Tel: (+30) 210-95 49 268, Fax: (+30) 210-95 77 050
e-mail: nyiannak@hua.gr

νών. Ωστόσο, η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί και σε άλλες προσεγγίσεις για την πρόληψη και αντιμετώπιση της OSA, καθώς και των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτή, και μία από αυτές είναι η τροποποίηση των συνηθειών του τρόπου ζωής (συνήθειες διατροφής και σωματικής δραστηριότητας). Σε αυτό το άρθρο ανασκοπήσης περιγράφεται η σχέση ανάμεσα στην OSA και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και συνοψίζονται οι μελέτες παρέμβασης σε επίπεδο αλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής που έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο.

Λέξεις ευρετηρίου: Αποφρακτική άπνοια ύπνου, καρδιαγγειακά νοσήματα, καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου, τρόπος ζωής, απώλεια βάρους.

1. Εισαγωγή

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea, OSA) είναι μια κοινώς εμφανιζόμενη υπνική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, λόγω απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών, που οδηγούν σε υποξαιμία, αφυπνίσεις και επακόλουθο κατακερματισμό του ύπνου.¹⁻⁴ Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μειωμένη λειτουργικότητα και γνωσιακή λειτουργία κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι οποίες εκδηλώνονται κυρίως ως κόπωση, υπνηλία, μειωμένα αντανακλαστικά, μειωμένη μνήμη και απόδοση στην εργασία κ.ά., και σε επακόλουθη υποβάθμιση της ποιότητας ζωής.⁵ Στον γενικό πληθυσμό, περίπου 3–7% των ενηλίκων ανδρών και 2–5% των ενηλίκων γυναικών εμφανίζουν OSA.⁶ Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε υπέρβαρους ή/και παχύσαρκους μεσήλικες άνδρες, ωστόσο όλο και πιο συχνά αναδεικνύεται η παρουσία της τόσο στο γυναικείο φύλο όσο και σε άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους.⁷

Η διάγνωση της OSA τίθεται κατόπιν διενέργειας παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, σε συνδυασμό με τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση από εξειδικευμένο ιατρό (εξέταση αναπνευστικού, καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος) και τη λεπτομερή καταγραφή του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς (παρουσία συμπτωμάτων και άλλων νοσημάτων, λήψη φαρμακευτικής αγωγής κ.ά.).⁸ Μια από τις βασικές παραμέτρους που προκύπτουν από τη μελέτη ύπνου κατόπιν επεξεργασίας των δεδομένων είναι ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (Apnea Hypopnea Index, AHI). Ο εν λό-

including changes in lifestyle habits (dietary habits and physical activity). This review article discusses the relationship of OSA with cardiovascular disease and summarizes the results from interventional studies that have investigated the effects of lifestyle changes on cardiometabolic risk factors associated with OSA.

Key words: Obstructive sleep apnea, cardiovascular diseases, cardiometabolic risk factors, lifestyle habits, weight loss.

γω δείκτης ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας (διακοπή της ροής του αέρα για ≥ 10 sec) και υπόπνοιας (μείωση της ροής του αέρα για ≥ 10 sec συνοδευόμενη από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά 3% ή 4% ή από μικροαφύπνιση) ανά ώρα ύπνου και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση αλλά και την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου. Συγκεκριμένα, η νόσος θεωρείται παρούσα όταν ο δείκτης AHI παίρνει τιμές > 5 επεισόδια/ώρα ύπνου, ενώ η βαρύτητά της αξιολογείται ως: (1) ήπια, όταν ο AHI λαμβάνει τιμές από 5 έως 15 επεισόδια/ώρα ύπνου, (2) μέτρια, όταν ο AHI λαμβάνει τιμές από 15 έως 30 επεισόδια/ώρα ύπνου και (3) σοβαρή, για τιμές $AHI > 30$ επεισόδια/ώρα ύπνου.⁹

Η ηλικία, το ανδρικό φύλο, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, η γενετική προδιάθεση, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και το αυξημένο σωματικό βάρος ή/και σωματικό λίπος συμπεριλαμβάνονται στους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.¹⁰⁻¹² Μάλιστα, η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση και τη βαρύτητα της νόσου, τόσο λόγω της επιβάρυνσης που επιφέρει στην ανατομία του αναπνευστικού συστήματος, όσο και λόγω των συνοδών μεταβολικών της διαταραχών, με κυριότερη την αντίσταση στην ινσουλίνη.¹³ Επιπλέον, η χρόνια επαναλαμβανόμενη υποξία σε συνδυασμό με το αυξημένο οξειδωτικό στρες επιδεινώνουν τις προαναφερθείσες διαταραχές, διαιωνίζοντας έναν φαύλο κύκλο μεταβολικών διαταραχών.¹⁴⁻¹⁶ Βάσει των παραπάνω, γίνεται σαφές ότι η OSA παρουσιάζει κοινά χαρακτηριστικά με το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ σύμφωνα με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, η

OSA φαίνεται πως συνυπάρχει συχνά τόσο με το ίδιο το σύνδρομο και τις επιμέρους συνιστώσες του (το 74–85% των ασθενών με OSA πληρούν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου), όσο και με τους μη συμβατικούς συνδοιοπόρους του, όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στο ήπαρ) και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στις ωοθήκες).¹⁷

Μέχρι στιγμής, η θεραπεία πρώτης γραμμής για την OSA είναι η εφαρμογή θετικής διαρρινικής πίεσης στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του ύπνου (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) με χρήση ειδικής συσκευής. Η εν λόγω θεραπεία απευθύνεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με μέτριας-σοβαρής βαρύτητας OSA, αλλά και σε ασθενείς με ήπιας βαρύτητας νόσο που συνοδεύεται από συμπτώματα, όπως η ημερήσια υπνηλία και οι γνωσιακές διαταραχές, και συνυπάρχει με άλλα νοσήματα (όπως η αρτηριακή υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα).⁹ Η θεραπεία με CPAP φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (π.χ. των απνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου, της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας κ.λπ.), ωστόσο, σύμφωνα με δεδομένα ορισμένων μελετών, χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης σε αυτήν.¹⁸

Δεδομένου ότι η OSA συνδέεται στενά με την παχυσαρκία και τις συνοδές μεταβολικές διαταραχές, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγράψει τη σχέση ανάμεσα στην OSA και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και πιο συγκεκριμένα εάν η OSA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, σκοπός της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τις κυριότερες παρεμβάσεις σε επίπεδο αλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής, οι οποίες έχουν μελετηθεί για την αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο.

2. Μεθοδολογία ανασκόπησης

Για τη συγγραφή της ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών στη βάση δεδομένων Medline (Pubmed), λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τις οδηγίες PRISMA (Preferred reported items for systematic reviews and meta-analysis).¹⁹ Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: "obstructive sleep apnea/ apnoea, cardiovascular disease, atherosclerosis, dietary habits, diet, physical activity, sleep, weight loss, diet composition, lifestyle changes", καθώς και συνδυασμοί αυτών. Τέθηκε 20ετής (1995–2015) περιορισμός μελετών, προκειμένου να συμπεριληφθούν οι πιο πρόσφατες επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες. Επιπλέον, η

αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες που αφορούσαν μόνο ενήλικες, ενώ εξαιρέθηκαν όσες εξέταζαν την επίδραση φαρμακευτικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σε ασθενείς με OSA, καθώς δεν αποτελούσαν αντικείμενο της συγκεκριμένης ανασκόπησης. Πραγματοποιήθηκε, εξίσου, αναζήτηση στις βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων, για την τυχόν εύρεση μελετών οι οποίες δεν είχαν εμφανιστεί μέσω της διαδικασίας αναζήτησης στη βάση δεδομένων. Όλα τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν ήταν στην αγγλική γλώσσα. Συνολικά ανευρέθηκαν: 1 άρθρο σύνταξης, 1 επίσημη θέση και 63 ερευνητικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν έως τα τέλη Ιουλίου 2015, εκ των οποίων 2 ήταν ασθενών-μαρτύρων, 4 ήταν συγχρονικές, 4 ήταν προοπτικές, 18 ήταν κλινικές δοκιμές, 29 ήταν άρθρα ανασκόπησης και 6 ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις ή/και μετα-αναλύσεις.

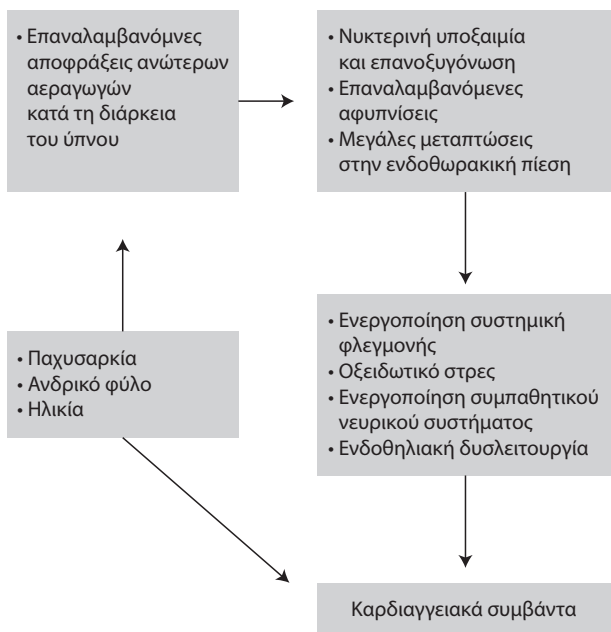
3. Η σχέση της OSA με τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Παλαιότερα η OSA αντιμετωπιζόταν ως μια τοπική δυσλειτουργία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ωστόσο, σήμερα αναγνωρίζεται ως μια συστηματική νόσος και ως μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αρκετές ερευνητικές μελέτες έχουν αναδείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της OSA και ποικίλων χρονίων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.^{20,21}

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από τη σχέση της OSA με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Πρόσφατα, μάλιστα, προτάθηκε στη βιβλιογραφία ότι η OSA πρέπει να θεωρείται καρδιαγγειακή νόσος καθώς οι περισσότερες από τις συνέπειές της στον οργανισμό είναι καρδιομεταβολικής φύσης.²² Η OSA έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας παραγόντων κινδύνου και κλινικών καταστάσεων που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αρρυθμία.^{23–25} Σύμφωνα με επίσημη θέση της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιάς/ Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (American Heart Association/American College of Cardiology) που δημοσιεύθηκε το 2008, η OSA είναι ένας κοινός αλλά αντιμετωπίσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμίας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα στους άνδρες.²⁶ Εκτοτε, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την OSA ως έναν ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η στεφανιαία νόσος, το εγκεφαλικό επεισόδιο και

η καρδιακή ανεπάρκεια.^{25,27-29} Στην προοπτική μελέτη των Marin et al,²⁹ για παράδειγμα, εξετάστηκε ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακό επεισόδιο μεταξύ 1651 ανδρών με ή χωρίς OSA που παρακολούθηθηκαν για 10 έτη. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι οι άνδρες με σοβαρής βαρύτητας OSA, οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CPAP (n=235) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου από **έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο** [odds ratio (OR): 2,87, 95% confidence interval (CI): 1,17-7,51], **καθώς και εκδήλωσης μη-θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων** (OR: 3,17, 95% CI: 1,12-7,51), συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (n=264), οι οποίοι δεν διέφεραν από τους ασθενείς ως προς την ηλικία και το σωματικό βάρος. **Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, βρέθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις ανάμεσα στην OSA και στα καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες.**³⁰ Επιπλέον, από τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα έχει αναδειχθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με OSA, κυρίως σοβαρής μορφής (AHI>30 επεισόδια/ώρα ύπνου), που δεν έχουν ενταχθεί σε θεραπεία με CPAP, σε σχέση τόσο με τον γενικό πληθυσμό όσο και με ασθενείς με OSA που λαμβάνουν θεραπεία.³¹

Αρκετοί μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται στη σχέση της OSA με την καρδιαγγειακή νόσο, όπως η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (σχήμα 1).



Σχήμα 1. Αποφρακτική άπνοια ύπνου και καρδιαγγειακά νοσήματα. Μετάφραση από Badran et al 2015.¹

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, κατά τη διάρκεια του σταδίου του ύπνου «μη-ταχείας κίνησης των ματιών» (non-Rapid Eye Movement, non-REM), ο μεταβολικός ρυθμός, η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η αρτηριακή πίεση και οι καρδιακοί παλμοί μειώνονται, ενώ η δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνεται. Ωστόσο, στην OSA η φυσιολογική αυτή διαδικασία διακόπτεται και πυροδοτούνται άλλα μεταβολικά, αιμοδυναμικά και φλεγμονώδη μονοπάτια, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ή ακόμα και στην επιδείνωση καρδιαγγειακών νοσημάτων.³² Πιο συγκεκριμένα, οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι υποξίας και κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα προκαλούν διακυμάνσεις στην ενδοθωρακική πίεση και στη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού και συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν τον καρδιακό παλμό. Παράλληλα, προκαλούν διακυμάνσεις στην περιφερειακή αγγειοσυστολή, οι οποίες αυξάνουν την αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, η διακεκομμένη υποξία μπορεί να πυροδοτήσει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και να ενεργοποιήσει μονοπάτια της φλεγμονής, τα οποία επιδεινώνουν την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση του **συμπαθητικού νευρικού συστήματος.**³² **Τέλος, η υποξία έχει φανεί ότι μειώνει την ινσουλινοευαισθησία σε ασθενείς με OSA.**³³

Η OSA έχει συνδεθεί εξίσου με αυξημένη οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, με αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης και με πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών ινών.³² Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την αυξημένη αγγειοσυστολή και τη φλεγμονή ευνοούν την εμφάνιση υπέρτασης, αθηροσκλήρωσης και εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η μειωμένη ινσουλινοευαισθησία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, ο οποίος με τη σειρά του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα.³²

Στο πλαίσιο αυτό, σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αξιολογηθεί τα επίπεδα διαφόρων καρδιομεταβολικών παραμέτρων και δεικτών αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με OSA, όπως προφλεγμονωδών κυττοκινών, δεικτών φλεγμονής και μορίων προσκόλλησης. Ειδικότερα, έχει βρεθεί πως οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) είναι αυξημένες σε ασθενείς με OSA, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, ύστερα από στάθμιση για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και ο ΔΜΣ, υποδηλώνοντας ότι μια αυξημένη χρόνια υποκλι-

νική φλεγμονή μπορεί εν μέρει να ερμηνεύει τον αυξημένο επιπολασμό της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με OSA.^{34,35} Επιπλέον, τα επίπεδα μορίων προσκόλλησης, όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (Intercellular adhesion molecule-1- ICAM-1) και το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (Vascular cell adhesion molecule-1- VCAM-1), καθώς και τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα έχουν βρεθεί αυξημένα στην κυκλοφορία ασθενών με OSA, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.^{36,37} Όλα τα παραπάνω φαίνεται ότι ευνοούν τις αγγειακές ενδοθηλιακές βλάβες και την αθηρογένεση, γεγονός που δικαιολογεί τη σχέση της OSA με την αθηροσκλήρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.^{34,38} Τέλος, η σχέση της OSA με την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης επιβεβαιώνεται εξίσου από το γεγονός ότι το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων έχει βρεθεί υψηλότερο σε ασθενείς με OSA σε σχέση με παχύσαρκους υγιείς μάρτυρες.³⁹⁻⁴²

4. Ο ρόλος των συνηθειών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με OSA: Ανασκόπηση μελετών παρέμβασης

Με δεδομένο ότι η OSA έχει σχετισθεί με ποικίλες καρδιομεταβολικές διαταραχές και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για αντιμετώπιση τόσο της νόσου, όσο και των συνοδών επιπλοκών της. Επιπλέον, αν και η θεραπεία με CPAP φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση διαφόρων συμπτωμάτων της νόσου,⁹ η αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Για παράδειγμα, ορισμένες μελέτες αναφέρουν βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην αρτηριακή πίεση ή/και σε δείκτες φλεγμονής μετά από συστηματική χρήση της CPAP σε ασθενείς με OSA,⁴³⁻⁴⁸ ωστόσο, άλλες έχουν αποτύχει να αναδείξουν αντίστοιχη βελτίωση στους παραπάνω δείκτες, όπως επισημαίνεται σε δύο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις.^{49,50}

Τα τελευταία χρόνια έχει διερευνηθεί η επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της OSA και των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτή (π.χ. υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, δείκτες φλεγμονής κ.ά.) σε έναν αριθμό παρεμβατικών μελετών, οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 1. Σχεδόν όλες οι μελέτες είχαν ως αρχικό στόχο την απώλεια βάρους σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς με OSA, κυρίως μέτριας και μεγάλης βαρύτητας. Πιο συγκεκριμένα, στις περισσότερες από αυτές η παρέμβαση περι-

λάμβανε τη χορήγηση μιας δίαιτας πολύ χαμηλών ή χαμηλών θερμίδων, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP, με ομαδικές συμβουλευτικές συνεδρίες ή με ταυτόχρονη εφαρμογή ενός προγράμματος άσκησης.⁵¹⁻⁵⁸

Οι παρεμβάσεις στις οποίες χορηγήθηκε δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων (600–800 kcal) έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα ως προς τη βαρύτητα της νόσου και τα κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια βάρους οδήγησε σε σημαντική βελτίωση ορισμένων κλινικών παραμέτρων της OSA, όπως στον δείκτη AHI, καθώς και σε βελτίωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Πέρα από τη βελτίωση δεικτών που αφορούν στη βαρύτητα της OSA, στις παραπάνω μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής και σε διάφορους καρδιομεταβολικούς δείκτες, όπως η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα επίπεδα CRP, και στην πλειονότητα αυτών αναδείχθηκε η ευεργετική επίδραση της απώλειας βάρους στους δείκτες αυτούς.^{52,57,58} Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν παρεμβάσεις στις οποίες χορηγήθηκε δίαιτα χαμηλών θερμίδων.^{51,53,56} Ενδεικτικά, στην πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Chirinos et al,⁵¹ 181 ασθενείς με OSA κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε θεραπεία μόνο με CPAP για 24 εβδομάδες, η δεύτερη ομάδα μόνο σε απώλεια βάρους μέσω δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες (1.200–1.500 kcal/ημέρα για όσους ζύγισαν <114 kg και 1.500–1.800 kcal/ημέρα για όσους ζύγισαν ≥114 kg) για το ίδιο χρονικό διάστημα, ενώ η τρίτη ομάδα σε συνδυασμό απώλειας βάρους και θεραπείας με CPAP. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, μόνο στις ομάδες των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή απώλειας βάρους με ή χωρίς CPAP παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της CRP στον ορό, καθώς και σημαντική αύξηση στην ινσουλινοευαισθησία, συγκριτικά με τις τιμές των παραμέτρων αυτών πριν από την παρέμβαση. Επιπλέον, η συνδυαστική θεραπεία με απώλεια βάρους και CPAP οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των τριγλυκεριδίων ορού και της ινσουλινοευαισθησίας, συγκριτικά με τη θεραπεία μόνο με CPAP, αλλά όχι συγκριτικά με τη θεραπεία μόνο με απώλεια βάρους. Συνοπτικά, οι δύο σημαντικότεροι προβλεπτικοί παράγοντες για τη βελτίωση της νόσου, όπως αυτό φάνηκε στα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών είναι: (1) το μέγεθος της απώλειας βάρους (απώλεια βάρους ισοδύναμη με τουλάχιστον 5% του αρχικού βάρους, και κατά προτίμηση 10%, φαίνεται πως απαιτείται προκειμένου να καταγραφεί βελτίωση) και (2) η βαρύτητα

Πίνακας 1. Μελέτες παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου.

Αναφορά	Σχεδιασμός και δείγμα	Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
<i>Παρεμβάσεις με χορήγηση δίαιτας πολύ χαμηλών θερμίδων (Very Low Calorie Diets-VLCD) (600–800 kcal)</i>			
Tuomilehto HP ⁵² 2009	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων (επανελέγχος σε 12 μήνες), 72 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Απώλεια βάρους (VLCD, άσκηση και αλλαγές στον τρόπο ζωής) έναντι συμβουλευτικής για τον τρόπο ζωής	VLCD+αλλαγές του τρόπου ζωής: ↓ σωματικού βάρους (–10,7±6,5 kg), AHI (–4 επεισόδια/ώρα ύπνου), περιφέρειας μέσης (–11 cm), ινσουλίνης πλάσματος (–5,9 μU/L) και τριγλυκεριδίων ορού (–0,48 mmol/L) έναντι ομάδας ελέγχου → εφικτή και αποτελεσματική αντιμετώπιση για την πλειονότητα ασθενών με ήπια OSA (οι αλλαγές διατηρήθηκαν στον ετήσιο επανελέγχο). Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες αναφορικά με τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και την HDL χοληστερόλη
Barnes M ⁵⁷ 2009	Κλινική δοκιμή διάρκειας 16 εβδομάδων (επανελέγχος σε 12 μήνες), 12 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA χωρίς CPAP	Απώλεια βάρους (VLCD +πρόγραμμα αεροβικής άσκησης και ασκήσεων αντιστάσεων υπό επίβλεψη)	Απώλεια βάρους (–12,3±9,6 kg): σημαντική βελτίωση σε καρδιομεταβολικές παραμέτρους: στατιστικά σημαντική ↓ μέσης συστολικής πίεσης 24ώρου, ολικής και LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, CRP και ινσουλίνης. Όχι σημαντικές αλλαγές στη διαταραγμένη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου
Kansanen M ⁵⁸ 1998	Κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών, 15 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Απώλεια βάρους (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμάτων)	Απώλεια βάρους (–9 kg): σημαντική βελτίωση άπνοιας ύπνου ↓ συστολικής (–20 mmHg) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (–12 mmHg) και όφελι στην αρτηριακή πίεση και τα αντανακλαστικά των τασεοαισθητήρων
<i>Παρεμβάσεις με χορήγηση δίαιτας χαμηλών θερμίδων (Low calorie diets-LCD)</i>			
Chirinos JA ⁵¹ 2014	RCT διάρκειας 24 εβδομάδων, 181 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	3 ομάδες: CPAP ή απώλεια βάρους (LCD με υποκατάστατα γευμάτων+άσκηση χωρίς επιτήρηση) ή CPAP+ απώλεια βάρους	Απώλεια βάρους (~7 kg)+CPAP: οριακή ↓ ινσουλινοαντίστασης και επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού, οριακή ↓ αρτηριακής πίεσης, αλλά όχι της CRP, σε σχέση με τις άλλες δύο παρεμβάσεις
Foster GD ⁵³ 2009	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων, 264 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA (5% με CPAP στον ετήσιο επανελέγχο)	Απώλεια βάρους (LCD και 175 min/εβδομάδα δραστηριότητα μέτριας έντασης) έναντι ομαδικών υποστηρικτικών και επιμορφωτικών συνεδριών	Αρχικός AHI και απώλεια βάρους → ισχυροί θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για τις αλλαγές του AHI (–9,7 επεισόδια/ώρα ύπνου) τον 1ο χρόνο (απώλεια βάρους ≥10 kg → μεγαλύτερη ↓ AHI) Στατιστικά σημαντική ↓ της HbA _{1c} στην ομάδα της απώλειας βάρους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου
Papandreou C ⁵⁹ 2012	RT διάρκειας 6 μηνών, 40 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Απώλεια βάρους με LCD (Μεσογειακού τύπου δίαιτα έναντι συνετής δίαιτας) και περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα	Μεσογειακή δίαιτα: μεγαλύτερη ↓ στον δείκτη AHI (–18,4±17,6 επεισόδια/ώρα ύπνου) κατά τη διάρκεια του ύπνου REM (αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους του ύπνου), στην περίμετρο μέσης (–8,7±3,6 cm), στον λόγο περιμέτρου μέσης προς ύψος (–0,04±0,02) και στον λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (–0,04±0,03)
Papandreou C ⁶⁰ 2012	RT διάρκειας 6 μηνών, 21 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Απώλεια βάρους με LCD (Μεσογειακού τύπου δίαιτα έναντι συνετής δίαιτας) και περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα	Μεσογειακού τύπου δίαιτα: μεγαλύτερη ↓ στο σωματικό βάρος (–10,8±3,8 kg), στο συνολικό λίπος σώματος (–4,7±2,3 %) και στην περίμετρο μέσης (–9,9±3,0 cm), αλλά όχι στα επίπεδα TBARS

(Συνεχίζεται)

Πίνακας 1. Μελέτες παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου - (συνέχεια).

Αναφορά	Σχεδιασμός και δείγμα	Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Nerfeldt P ⁵⁶ 2010	Κλινική δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων (επανάληψη σε 2 έτη), 33 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (οι 19 λάμβαναν θεραπεία CPAP)	Απώλεια βάρους (LCD) και κατόπιν διατήρηση της απώλειας (ομαδικές συνεδρίες με στόχο την υποστήριξη των αλλαγών της συμπεριφοράς)	Μη στατιστικά σημαντική ↓ AHI, αλλά σημαντική βελτίωση σωματικού βάρους (-15 kg) και υποκειμενικών συμπτωμάτων Στατιστικά σημαντική ↑ HDL χοληστερόλης. Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές σε άλλους καρδιομεταβολικούς δείκτες (τριγλυκερίδια, ολική και LDL χοληστερόλη, ινσουλίνη, συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση)
Monasterio C ⁵⁵ 2001	RT διάρκειας 6 μηνών, 142 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA	Συντηρητική θεραπεία (επαρκής ύπνος, αποφυγή ύπιας θέσης κατά τον ύπνο και απώλεια βάρους) έναντι συντηρητικής θεραπείας+CPAP	Συντηρητική θεραπεία+CPAP: μεγαλύτερη ↓ AHI (-14 επεισόδια/ώρα ύπνου), ανακούφιση υπνηλίας και άλλων σχετικών κλινικών συμπτωμάτων OSA και βελτίωση αντιλαμβανόμενης κατάστασης υγείας Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στη συστολική και στη διαστολική αρτηριακή πίεση ανάμεσα στις 2 ομάδες παρέμβασης
<i>Παρεμβάσεις τροποποίησης της συμπεριφοράς</i>			
Helena I ⁵⁴ 2014	RT διάρκειας 6 μηνών, 73 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Συμπεριφορική παρέμβαση (στοχεύοντας στην τροποποίηση συνηθειών άσκησης και διατροφής)+CPAP έναντι συμβουλών για τη σχέση ανάμεσα στο βάρος, την OSA και τη θεραπεία CPAP	Συμπεριφορική παρέμβαση: βελτίωση των διαιτητικών συνηθειών, της διαιτητικής συμπεριφοράς και των ανθρωπομετρικών δεικτών (απώλεια βάρους: -2,1±4,6 kg) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά όχι του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας
Ueno LM ⁶² 2009	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 μηνών, 8 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Πρόγραμμα άσκησης (3×60λεπτες συνεδρίες την εβδομάδα υπό επίβλεψη)	Βελτίωση AHI (-36%), ελάχιστου κορεσμού οξυγόνου (+5%) και χρονικής διάρκειας του ύπνου βραδέων κυμάτων (στάδιο 3 και 4 του ύπνου) Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση.

Συντομογραφίες: OSA=Obstructive Sleep Apnea (Αποφρακτική άπνοια ύπνου), AHI=Apnea Hypopnea Index (Δείκτης Άπνοιας Υπόπνοιας), REM=Rapid Eye Movement (Ταχεία κίνηση ματιών - Στάδιο 5 του ύπνου), CPAP=Continuous Positive Airway Pressure (Συσκευή που ασκεί συνεχόμενη θετική πίεση στους αεραγωγούς), RCT=Randomized Controlled Trial (Τυχασιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή), RT=Randomized Trial (Τυχασιοποιημένη κλινική δοκιμή), ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος, TBARS=Thiobarbituric acid reactive substances (Ενώσεις που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ).

τα της νόσου (όσο σοβαρότερης μορφής είναι η νόσος τόσο μεγαλύτερη φαίνεται να είναι η επερχόμενη, μέσω της απώλειας βάρους, βελτίωση).

Μέχρι σήμερα, μόνο μια τυχασιοποιημένη κλινική δοκιμή έχει διερευνήσει την πιθανή επίδραση της ποιότητας της διαίτας, στην απώλεια βάρους και στη βελτίωση της βαρύτητας (θεραπεία) της OSA, συγκρίνοντας τη χορήγηση μιας διαίτας Μεσογειακού τύπου και μιας «συνετής» (prudent) διαίτας.^{59,60} Πιο συγκεκριμένα, παχύσαρκοι ασθενείς με μέτριας-σοβαρής βαρύτητας OSA που ακολουθούσαν θεραπεία με CPAP τυχασιοποιήθηκαν σε μια υποθερμιδική διαίτα (1.200–1.500 kcal/ημέρα για τις γυναίκες και 1.500–1.800 kcal/ημέρα για τους άνδρες), είτε

Μεσογειακού τύπου είτε «συνετή» για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Οι δύο δίαιτες διέφεραν ως προς τη συνιστώμενη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, αδρά επεξεργασμένων δημητριακών, οσπρίων και ψαριού, καθώς και στην ποσότητα του προσλαμβανόμενου κόκκινου κρέατος. Επιπλέον, μόνο στη Μεσογειακού τύπου διαίτα υπήρχε σύσταση για καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών και κόκκινου κρασιού με μέτρο. Στους ασθενείς και των δύο ομάδων δόθηκαν οδηγίες για αύξηση της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας (κυρίως περπάτημα). Τα αποτελέσματα της μελέτης φανέρωσαν μεγαλύτερη βελτίωση σε ανθρωπομετρικούς δείκτες (π.χ. στο σωματικό βάρος και στην περιφέρεια μέσης) στην ομάδα των παχύσαρκων ασθενών που ακολούθησε τη Μεσογειακού

τύπου δίαιτα, καθώς και σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Παρόλ' αυτά, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε άλλες παραμέτρους του ύπνου ή σε δείκτες οξειδωτικού στρες.

Η σύσταση της διαίτας έχει επίσης ελεγχθεί σε μία πρόσφατη πειραματική μελέτη,⁶¹ στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση ενός πολύ λιπαρού γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες (1800 kcal, 70% λίπος, 20% υδατάνθρακες, 10% πρωτεΐνη) σε παραμέτρους της OSA, στην αρτηριακή πίεση και σε δείκτες νυκτερινής υποξίας, σε σχέση με ένα ελαφρύ γεύμα (σάντουιτς με ζαμπόν και τυρί, 360 kcal). Στη μελέτη συμμετείχαν 19 ασθενείς με OSA, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου δύο διαδοχικές νύκτες, τη μία μετά την κατανάλωση του ελαφρού γεύματος και την άλλη μετά την κατανάλωση του λιπαρού γεύματος, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μετά την κατανάλωση του λιπαρού γεύματος παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος δείκτης AHI και περισσότερες αποφρακτικές και κεντρικές άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου, συγκριτικά με το ελαφρύ γεύμα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο γευμάτων αναφορικά με δείκτες υποξίας ή και την αρτηριακή πίεση.

Τέλος, σε ένα μικρό αριθμό παρεμβάσεων έχει μελετηθεί η επίδραση της τροποποίησης της συμπεριφοράς (π.χ. μέσω αύξησης της σωματικής δραστηριότητας) στη βαρύτητα της νόσου. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα κλινικής δοκιμής⁶² που διερεύνησε την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας (κυρίως προγράμματα αεροβικής άσκησης σε συνδυασμό με ασκήσεις αντιστάσεων και διατάσεις) σε ασθενείς με OSA, χωρίς να έχει ως πρωταρχικό στόχο την απώλεια βάρους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η σωματική δραστηριότητα βρέθηκε πως ασκεί ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με OSA (μείωση του δείκτη AHI και άλλων παραμέτρων της νόσου). Παρόλ' αυτά, δεδομένης της έλλειψης επαρκών μελετών που να εξετάζουν την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στη βαρύτητα της OSA και στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτή, απαιτείται περισσότερη διερεύνηση μέσω καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών.

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης,⁶³ οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με στόχο την απώλεια βάρους οδηγούν σε βελτίωση του δείκτη AHI, αν και παρατηρείται μεγάλη διακύμανση μεταξύ των μελετών (μείωση του AHI κατά 6,04 επεισόδια/ώρα ύπνου σύμφωνα με μεταανάλυση 7 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών

δοκιμών και κατά 12,26 επεισόδια/ώρα ύπνου βάσει 9 κλινικών δοκιμών). Επιπλέον, μια επαρκής μείωση του δείκτη AHI που θα αντανάκλα και βελτίωση της βαρύτητας της νόσου θα μπορούσε να οδηγήσει και σε βελτίωση των καρδιομεταβολικών επιπλοκών που συνδέονται με αυτή, όπως η ινσουλινοαντίσταση, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Ας σημειωθεί ότι απώλεια βάρους της τάξης του 5–10% του αρχικού έχει αναδειχθεί ευεργετική όχι μόνο για τη γενικότερη καρδιαγγειακή υγεία στον γενικό πληθυσμό αλλά και για παραμέτρους που σχετίζονται με την OSA.^{33,63} Παρόλ' αυτά, η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής ως βασικής θεραπείας των συμπτωμάτων και των καρδιομεταβολικών επιπλοκών της OSA δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί.

Τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα μελετών υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός της θεραπείας με CPAP και των αλλαγών στον τρόπο ζωής επιφέρει μεγαλύτερα οφέλη στους ασθενείς με OSA, τόσο για τη μείωση των συμπτωμάτων όσο και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.^{63,64} Στο σύνολό τους, τα δεδομένα φανερώουν την αναγκαιότητα της θεραπείας με CPAP για την πλειονότητα των ασθενών με OSA, η αποτελεσματικότητα της οποίας αναφορικά με την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων που να συσχετίζουν τη χρήση CPAP και με βελτιωμένες τιμές καρδιομεταβολικών δεικτών, θα άξιζε να εξετασθεί η απώλεια βάρους μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής ως η βασική θεραπευτική προσέγγιση τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της νόσου, αλλά και ως συμπληρωματική θεραπευτική στρατηγική σε συνδυασμό με τη θεραπεία πρώτης επιλογής (CPAP) σε ασθενείς με σοβαρής μορφής OSA.⁶⁵ Με δεδομένα τα οφέλη της απώλειας βάρους στην καρδιαγγειακή υγεία, η απώλεια βάρους πρέπει να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της νόσου στην καθημερινή κλινική πράξη.

5. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, από τις μέχρι τώρα διαθέσιμες μελέτες φαίνεται ότι υπάρχει στενή σχέση της OSA με καρδιομεταβολικούς δείκτες και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου. Στην πλειονότητά τους τα δεδομένα προέρχονται από συγχρονικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης, η φύση των οποίων δεν επιτρέπει να αναδειχθούν σχέσεις αιτιότητας καθώς αρκετοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως η παχυσαρκία που χαρακτηρίζει τους περισσότερους ασθενείς με OSA, μπορεί να μεσολαβούν στην παραπάνω

σχέση. Για τον λόγο αυτόν, η διεξαγωγή περισσότερων προοπτικών μελετών θα βοηθούσαν προς την κατεύθυνση ανάδειξης ξεκάθαρων αιτιολογικών συσχετίσεων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών παρέμβασης, η απώλεια βάρους, μέσω αλλαγών του τρόπου ζωής, βελτιώνει τόσο παραμέτρους που σχετίζονται με τη νόσο (π.χ. τον δείκτη AHI), όσο και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (π.χ. αντίσταση στην ινσουλίνη, δείκτες φλεγμονής αρτηριακή πίεση κ.ά.). Επομένως, η απώλεια βάρους θα πρέπει να αποτελεί θεραπευτική προσέγγιση σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με OSA πριν ή παράλληλα με την τρέχουσα θεραπεία πρώτης γραμμής (CPAP). Χωρίς αμφιβολία, απαιτείται περισσότερη διερεύνηση μέσω καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα των αλλαγών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της OSA και στη βελτίωση των καρδιομεταβολικών δεικτών, καθώς και για να αποσαφηνιστεί ποιοι χειρισμοί επιφέρουν τη μεγαλύτερη βελτίωση στη νόσο και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

- Badran M, Yassin BA, Fox N et al. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol* 2015, 31:873–879
- Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000, 4:411–433
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:1217–1239
- Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996, 334:99–104
- Cowan DC, Livingston E. Obstructive sleep apnoea syndrome and weight loss: review. *Sleep Disord* 2012, 2012:163–296
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5:136–143
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005, 99:1592–1599
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009, 5:263–276
- Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2014, 161:ITC1-15, quiz ITC6
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004, 291:2013–2016
- 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, 146:1673–1680
- Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ et al. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000, 16:909–913
- Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012, 17:32–42
- Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008, 114:211–223
- Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009, 7:271–278
- Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008, 31(Suppl 2):S303–S309
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005, 9:211–224
- Malhotra A, Ayas NT, Epstein LJ. The art and science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6:490–495
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009, 6:e1000097
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014, 383:736–747
- Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2012, 6:557–566
- Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart* 2015
- Stein JH, Stern R, Barnet JH et al. Relationships between sleep apnea, cardiovascular disease risk factors, and aortic pulse wave velocity over 18 years: the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Breath* 2015
- Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000, 23(Suppl 4):S122–S126
- Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:19–25
- Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008, 118:1080–1111
- Peker Y, Kraiczi H, Hedner J et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999, 14:179–184
- Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004, 3:333–342
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005, 365:1046–1053
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012, 156:115–122
- McNicholas WT, Bonsignore MR, Management Committee of ECAB. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovas-

- cular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007, 29:156–178
32. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009, 373:82–93
 33. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E et al. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013, 22:353–364
 34. Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: The influence of C-reactive protein. *World J Exp Med* 2015, 5:77–83
 35. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013, 9:1003–1012
 36. Chin K, Nakamura T, Shimizu K et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000, 109:562–567
 37. Schulz R, Hummel C, Heinemann S et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:67–70
 38. Yamauchi M, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 2008, 10:755–768
 39. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002, 33:1782–1785
 40. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004, 27:129–133
 41. Kaynak D, Goksan B, Kaynak H et al. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003, 10:487–493
 42. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005, 25:69–74
 43. Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L et al. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 2009, 187:75–81
 44. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008, 134:686–692
 45. Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C et al. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit* 2008, 14:CR117–121
 46. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E et al. Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? *Sleep Med* 2009, 10:887–891
 47. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007, 132:843–851
 48. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011, 365:2277–2286
 49. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: A systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2014
 50. Hecht L, Mohler R, Meyer G. Effects of CPAP-respiration on markers of glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ger Med Sci* 2011, 9:Doc20
 51. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K et al. CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2014, 370:2265–2275
 52. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:320–327
 53. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009, 169:1619–1626
 54. Helena I, Margareta E, Eva L et al. Tailored behavioral medicine intervention for enhanced physical activity and healthy eating in patients with obstructive sleep apnea syndrome and overweight. *Sleep Breath* 2014, 18:655–668
 55. Monasterio C, Vidal S, Duran J et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:939–943
 56. Nerfeldt P, Nilsson BY, Mayor L et al. A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med* 2010, 6:479–486
 57. Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA et al. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea - a feasibility study. *J Clin Sleep Med* 2009, 5:409–415
 58. Kansanen M, Vanninen E, Tuunainen A 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, 18:377–385
 59. Papandreou C, Schiza SE, Bouloukaki I et al. Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J* 2012, 39:1398–1404
 60. Papandreou C, Schiza SE, Tzatzarakis MN et al. Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: a randomised trial. *Sleep Breath* 2012, 16:873–879
 61. Trakada G, Steiropoulos P, Zarogoulidis P et al. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014, 18:53–58
 62. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* 2009, 32:637–647
 63. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013, 36:1553–1562, 62A–62E
 64. Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ et al. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath* 2013, 17:925–935
 65. Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M et al. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2014, 15:1173–1183

Ημερομηνία Υποβολής 07/10/2015
 Ημερομηνία Αποδοχής 03/11/2015