

Ο ρόλος των συνηθειών του τρόπου ζωής στην εμφάνιση και αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στους ενήλικες

Μιχαήλ Γεωργούλης^{1*}, Ιωάννα Κεχριμπάρη^{1*}, Μερόπη Δ. Κοντογιάννη¹, Εμμανουήλ Βαγιάκης², Νίκος Γιαννακούρης¹

¹ Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

² Κέντρο Μελέτης Ύπνου, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

* Οι δύο πρώτοι συγγραφείς συνέβαλαν εξίσου στη συγγραφή του άρθρου.

Περίληψη

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea – OSA) είναι μια χρόνια παθολογική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ενώ παλαιότερα θεωρούνταν αποκλειστικά μια αναπνευστική διαταραχή, σήμερα αναγνωρίζεται ως ένα συστηματικό νόσημα, το οποίο σχετίζεται ισχυρά με την υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον σακχαρώδη διαβήτη, ενώ η παχυσαρκία, ιδίως η κεντρικού τύπου, κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένειά της. Η τροποποίηση των συνηθειών του τρόπου ζωής (συνήθειες διατροφής και σωματικής δραστηριότητας) έχει πρόσφατα κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας ως ένα μέσο για την πρόληψη αλλά και τη διαχείριση της νόσου σε συνδυασμό με την τρέχουσα θεραπεία εκλογής (χορήγηση συσκευής που ασκεί θετική πίεση στους αεραγωγούς κατά τον ύπνο). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα δεδομένα αναφορικά με τον ρόλο των συνηθειών του τρόπου ζωής στην εμφάνιση και την αντιμετώπιση της OSA σε ενήλικες. Όσον αφορά την εμφάνιση της νόσου, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι περιορισμένα και μη επαρκή ώστε να αναδείξουν αιτιολογικές συσχετίσεις. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με OSA προτιμούν τρόφιμα πλούσια σε λιπίδια και φτωχά σε διαιτητικές ίνες, και ότι η ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα συσχετίζεται αρνητικά με την πιθανότητα παρουσίας και τη βαρύτητα της νόσου. Αναφορικά με τη διαχείριση της νόσου, αρκετές παρεμβατικές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της OSA, επικεντρώνοντας κατά κύριο λόγο στην απώλεια βάρους σε υπέρβαρα άτομα με τη νόσο. Σύμφωνα με τα ευρήματα, η απώλεια βάρους έχει αναδειχτεί αποτελεσματική τόσο στη μείωση της βαρύτητας της νόσου όσο και στην αντιμετώπιση των συνοδών καρδιομεταβολικών της διαταραχών.

Λέξεις κλειδιά Αποφρακτική άπνοια ύπνου, Τρόπος ζωής, Διατροφή, Σωματική δραστηριότητα, Απώλεια βάρους

The role of lifestyle habits in the development and management of obstructive sleep apnea in adults

Michael Georgoulis^{1*}, Ioanna Kechribari^{1*}, Meropi D. Kontogianni¹, Emmanuel Vagiakis², Nikos Yiannakouris¹

¹ Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece

² Center of Sleep Disorders, 1st Department of Critical Care and Pulmonary Services, Athens University Medical School, “Evangelismos” General Hospital, Athens, Greece

* The two first authors contributed equally to the manuscript.

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic disease 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 an exclusive respiratory disorder, it is nowadays recognized as an important cause of morbidity and mortality. OSA is strongly associated with various chronic and metabolic diseases, including hypertension, cardiovascular diseases and diabetes

*Συγγραφές προς επικοινωνία: Νίκος Γιαννακούρης, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας-Φυσιολογίας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Λεωφόρος Ελευθερίου Βενιζέλου 70, 17671, Καλλιθέα
E-mail: nyiannak@hua.gr

mellitus, while obesity, in particular central obesity, seems to play a central role in the pathogenesis of the disease. Therefore, the modification of lifestyle habits, e.g. in terms of nutrition and physical activity, is currently explored as a mean of preventing and managing the disease in combination with current first line treatment (continuous positive airway pressure during sleep). The purpose of this review is to summarize the existing data regarding the role of lifestyle habits in the development and management of OSA in adults. Regarding the development of the disease, the existing data are limited and not sufficient to demonstrate causal associations; however, it has been shown that patients with OSA have a preference for foods high in fat and low in fiber, while physical activity level has been inversely associated with both the presence and the severity of the disease. In terms of the disease management, several interventional studies have so far investigated the effect of lifestyle changes on the treatment of OSA, focusing primarily on weight loss. The available data support that weight loss effectively reduces the severity of the disease and improves the associated cardiometabolic disorders in overweight patients.

Key words Obstructive sleep apnea, Lifestyle, Dietary habits, Physical activity, Weight loss

Εισαγωγή

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (Obstructive Sleep Apnea – OSA) είναι μια χρόνια παθολογική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες πλήρεις ή μερικές διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, λόγω απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών, οι οποίες οδηγούν σε διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων, υποξαιμία και επακόλουθη διακοπή του ύπνου¹. Πέρα από την επίδρασή της στη λειτουργικότητα και τη γνωσιακή λειτουργία κατά τη διάρκεια της ημέρας (κόπωση, υπνηλία, μειωμένα αντανακλαστικά, μειωμένη μνήμη, κ.ά.) και την επακόλουθη υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, η OSA αναγνωρίζεται σήμερα ως μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς σχετίζεται με νοσήματα όπως η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης^{2,3}. Σημείο αναφοράς για την επιδημιολογία της νόσου αποτελεί η μελέτη των Young και συν.⁴ στην Αμερική, σε δείγμα 602 ενήλικων ανδρών και γυναικών, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οποίας η OSA ήταν παρούσα στο 2% των γυναικών και το 4% των ανδρών. Οι μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά, αναδεικνύοντας ότι ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται στο 2-7% του γενικού πληθυσμού (με ένα προβάδισμα των παχύσαρκων μεσπλικών ανδρών), ενώ υπολογίζεται ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (70-80%) παραμένουν αδιάγνωστοι, καθιστώντας τη νόσο στις μέρες μας ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας⁵⁻⁹.

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου τίθεται κατόπιν εξέτασης του ασθενούς από εξειδικευμένο ιατρό και διενέργεια παρακολουθούμενης πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, σε συνδυασμό με τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση (εξέταση αναπνευστικού, καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος) και τη λεπτομερή καταγραφή του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς (παρουσία συμπτωμάτων, παρουσία άλλων νοσημάτων, λήψη φαρμακευτικής αγωγής, κ.ά.)¹⁰. Μια από τις βασικές παραμέτρους που προκύπτουν από τη μελέτη ύπνου κατόπιν επεξεργασίας των δεδομένων (σταδιοποίηση ύπνου, καθορισμός μικροαφύπνισων, καθορισμός αναπνευστικών επεισοδίων, εκτίμηση ηλεκτροκαρδιο- και ηλεκτρομυογραφήματος, κ.λπ.) από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό είναι ο δείκτης άπνοιας-

υπόπνοιας (Apnea Hypopnea Index – AHI). Ο εν λόγω δείκτης ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας (διακοπή της ροής του αέρα για ≥ 10 δευτερόλεπτα) και υπόπνοιας (μείωση της ροής του αέρα για ≥ 10 δευτερόλεπτα 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 δείκτης λαμβάνει τιμές από 5 έως 15 επεισόδια/ώρα ύπνου, 2) μέτρια, όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές από 15 έως 30 επεισόδια/ώρα ύπνου και 3) σοβαρή, όταν ο δείκτης λαμβάνει τιμές >30 επεισόδια/ώρα ύπνου¹¹. Άλλοι λιγότερο ευρέως χρησιμοποιούμενοι δείκτες με παρόμοια αξιολόγηση είναι ο δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου κατά 4% (Oxygen Desaturation Index 4 – ODI4), ο οποίος ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού οξυγόνου $\geq 4\%$ ανά ώρα ύπνου, και ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (Respiratory Disturbance Index – RDI), ο οποίος πέρα από τα επεισόδια απνοιών και υποπνοιών λαμβάνει υπόψη και τις ακολουθίες αναπνοών διάρκειας ≥ 10 δευτερολέπτων που χαρακτηρίζονται από αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια και οδηγούν σε μικροαφύπνιση¹⁰.

Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της OSA περιλαμβάνονται η αυξημένη ηλικία, το ανδρικό φύλο, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, η γενετική προδιάθεση, το κάπνισμα (μέσω αρνητικής επίδρασης στη νευρομυϊκή λειτουργία των ανώτερων αεραγωγών και αύξησης της φλεγμονής της ανώτερης αναπνευστικής οδού), η κατανάλωση αλκοόλ (η επίδραση είναι κατά κανόνα εμφανής σε περίπτωση υπέρμετρης κατανάλωσης πριν από τον ύπνο) και το αυξημένο σωματικό βάρος ή/και λίπος, με τον τελευταίο παράγοντα να αναδεικνύεται ως ο σημαντικότερος για την εμφάνιση και εξέλιξη της OSA¹²⁻¹⁴. Έτσι, παρότι παραδοσιακά η OSA αντιμετωπιζόταν ως μια τοπική δυσλειτουργία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, εδώ και αρκετά χρόνια αναγνωρίζεται πλέον ως μια συστηματική νόσος, η οποία σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία και τις σχετιζόμενες με αυτή μεταβολικές διαταραχές.

Αναλυτικότερα, η παχυσαρκία έχει αναγνωρισθεί ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της OSA, τόσο λόγω της επιβαρυντικής επίδρασης της στην ανατομία του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος όσο και λόγω των συνοδών μεταβολικών της διαταραχών, με κυριότερη την ινσουλινοαντίσταση¹⁵. Επιπλέον, τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, και πιο συγκεκριμένα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α), έχουν επανειλημμένως βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με OSA και έχουν προταθεί ως διαμεσολαβητικοί παράγοντες για την αιτιολογική σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των αποφρακτικών απνοϊκών διαταραχών του ύπνου¹⁶. Η χρόνια επαναλαμβανόμενη υποξία με τη σειρά της, συνοδευόμενη από έντονο οξειδωτικό στρες, επιδεινώνει τις προαναφερθείσες διαταραχές, διαιωνίζοντας έναν φαύλο κύκλο μεταβολικών διαταραχών που επιδρούν όχι μόνο στο αναπνευστικό αλλά και σε άλλα συστήματα του σώματος¹⁷⁻¹⁹. Βάσει των παραπάνω, γίνεται σαφές ότι η OSA παρουσιάζει κοινά χαρακτηριστικά με το μεταβολικό σύνδρομο, και μάλιστα έχει συχνά φανεί να συνυπάρχει τόσο με το ίδιο το σύνδρομο όσο και με τους μη συμβατικούς συνοδοιπόρους του, όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών²⁰.

Αντιμετώπιση

Λαμβάνοντας υπόψη την ισχυρή συσχέτιση της OSA με ποικίλες καρδιομεταβολικές διαταραχές, οι οποίες υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας (κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα), η νόσος αναμένεται αναπόφευκτα να επιφέρει τεράστια επιβάρυνση στα συστήματα υγείας σε όλο τον κόσμο, καθιστώντας την αντιμετώπιση αυτής και των συνοδών επιπλοκών της επιτακτική. Μέχρι στιγμής, η θεραπεία εκλογής για την μέτριας-σοβαρής βαρύτητας OSA ή και την ήπιας βαρύτητας OSA που συνοδεύεται από συμπτώματα (όπως η ημερήσια υπνηλία και οι γνωσιακές διαταραχές) και συνυπάρχει με άλλα νοσήματα (όπως η αρτηριακή υπέρταση και η καρδιοπάθεια) είναι η εφαρμογή θετικής διαρρινικής πίεσης στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του ύπνου (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) με χρήση ειδικών συσκευών. Η εν λόγω θεραπεία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (π.χ. άπνοιες κατά τον ύπνο, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, κ.λπ.), ωστόσο, σύμφωνα με κάποιες μελέτες, χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης με αυτήν²¹. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα της CPAP στη βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών, η διαταραχή των οποίων εντοπίζεται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με OSA, δεν έχει έως τώρα επιβεβαιωθεί. Για παράδειγμα, κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην αρτηριακή πίεση και σε κάποιους δείκτες φλεγμονής μετά από συστηματική χρήση της CPAP σε ασθενείς με OSA²²⁻²⁶, ενώ άλλες απέτυχαν να αναδείξουν αντίστοιχη βελτίωση σε καρδιομεταβολικούς δείκτες, όπως τονίζεται σε δύο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις^{27,28}.

Σκοπός

Δεδομένης της στενής σχέσης της OSA με την παχυσαρκία και τις συνοδές τις μεταβολικές διαταραχές, καθώς και των προαναφερθέντων περιορισμών της χρήσης της CPAP ως αποκλειστική θεραπεία για τη νόσο (μικρή συμμόρφωση των ασθενών και έλλειψη δεδομένων που να αναδεικνύουν σημαντική βελτίωση σε καρδιομεταβολικούς δείκτες), σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο των συνθηκών του τρόπου ζωής (συνήθειες διατροφής και σωματικής δραστηριότητας) στην πιθανότητα παρουσίας και τη βαρύτητα της OSA, καθώς και τις κυριότερες παρεμβάσεις σε επίπεδο αλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής που έχουν μελετηθεί για την αντιμετώπισή της.

Μεθοδολογία ανασκόπησης

Για την παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών στη βάση δεδομένων Medline (Pubmed). Οι λέξεις και οι εκφράσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: «αποφρακτική άπνοια ύπνου, διατροφή, σωματική δραστηριότητα, συνήθειες ύπνου, απώλεια βάρους, σύσταση της διαίτας, αλλαγές του τρόπου ζωής», καθώς και συνδυασμοί αυτών. Στην αναζήτηση τέθηκε περιορισμός για την ηλικία, προκειμένου να ανασκοπηθούν μελέτες που αφορούσαν μόνο σε ενήλικες. Εξαιρέθηκαν μελέτες που εξέταζαν την επίδραση φαρμακευτικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σε ασθενείς με OSA. Συνολικά βρέθηκαν 54 ερευνητικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν από τον Οκτώβριο του 1987 έως τον Δεκέμβριο του 2014.

Συσχέτιση των συνθηκών του τρόπου ζωής με την παρουσία και/ή τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Μέχρι σήμερα η γνώση αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στις διατροφικές συνήθειες και την OSA είναι πολύ περιορισμένη. Σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, τα έως τώρα δεδομένα προέρχονται από μια συγχρονική μελέτη²⁹ σε δείγμα 320 ασθενών με διαταραχές του ύπνου λόγω απνοϊών, οι οποίοι αποτελούσαν μέρος του δείγματος της μελέτης APPLES (Apnea Positive Pressure Long-Term Efficacy Study), μιας τυχαίοποιημένης διπλά τυφλής ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής που είχε ως στόχο να διερευνήσει την επίδραση της θεραπείας με CPAP στη νευρογνομωσιακή λειτουργία ασθενών με OSA. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, οι γυναίκες και οι άνδρες ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή διαταραχή ύπνου λόγω απνοϊών (RDI \geq 50 επεισόδια/ώρα ύπνου) εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη χοληστερόλης, σε σχέση με τους ασθενείς με ηπιότερης μορφής διαταραχή ύπνου, ενώ μόνο στις γυναίκες του δείγματος παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών, ολικού λίπους και κορεσμένων λιπαρών οξέων, ανεξαρτήτως της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και του αισθήματος υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας²⁹. Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας ακόμη συγχρονικής μελέτης³⁰, σύμφωνα με τα οποία τα επίπεδα εικοσιδυοεξαενοϊκού οξέος (Docosahexaenoic acid – DHA) στις μεμβράνες των ερυθρών

αιμοσφαιρίων ασθενών με OSA συσχετίζονταν αρνητικά με τη βαρύτητα της νόσου. Ειδικότερα, βρέθηκε πως αύξηση των επιπέδων DHA κατά μία τυπική απόκλιση ισοδυναμούσε με μείωση της πιθανότητας παρουσίας σοβαρής OSA (AHI ≥ 35 επεισόδια/ώρα ύπνου) κατά περίπου 50%. Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν τη διαιτητική πρόσληψη ω -3 λιπαρών οξέων με την πιθανότητα παρουσίας ή/και τη βαρύτητα της OSA, είναι πιθανό πως μια επαρκής πρόσληψη ω -3 λιπαρών οξέων θα μπορούσε να μετριάξει τη βαρύτητα της νόσου, συμβάλλοντας σε ένα ευνοϊκότερο καρδιομεταβολικό προφίλ και στην προστασία από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με τη νόσο, υπόθεση που παραμένει, ωστόσο, να επιβεβαιωθεί³¹.

Αναφορικά με το ρόλο της δίαιτας και πέρα από μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, σε μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 206 ασθενείς με OSA³² βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον βαθμό βαρύτητας της νόσου και στις διατροφικές προτιμήσεις των ασθενών σε επίπεδο τροφίμων. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια που αφορούσαν στις διατροφικές τους προτιμήσεις και εκτιμούσαν την ετοιμότητά τους να κάνουν αλλαγές στη διατροφή τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι διατροφικές πεποιθήσεις των ασθενών δεν συμβάδιζαν με τη διαιτητική τους συμπεριφορά. Συγκεκριμένα, ενώ το 47% των ασθενών δήλωνε πρόθυμο να κάνει αλλαγές στον τρόπο που τρέφεται μειώνοντας την πρόσληψη λίπους, φάνηκε τελικώς να προτιμά τρόφιμα πλούσια σε λίπος και φτωχά σε διαιτητικές ίνες³². Αξίζει να σημειωθεί ότι η προτίμηση των ασθενών με OSA σε τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και ενέργεια έχει προταθεί ότι είναι απόρροια των διαταραχών ύπνου που εμφανίζουν. Συγκεκριμένα, η μειωμένη διάρκεια ύπνου έχει φανεί να οδηγεί σε διαταραχές των επιπέδων ή της δράσης συγκεκριμένων ορμονικών μορίων, όπως η λεπτίνη (αντίσταση στη λεπτίνη) και η γκρελίνη (αυξημένα επίπεδα γκρελίνης στην κυκλοφορία), οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη όρεξη και προτίμηση σε θερμιδικά πυκνά τρόφιμα, οδηγώντας σε αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και επιτείνοντας το πρόβλημα του αυξημένου σωματικού βάρους^{33,34}.

Ανεξάρτητα από τις διαιτητικές συνήθειες, ο ρόλος της σωματικής δραστηριότητας στην εκδήλωση απνοϊκών διαταραχών του ύπνου έχει, επίσης, διερευνηθεί σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες^{20,21}. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μελέτης μεταξύ 1.104 ανδρών και γυναικών που αποτελούσαν μέρος του δείγματος της μελέτης Wisconsin Sleep Cohort Study, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο χρόνο ενασχόλησης με σωματική δραστηριότητα και τον αριθμό απνοϊών κατά τη διάρκεια του ύπνου, ανεξαρτήτως του μεγέθους και της σύστασης του σώματος των εθελοντών³⁵. Σε μια πιο πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη σε δείγμα 4.275 εθελοντών από τη μελέτη SHHS (Sleep Heart Health Study), η ενασχόληση με υψηλής έντασης σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 3 ώρες την εβδομάδα συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η συσχέτιση αυτή βρέθηκε να είναι πιο ισχυρή στους άνδρες και τους παχύσαρκους εθελοντές του δείγματος³⁶. Στην ίδια μελέτη, μια αντίστοιχη προστατευτική αλλά λιγότερο ισχυρή επίδραση στην αναπνοή κατά τον

ύπνο παρατηρήθηκε και για τον συνδυασμό δραστηριοτήτων μέτριας και υψηλής έντασης (≥ 3 ώρες την εβδομάδα). Ωστόσο, δεδομένου του συγχρονικού σχεδιασμού των παραπάνω μελετών και της φύσης της νόσου, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν οι προαναφερθείσες συσχετίσεις αποτελούν ένδειξη για τον προστατευτικό ρόλο της σωματικής δραστηριότητας έναντι της εμφάνισης της OSA ή εάν απλώς αντικατοπτρίζουν την αδυναμία των ασθενών με OSA να υιοθετήσουν έναν δραστήριο τρόπο ζωής, εξαιτίας του αυξημένου σωματικού τους βάρους ή των συμπτωμάτων της ίδιας της νόσου (π.χ. κόπωση και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι οι συνήθειες του ύπνου έχουν, επίσης, αναδειχθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την υγεία και τη νόσο. Ειδικότερα, ο ύπνος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού, ενώ αντιθέτως, η στέρησή του φαίνεται να προκαλεί σοβαρές μεταβολικές διαταραχές, με κυριότερη την ινσουλινοαντίσταση^{37,38}. Οι διαταραχές αυτές εκδηλώνονται μέσω ποικίλων μηχανισμών, για παράδειγμα μέσω της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού συστήματος, μέσω ορμονικών διαταραχών (π.χ. αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και αυξητικής ορμόνης), αλλά και μέσω της πυροδότησης της φλεγμονής. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι προαναφερθείσες μεταβολικές και νευροενδοκρινικές διαταραχές έχουν φανεί να οδηγούν σε αυξημένη όρεξη, αυξημένη ευαισθησία σε ερεθίσματα για πρόσληψη τροφής και, τελικά, σε ένα πλεόνασμα στην ενεργειακή πρόσληψη, οδηγώντας πιθανώς μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση υπέρβαρου και παχυσαρκίας. Το σύνολο των παραπάνω μηχανισμών έχει προταθεί ως μια ερμηνεία της θετικής συσχέτισης μεταξύ των διαταραχών του ύπνου και της παρουσίας διαφόρων χρόνιων νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, συσχέτιση η οποία έχει αναδειχθεί σε έναν μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών^{39,40}. Παρότι οι διαταραχές του ύπνου εμφανίζονται σχεδόν στο σύνολο των ασθενών με OSA, θα μπορούσαν, επίσης, να προηγούνται της νόσου και να συμβάλλουν εν μέρει στην εμφάνιση και εξέλιξη αυτής, δεδομένων της συσχέτισής τους με την παχυσαρκία και των σημαντικών μεταβολικών τους επιπλοκών. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν μελέτες που να αναδεικνύουν μια τέτοια συσχέτιση.

Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου

Η επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της OSA έχει διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες παρέμβασης, οι οποίες παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1, με το σύνολο σχεδόν των μελετών να αφορά παρεμβάσεις που είχαν ως στόχο την απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με τη νόσο. Πιο συγκεκριμένα, στην πλειονότητα των μελετών χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες δίαιτα πολύ χαμηλών ή χαμηλών θερμιδών, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με τη θεραπεία CPAP, με συμπεριφορικές τεχνικές, με ομαδικές συμβουλευτικές συνεδρίες ή με κάποιο πρόγραμμα άσκησης⁴¹⁻⁶².

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

Αναφορά	Σχεδιασμός και Δείγμα	Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές			
Chirinos JA ⁴¹ 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 κιλά) + CPAP: οριακή ↓ ινσουλينوαντίστασης και επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού, οριακή ↓ αρτηριακής πίεσης, αλλά όχι της CRP, σε σχέση με τις άλλες δύο παρεμβάσεις
Tuomilehto HP ⁴² 2009	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων (επανάληψη 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 κιλά) και AHI (-4 επεισόδια/ώρα ύπνου), έναντι ομάδας ελέγχου → εφικτή και αποτελεσματική αντιμετώπιση για την πλειονότητα ασθενών με ήπια OSA (οι αλλαγές διατηρήθηκαν στον επίσης επανέλεγχο)
Tuomilehto HP ⁴³ 2013	5ετής επανέλεγχος RCT διάρκειας 12 εβδομάδων ⁴² , 57 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: μεγαλύτερη ↓ σωματικού βάρους (-5.5 κιλά, 5,5% του αρχικού βάρους) και AHI (-0,8 επεισόδια/ώρα ύπνου) → η παρέμβαση οδήγησε σε 61% ↓ συχνότητα εξέλιξης της νόσου συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου
Johansson K ⁴⁴ 2009	RCT διάρκειας 9 εβδομάδων, 63 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Απώλεια βάρους (υδρική VLCD) έναντι συνήθους διαίτας, ακολουθούμενη από διατήρηση (ομαδικές υποστηρικτικές συνεδρίες για τροποποίηση της συμπεριφοράς)	VLCD: απώλεια βάρους (-20 κιλά) και ↓ AHI (-20 επεισόδια/ώρα ύπνου), έναντι συνήθους διαίτας → βελτίωση OSA σε παχύσαρκους άνδρες με μεγαλύτερα οφέλη σε ασθενείς με σοβαρή μορφή της νόσου, παρά την ίδια απώλεια βάρους
Foster GD ⁴⁵ 2009	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων, 264 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA (5% με CPAP στον ετήσιο επανέλεγχο)	Απώλεια βάρους (LCD και 175 λεπτά/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 1 ^ο χρόνο (απώλεια βάρους ≥ 10 κιλά → μεγαλύτερη ↓ AHI)
Kemppainen T ⁴⁶ 2008	RCT διάρκειας 3 μηνών, 52 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Απώλεια βάρους (ελεγχόμενη παρέμβαση στον τρόπο ζωής με VLCD) έναντι συμβουλευτικής για τον τρόπο ζωής	Σημαντική ↓ ΔΜΣ (-5,4 kg/m ²) και AHI (-3,2 επεισόδια/ώρα ύπνου) στην ομάδα απώλειας βάρους, έναντι ομάδας ελέγχου, χωρίς σημαντικές αλλαγές στην ποιότητα ζωής ή σε ρινομετρικές μετρήσεις
Kline CE ⁶⁵ 2011	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων, 43 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (οι περισσότεροι διέκοψαν τη χρήση CPAP)	Πρόγραμμα άσκησης (150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης αερόβια άσκηση και ασκήσεις αντιστάσεων) έναντι διατάσεων (χαμηλής έντασης προπόνηση για βελτίωση της ευκαμψίας)	Πρόγραμμα άσκησης: ↓ AHI (-7,6 επεισόδια/ώρα ύπνου) χωρίς απώλεια βάρους, έναντι ομάδας των διατάσεων → πιθανά οφέλη για τη διαχείριση της OSA πέραν της απώλειας βάρους
Sengul YS ⁶⁶ 2011	RCT διάρκειας 12 εβδομάδων, 20 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Πρόγραμμα άσκησης (ασκήσεις αναπνοής και αερόβια άσκηση διάρκειας 1,5 ώρας 3 φορές την εβδομάδα) έναντι ομάδας ελέγχου	Σωματική δραστηριότητα: βελτίωση AHI (-4,8 επεισόδια/ώρα ύπνου), ποιότητας ζωής, ποιότητας ύπνου και ικανότητας για άσκηση, αλλά όχι αναπνευστικής λειτουργίας, έναντι ομάδας ελέγχου
Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές			
Helena I ⁴⁷ 2014	RT διάρκειας 6 μηνών, 73 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Συμπεριφορική παρέμβαση (στοχεύοντας στις συμπεριφορές άσκησης και διατροφής) + CPAP έναντι συμβουλών για τη σχέση ανάμεσα στο βάρος, την OSA και τη θεραπεία CPAP	Συμπεριφορική παρέμβαση: βελτίωση των διαιτητικών συνθηκών, της διαιτητικής συμπεριφοράς και των ανθρωπομετρικών δεικτών (απώλεια βάρους: -2,1 ± 4,6 κιλά) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά όχι του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας
Papandreou C ⁶³ 2012	RT διάρκειας 6 μηνών, 40 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Απώλεια βάρους με LCD (Μεσογειακού τύπου διαίτα έναντι συντητής διαίτας) και περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα	Μεσογειακή διαίτα: 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)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. (Συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

Αναφορά	Σχεδιασμός και Δείγμα	Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές			
Papandreou C ⁶⁴ 2012	RT διάρκειας 6 μηνών, 21 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Απώλεια βάρους με LCD (Μεσογειακού τύπου διαίτα έναντι συνετής διαίτας) και περπάτημα τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα	Μεσογειακού τύπου διαίτα: μεγαλύτερη ↓ στο σωματικό βάρος (-10,8 ± 3,8 κιλά), στο συνολικό λίπος σώματος (-4.7 ± 2.3 %) και στην περιμετρο μέσης (-9.9 ± 3.0 cm), αλλά όχι στα επίπεδα TBARS
Kajaste S ⁴⁸ 2004	RT διάρκειας 24 μηνών (επανελέγχος σε 36 μήνες), 31 ασθενείς με OSA (17 ασθενείς με CPAP και 14 ασθενείς χωρίς CPAP)	Απώλεια βάρους (VLCD και εξατομικευμένη CBT) έναντι απώλειας βάρους + CPAP	Απώλεια βάρους (14% του αρχικού): βελτίωση OSA (στο 61% των ασθενών παρατηρήθηκε ↓ στον δείκτη ODI4 κατά ≥50%), η προσθήκη CPAP δεν επέφερε μεγαλύτερο όφελος στην απώλεια βάρους
Monasterio C ⁴⁹ 2001	RT διάρκειας 6 μηνών, 142 ασθενείς με ήπια προς μέ- τρια OSA	Συντηρητική θεραπεία (επαρ- κής ύπνος, υγιεινή ύπνου και απώλεια βάρους) έναντι συ- ντηρητικής θεραπείας + CPAP	Συντηρητική θεραπεία + CPAP: μεγαλύτερη ↓ AHI (-14 επεισόδια/ώρα ύπνου), ανακούφιση υπνηλίας και άλλων σχετικών κλινικών συμπτωμάτων OSA και βελτίωση αντι- λαμβανόμενης κατάστασης υγείας
Ballester E ⁵⁰ 1999	RT διάρκειας 3 μηνών, 105 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	Συντηρητική θεραπεία (επαρ- κής ύπνος, μέτρα υγιεινής ύπνου και απώλεια βάρους) έναντι συντηρητικής θεραπεί- ας + CPAP	Συντηρητική θεραπεία + CPAP: ↑ ανακούφιση από την υπνη- λία και άλλα σχετιζόμενα κλινικά συμπτώματα της OSA και βελτιωμένη αντιλαμβανόμενη κατάσταση υγείας
Κλινικές δοκιμές			
Johansson K ⁵¹ 2011	Ετήσιος επανελέγχος τυχαί- οποιημένων κλινικής δοκιμής διάρκειας 9 εβδομάδων (+ 43 εβδομάδες διατήρηση της απώλειας) ⁴⁴ , 63 ασθε- νείς με μέτρια προς σοβαρή OSA με CPAP	Απώλεια βάρους (VLCD) και κατόπιν διατήρηση της απώ- λειας (γεύματα με συνδυασμό τροφίμων και υποκατάστατα γευμάτων)	Απώλεια βάρους (-18 κιλά) και ↓ AHI (-21 επεισόδια/ ώρα ύπνου), οι βελτιώσεις σε παραμέτρους της OSA διατηρή- θηκαν στον επανελέγχο, ενώ μεγαλύτερα οφέλη παρατη- ρήθηκαν σε ασθενείς με τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους ή σε ασθενείς που είχαν σοβαρή OSA κατά την έναρξη της μελέτης
Nerfeldt P ⁵² 2010	Κλινική δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων (επανελέγχος σε 2 έτη), 33 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA (οι 19 λάμβαναν θεραπεία CPAP)	Απώλεια βάρους (LCD) και κα- τόπιν διατήρηση της απώλειας (ομαδικές συνεδρίες με στόχο την υποστήριξη των αλλαγών της συμπεριφοράς)	Μη στατιστικά σημαντική ↓ AHI, αλλά σημαντική βελτίωση σωματικού βάρους (-15 κιλά), ODI4 (-19 αποκορεσμοί / ώρα ύπνου, δείκτη αφύπνισης (arousal index) και υποκειμε- νικών συμπτωμάτων
Fujii H ⁵³ 2010	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 μηνών, 10 παχύσαρκοι άν- δρες με OSA με CPAP	Απώλεια βάρους (δίαιτα και αερόβια σωματική δραστηρι- ότητα βάσει εξατομικευμένης συμβουλευτικής με στόχο αλλαγές της συμπεριφοράς)	Απώλεια βάρους: -1,7% του αρχικού (ασθενείς με μικρότε- ρη διάρκεια χρήσης CPAP: μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σχέση με εκείνους με τη μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης)
Barnes M ⁵⁴ 2009	Κλινική δοκιμή διάρκειας 16 εβδομάδων (επανελέγχος σε 12 μήνες), 12 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA χωρίς CPAP	Απώλεια βάρους (VLCD + πρόγραμμα αεροβικής άσκη- σης και ασκήσεων αντιστάσε- ων υπό επίβλεψη)	Απώλεια βάρους (-12,3 ± 9,6 κιλά): σημαντική βελτίωση σε νευροσυμπεριφορικές και καρδιομεταβολικές παραμέτρους, αλλά όχι σημαντικές αλλαγές στη διαταραγμένη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου
Hernandez TL ⁵⁵ 2009	Κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών (+3 μήνες διατήρη- ση), 14 ασθενείς με ήπια OSA χωρίς CPAP	Απώλεια βάρους (LCD με υποκατάστατα γευμάτων) και κατόπιν διατήρηση	Απώλεια βάρους (-16 κιλά): σημαντική ↓ AHI (-4,9 επεισό- δια/ώρα ύπνου), μεγαλύτερη μείωση σε ασθενείς με σοβαρή νόσο
Hakala K ⁵⁶ 2000	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων, 13 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA	Απώλεια βάρους (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευ- μάτων)	Απώλεια βάρους (-11 κιλά): σημαντική ↓ στον δείκτη ODI4 ↑ και του εφεδρικά εκπνεόμενου όγκου των πνευμόνων (η αύξηση συσχετίστηκε θετικά με το μέγεθος της απώλειας βάρους) → το πρόγραμμα απώλειας βάρους βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία και την ανταλλαγή αερίων σε πα- χύσαρκους ασθενείς με OSA
Lojander J ⁵⁷ 1998	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων (1 έτος επα- νελέγχος) 24 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	Απώλεια βάρους (VLCD με πόσιμα υποκατάστατα γευμά- των) και κατόπιν διατήρηση (εισαγωγή τροφίμων χαμηλών σε θερμίδες και ομαδικές συνεδρίες για υγιεινό τρόπο ζωής)	Απώλεια βάρους (-11 κιλά): σημαντική ↓ στον δείκτη ODI4 (καμία συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος της απώλειας βά- ρους και τη βελτίωση του ODI4)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. (Συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα)

Αναφορά	Σχεδιασμός και Δείγμα	Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Κλινικές δοκιμές			
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 κιλά): σημαντική βελτίωση άπνοιας ύπνου (ODI4 -12 αποκορεσμοί >4% / ώρα ύπνου), και οφέλη στην αρτηριακή πίεση και τα αντανακλαστικά των ταεσοαισθητήρων
Hakala K ⁵⁹ 1995	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων, 13 ασθενείς με OSA	Απώλεια βάρους (VLCD) και κατόπιν συμπεριφορική παρέμβαση	Απώλεια βάρους (ΔΜΣ: -6 kg/m ²): βελτίωση των όγκων των πνευμόνων, αλλά όχι αρκετά για να βελτιωθεί η οξυγόνωση των αρτηριών, σημαντική βελτίωση της μηχανικής των πνευμόνων και ↓ τάση πρόωρης απόφραξης των αεραγωγών
Kajaste S ⁶⁰ 1994	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών (επανελέγχος σε 12 και 24 μήνες), 32 ασθενείς με OSA χωρίς CPAP	Απώλεια βάρους (CBT σε ομαδικές συνεδρίες) και κατόπιν διατήρηση	Στατιστικά σημαντική ↓ ΔΜΣ (-3,6 kg/m ²) και ODI4 (-19,8 αποκορεσμοί >4% / ώρα ύπνου), στους 24 μήνες ο ΔΜΣ παρέμεινε μειωμένος σε σχέση με την έναρξη (-1,5 kg/m ²), ενώ ο ODI4 επέστρεψε στα προ παρέμβασης επίπεδα (6 ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία με CPAP)
Pasquali R ⁶¹ 1990	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών, 23 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή OSA	Απώλεια βάρους	Απώλεια βάρους (18,5 ± 14,7 κιλά): σημαντική ↓ AHI (-33,5 επεισόδια / ώρα ύπνου) και βελτίωση μέσω μεγαλύτερων τιμών αποκορεσμού οξυγόνου κατά τη διάρκεια των απνοιών → μεγαλύτερο αποτέλεσμα στους ασθενείς με τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους
Suratt PM ⁶² 1987	Κλινική δοκιμή διάρκειας 4 εβδομάδων, 8 ασθενείς με OSA (δεν υπάρχει αναφορά για τη χρήση CPAP)	Απώλεια βάρους (VLCD με συμπληρωματική χορήγηση πρωτεΐνης και άλλων θρεπτικών συστατικών)	Απώλεια βάρους (-20,6 ± 12,8 κιλά): βελτίωση οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια του ύπνου και της ημέρας, ↓ αριθμός των διαταραγμένων αναπνευστικών επεισοδίων και στένωση ρινοφαρυγγικού αεραγωγού
Ueno LM ⁶⁷ 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)
Norman JF ⁶⁸ 2000	Κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών, 9 ασθενείς με ήπια προς μέτρια OSA	Πρόγραμμα άσκησης υπό επίβλεψη	Θετική επίδραση στο AHI, στην αεροβική ικανότητα, στον ΔΜΣ (-1,6 kg/m ²) και στην ποιότητα ζωής, ωστόσο η παρέμβαση δεν ήταν από μόνη της επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς με OSA
<p>Συνομογραφίες: OSA = Obstructive Sleep Apnea (Αποφρακτική άπνοια ύπνου), AHI = Apnea Hypopnea Index (Δείκτης Άπνοιας Υπόπνοιας), ODI4 = Oxygen Desaturation Index (Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου ≥4%), 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), CBT = Cognitive Behavioral Therapy (Συμπεριφορική γνωσιακή θεραπεία), ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, VLCD = Very Low Calorie Diet (Δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων), LCD = Low Calorie Diet (Δίαιτα Χαμηλών Θερμίδων), TBARS = Thiobarbituric acid reactive substances (Ενώσεις που αντιδρούν με τοθειοβαρβιτουρικό οξύ).</p>			

Συνοπτικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών, η απώλεια βάρους κατόπιν αλλαγών στον τρόπο ζωής φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση διαφόρων κλινικών παραμέτρων της OSA, όπως στους δείκτες AHI και ODI, καθώς και σε βελτίωση της συμπτωματολογίας. Οι δύο σημαντικότεροι προβλεπτικοί παράγοντες για τη βελτίωση της νόσου αποτελούν: 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 της νόσου (όσο σοβαρότερης μορφής είναι η νόσος τόσο μεγαλύτερη φαίνεται να είναι η επερχόμενη, μέσω της απώλειας βάρους, βελτίωση). Πέρα από τη βελτίωση δεικτών που αφορούν τη βαρύτητα της OSA, κάποιες από τις προαναφερθείσες μελέτες διερευνούν την επίδραση των

αλλαγών του τρόπου ζωής σε διάφορους καρδιομεταβολικούς δείκτες, αναδεικνύοντας τα οφέλη της απώλειας βάρους στους δείκτες αυτούς^{41,42,45,52,54}. Ενδεικτικά, στην πρόσφατη τυχασιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Chirinos και συν.⁴¹ οι 181 εθελοντές 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 σε θερμίδες (1.200-1.500 kcal/ημέρα για όσους ζύγιζαν <114 κιλά και 1.500-1.800 kcal/ημέρα για όσους ζύγιζαν ≥ 114 κιλά) 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. Επιπρόσθετα, στην κλινική δοκιμή των Barnes και συν.⁵⁴, 12 ασθενείς με OSA υποβλήθηκαν σε απώλεια βάρους μέσω μιας δίαιτας πολύ χαμηλής σε θερμίδες (εξατομικευμένη χορήγηση υποκατάστατων γευμάτων πολύ χαμηλών θερμίδων ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του κάθε ασθενούς) σε συνδυασμό με πρόγραμμα αερόβιας άσκησης και προπόνησης αντιστάσεων για 16 εβδομάδες. Στο τέλος της παρέμβασης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων χοληστερόλης (ολικής και LDL-χοληστερόλης), τριγλυκεριδίων, CRP και ινσουλίνης στην κυκλοφορία.

Μόνο μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή έχει μέχρι σήμερα μελετήσει την πιθανή επίδραση της ποιότητας της διαίτας, σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους, στη θεραπεία της OSA, συγκρίνοντας μια δίαιτα Μεσογειακού τύπου, σε σχέση με μια «συνετή» (prudent) δίαιτα^{63,64}. Συγκεκριμένα, στο πλαίσιο της μελέτης αυτής, παχύσαρκοι ασθενείς με μέτριας-σοβαρής βαρύτητας OSA που λάμβαναν θεραπεία με CPAP τυχαίοποιήθηκαν σε μια υποθερμιδική δίαιτα (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. Η συνιστώμενη πρόσληψη των φρούτων, των λαχανικών, των οσπρίων, των αδρά επεξεργασμένων δημητριακών και του ψαριού ήταν τρεις φορές υψηλότερη, ενώ η ποσότητα του κόκκινου κρέατος ήταν κατά 1/3 χαμηλότερη στη Μεσογειακού τύπου δίαιτα, σε σχέση με τη συνετή δίαιτα. Επιπλέον, μόνο στη Μεσογειακού τύπου δίαιτα υπήρχε σύσταση για καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών και κόκκινου κρασιού με μέτρο. Σε όλους τους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες για αύξηση της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας (κυρίως περπάτημα). Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου ταχείας κίνησης των ματιών (Rapid Eye Movement – REM) στην ομάδα που ακολούθησε τη Μεσογειακού τύπου δίαιτα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη μεγαλύτερη βελτίωση των ανθρωπομετρικών δεικτών των ασθενών της ομάδας αυτής, συγκριτικά με την ομάδα που ακολούθησε τη «συνετή» δίαιτα. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε άλλες παραμέτρους του ύπνου ή σε δείκτες οξειδωτικού στρες.

Αντιστοίχως, δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές^{65,66} και δύο κλινικές δοκιμές^{67,68} διερεύνησαν τη μεμονωμένη επίδραση της σωματικής δραστηριότητας (κυρίως προγράμματα αεροβικής άσκησης σε συνδυασμό με ασκήσεις αντιστάσεων και διατάσεις) σε ασθενείς με OSA, οι οποίες αποτελούν και τις μοναδικές μελέτες που δεν είχαν ως πρωταρχικό στόχο την απώλεια βάρους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών, η σωματική δραστηριότητα πράγματι φαίνεται να επιφέρει οφέλη στους ασθενείς με OSA (μείωση του δείκτη AHI και βελτίωση της ποιότητας ύπνου) ανεξάρτητα

από την απώλεια βάρους. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την ερμηνεία της ευεργετικής αυτής επίδρασης περιλαμβάνουν τη βελτίωση της ροής του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς μέσω μείωσης της ρινικής αντίστασης και ενδυνάμωσης των μυών του φάρυγγα, της γλώσσας και των πνευμόνων, αλλά και μέσω μεταβολικών βελτιώσεων, όπως η ενίσχυση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας και η μείωση της φλεγμονής. Παρόλα αυτά, δεδομένης της έλλειψης επαρκών μελετών που να εξετάζουν την επίδραση της άσκησης αυτής καθαυτής σε ασθενείς με OSA, απαιτείται περισσότερη διερεύνηση τόσο αναφορικά με τον ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στην αντιμετώπιση της νόσου όσο και με τον εντοπισμό του καταλληλότερου είδους άσκησης.

Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής στη διαχείριση της OSA έχει μελετηθεί σε τρεις πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν την πλειονότητα των παραπάνω μελετών⁶⁹⁻⁷¹. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα των εργασιών αυτών, οι αλλαγές του τρόπου ζωής φαίνονται να είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της OSA, οδηγώντας σε μείωση του σωματικού βάρους και σε σημαντική βελτίωση της βαρύτητας και των συμπτωμάτων της νόσου, σε διαφορετικό όμως βαθμό ανάλογα με τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην καθεμιά. Για παράδειγμα, σύμφωνα με τη μεταανάλυση των Thomasouli και συν.⁷⁰, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 6 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, μια εντατικοποιημένη παρέμβαση στον τρόπο ζωής φάνηκε να οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους (κατά 5,65 κιλά), του ΔΜΣ (κατά 2,33 kg/m²) και της περιμέτρου μέσης (κατά 5,8 cm) καθώς και του δείκτη AHI (κατά 4,55 επεισόδια/ώρα ύπνου) συγκριτικά με τη συνήθη φροντίδα. Αντιστοίχως, σύμφωνα με τη μεταανάλυση των Araghi και συν.⁶⁹, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με στόχο την απώλεια βάρους αναδείχθηκαν αποτελεσματικές ως προς τη μείωση του δείκτη AHI, τόσο σε 7 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (-6,04 επεισόδια/ώρα ύπνου σε σχέση με τη συνήθη φροντίδα) όσο και σε 9 κλινικές δοκιμές (-12,26 επεισόδια/ώρα ύπνου). Περισσότερο ισχυρά είναι τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης των Mitchell και συν., σύμφωνα με τα οποία μια εντατικοποιημένη παρέμβαση στον τρόπο ζωής φάνηκε να οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους (κατά 13,76 κιλά) και του δείκτη AHI (κατά 16,09 επεισόδια/ώρα ύπνου) συγκριτικά με τη συνήθη φροντίδα. Η διαφορά αυτή ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι στην προαναφερθείσα μεταανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που οδήγησαν σε σημαντική απώλεια βάρους σε ασθενείς με OSA.

Παρόλα αυτά, το κατά πόσον οι παρεμβάσεις του τρόπου ζωής θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για τη θεραπεία της νόσου δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο. Σύμφωνα με τη μεταανάλυση των Thomasouli και συν.⁷⁰ και τα συγκριτικά αποτελέσματα 3 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών που συνέκριναν μια παρέμβαση στον τρόπο ζωής με μια παρέμβαση που περιλάμβανε αλλαγές στον τρόπο ζωής και θεραπεία CPAP, ο συνδυασμός παρεμβάσεων του τρόπου ζωής με τη θεραπεία με CPAP φάνηκε να επιφέρει επιπλέον οφέλη στους ασθενείς με OSA. Συγκεκριμένα, μέσω του συνδυασμού αυτού φαίνεται πως επιτυγχάνεται ελαφρώς

μεγαλύτερη απώλεια βάρους (κατά 2,64 κιλά), καθώς και μεγαλύτερη βελτίωση στο αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, συγκριτικά με τη μεμονωμένη επίδραση των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής. Αντιστοίχως, σύμφωνα με τη μεταανάλυση των Araghi και συν.⁶⁹ οι αλλαγές του τρόπου ζωής, παρότι φάνηκε να επιφέρουν σημαντικές βελτιώσεις στη βαρύτητα της OSA, δεν είναι από μόνες τους επαρκείς για την ίαση της νόσου και την πλήρη ομαλοποίηση της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το σύνολο των παραπάνω δεδομένων αναδεικνύει την αναγκαιότητα της θεραπείας με CPAP για την πλειονότητα των ασθενών με OSA, η αποτελεσματικότητα της οποίας στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες. Παρόλα αυτά, λόγω της έλλειψης δεδομένων που να συσχετίζουν θετικά τη χρήση CPAP με βελτιωμένες τιμές καρδιομεταβολικών δεικτών, η απώλεια βάρους μέσω αλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής θα άξιζε να εξετασθεί ως κύρια 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 OSA⁷¹. Σε κάθε περίπτωση, δεδομένων των προαναφερθέντων καρδιομεταβολικών οφελών της, υπάρχει ανάγκη για έναν πιο ενεργό ρόλο της απώλειας βάρους στην τρέχουσα αντιμετώπιση της νόσου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, τα δεδομένα αναφορικά με το ρόλο των συνθηκών του τρόπου ζωής στην εκδήλωση της OSA είναι περιορισμένα. Από τις μέχρι τώρα διαθέσιμες μελέτες φαίνεται ότι οι ασθενείς με OSA δείχνουν προτίμηση για τρόφιμα πλούσια σε λίπος και φτωχά σε διαιτητικές ίνες, και έχουν χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά προέρχονται από συγχρονικές μελέτες, ο σχεδιασμός των οποίων δεν επιτρέπει να αναδειχθούν οι αιτιολογικές σχέσεις των συνθηκών του τρόπου ζωής με την εκδήλωση ή την εξέλιξη της νόσου. Για το λόγο αυτό, θα ήταν σκόπιμη η διεξαγωγή περισσότερων προοπτικών μελετών που θα βοηθούσαν προς την κατεύθυνση της αναγνώρισης εκείνων των συνθηκών του τρόπου ζωής που ευθύνονται για ή ηπηρεάζουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της OSA, γεγονός που θα επέτρεπε την πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου. Από τα δεδομένα των μέχρι σήμερα διαθέσιμων μελετών παρέμβασης καθίσταται σαφές ότι η απώλεια βάρους ασκεί ευεργετική επίδραση σε κλινικές παραμέτρους της νόσου, και επομένως η απώλεια βάρους θα πρέπει να ενθαρρύνεται σε ασθενείς με υπερβάλλον σωματικό βάρος. Πέρα από τη βελτίωση δεικτών που σχετίζονται με την ίδια τη νόσο (όπως ο AHI), η απώλεια βάρους φαίνεται να βελτιώνει καρδιομεταβολικές επιπλοκές που συχνά συνοδεύουν τη νόσο (όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη), και στο σημείο αυτό έγκειται η αναγκαιότητά της σε υπέρβαρους ασθενείς με OSA πριν ή παράλληλα με την τρέχουσα θεραπεία πρώτης εκλογής (CPAP). Είναι πάντως προφανές ότι απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων

σε παραμέτρους του τρόπου ζωής για την αντιμετώπιση της OSA, καθώς και για να διαλευκανθούν μία σειρά παραμέτρων, όπως ο βέλτιστος βαθμός και ρυθμός απώλειας βάρους, η ενδεδειγμένη σύσταση της δίαιτας σε θρεπτικά συστατικά ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, καθώς και το κατάλληλο πρόγραμμα σωματικής δραστηριότητας, που θα επιφέρουν τα μεγαλύτερα δυνατά οφέλη αναφορικά με τη νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005, 99:1592-1599.
2. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014, 383:736-747.
3. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2012, 6:557-566.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993, 328:1230-1235.
5. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5:136-143.
6. Amra B, Farajzadegan Z, Golshan M, Fietze I, Penzel T. Prevalence of sleep apnea-related symptoms in a Persian population. *Sleep Breath* 2011, 15:425-429.
7. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest* 2006, 130:780-786.
8. Mihaere KM, Harris R, Gander PH, Reid PM, Purdie G, Robson B, Neill A. Obstructive sleep apnea in New Zealand adults: prevalence and risk factors among Maori and non-Maori. *Sleep* 2009, 32:949-956.
9. Reddy EV, Kadhavan T, Mishra HK, Sreenivas V, Handa KK, Sinha S, Sharma SK. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med* 2009, 10:913-918.
10. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep M. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009, 5:263-276.
11. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2014, 161, ITC1-15; quiz ITC16.
12. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004, 291:2013-2016.
13. 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.
14. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000, 16:909-913.

15. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012, 17:32-42.
16. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013, 9:1003-1012.
17. 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.
18. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009, 7:271-278.
19. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008, 31(Suppl 2): S303-309.
20. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005, 9:211-224.
21. 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.
22. Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 2009, 187:75-81.
23. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. 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.
24. Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Ficker JH, Harsch IA. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit* 2008, 14:CR117-121.
25. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Tsara V, Fiteli C, Tzouveleki A, Christaki P, Maltezos E, Bouros D. 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.
26. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M, Christaki P, Bouros D. 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.
27. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, Pepin JL. 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.
28. 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.
29. Vasquez MM, Goodwin JL, Drescher AA, Smith TW, Quan SF. Associations of dietary intake and physical activity with sleep disordered breathing in the Apnea Positive Pressure Long-Term Efficacy Study (APPLES). *J Clin Sleep Med* 2008, 4:411-418.
30. Ladesich JB, Pottala JV, Romaker A, Harris WS. Membrane level of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with severity of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011, 7:391-396.
31. Scorza FA, Cavalheiro EA, Scorza CA, Galduroz JC, Tufik S, Andersen ML. Omega-3 intake in people with obstructive sleep apnea: beauty sleep for the heart. *Epilepsy Behav* 2013, 29:424-426.
32. Smith SS, Waight C, Doyle G, Rossa KR, Sullivan KA. Liking for high fat foods in patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Appetite* 2014, 78:185-192.
33. Resnick HE, Carter EA, Aloia M, Phillips B. Cross-sectional relationship of reported fatigue to obesity, diet, and physical activity: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Clin Sleep Med* 2006, 2:163-169.
34. Campana L, Eckert DJ, Patel SR, Malhotra A. Pathophysiology & genetics of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010, 131:176-187.
35. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004, 27:480-484.
36. Quan SF, O'Connor GT, Quan JS, Redline S, Resnick HE, Shahar E, Siscovick D, Sherrill DL. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007, 11:149-157.
37. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol* 2005, 6, 341-347.
38. Maurovich-Horvat E, Pollmacher TZ, Sonka K. The effects of sleep and sleep deprivation on metabolic, endocrine and immune parameters. *Prague Med Rep* 2008, 109:275-285.
39. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.
40. Sharma S, Kavuru M. Sleep and metabolism: an overview. *Int J Endocrinol* 2010, 2010.
41. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL, Pack AI. CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2014, 370:2265-2275.
42. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M, Kuopio Sleep Apnea G. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:320-327.
43. Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Gylling H, Kuopio Sleep Apnea G. Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive

- sleep apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial. [corrected]. *JAMA Intern Med* 2013, 173:929-930.
44. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rossner S, Granath F, Hemmingsson E. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009, 339:b4609.
 45. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Reboussin D, Kuna ST, Sleep ARGoLARG. 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.
 46. Kempainen T, Ruoppi P, Seppa J, Sahlman J, Peltonen M, Tukiainen H, Gylling H, Vanninen E, Tuomilehto H. Effect of weight reduction on rhinometric measurements in overweight patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 2008, 22:410-415.
 47. Helena I, Margareta E, Eva L, Pernilla A. 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.
 48. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004, 5:125-131.
 49. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, Mayos M, Gonzalez-Mangado N, Juncadella M, Navarro A, Barreira R, Capote F, Mayoralas LR, Peces-Barba G, Alonso J, Montserrat JM. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:939-943.
 50. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:495-501.
 51. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, Trolle Lagerros Y, Granath F, Rossner S, Neovius M. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ* 2011, 342:d3017.
 52. 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, 6:479-486.
 53. Fujii H, Miyamoto M, Miyamoto T, Muto T. Weight loss approach during routine follow-up is effective for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome subjects receiving nasal continuous positive airway pressure treatment. *Ind Health* 2010, 48:511-516.
 54. Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA, Hill CJ. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea--a feasibility study. *J Clin Sleep Med* 2009, 5:409-415.
 55. Hernandez TL, Ballard RD, Weil KM, Shepard TY, Scherzinger AL, Stamm ER, Sharp TA, Eckel RH. Effects of maintained weight loss on sleep dynamics and neck morphology in severely obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17:84-91.
 56. 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, 20:50-55.
 57. 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, 244:251-255.
 58. Kansanen M, Vanninen E, Tuunainen A, Pesonen P, Tuononen V, Hartikainen J, Mussalo H, Uusitupa M. The effect of a very low-calorie diet-induced weight loss on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* 1998, 18:377-385.
 59. Hakala K, Mustajoki P, Aittomaki J, Sovijarvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995, 19:343-346.
 60. Kajaste S, Telakivi T, Mustajoki P, Pihl S, Partinen M. Effects of a cognitive-behavioural weight loss programme on overweight obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res* 1994, 3:245-249.
 61. Pasquali R, Colella P, Cirignotta F, Mondini S, Gerardi R, Buratti P, Rinaldi Ceroni A, Tartari F, Schiavina M, Melchionda N, 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, 14:207-217.
 62. Suratt PM, McTier RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhoit SC. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987, 92:631-637.
 63. Papandreou C, Schiza SE, Bouloukaki I, Hatzis CM, Kafatos AG, Sifakas NM, Tzanakis NE. Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J* 2012, 39:1398-1404.
 64. Papandreou C, Schiza SE, Tzatzarakis MN, Kavalakis M, Hatzis CM, Tsatsakis AM, Kafatos AG, Sifakas NM, Tzanakis NE. Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: a randomised trial. *Sleep Breath* 2012, 16:873-879.
 65. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011, 34:1631-1640.
 66. 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, 15:49-56.
 67. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga

- AM, Mathias W, Jr., Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* 2009, 32:637-647.
68. Norman JF, Von Essen SC, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online* 2000, 3:121-129.
69. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, Thomas GN, Taheri S. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013, 36:1553-1562, 1562A-1562E.
70. Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ, Hall AP, Khunti K, Morris DH, Gray LJ. 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.
71. 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.