

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΚΟΙΝΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΟΥ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ
ΑΠΝΟΙΩΝ ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ
ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥΥ). ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Χριστόφορος Παπανδρέου
Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, MSc

Ηράκλειο, 2011

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΚΟΙΝΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΟΥ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ
ΑΠΝΟΙΩΝ ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ
ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥΥ). ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Χριστόφορος Παπανδρέου
Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, MSc

Ηράκλειο, 2011

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΚΟΙΝΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΟΥ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ
ΑΠΝΟΙΩΝ ΥΠΟΠΝΟΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ
ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥΥ). ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Χριστόφορος Παπανδρέου
Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, MSc

3ΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Νικόλαος Ε. Τζανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Επιδημιολογίας
2. Σοφία Ε. Σχίζα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας
3. Εμμανουήλ Κογεβίνας, Καθηγητής Περιβαλλοντικής Επιδημιολογίας, ΕΣΔΥ

7ΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Νικόλαος Ε. Τζανάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Επιδημιολογίας
2. Σοφία Ε. Σχίζα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας
3. Εμμανουήλ Κογεβίνας, Καθηγητής Περιβαλλοντικής Επιδημιολογίας, ΕΣΔΥ
4. Ηλίας Κουρούμαλης, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
5. Νικόλαος Σιαφάκας, Καθηγητής Πνευμονολογίας
6. Αλέξανδρος Βγόντζας, Καθηγητής Ψυχιατρικής
7. Ιωάννα Μοσχανδρέα, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοστατιστικής

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
Κατάλογος Δημοσιεύσεων ΔΔ	6
Περίληψη	7
Abstract	10
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	13
Κεφάλαιο 2 Δημοσίευση I	23
Κεφάλαιο 3 Δημοσίευση II	35
Κεφάλαιο 4 Δημοσίευση III	40
Κεφάλαιο 5 Δημοσίευση IV	59
Κεφάλαιο 6 Συζήτηση	82
Κεφάλαιο 7 Βιβλιογραφία	87
Κατάλογος Δημοσιεύσεων	92

Ευχαριστίες

Χωρίς την παρουσία, την υποστήριξη και την ανεκτικότητα κάποιων ανθρώπων δε θα ήταν δυνατή η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής.

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα κ. Νικόλαο Τζανάκη, Αναπληρωτή καθηγητή, για την πολύτιμη βοήθεια και την άψογη συνεργασία που είχαμε σε όλη τη διάρκεια πραγματοποίησης της διατριβής.

Την συνεπιβλέπουσα κ. Σοφία Σχίζα, Επίκουρη καθηγήτρια, ευχαριστώ για την πολύτιμη καθοδήγησή και την άδεια πρόσβασης στο Ιατρείο Ύπνου του Πανεπιστημίου Ηρακλείου.

Τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Σιαφάκα για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή της διδακτορικής διατριβής, ευχαριστώ ιδιαίτερος για τις παρατηρήσεις και διορθώσεις του.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής που με τίμησαν με τη συμμετοχή και συμβολή τους, με υποστήριξαν και έδειξαν ενδιαφέρον και εμπιστοσύνη στην προσπάθειά μου αυτή. Ιδιαίτερος τους ευχαριστώ γιατί σεβάστηκαν την προσέγγισή μου και μέσα σ' ένα πνεύμα ελευθερίας της πανεπιστημιακής έρευνας συνέβαλαν εποικοδομητικά στην ευδοκίμηση αυτής της προσπάθειας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κ. Χρήστο Χατζή, Ιατρό, για την ανεκτίμητη βοήθεια και τη στενή συνεργασία, τις ατελείωτες ώρες επιστημονικών συζητήσεων, την ουσιώδη και συνεχή καθοδήγηση.

Ευχαριστώ θερμά τις κ. Βιολέτα Μονιάκη, Ιζόλδη Μπουλουκάκη και Ελένη Μαυρουδή για τη διαχείριση της συλλογής του δείγματος.

Σε μια πράξη αναγνώρισης της συνεισφοράς τους στην περάτωση της διδακτορικής διατριβής, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Μανώλη Τσατσαράκη, Λέκτορα και τον Ματθαίο Καβαλάκη, μεταπτυχιακό φοιτητή.

Στο τελευταίο σημαντικό τμήμα των αναλύσεων καθοριστική ήταν η βοήθεια του κ. Μανώλη Λιναρδάκη τον οποίο ευγνωμονώ για το πηγαίο ενδιαφέρον του.

Σε μια πράξη ευγνωμοσύνης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Νίκο και Δέσποινα για την οικονομική και την ηθική στήριξη που μου παρείχαν στη ζωή μου.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμμετέχοντες της μελέτης για τη συνεργασία, παράγοντα εκ των ων ουκ άνευ για την πραγματοποίηση της μελέτης.

Κατάλογος Δημοσιεύσεων Διατριβής

Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Izolde Bouloukaki, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, and Nikolaos E. Tzanakis. The effect of the Mediterranean Diet Combined with Physical Activity on Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea Syndrome: A Randomized Trial. (submitted to **European Respiratory Journal**) (Accept)

Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Manolis N. Tzatzarakis, Mathaios Kavalakis, Christos M. Hatzis, Aristidis M. Tsatsakis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, and Nikolaos E. Tzanakis. Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: A Randomized Trial. (submitted to **Sleep and Breathing**) (Accept)

Christopher Papandreou, Sofia E. Schiza, George Tsibinos, Charalampos Mermigkis, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, George A. Fragkiadakis, Nikolaos E. Tzanakis. Gluteal adipose-tissue polyunsaturated fatty-acids profiles and depressive symptoms in obese adults with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea syndrome: A cross-sectional study. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 2011;98(2):316-9.

Papandreou C., Abu Mourad T., Jildeh C., Abdeen Z., Philalithis A., Tzanakis N. Obesity in Mediterranean Region (1997-2007): a systematic review. **Obesity Reviews** 2008;9(5):389-99.

Περίληψη

Εισαγωγή

Το Αποφρακτικού τύπου Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ) αποτελεί μια πάθηση που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου είναι η παχυσαρκία. Σε σοβαρές περιπτώσεις του ΣΑΑΥΥ, η στρατηγική της απώλειας βάρους είναι ουσιώδης και πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς από τη μύτη (CPAP). Η ήπια αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνει την υιοθέτηση ενός μοντέλου για απώλεια βάρους με δίαιτα και σωματική άσκηση.

Σκοπός

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνήσει α) το πρόβλημα της παχυσαρκίας στη Μεσογειακή περιοχή, β) την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην απώλεια βάρους και γ) στην υπεροξειδωση του λίπους μετρημένη με τη μέθοδο των ενεργοποιημένων συστατικών του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS) σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, για διάστημα 6 μηνών. δ) Επίσης στους ασθενείς αυτούς εξετάστηκαν συσχετίσεις μεταξύ της μακροπρόθεσμης πρόσληψης των n-3 και n-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής και των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.

Πληθυσμός και μέθοδοι

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με ΣΑΑΥΥ μέσω της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης στη μονάδα διαταραχών ύπνου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, την περίοδο Νοέμβριος 2008-Οκτώβριος 2009 και τηρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Στην αρχική φάση της διατριβής έγινε διερεύνηση του προβλήματος της παχυσαρκίας στη Μεσογειακή περιοχή, την περίοδο 1997-2007, με τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης σε συνδυασμό με την εφαρμογή της μετα-ανάλυσης. Στη συνέχεια έγινε λήψη υποδορίου λίπους της

γλουτιαίας περιοχής από 63 άτομα για διερεύνηση τυχόν συσχετίσεων μεταξύ των n-3 και n-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και των συμπτωμάτων της κατάθλιψης όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα αυτο-αξιολόγησης της κατάθλιψης κατά Zung. Έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της Μεσογειακής διαίτας σε 20 ασθενείς με αυτή της κοινής διαίτας σε άλλους 20 ως προς την έκβαση του ΣΑΑΥΥ καθώς σε 11 και 10 ασθενείς, αντίστοιχα, ως προς την υπεροξείδωση των λιπιδίων μετρημένη μέσω των TBARS. Και στις 2 ομάδες οι συμμετέχοντες ακολούθησαν θεραπεία με CPAP και έλαβαν τις ίδιες συμβουλές για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

Αποτελέσματα

Η μετα-ανάλυση ανέδειξε το πρόβλημα της παχυσαρκίας στην περιοχή της Μεσογείου την περίοδο 1997-2007 και ιδιαίτερα στους ενήλικες. Το ποσοστό των γυναικών που επιβαρύνονταν από παχυσαρκία ήταν 25.3% και των ανδρών 20.0%. Η παχυσαρκία βρέθηκε να εμφανίζεται σε υψηλότερο ποσοστό στους ενήλικες που προέρχονταν από το Ευρωπαϊκό τμήμα της Μεσογείου σε σύγκριση με τα άλλα τμήματά της. Δε βρέθηκε σύνδεση μεταξύ καταθλιπτικών συμπτωμάτων και μεμονωμένων n-6 και/ή n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους της γλουτιαίας περιοχής. Παρόλα αυτά, η ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων κατάθλιψης και της αναλογίας 20:3n-6/18:3n-6. Όσον αφορά τα TBARS, υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων τους και στις 2 ομάδες παρέμβασης χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Τα άτομα που κατανάλωσαν τη Μεσογειακή διαίτα σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη αύξηση της σωματικής τους δραστηριότητας σε σχέση με την ομάδα της κοινής διαίτας, μείωσαν περισσότερο την περιμέτρο μέσης, τους λόγους περιμέτρου μέσης προς ύψος και μέσης προς γοφό καθώς και το ποσοστό λίπους, χωρίς να βελτιώσουν όμως τη συνολική βαρύτητα του ΣΑΑΥΥ. Η ομάδα Μεσογειακής διαίτας, όμως, μείωσε περισσότερο το δείκτη απνοιών-

υποπνοιών κατά τον ύπνο REM σε σχέση με την ομάδα κοινής διαίτας.

Συμπεράσματα

Θεωρείται αναγκαία η εφαρμογή προγραμμάτων ευαισθητοποίησης με σκοπό την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών σε συνδυασμό με σωματική άσκηση που θα στοχεύουν γενικά τη Μεσόγειο και ειδικά τους ενήλικες του Ευρωπαϊκού τμήματός της που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για παχυσαρκία. Η μακροχρόνια διαιτητική πρόσληψη n-6 και n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων όπως εκτιμήθηκε στο λιπώδη ιστό της γλουτιαίας περιοχής ίσως δεν είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη όταν εκτιμώνται τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Η ομάδα της Μεσογειακής διαίτας δεν έδειξε σημαντική διαφορά στην υπεροξειδωση του λίπους εκτιμώμενη με τα TBARS και στη συνολική βαρύτητα του συνδρόμου συγκριτικά με την ομάδα της κοινής διαίτας, εκτός από τον δείκτη απνοιών-υποπνοιών κατά το REM στάδιο ύπνου, ίσως λόγω της σημαντικότερης μείωσης του κοιλιακού λίπους, και άρα της βελτίωσης του συσχετιζόμενου με το ΣΑΑΥΥ μηχανικού φορτίου.

Abstract

Background

Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome (OSAHS) constitutes a disease that is associated with increased mortality and morbidity. The most important risk factor is obesity. In severe cases of OSAHS the weight loss strategy is essential and must accompany continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. Mild treatment of obesity includes the adoption of strategy for weight loss induced by diet and exercise.

Aim

The aim of this doctorate was to investigate a) the obesity problem in Mediterranean region, b) the effect of the Mediterranean diet on weight loss and c) on lipid peroxidation, estimated using the thiobarbituric acid reacting substances (TBARS) method, in obese patients with OSAHS, for a 6-month period. d) Also, in these patients possible correlations between the long-term intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids from diet and depressive symptoms were examined.

Subjects and methods

A series of consecutive patients, who were diagnosed with OSAHS by overnight attended polysomnography in the Sleep Disorders Unit, Medical School, University of Crete, during November 2008-October 2009 and met the inclusion criteria, participated in this study. In the initial phase of the doctorate we investigated the obesity problem in the Mediterranean region during the period 1997-2007, using the method of systematic review in combination with a meta-analysis. Then, gluteal adipose tissue biopsies were performed in 63 subjects for investigation of possible correlations between the long-term intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids from diet and depressive symptoms as assessed by the Zung self-rating depression scale. The effectiveness of the Mediterranean diet in 20 patients was compared with

that of a prudent diet in other 20 for OSAHS outcome and in 11 and 10 respectively for lipid peroxidation measured by TBARS. All patients underwent CPAP treatment and were counselled to increase their physical activity.

Results

The meta-analysis highlighted obesity problem in Mediterranean region during 1997-2007 and particularly in adults. The percentage of females burdened from obesity was found to be 25.3% and of males 20.0%. Mediterranean adults in the European region were found to be at higher risk of obesity. No link between symptoms of depression and individual n-6 and/or n-3 PUFAs of gluteal adipose tissue was detected. However, multiple linear regression analysis showed a positive correlation between depressive symptoms and 20:3n-6/18:3n-6. Regarding TBARS, there was a substantial reduction in both intervention groups without statistical significant difference between them. Participants consuming the Mediterranean diet in combination with the higher increase in physical activity compared to the prudent diet group demonstrated a greater decrease in waist circumference, waist to height ratio, and waist to hip ratio, without better improvement in overall OSAHS severity. However, the Mediterranean diet group reduced more the apnoea-hypopnoea index during rapid eye movement sleep compared to the prudent diet group.

Conclusion

Awareness programmes addressing the importance of adopting healthy dietary habits combined with physical activity should target the whole community in general and European adults in particular. Long term dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids intake as assessed in gluteal adipose tissue is probably not useful when evaluating depressive symptoms among obese OSAHS patients. The effectiveness of the Mediterranean diet combined with an increase in physical activity did not show significant difference in lipid peroxidation estimated by TBARS and in overall

OSAHS severity compared to prudent diet, except in the apnoea-hypopnoea index to rapid eye movement ratio due to the notable reduction in abdominal fat, and therefore an improvement in the mechanical load associated with OSAHS.

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Αποφρακτικού τύπου Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ)

Το ΣΑΑΥΥ απαντάται τα τελευταία χρόνια σαν μια συχνή κλινική οντότητα. (Punjabi NM, 2008). Περίπου το 2-4% του ενήλικου πληθυσμού επηρεάζεται σε διαφορετικό βαθμό από το σύνδρομο (Young T et al, 1993). Παρατηρείται 2 με 3 φορές πιο συχνά στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες και σε όσους είναι 65 ετών και άνω συγκριτικά με αυτούς που είναι ηλικίας 30-64 ετών. Το ΣΑΑΥΥ χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων και συνοδεύεται από αφυπνίσεις και πτώση του κορεσμού σε αρτηριακό οξυγόνο >3% (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Το σύνδρομο ορίζεται ως ο αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου ≥ 5 συνοδευόμενος από υπερβολική ημερήσια υπνηλία ή δύο ή περισσότερα επεισόδια πνιγμού ή λαχανιάσματος στον ύπνο, επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις, ανήσυχο ύπνο (Bradley TD & Floras JS, 2009). Ταξινομείται δε περαιτέρω ως ήπιο (5-15), μέτριο (15-30), και σοβαρό (> 30) (Ruehland WR et al, 2009). Ο αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα, που προκαλούν αφυπνίσεις, καλείται δείκτης απνοιών-υποπνοιών (Apnea-Hypopnea Index ή AHI). Ο δείκτης αυτός μαζί με την οξυμετρία είναι μεγίστης κλινικής σημασίας διότι, προσδιορίζουν την ύπαρξη συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας υπόπνοιας στον ύπνο και καθορίζουν το βαθμό σοβαρότητάς του (Riley RW et al, 1995).

1.2 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥΥ δεν έχει πλήρως διερευνηθεί ως προς τις γενεσιουργές αιτίες οι οποίες το προκαλούν. Η έρευνα πάντως δείχνει ότι το σύνδρομο οφείλεται στο συνδυασμό της ανατομικής στένωσης των αεραγωγών και του μη φυσιολογικού νευρομυϊκού τόνου των ανώτερων αεραγωγών (Arens R & Marcus CL, 2004). Πιο συγκεκριμένα οφείλεται στη μειωμένη ισχύ των μαλακών μορίων που περιβάλλουν τον αεραγωγό, στην υπερτροφία των αμυγδαλών, στη μικροοπισθογναθία, στη μεγαλακρία, στις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, στις δομικές διαταραχές κατώτερων φαρυγγικών τοιχωμάτων. Η μειωμένη δραστηριότητα των διαστολέων φαρυγγικών μυών καθώς και η ενδογενής αστάθεια του συστήματος ελέγχου της αναπνοής (high loop gain) κατά τον ύπνο, όπως οι πνευμονικοί όγκοι και η γενετική προδιάθεση ευθύνονται με τη σειρά τους για την εμφάνιση του συνδρόμου (White DP, 2006). Επιπρόσθετα, υπάρχουν εξωγενείς και τροποποιητικοί παράγοντες, με την παχυσαρκία να θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για το ΣΑΑΥΥ (Young T et al, 2004). Ο αυξανόμενος επιπολασμός του ΣΑΑΥΥ στις Δυτικές χώρες παραλληλίζει τη προοδευτική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας, με το ΣΑΑΥΥ να παρουσιάζεται στο 40% των παχύσαρκων ανδρών και 70% των παχύσαρκων ασθενών με ΣΑΑΥΥ (Young T et al, 2002).

1.2 Κλινική εκτίμηση- Εργαστηριακός απεικονιστικός έλεγχος

Η πρώτη διαπιστωτική προσέγγιση του ΣΑΑΥΥ συνίσταται στα εξής:

- Ιστορικό Ύπνου, ιατρικό ιστορικό
- Σωματομετρικές μετρήσεις: BMI, διάμετρος λαιμού, μέσης, περιφέρειας
- Ακτινογραφία θώρακος (F/P): συνοδά αναπνευστικά ή συστηματικά νοσήματα, όγκοι πνεύμονα, μεσωθωρακίου, καταδυομένη βρογχοκήλη, συνοδά καρδιαγγειακά νοσήματα, κ.λ.π.
- Πλήρης αιματολογικός έλεγχος
- Σπιρομέτρηση και αέρια αίματος επί ενδείξεων (νοσηρή παχυσαρκία, σημαντικός δείκτης καπνίσματος, διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας,

κ.λ.π.)

- Ω.Ρ.Λ. εξέταση με έμμεση λαρυγγοσκόπηση και δοκιμασία Muller (θέση γλώσσας και συμμετοχή της στην απόφραξη, αποκλεισμός όγκων)

1.4 Διάγνωση

Αυτή γίνεται από το συνδυασμό λήψης ιστορικού και νυχτερινής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης. Η διαγνωστική πολυσωματοκαταγραφική μελέτη (polysomnography) περιλαμβάνει την καταγραφή των: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα, κινήσεις θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, θέση σώματος, κινήσεων άκρων, καταγραφή ροής, καταγραφή ροχαλητού, ηλεκτροκαρδιογράφημα και κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο.

1.5 ΣΑΑΥΥ και Παχυσαρκία

Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την παχυσαρκία, είναι η μη κανονική ή η συσσώρευση περίσσειας ενέργειας υπό τη μορφή σωματικού λίπους στο βαθμό που η υγεία να εξασθενεί (WHO, 2007). Ο βαθμός εξασθένησης της υγείας καθορίζεται από τρεις παράγοντες 1) την ποσότητα του λίπους 2) την κατανομή του λίπους 3) την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (Caro JF, 2002). Όσον αφορά την κατανομή της περίσσειας λίπους φαίνεται από διάφορες μετρήσεις, όπως Δείκτης Μάζας Σώματος (Leng PH et al, 2006) για τον προσδιορισμό γενικά της παχυσαρκίας, αναλογία μέσης-ισχύος (Tishler PV et al, 2003) και περίμετρος μέσης (Carmelli D et al, 2000) για τον καθορισμό κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και περίμετρος λαιμού (Stockhammer E et al, 2002) για τον προσδιορισμό της μορφολογίας του, ότι συσχετίζεται με τη σοβαρότητα των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο. Οι διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος σε περιπτώσεις ήπιας παχυσαρκίας δεν είναι σημαντικές, σε ασθενείς όμως με μέτριου και κυρίως σοβαρού βαθμού παχυσαρκία είναι σοβαρές και μερικές περιπτώσεις επικίνδυνες για τη ζωή

τους. Η αναπνευστική λειτουργία των παχύσαρκων χαρακτηρίζεται γενικά από συχνές αναπνοές, χαμηλή λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και χαμηλό εκπνευστικό όγκο, ενώ η μέγιστη εκπνευστική ροή είναι χαμηλή στους άντρες, αλλά όχι και στις γυναίκες. Ο αερισμός γίνεται κυρίως στους άνω λοβούς και η διάχυση στους κάτω, προκαλώντας με τον τρόπο αυτόν μια διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης που έχει ως αποτέλεσμα την υποξία. Η υποξία μπορεί να υπάρχει και σε μικρού βαθμού παχυσαρκία, όταν όμως συνυπάρχει με υπερκαπνία, τότε πρόκειται για σοβαρή διαταραχή. Ο παχύσαρκος χαρακτηρίζεται από αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, μειωμένη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος και μειωμένη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών, η οποία οφείλεται αφενός στη μεγάλη ποσότητα λίπους του θώρακα και αφετέρου στο αυξημένο αναπνευστικό έργο των πνευμόνων. Οι αναπνευστικές διαταραχές του παχύσαρκου είναι περισσότερο εμφανείς κατά τον ύπνο, γι' αυτό και συχνά καλούνται αναπνευστικές διαταραχές του ύπνου. Επίσης η παχυσαρκία οδηγεί σε αύξηση της διαμέτρου του λαιμού και του περιφaryγγικού λίπους, στη μείωση των πνευμονικών όγκων και ειδικά της λειτουργική υπολειπόμενης χωρητικότητας με αποτέλεσμα τη μείωση του φaryγγικού τμήματος τραχείας και τη μείωση της διατιθέμενης επιφάνειας της διατομής του φάρυγγα. Η επίδραση της παχυσαρκίας στο αναπνευστικό σύστημα εκδηλώνεται κλινικά με τη μορφή του ΣΑΑΥΥ.

1.6 Επιπτώσεις του ΣΑΑΥΥ στην υγεία

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αεροφόρων οδών κατά τον ύπνο και η νυχτερινή υποξαιμία προκαλούν στον πάσχοντα υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας με επακόλουθο τα εργατικά και αυτοκινητιστικά ατυχήματα (Barbe PJ et al, 1998), τη μείωση της μνήμης και της συγκέντρωσης (Findley LJ et al, 1986), τη μειωμένη απόδοση στην εργασία (Lavie P, 1983) την απομάκρυνση από τον κοινωνικό περίγυρο λόγω κατάθλιψης, κακής διάθεσης

(Akashiba T et al, 2002) και τη σεξουαλική δυσλειτουργία (Margel D et al, 2004). Μαζί με αυτά έρχονται να προστεθούν οι συσχετίσεις που έχουν βρεθεί από έρευνες μεταξύ του συνδρόμου και δυσάρεστων συνεπειών για την υγεία, όπως, υπέρταση (Fletcher EC et al, 1985), φλεγμονή (Peled N et al, 2007), οξειδωτικό στρες (Yamauchi M et al, 2005), καρδιαγγειακές παθήσεις –εγκεφαλικά επεισόδια (Hedner JA et al, 1994) και σακχαρώδη διαβήτη (Reichmuth KJ et al, 2005).

1.7 Αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου και την πρόληψη των δυσάρεστων συνεπειών του εφαρμόζονται ποικίλες και πολύπλοκες θεραπείες αναλόγως της βαρύτητας. Η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς από τη μύτη (continuous positive airway pressure-CPAP) αποτελεί τη βασική μορφή θεραπείας. Με αυτή τη μέθοδο διορθώνονται οι σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές (Bloch KE, 2006), καθώς και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία και γενικά μειώνεται η νοσηρότητα και θνησιμότητα (Marin JM et al, 2005). Σε σοβαρές περιπτώσεις του ΣΑΑΥΥ, η στρατηγική της απώλειας βάρους είναι ουσιώδης και πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία με CPAP (Hertegonne K & Bauters F, 2010). Άλλες μέθοδοι που εφαρμόζονται είναι οι εξής: η ορθοδοντική έχοντας ως αντικείμενο τόσο τη μελέτη της μορφοποίησης του οδοντογναθικού συστήματος, όσο και τη θεραπεία των ανωμαλιών του, συμβάλλει άμεσα ή έμμεσα και στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΑΑΥΥ (Sarver D, 1995) και η χειρουργική θεραπεία που περιλαμβάνει την τραχειοστομία (Auroga RN, 2010), σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστική (Lundkvist K & Friberg D, 2010) και τη διαμερισματοποίηση του στομάχου σαν μεθοδολογία αντιμετώπισης της παχυσαρκίας (Salord N et al, 2009). Η ήπια αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνει την υιοθέτηση ενός μοντέλου για απώλεια βάρους με δίαιτα και άσκηση. Από το 1984 όπου και δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη εφαρμογής δίαιτας σε έναν παχύσαρκο ενήλικα άνδρα που συνοδεύτηκε από εξάλειψη του

ΣΑΑΥΥ (Browman CP et al 1984), έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν τα οφέλη της μείωσης του βάρους ως προς το σύνδρομο που οφείλονται στη δίαιτα αποκλειστικά (Kajaste M et al, 1994; Kansanen M et al, 1998; Johansson K et al, 2009; Tuomilehto HP et al, 2009) ή σε συνδυασμό με άσκηση (Barnes et al, 2009) που προκαλούν ταυτόχρονα μείωση των απνοιών και υποπνοιών. Παρόλα αυτά, οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εξετάζουν αυτό το θέμα είναι λίγες και οι μελέτες παρατήρησης πάσχουν λόγω ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων και τα συμπεράσματά τους δεν είναι καλά τεκμηριωμένα. Από την επισκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μόνο δύο είναι οι τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν παρατηρήσει κλινικώς σημαντικές βελτιώσεις σε ασθενείς είτε με ήπια (Tuomilehto HP et al, 2009) είτε με μέτρια προς σοβαρή (Johansson K et al, 2009) μορφή ΣΑΑΥΥ. Οι περισσότερες μελέτες, επίσης, δεν έχουν συμπεριλάβει την άσκηση στο παρεμβατικό τους πρόγραμμα. Η άσκηση μαζί με την αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς έχει δείξει ότι μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους (Sweet SN & Fortier MS, 2010). Επιπλέον, η πλειοψηφία αυτών των μελετών έχει αξιολογήσει το αποτέλεσμα υποθερμιδικών και πολύ υποθερμιδικών διαιτητικών προγραμμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Πρόσφατα υποστηρίχθηκε ότι η Μεσογειακή δίαιτα είναι επωφελής για την απώλεια βάρους (Malik VS & Hu FB, 2007) καθώς επίσης και για τη γενικότερη υγεία του ατόμου (Sofi F et al, 2010). Έχει επίσης διαπιστωθεί η ανυπαρξία μέχρι τώρα μελετών οι οποίες θα συνδύαζαν στο παρεμβατικό τους μοντέλο τις συνέπειες της Μεσογειακής διατροφής στο ΣΑΑΥΥ.

1.8 Χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής

Ο όρος «Μεσογειακή διατροφή», με τον τρόπο που χρησιμοποιείται σήμερα, ουσιαστικά εισήχθη από τους επιστήμονες της διατροφής για να περιγράψει τη δίαιτα της Κρήτης, αλλά και τις δίαιτες άλλων περιοχών της Μεσογείου οι οποίες παρουσίαζαν κοινά χαρακτηριστικά με αυτήν, κατά τις δεκαετίες του 1950 και 1960,

όταν είχαν πια ξεπεραστεί οι συνέπειες του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου, αλλά και πριν την άφιξη της κουλτούρας του γρήγορου φαγητού. Επειδή το ελαιόλαδο ήταν η βασική πηγή λίπους στη διαίτα των Κρητικών, ο όρος «Μεσογειακή διατροφή» ουσιαστικά περιγράφει το διατροφικό πρότυπο εκείνο που επικρατούσε στις περιοχές της Μεσογείου στις οποίες καλλιεργούνταν παραδοσιακά τα ελαιόδεντρα (Willett WC et al, 1995). Τα χαρακτηριστικά της διαίτας αυτής είναι τα εξής:

- Υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου (καταχρηστικά ακόρεστων λιπιδίων) συγκριτικά με κορεσμένα λιπίδια
- Υψηλή κατανάλωση οσπρίων
- Υψηλή κατανάλωση κυρίως ανεπεξέργαστων δημητριακών
- Υψηλή κατανάλωση φρούτων
- Υψηλή κατανάλωση λαχανικών
- Υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών
- Χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων
- Μέτρια προς υψηλή κατανάλωση ψαριού
- Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος
- Μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού, εφόσον επιτρέπεται από θρησκευτικούς και κοινωνικούς κανόνες

(Simopoulos AP, 2001)

1.8 Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην Απώλεια βάρους

Ενδεχόμενοι μηχανισμοί που συνδέουν την υιοθέτηση του μεσογειακού τρόπου διατροφής με την υψηλή συμμόρφωση σε ένα διαιτητικό πρόγραμμα απώλειας βάρους, θα μπορούσε να είναι η χαμηλή ενεργειακή της πυκνότητα (Schroder H, 2007) και το χαμηλό ενεργειακό της φορτίο (Willett WC & Leibel RL, 2002). Αυτοί οι ευεργετικοί παράγοντες μαζί με το υψηλό φυτικό της υπόλειμμα (Schroder H, 2007) και περιεχόμενο σε νερό (Davy BM et al, 2008) μπορούν να οδηγήσουν σε

αύξηση του κορεσμού και πρόσληψης χαμηλών θερμίδων. Επιπλέον η Μεσογειακή διαίτα είναι εύγευστη και θα μπορούσε να αυξήσει την ανεκτικότητα και συμμόρφωση των ατόμων που την ακολουθούν (Zazpe I et al, 2008). Πρόσφατα διατυπώθηκε η άποψη ότι μια υγιεινή διαίτα, όπως η Μεσογειακή, σε συνδυασμό με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας θα μπορούσε να οδηγήσει στη βέλτιστη απώλεια βάρους (Caudwell P et al, 2009).

1.9 Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες ευθύνεται για τη δημιουργία χρόνιων νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά (Garrow JS, James WPT, Ralph A. Human Nutrition and Dietetics, 10th edition. 2000). Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί του οργανισμού έχουν ως σκοπό την πρόληψη εμφάνισής του. Όμως η διαρκής ενεργοποίησή τους προϋποθέτει την πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών μέσω της τροφής, οι οποίες άμεσα ή έμμεσα αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες για την αποφυγή συσσώρευσής τους, με τις αρνητικές συνέπειες που έχει αυτό για τον οργανισμό. Τα αντιοξειδωτικά και το οξειδωτικό στρες σε σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν ένα αμφιλεγόμενο θέμα που έχει μελετηθεί εκτεταμένα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ελπιδοφόρες πληροφορίες προέρχονται από μελέτες πάνω σε τρόφιμα πλούσια σε φλαβονοειδή και τις επιδράσεις τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου και στην αρτηριακή πίεση. Από την άλλη μεριά, η εκτεταμένη έρευνα με β-καροτένιο και βιταμίνη Ε έχει οδηγήσει στο παράδοξο με τα αντιοξειδωτικά, δηλαδή στην έντονη αντίθεση που υπάρχει σχετικά με τα καρδιαγγειακά οφέλη των αντιοξειδωτικών (Halliwell B, 2000). Με δεδομένο ότι διατροφή πλούσια σε φυτικές τροφές - περιλαμβάνοντας φρούτα, λαχανικά, όσπρια και ξηρούς καρπούς - μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και ότι το β-καροτένιο και η βιταμίνη Ε ευθύνονται επίσης γι' αυτό το αποτέλεσμα, προτείνεται ότι πολλαπλά αντιοξειδωτικά και άλλα συστατικά με πιθανή δραστηριότητα ίσως προσφέρουν συνεργικά την καρδιαγγειακή

προστασία. Η μεσογειακή διατροφή περιέχει όλες εκείνες τις τροφές που αρκεί από τα θρεπτικά τους συστατικά ασκούν έντονη αντιοξειδωτική δράση και ο συνδυασμός του μπορεί να βελτιστοποιήσει το αποτέλεσμα ως προς την υγεία (Bogani P, Visioli F, 2007). Τα φρούτα και τα λαχανικά, τα προϊόντα ολικής αλέσεως με όλο το πίτουρο, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια και οι σπόροι, καθώς και το ελαιόλαδο και οι ελιές ως κύρια πηγή λίπους, αποτελούν βασικά συστατικά αυτής της διατροφής.

1.10 Σχεδιάγραμμα της διατριβής

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (Newbold RR et al, 2007). Σύμφωνα με μελέτες ο σύγχρονος τρόπος ζωής ευθύνεται για αυτή την αύξηση και συγκεκριμένα η χαμηλή σωματική δραστηριότητα (James WP, 2008) και η Δυτικού τύπου διατροφή (Fung TT et al, 2001). Από την άλλη μεριά, τελευταία έχει αναδειχθεί ο πιθανός προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής έναντι της παχυσαρκίας (Buckland G et al, 2008). Μιας και η Μεσογειακή διατροφή οφείλει την προέλευσή της στη διατροφή της Κρήτης και στα κοινά σημεία των διατροφικών συνηθειών των περιοχών που συνορεύουν με τη λεκάνη της Μεσογείου με αυτήν, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διερεύνηση του προβλήματος της παχυσαρκίας στη Μεσογειακή περιοχή κάτι που φαίνεται στη **δημοσίευση I** περιλαμβάνοντας τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης σε συνδυασμό με την εφαρμογή της μετα-ανάλυσης. Στη **δημοσίευση II** εξετάζονται τυχόν συσχετίσεις μεταξύ της μακροπρόθεσμης πρόσληψης των n-3 και n-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής και των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σε 63 παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Η βιβλιογραφία έχει δείξει συσχετίσεις μεταξύ των προαναφερθέντων λιπαρών οξέων και καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας βιοδείκτες είτε βραχυπρόθεσμης είτε μακροπρόθεσμης πρόσληψης του διαιτητικού λίπους. Η **δημοσίευση III** παρέχει πληροφορίες για την επίδραση ενός προγράμματος

απώλειας βάρους σε 21 παχύσαρκους ασθενείς, μη καπνιστές, που πάσχουν από μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥΥ και που έχουν χωριστεί με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες παρέμβασης όπου η μία ομάδα λαμβάνει τη Μεσογειακού τύπου διαίτα (11 άτομα) και η άλλη μια κοινού τύπου διαίτα (10 άτομα) για περίοδο 6 μηνών. Και στις δύο ομάδες τα άτομα λάμβαναν οδηγίες για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Τα άτομα και των δύο ομάδων υποβλήθηκαν σε θεραπεία CPAP. Γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρέμβασης μεταξύ των δύο διαιτητικών σχημάτων ως προς την υπεροξειδωση των λιπιδίων μετρημένη με τη μέθοδο των ενεργοποιημένων συστατικών του θειοβαρβιτουρικού οξέος. Επιπλέον, στη **δημοσίευση IV** ερευνάται ο ρόλος της Μεσογειακού τύπου διαίτας συγκριτικά με της κοινής διαίτας στην έκβαση του ΣΑΑΥΥ σε 40 παχύσαρκους ασθενείς που ακολουθούν τη θεραπεία με CPAP και λαμβάνουν οδηγίες για αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Τέλος, στη **συζήτηση** τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα των δημοσιεύσεων εντάσσονται στο πλαίσιο μιας ευρύτερης συζήτησης και διατυπώνονται προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.

Κεφάλαιο 2

Obesity in Mediterranean Region (1997-2007)

A systematic review

Papandreou C., Abu Mourad T., Jildeh C., Abdeen Z., Philalithis A., Tzanakis N.

Obesity Reviews 2008;9(5):389-99

Κεφάλαιο 3

Gluteal adipose-tissue polyunsaturated fatty-acids profiles and depressive symptoms in obese adults with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea syndrome

A cross-sectional study

Christopher Papandreou, Sofia E. Schiza, George Tsibinos, Charalampos Mermigkis, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, George A. Fragkiadakis, Nikolaos E. Tzanakis

Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2011;98(2):316-9

Κεφάλαιο 4

Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment

A Randomized Trial

Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Manolis N. Tzatzarakis, Mathaios Kavalakis, Christos M. Hatzis, Aristidis M. Tsatsakis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, and Nikolaos E. Tzanakis

Sleep and Breathing (Epub ahead of print)

Κεφάλαιο 5

Effect of Mediterranean Diet vs Prudent Diet Combined with Physical Activity on OSAS

A Randomized Trial

Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Izolde Bouloukaki, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, and Nikolaos E. Tzanakis

European Respiratory Journal (Accept)

Κεφάλαιο 6

Γενική Συζήτηση

6.1 Κύρια ευρήματα της μελέτης

Η δημοσίευση I ανέδειξε το πρόβλημα της παχυσαρκίας στην περιοχή της Μεσογείου την περίοδο 1997-2007 και ιδιαίτερα στους ενήλικες. Το ποσοστό των γυναικών που επιβαρύνονταν από παχυσαρκία ήταν 25.3% και των ανδρών 20.0%. Το στατιστικό μοντέλο ανάλυσης παλινδρόμησης έδειξε ότι οι ενήλικες που προέρχονταν από το Ευρωπαϊκό τμήμα της Μεσογείου ήταν πιο πιθανόν να είναι παχύσαρκοι σε σύγκριση με τα άλλα τμήματά της. Μελέτες έχουν συσχετίσει την παχυσαρκία με διάφορες ασθένειες όπως η υπέρταση (Hubert HB et al, 1983), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (Piegas LS et al, 2003), το εγκεφαλικό (Walker SP et al, 1996), ο σακχαρώδης διαβήτης (Harris MI et al, 1998), οι διάφοροι τύποι καρκίνου (Ceschi M et al, 2007) και το Αποφρακτικού τύπου Σύνδρομο Απνοιών Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ) (Resta O et al, 2001). Έτσι λοιπόν, κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη και εφαρμογή προγραμμάτων ευαισθητοποίησης των κατοίκων της Μεσογείου με σκοπό την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών σε συνδυασμό με σωματική άσκηση.

Στη δημοσίευση II βρέθηκε το 27.8% του δείγματος να επηρεάζεται από ήπιας μορφής συμπτώματα κατάθλιψης. Δε βρέθηκε όμως σύνδεση μεταξύ καταθλιπτικών συμπτωμάτων και μεμονωμένων n-6 και/ή n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων του υποδορίου λίπους της γλουτιαίας περιοχής. Παρόλα αυτά, η ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων κατάθλιψης και της αναλογίας 20:3n-6/18:3n-6. Η πιθανή επίδραση του ΣΑΑΥΥ και της παχυσαρκίας στην εμφάνιση της κατάθλιψης και η αδρανής φύση του υποδορίου

λίπους της γλουτιαίας περιοχής μπορεί να παίζουν ρόλο στην έλλειψη σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ n-6 και/ή n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και συμπτωμάτων κατάθλιψης. Η μακροχρόνια διαιτητική πρόσληψη n-6 και n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων όπως εκτιμήθηκε στο λιπώδη ιστό της γλουτιαίας περιοχής ίσως δεν είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη όταν εκτιμώνται τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Η θετική συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων κατάθλιψης και της συγκεκριμένης αναλογίας των λιπαρών οξέων πιθανώς υποδεικνύει μια αύξηση στην οικογένεια των προσταγλανδινών και αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Το κύριο εύρημα της **δημοσίευσης III** ήταν η αξιοσημείωτη μείωση των ενεργοποιημένων συστατικών του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), που αποτελεί δείκτη υπεροξειδωσής του λίπους, στις δύο ομάδες της παρέμβασης. Παρόλο που οι ασθενείς της ομάδας που ακολούθησαν τη Μεσογειακή διαίτα κατανάλωναν τροφές με περισσότερες αντιοξειδωτικές ουσίες και επιπλέον μείωσαν περισσότερο το βάρος τους και το κοιλιακό λίπος σε σχέση με την άλλη ομάδα παρέμβασης, δεν υπήρξε διαφορά στη βελτίωση της υπεροξειδωσής του λίπους μεταξύ των ομάδων. Εν κατακλείδι, η Μεσογειακή διαίτα δεν οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των TBARS σε σχέση με μια κοινή υποθερμιδική διαίτα.

Στη **δημοσίευση IV** τα άτομα που κατανάλωσαν τη Μεσογειακή διαίτα σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη αύξηση της σωματικής τους δραστηριότητας μείωσαν περισσότερο τη περίμετρο μέσης, τους λόγους περιμέτρου μέσης προς ύψος και μέσης προς γοφό καθώς και το ποσοστό λίπους χωρίς όμως να βελτιώσουν πιο πολύ τη συνολική βαρύτητα του ΣΑΑΥΥ σε σχέση με την ομάδα της κοινής διαίτας. Το ενδοκοιλιακό λίπος, ο ΔΜΣ και η περίμετρος λαιμού θεωρούνται ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του ΣΑΑΥΥ (Bouloukaki I et al, 2010; Stadler DL et al, 2009). Η περίμετρος λαιμού ίσως είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας του

ΣΑΑΥΥ και η έλλειψη της επίδρασης στη σοβαρότητα του συνδρόμου ίσως σχετίζεται με την απουσία σημαντικής διαφοράς στην αλλαγή της περιμέτρου αυτής μεταξύ των ομάδων παρέμβασης (Davies RJ et al, 1992). Η διαφορά όμως στη μεταβολή των παραπάνω σωματομετρικών δεικτών μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης ίσως αποτελεί εξήγηση για το ενδιαφέρον εύρημα της δημοσίευσης αυτής, δηλαδή τη διαφορά στη μεταβολή του δείκτη απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο REM. Πιο συγκεκριμένα, μιας και το διάφραγμα αποτελεί τον κύριο αναπνευστικό μυ κατά το REM στάδιο ύπνου (Bennett JR et al, 2004), η υπερβολική συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή περιοχή μπορεί να προκαλέσει εξασθένιση στη διαστολή αυτού του μυ. Είναι πιθανό, η Μεσογειακή ομάδα να μείωσε το AHI/REM περισσότερο από την κοινή λόγω της μεγαλύτερης μείωσης του κοιλιακού λίπους, που μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη βελτίωση στο μηχανικό φορτίο που σχετίζεται με το ΣΑΑΥΥ (Patil SP et al, 2007). Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού παραμένει αδιευκρίνηστη, παρόλο που συγκριτικά με το NREM ύπνο, κατά το REM ύπνο παρατηρείται αύξηση στη διάρκεια των απνοικών επεισοδίων που ίσως προκαλεί πιο σοβαρά επεισόδια αποκορεσμών (Findley LJ et al, 1985).

6.2 Μεθοδολογικοί περιορισμοί μελέτης

Η διδακτορική διατριβή περιλάμβανε μικρό δείγμα παχύσαρκων ασθενών με ΣΑΑΥΥ. Η επιλογή του δείγματος σχεδιάστηκε να διαρκέσει ένα χρόνο. Η συμμετοχή μεγαλύτερου αριθμού ατόμων ήταν δύσκολη μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα, εξαιτίας των χαρακτηριστικών του υπό μελέτη πληθυσμού, των αυστηρών κριτηρίων αποκλεισμού και της έλλειψης προθυμίας κάποιων. Επιπλέον, η εφαρμογή των ευρημάτων της μελέτης αυτής στην κλινική πράξη, ίσως έχει σημασία μόνο σε ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά του υπό μελέτη πληθυσμού και θα έπρεπε να λαμβάνονται υπόψη με ιδιαίτερη προσοχή.

6.3 Συμπεράσματα

Μέσα στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής αναδείχθηκε η αναγκαιότητα εφαρμογής προγραμμάτων ευαισθητοποίησης με σκοπό την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, όπως η Μεσογειακή διατροφή, σε συνδυασμό με σωματική άσκηση που θα στοχεύουν γενικά τη Μεσόγειο και ειδικά τους ενήλικες του Ευρωπαϊκού τμήματός της που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για παχυσαρκία και των επακόλουθών της, όπως το ΣΑΑΥΥ. Η μελέτη της επίδρασης της Μεσογειακής δίαιτας σε συνδυασμό με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας σε ένα σχετικά μικρό δείγμα παχύσαρκων ασθενών με ΣΑΑΥΥ δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη συνολική βαρύτητα του συνδρόμου συγκριτικά με την κοινή διαίτα. Παρόλα αυτά, η βελτίωση του δείκτη απνοιών-υποπνοιών κατά το REM στάδιο ύπνου εξηγείται από τη σημαντικότερη μείωση του κοιλιακού λίπους στη Μεσογειακή ομάδα σε σχέση με την κοινή ομάδα. Όσον αφορά την επίδραση της Μεσογειακής δίαιτας στην υπεροξειδωση των λιπιδίων μετρημένη με TBARS δεν ήταν σημαντικότερη από αυτή της κοινής δίαιτας. Τέλος, η μακροχρόνια διαιτητική πρόσληψη n-6 και n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων όπως εκτιμήθηκε στο λιπώδη ιστό της γλουτιαίας περιοχής ίσως δεν είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη όταν εκτιμώνται τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ.

6.4 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Όπως προέκυψε από τη **δημοσίευση III** η εφαρμογή μιας δίαιτας πλούσιας σε αντιοξειδωτικές ουσίες θα παρουσίαζε ενδιαφέρον σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ που δεν ακολουθούν τη θεραπεία με CPAP. Έτσι μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εξετάσουν το θέμα αυτό χρησιμοποιώντας παράλληλα περισσότερους δείκτες οξειδωτικού στρες.

Όσον αφορά το κύριο εύρημα της **δημοσίευσης IV** χρειάζεται να γίνουν και άλλες μελέτες για να το επιβεβαιώσουν, διερευνώντας άλλους πιθανούς μηχανισμούς, όπως

είναι η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Επίσης, κρίνεται αναγκαία η επιλογή μεγαλύτερου δείγματος ασθενών για πιθανή ανάδειξη μεταβολών στη συνολική βαρύτητα του ΣΑΑΥΥ.

Κεφάλαιο 7

Βιβλιογραφία

Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, *et al.* Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:861-865.

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual, 2nd edn, Vol. III. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004;27(5):997-1019.

Aurora RN, Casey KR, Kristo D, *et al.* American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2010;33(10):1408-13.

Barbe, Pericas J, Munoz A, *et al.* Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.

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;5:409-15.

Bennett JR, Dunroy HM, Corfield DR, *et al.* Respiratory muscle activity during REM sleep in patients with diaphragm paralysis. *Neurology* 2004;62(1):134-7.

Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 2006;136(17-18):261-7.

Bogani P, Visioli F. Antioxidants in the Mediterranean diets: An update. *World Rev Nutr Diet* 2007;97:162-79.

Bouloukaki I, Kapsimalis F, Mermigkis C, *et al.* Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in a large Greek population. *Sleep Breath* 2010. [Epub ahead of print]

Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*;373(9657):82-93.

Brownman CP, Sampson MG, Yolles SF, *et al.* Obstructive Sleep Apnea and Body Weight. *Chest* 1984;85(3):435-6.

Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008;9(6):582-93.

Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obes Rev* 2000;8(9):632-7.

Caro JF. Definitions and Classification of Obesity. 2002: Endotext.com

Caudwell P, Hopkins M, King NA, *et al.* Exercise alone is not enough: weight loss also needs a healthy (Mediterranean) diet? *Public Health Nutr* 2009;12:1663-6.

Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H, Eichholzer M, Probst-Hensch NM. Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *Swiss Medical Wkly* 2007;137: 50–6.

Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47(2):101-5.

Davy BM, Dennis EA, Dengo AL, *et al.* Water consumption reduces energy intake at a breakfast meal in obese older adults. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1236-9.

Findley LJ, Barth JT, Powers DC, *et al.* Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986;90: 686-690.

Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during rem sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;87:432-6.

Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, *et al.* Undiagnosed sleep apnea syndrome in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1988;103:190-95.

Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, *et al.* Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):61-7.

Garrow JS, James WPT, Ralph A. Human Nutrition and Dietetics, 10th edition. 2000.

Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovasc Res* 2000;47(3):410-8.

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, *et al.* Prevalence of diabetes impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U. S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998–1994. *Diabetes Care* 1998;132: 501–13.

Hedner JA, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. Sleep and breathing, 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 823-46.

Hertegonne K, Bauters F. The value of auto-adjustable CPAP devices in pressure titration and treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2010;14:115-9.

Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67: 968–77.

James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 7:S120-6.

Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, *et al*. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4609.

Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, *et al*. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004;5:125-31.

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;4:377-85.

Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983;6(4):312-8.

Leng PH, Mosharraf-Hossain AKM, Chan YH, Tan WC. The Clinical Predictors of Hypertension and Sleepiness in an Asian Population with Sleep-disordered Breathing. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:6-10.

Lundkvist K, Friberg D. Pharyngeal disturbances in OSAS patients before and 1 year after UPPP. *Acta Otolaryngol* 2010;130(12):1399-405.

Malik VS, Hu FB. Popular weight-loss diets: from evidence to practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:34-41.

Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology* 2004;63:545-9.

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;365:1046-53.

Patil SP, Schneider H, Marx JJ, *et al*. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 2007;102:547-56.

Peled N, Kassirer M, Shitrit D, *et al*. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med* 2007;101(8):1696-701.

Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, *et al*. Risk factors for myocardial infarction in Brasil. *Am Heart J* 2003;146: 331–8.

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-43.

Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes.A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-95.

Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, *et al.* Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 669–75.

Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, *et al.* Obstructive Sleep Apnea-Trends in Therapy. *West J Med* 1995;162:143-8.

Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, *et al.* The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009;32(2):150-7.

Salord N, Mayos M, Miralda R, Perez A. Respiratory sleep disturbances in patients undergoing gastric bypass surgery and their relation to metabolic syndrome. *Obes Surg* 2009;19(1):74-9.

Sarver D. The role of orthodontics in surgical treatment of obstructive sleep apnea. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1995; 7(2): 311-26

Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18:149-60.

Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001;131(11 Suppl):3065S-73S.

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1189-96.

Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, *et al.* Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2009;32(12):1579-87.

Stockhammer E, Tobon A, Michel F, *et al.* Characteristics of sleep apnea syndrome in tetraplegic patients. *Spinal Cord* 2002;40(6):286-94.

Sweet SN, Fortier MS. Improving physical activity and dietary behaviours with single or multiple health behaviour interventions? A synthesis of meta-analyses and reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1720-43.

Tishler PV, Larkin EK, Seluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289(17):2230-7.

Tuomilehto HP, Seppä 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;179:320-7.

Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, *et al.* Body and fat distribution as predictors of stroke among U.S. men. *Am J Epidemiol* 1996;144: 1143–50.

White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):124-8.

Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:47S-59S.

Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, *et al.* Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.

World Health Organization. Obesity and overweight. 2007.

Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, *et al.* Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127(5):1674-9.

Young T, Palta M, Dempsey J, *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1217-39.

Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291(16):2013-6.

Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, *et al.* A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1134-44.

Κατάλογος Δημοσιεύσεων

Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Izolde Bouloukaki, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, and Nikolaos E. Tzanakis. The effect of the Mediterranean Diet Combined with Physical Activity on Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea Syndrome: A Randomized Trial. (submitted to **European Respiratory Journal**) (Accept)

Christopher Papandreou, Sophia E. Schiza, Manolis N. Tzatzarakis, Mathaios Kavalakis, Christos M. Hatzis, Aristidis M. Tsatsakis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, and Nikolaos E. Tzanakis. Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: A Randomized Trial. (submitted to **Sleep and Breathing**) (Epub ahead of print)

Tayser Abu Mourad, Christopher Papandreou, Athanasios Alegakis, Antonis Koutis, Aun Turkmani, Christos Lionis, Anastas Philalithis. Morbidity encounters with primary care physicians in the Gaza Strip-Palestine. (submitted to **International Journal of Health Planning and Management**) (Major Revision)

Christos M. Hatzis, Christopher Papandreou, Constantine I. Vardavas, Dimitris Athanasopoulos, M.D., Euaggelia Balomenaki, Anthony G. Kafatos. Metabolic and atherogenic risk factors among preschool children in Crete, Greece. (submitted to **Hormone Research in Pediatrics**)

Christopher Papandreou, Sofia E. Schiza, George Tsibinos, Charalampos Mermigkis, Christos M. Hatzis, Anthony G. Kafatos, Nikolaos M. Siafakas, George A. Fragkiadakis, Nikolaos E. Tzanakis. Gluteal adipose-tissue polyunsaturated fatty-acids profiles and depressive symptoms in obese adults with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea syndrome: A cross-sectional study. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 2011;98(2):316-9.

Hatzis C.M., Papandreou C. and Kafatos A.G. School health education programs in Crete: evaluation of behavioural & health indices a decade after initiation. **Preventive Medicine** 2010;51(3-4):262-7.

Jildeh C., Papandreou C., Abu Mourad T., Hatzis C., Kafatos A., Qasrawi R., Philalithis A., Abdeen Z. Assessing the nutritional status of Palestinian adolescents from East Jerusalem: a school based study 2002/2003. **Journal of Tropical Pediatrics** 2011;57(1):51-8.

Radi S., Abu Mourad T., Papandreou C. Nutritional status of Palestinian children attending primary health care centers in Gaza. **Indian Journal of Pediatrics** 2009;76(2):163-6.

Papandreou C., Abu Mourad T., Jildeh C., Abdeen Z., Philalithis A., Tzanakis N. Obesity in Mediterranean Region (1997-2007): a systematic review. **Obesity Reviews** 2008;9(5):389-99.

Papandreou Ch, Chatzis CM, Tzanakis N. Antioxidants of Mediterranean diet in cardiovascular diseases and cancer prevention. **Iatriki** 2009;96(3):224-33. (in Greek)

Papandreou Ch. Nocturnal sleep duration in relation to adiposity measurements and physical activity in children and adults. **Iatriki** 2009;96(4):324-31. (in Greek)

Reply-Letter to the editor: Papandreou C., Abu Mourad T., Jildeh C., Abdeen Z., Philalithis A., Tzanakis N. Obesity in Mediterranean Region (1997-2007): a systematic review. **Obesity Reviews** 2010;11(3):230.

© 2011

Χριστόφορος Παπανδρέου
ALL RIGHTS RESERVED