



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Επιστημών Φυσικής Αγωγής,
Αθλητισμού και Διαιτολογίας
Τμήμα Διαιτολογίας & Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

Ερευνητική Πτυχιακή Εργασία

“Μελέτη της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της μεσογειακής διατροφής στην ποιότητα ζωής και ύπνου ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη”

“Study of the effect of a nutritional intervention based on the principles of Mediterranean diet on the quality of life and quality of sleep of opioid-addicted patients under opioid maintenance treatment with methadone and buprenorphine”



ΔΗΜΑ ΝΕΦΕΛΗ (3519081)
ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ (3519082)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΒΕΣΚΟΥΚΗΣ ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ

Τρίκαλα, 2024

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1 : Η παπαρούνα από την οποία παράγεται το όπιο (LinnaeusCarlvon, 1753)	- 7 -
Εικόνα 2 : Στερεοχημική απεικόνιση των χημικών δομών της Μεθαδόνης (αριστερά) και της Βουπρενορφίνης (δεξιά).	- 11 -
Εικόνα 3 : Σχηματική απεικόνιση της δράσης των πλήρων (αριστερά) και μερικών (δεξιά) αγωνιστών υποδοχέων οπιοειδών (AbidNazeer 2022). Οι πλήρεις αγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών, όπως είναι η ηρωίνη, προσδένονται πλήρως στον υποδοχέα, με σχέση κλειδιού-κλειδαριάς και τον ενεργοποιούν, προκαλώντας το αίσθημα της ευφορίας, μέσω ενεργοποίησης σηματοδοτικών μονοπατιών στον εγκέφαλο. Από την άλλη πλευρά, οι μερικοί αγωνιστές υποδοχέων μπλοκάρουν τον υποδοχέα των οπιοειδών, μειώνοντας το αίσθημα της επιθυμίας λήψης τους, χωρίς όμως να ενεργοποιούν τον υποδοχέα άρα δεν προκαλούντο αίσθημα της ευφορίας.	- 11 -
Εικόνα 4 : Σχηματική απεικόνιση της δράσης της ηρωίνης (αριστερά), της βουπρενορφίνης (μέση) και της ναλοξόνης (δεξιά) στους υποδοχείς οπιοειδών. Κάτω από την οριζόντια γραμμή στο πεδίο Affinity Zone, απεικονίζεται η συγγένεια που έχουν οι ουσίες για τους υποδοχείς οπιοειδών. Ακριβώς πάνω από την οριζόντια γραμμή, στο πεδίοActivity Zone, φαίνεται η δραστηριότητα κάθε ουσίας. Η ηρωίνη, ούσα πλήρης αγωνιστής των υποδοχέων οπιοειδών, προάγει το αίσθημα της ευφορίας, ενώ η βουπρενορφίνη προκαλεί ευφορία σε μικρότερο βαθμό ως μερικός αγωνιστής. Η ναλοξόνη ως ανταγωνιστής συνδέεται στους υποδοχείς των οπιοειδών ώστε να μην μπορούν να συνδεθούν οι αγωνιστές τους, κι έτσι δεν προκαλεί αίσθημα της ευφορίας (MikeStillings& ReckittBenckiser 2013).	- 13 -
Εικόνα 5 : Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής με τις χρονικές συστάσεις λήψης τροφίμων	- 14 -
Εικόνα 6 : Οδός σύνθεσης μελατονίνης. Η τρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται από την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (TPH) σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη η οποία στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται από την αρωματική αμινοξική αποκαρβοξυλάση (AADC) δημιουργώντας τη σεροτονίνη. Η σεροτονίνη μετατρέπεται σε N-ακετυλοσεροτονίνη από την αρυλαλκυλαμίνη N-ακετυλοτρανσφεράση (AA-NAT) η οποία στη συνέχεια καταλύεται από την N-ακετυλοσεροτονίνη O-μεθυλοτρανσφεράση (ASMT) για την παραγωγή μελατονίνης.	- 16 -
Εικόνα 7 : Οι οκτώ κατηγορίες μέτρησης του ShortForm-36 (SF-36), Health Survey. Πιο αναλυτικά, το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο απαρτίζεται από τις εξής οκτώ κατηγορίες: λειτουργία του φυσικού ρόλου, σωματικός πόνος, γενικές αντιλήψεις για την υγεία, ζωτικότητα, λειτουργία κοινωνικού ρόλου, λειτουργία συναισθηματικού ρόλου, ψυχική υγεία ή συναισθηματική ευεξία και φυσική λειτουργία.	- 17 -
Εικόνα 8 : Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Ποιότητας Ζωής - Nottingham Health Profile	- 22 -
Εικόνα 9 : Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Ποιότητας Ύπνου – Pittsburghsleepqualityindex.....	- 23 -
Εικόνα 10 : Η επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην ποιότητα του ύπνου.	- 25 -

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1 : Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού των ασθενών.....	- 20 -
Πίνακας 2 : Ποιοτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων της επίδρασης της διατροφικής παρέμβασης στην Ποιότητας Ζωής των ασθενών.....	- 24 -

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, σε συνεργασία με τις μονάδες φαρμακευτικής αντιμετώπισης εξάρτησης του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ) της Αθήνας, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2023-2024. Με την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον κ. Αριστείδη Σ. Βεσκούκη, επίκουρο καθηγητή οξειδοαναγωγικής βιολογίας της διατροφής και της άσκησης, για την ανεκτίμητη βοήθεια και στήριξή του. Επιπλέον, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον κ. Χρήστο Λεβεντέλη για την φιλοξενία στους χώρους του ΟΚΑΝΑ και την άριστη επικοινωνία που υπήρχε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης καθώς και τους ασθενείς του ΟΚΑΝΑ που δέχτηκαν να συμμετάσχουν. Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλα τα άτομα που συνέβαλλαν στην εκπόνηση της συγκεκριμένης ερευνητικής πτυχιακής εργασίας και μας στήριξαν με κάθε τρόπο.

Περιεχόμενα

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	- 1 -
<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</u>	- 4 -
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</u>	- 6 -
<u>ABSTRACT.....</u>	- 6 -
<u>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</u>	- 7 -
1.1 Όπιο και Οπιοειδή	- 7 -
1.1.1 Επιθυμία Χρήσης Οπιοειδών (CRAVING)	- 8 -
1.1.2 Εθισμός στα Οπιοειδή	- 8 -
1.1.3 Θεραπεία	- 9 -
1.1.4 Υποδοχείς Οπιοειδών	- 9 -
1.2 Μεθαλκονή	- 10 -
1.3 Βουπρενορφίνη	- 11 -
1.4 Μεσογειακή Διατροφή	- 13 -
1.5 Ποιότητα Ύπνου	- 15 -
1.6 Ποιότητα Ζωής	- 16 -
<u>2. ΣΚΟΠΟΣ.....</u>	- 18 -
<u>3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</u>	- 19 -
3.1 Σχεδιασμός και Περιγραφή της Μελέτης	- 19 -
3.2 Παρέμβαση	- 20 -
3.3 Εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής και της Ποιότητας του Ύπνου των Ασθενών	- 20 -
<u>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</u>	- 24 -
4.1 Επίδραση της Διατροφικής Παρέμβασης στην Ποιότητα Ζωής των Ασθενών	- 24 -
4.2 Επίδραση της Διατροφικής Παρέμβασης στην Ποιότητα Ύπνου των Ασθενών	- 25 -
<u>6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</u>	- 27 -

Περίληψη

Η χρήση οπιοειδών είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου ανάμεσα στους χρήστες ψυχοδραστικών ουσιών, ενώ ο αριθμός των ατόμων που κάνουν χρήση έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Σήμερα, η κυριότερη φαρμακευτική παρέμβαση που χρησιμοποιείται είναι οι οπιοειδείς ουσίες μεθαδόνη και βουπρενορφίνη, οι οποίες ανταγωνίζονται την δράση των οπιοειδών. Η παρούσα ερευνητική πτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος μίας ευρύτερης πειραματικής μελέτης που έχει ως στόχο την εφαρμογή διατροφικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση βιοχημικών και ψυχοκοινωνικών παραμέτρων των ασθενών που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση μίας διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) στην ποιότητα ζωής και ύπνου ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη) για την απεξάρτησή τους από οπιοειδή. Γεύματα μεσογειακής διατροφής χορηγήθηκαν στους ασθενείς σύμφωνα με τα αντίστοιχα πρότυπα (55-60% υδατάνθρακες, 10-15% πρωτεΐνες, 30-35% λιπαρά οξέα) σε διάστημα 90 ημερών. Λήφθηκαν ερωτηματολόγια την 1^η και την 90^η ημέρα και στις δύο ομάδες, ομάδα παρέμβασης, που λάμβανε ΜΔ σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή, και την ομάδα ελέγχου, που λάμβανε μόνο τη φαρμακευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα της έρευνας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, για καμία από τις δύο παραμέτρους. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η ΜΔ, υπό τη δοσολογία που εφαρμόστηκε εδώ, δεν επηρεάζει τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Abstract

Opioid use is the most common cause of death among users of psychoactive substances, whereas the number of users/patients has increased recently. Today, the main pharmaceutical intervention used are the opioids methadone and buprenorphine. This undergraduate thesis is part of a larger experimental study that aims to implement nutritional interventions to improve biochemical and psychosocial parameters of patients who are addicted to opioids. The aim of the study was to investigate the effects of a nutritional intervention based on the principles of Mediterranean Diet (MD) on the quality of life and sleep of patients receiving medication (methadone or buprenorphine) for opioid addiction. Meals based on the principles of MD were administered to the patients according to the respective standards (55-60% carbohydrates, 10-15% proteins, 30-35% fatty acids) over a period of 90 days. Self-reported questionnaires were received on day 1 and day 90 from the volunteers of both groups, i.e., the intervention group, which received MD in combination with medication, and the control group, which received medication alone. According to the results of this investigation, the applied nutritional intervention did not induce any statistically significant differences between the two groups, for any of the two tested parameters. In conclusion, it appeared that MD, under the herein examined regimen, does not affect the examined parameters.

1. Εισαγωγή

1.1 Όπιο και Οπιοειδή

Το όπιο παράγεται από τους σπόρους και τον αποξηραμένο γαλακτώδη χυμό του φυτού *papaver somniferum* L., γνωστού ως παπαρούνα (Εικόνα 1) (Presley et al. 2018). Οι περισσότερες ναρκωτικές και φαρμακευτικές ιδιότητες του οπίου, συμπεριλαμβανομένων των αναλγητικών και αντιδιαρροϊκών επιδράσεων του, οφείλονται στα αλκαλοειδή που περιέχει όπως είναι η μορφίνη, η κωδεΐνη, η θηβαΐνη κ.ά. (Idris et al. 2018). Ο όρος “οπιοειδή” αναφέρεται στα φυσικά αλκαλοειδή που βρίσκονται στο γαλακτώδες προϊόν της παπαρούνας “μήκων ή υπνοφόρος” και στα ημισυνθετικά φάρμακα που προέρχονται από αυτά. Στον ανθρώπινο οργανισμό, τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στον γαστρεντερικό σωλήνα, βρίσκονται υποδοχείς οπιοειδών, στους οποίους δεσμεύονται ενδογενείς και εξωγενείς χημικές ενώσεις, τα οπιοειδή. Η δέσμευση των χημικών αυτών ενώσεων στους υποδοχείς τους έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αναλγητικών επιδράσεων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μειωμένη αντίληψη και η αυξημένη ανοχή στον πόνο.



Εικόνα 1 : Η παπαρούνα από την οποία παράγεται το όπιο (Linnaeus Carlvon, 1753)

Η χρήση των οπιοειδών έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, οδηγώντας στη δημιουργία του φαινομένου της επιδημίας των οπιοειδών. Η επιθυμία εκ νέου χρήσης οπιοειδών (craving) είναι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα του εθισμού στα οπιοειδή, και είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στον κύκλο της χρήσης, της απόσυρσης και της υποτροπής των ναρκωτικών. Ως παρενέργειες της χρήσης των ουσιών αυτών, σημειώνονται η αναπνευστική καταστολή και η δυσκοιλιότητα, όπως και η σωματική εξάρτηση η οποία μπορεί να οδηγήσει στο στερητικό σύνδρομο σε περίπτωση απότομης διακοπής. Η αντιμετώπιση του εθισμού σε αυτά πραγματοποιείται σε ειδικές, εξειδικευμένες δομές απεξάρτησης, με χορήγηση αγωνιστών, μερικών αγωνιστών και ανταγωνιστών των υποδοχέων των οπιοειδών (Idris et al. 2018). Τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή δρουν στον οργανισμό μιμούμενα τη δράση των ενδογενών και πιο συγκεκριμένα, μειώνουν τη μετάδοση του σήματος του πόνου

(Bechara, Morón et al. 2019). Η βουπρενορφίνη και η μεθαδόνη είναι τα κυριότερα οπιοειδή φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή, όπως είναι η ηρωίνη.

1.1.1 Επιθυμία χρήσης οπιοειδών (craving)

Ο όρος craving αναφέρεται στην επιθυμία για εκ νέου χρήση μίας ψυχοδραστικής ουσίας (ή αλλιώς ναρκωτικού), που μετά από ένα χρονικό διάστημα αποχής από τη χρήση της, οδηγεί σε σωματικές, συναισθηματικές, γνωστικές και συμπεριφορικές μεταβολές στο άτομο. Η επιθυμία μπορεί να εκδηλωθεί ως έντονη ψυχολογική παρόρμηση, σωματική ανάγκη ή και συνδυασμός αυτών, ενώ είναι υπεύθυνη για τη συνεχή χρήση ουσιών και την υποτροπή των εξαρτημένων ατόμων μετά από αποχή. Θεωρείται δείκτης εξάρτησης ναρκωτικών ουσιών.

Η ψυχολογική επιθυμία για τα οπιοειδή καθοδηγείται από το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου το οποίο συνδέει τη χρήση ναρκωτικών ουσιών με την ευχαρίστηση οπότε και ενισχύεται η επιθυμία αναζήτησής τους. Η χρήση οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει, επίσης, σε φυσιολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο και το σώμα μεταβάλλοντας την κανονική λειτουργία τους. Με την επαναλαμβανόμενη χρήση τους, ο εγκέφαλος εξαρτάται από αυτά για να διατηρήσει την αίσθηση της ισορροπίας και η απουσία τους οδηγούν σε συμπτώματα στέρησης.

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να πυροδοτήσουν ή να ενισχύσουν την επιθυμία χρήσης οπιοειδών. Μέσα σε αυτούς τους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται το στρες, η έκθεση σε συναισθήματα που σχετίζονται με τα ναρκωτικά, η κοινωνική πίεση και οι συναισθηματικές καταστάσεις. Η επιθυμία τους μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την συμπεριφορά ενός ατόμου, οδηγώντας συχνά σε δραστηριότητες αναζήτησης αυτών, οι οποίες πολλές φορές μπορεί να είναι επικίνδυνες και παράνομες. Η αποτελεσματική θεραπεία της επιθυμίας για τα οπιοειδή συνήθως περιλαμβάνει μία ολοκληρωμένη προσέγγιση με φαρμακοθεραπεία, κυρίως με τη χρήση των φαρμάκων μεθαδόνη και βουπρενορφίνη, ή/και με συμπεριφορικές θεραπείες (Leventelis et al. 2020).

1.1.2 Εθισμός στα οπιοειδή

Τα οπιοειδή προκαλούν αίσθημα ευφορίας, το οποίο βοηθά τα άτομα που τα χρησιμοποιούν να αποφύγουν τις αντιξοότητες της καθημερινότητας και τις δύσκολες συνθήκες ζωής. Ο εθισμός στα οπιοειδή ή όπως αλλιώς αποκαλείται «Διαταραχή χρήσης οπιοειδών» (opiooid use disorder, OUD) είναι μία κοινή διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα που κάνουν εκτεταμένη χρήση οπιοειδών. Χαρακτηρίζεται από ένα προβληματικό μοτίβο χρήσης των ουσιών αυτών και οδηγεί σε σημαντική βλάβη ή δυσφορία. Υπάρχουν δύο κατηγορίες εθισμού, ο σωματικός και ο ψυχολογικός. Ο σωματικός ευθύνεται για τα συμπτώματα στέρησης-στερητικό σύνδρομο, ενώ ο ψυχολογικός αναφέρεται στο αίσθημα ευχαρίστησης ή ενίοτε μέσω της αποδοχής από άτομα συγκεκριμένης κοινωνικής ομάδας (Strang et al. 2020). Το στερητικό σύνδρομο εμφανίζεται όταν ένα άτομο σταματά απότομα τη χρήση οπιοειδών μετά από παρατεταμένη χρήση. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, μυϊκούς πόνους, αϋπνία και άγχος (Young et al. 2023). Σε κάθε περίπτωση, η συνεχής χρήση των ουσιών αυτών έχει αρνητικές συνέπειες στους χρήστες, προκαλώντας σωματικά και ψυχικά προβλήματα υγείας. Μία συχνή διαταραχή χρήσης των ουσιών αυτών είναι η αναπνευστική καταστολή, η οποία προκαλείται από την καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και είναι κρίσιμη για την ζωή του ατόμου. Ναυτία και έμετος, λόγω απότομης αύξησης ή μείωσης της συνήθους δοσολογίας και δυσκοιλιότητα εξαιτίας της μειωμένης κίνησης του παχέος εντέρου, είναι φαινόμενα που παρατηρούνται συχνά σε χρήστες

των ουσιών αυτών. Επιπρόσθετα, η χρήση οπιοειδών μπορεί να αποδυναμώσει το ανοσοποιητικό σύστημα του χρήστη, αυξάνοντας των κίνδυνο χρόνιων λοιμώξεων, ενώ η μακροχρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ήπαρ και τους νεφρούς. Τέλος, η υπερβολική δόση οπιοειδών-υπερδοσολογία αποτελεί σοβαρό κίνδυνο για τα άτομα που κάνουν εκτεταμένη χρήση οπιοειδών, ιδίως όταν τα χρησιμοποιούν σε συνδυασμό με άλλα ναρκωτικά ή αλκοόλ, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, αναπνευστική ανεπάρκεια ή/και θάνατο (Health care resource centers 2021).

1.1.3 Θεραπεία

Τα οπιοειδή φαίνεται ότι είναι ο κύριος λόγος εισαγωγής σε προγράμματα θεραπείας κατά των ναρκωτικών ουσιών. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το 2021, 71.000 ασθενείς που δέχονται θεραπεία από αυτά, αποτελούν το 25 % όλων των περιπτώσεων που δέχονται θεραπεία κατά των ναρκωτικών ουσιών. Η ηρωίνη δηλώνεται ως το κύριο ναρκωτικό προτίμησης των ασθενών που κάνουν χρήση οπιοειδών. Εθνικά δεδομένα από 23 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης δείχνουν ότι περίπου 419.000 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές οπιοειδών το 2021. Επιπρόσθετα, το 2019 το ποσοστό θνησιμότητας από υπερβολική δόση ναρκωτικών ουσιών στην Ευρώπη υπολογίζεται σε 14,8 θανάτους ανά εκατομμύριο πληθυσμού, ηλικίας 15 έως 64 χρονών, 77% εκ των οποίων αφορούν άντρες, ποσοστό που μεταφράζεται σε 23,7 θανάτους σε κάθε εκατομμύριο ανδρών. Μεταξύ αυτών, το μεγαλύτερο ποσοστό ανήκει στην ηλικιακή ομάδα των 35 έως 39 ετών. Όσον αφορά τη θεραπεία υποκατάστασης, το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φαρμακευτικό υποκατάστατο είναι η μεθαδόνη η οποία χορηγείται στο 69% των περιπτώσεων, ενώ στο 28% χορηγείται η βουπρενορφίνη, με το υπόλοιπο ποσοστό να καλύπτουν άλλα υποκατάστατα όπως είναι η μορφίνη βραδείας αποδέσμευσης. Στην Ελλάδα, συνολικά τα άτομα που δέχτηκαν θεραπευτική αντιμετώπιση για την εξάρτηση σε κάποια ναρκωτική ουσία το 2021, ήταν 3.447, με ένα ποσοστό 43%, δηλαδή 1468 άτομα, να μην είχαν ξανά λάβει θεραπεία τα προηγούμενα έτη της ζωής τους (EMCDDA 2021).

1.1.4 Υποδοχείς οπιοειδών

Οι υποδοχείς μ (μ), κ (κ) και δ (δ) είναι τρεις τύποι υποδοχέων οπιοειδών που βρίσκονται στον εγκέφαλο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο κύριος ρόλος τους είναι η διαμεσολάβηση των επιδράσεων των οπιοειδών συμπεριλαμβανομένης της ανακούφισης από τον πόνο, της εφορίας και του εθισμού.

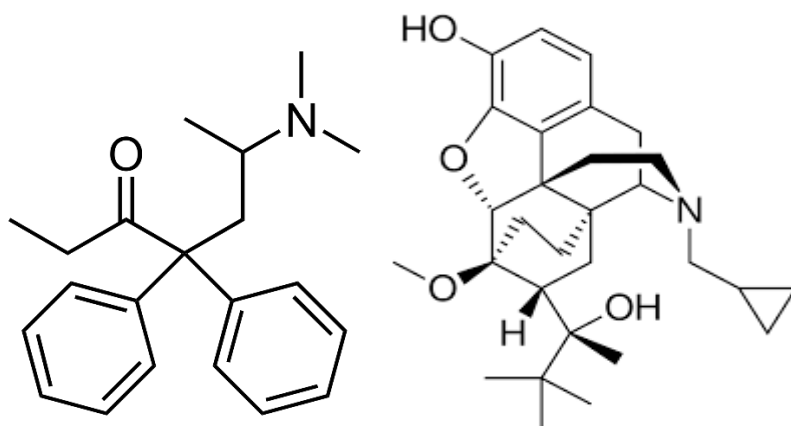
Πιο συγκεκριμένα οι υποδοχείς μ είναι ευρέως κατανεμημένοι σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα συμπεριλαμβανομένων των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου, την ανταμοιβή και τη ρύθμιση της διάθεσης. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών προκαλεί αναλγησία, δηλαδή ανακούφιση από τον πόνο, καταστολή-νάρκωση και αίσθημα εφορίας. Αυτού του τύπου οι υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τις εθιστικές επιπτώσεις χρήσης των οπιοειδών. Η δέσμευση των οπιοειδών στους μ υποδοχείς οδηγεί στην ανακούφιση από τον πόνο, σε αναπνευστική καταστολή, δυσκοιλιότητα και σε άλλα συμπτώματα (Pellissier et al. 2017).

Σε αντιδιαστολή, οι υποδοχείς κ που είναι, επίσης, ευρέως κατανεμημένοι στο κεντρικό νευρικό σύστημα, έχουν διαφορετική κατανομή, καθώς βρίσκονται σε περιοχές που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου, την απόκριση στο στρες και τη ρύθμιση της διάθεσης. Η ενεργοποίησή τους προκαλεί αναλγησία αλλά μπορεί, επίσης, να προκαλέσει δυσφορία, κατάσταση ανησυχίας ή δυσαρέσκειας και παραισθήσεις (Tejeda and Bonci 2019).

Τέλος, οι υποδοχείς δ βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που συμβάλλουν στην επεξεργασία του πόνου και στη ρύθμιση των συναισθημάτων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων δ σχετίζεται με αναλγησία, αν και σε μικρότερο βαθμό από την ενεργοποίηση των υποδοχέων μ. Μπορεί, επίσης, να διαδραματίζουν ρόλο στη ρύθμιση των διαδικασιών ανταμοιβής του εγκεφάλου (Dhaliwal&Gupta 2022).

1.2 Μεθαδόνη

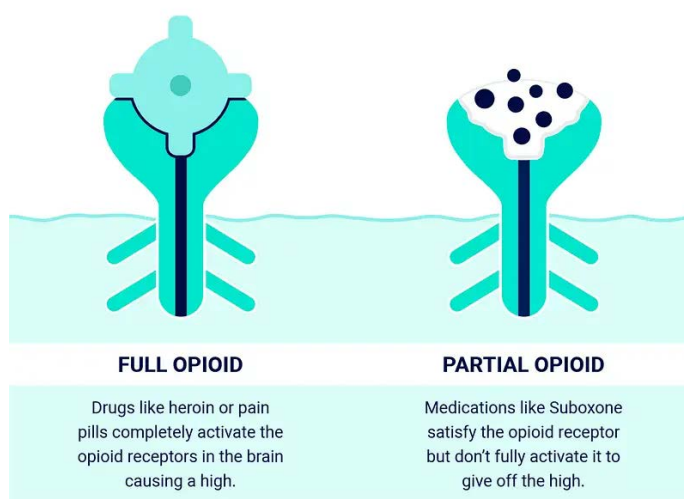
Η μεθαδόνη (Εικόνα 2) είναι ένας συνθετικός αγωνιστής των μ, κ και δ υποδοχέων των οπιοειδών. Δρα κυρίως στους μ υποδοχείς, η ενεργοποίηση των οποίων οδηγεί σε αναλγησία, φυσική εξάρτηση, αναπνευστική καταστολή και ανοχή (Harvey & Champe 1995, Oesterle et al. 2019). Χορηγείται με τη μορφή ρακεμικού μίγματος (R)- και (S)-μεθαδόνης, το οποίο έχει αργή έναρξη δράσης, με το (R) να έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 36-48 ώρες και το (S) 16 ώρες. Το (R) εναντιομερές είναι υπεύθυνο για όλες σχεδόν τις βιολογικές επιδράσεις της μεθαδόνης. Χορηγείται από το στόμα, μεταβολίζεται στο ήπαρ σε πυρρολίνη και πυρρολιδίνη από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 και απεκκρίνεται μέσω των ούρων και των κοπράνων (Lugo et al. 2005, Kreek et al. 2010). Στο ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 συμπεριλαμβάνονται τα ένζυμα CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6, CYP1A2 και οι ρυθμοί μεταβολισμού διαφέρουν από άτομο σε άτομο λόγω του γενετικού υποβάθρου. Το ένζυμο CYP3A4 βρίσκεται στο ήπαρ και το λεπτό έντερο, οπότε επηρεάζει τον μεταβολισμό της μεθαδόνης σε αυτά τα δύο όργανα, ενώ συμμετέχει, επίσης, στον μεταβολισμό και άλλων φαρμάκων (Ferrari et al. 2004). Έχει αποδειχθεί ότι ο χυμός γκρέιπφρουτ, η κετοκοναζόλη και η φλουοξετίνη αναστέλλουν, διεγείρουν ή ανταγωνίζονται το CYP3A4, με αποτέλεσμα να επηρεάζουν τον χρόνο ημιζωής της μεθαδόνης (Ahmad et al. 2018). Η κετοκοναζόλη είναι ένας μυκιτοκτόνος παράγοντας που χρησιμοποιείται για την επιφανειακή θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, ενώ η φλουοξετίνη είναι το πιο διαδεδομένο αντικαταθληπτικό φάρμακο (Liver Tox 2012, Shan-YanGao et al. 2017). Η δοσολογία χορήγησης μεθαδόνης στα προγράμματα αποτοξίνωσης και συντήρησης με οπιοειδή είναι μία φορά την ημέρα με βάση τον μέγιστο χρόνο ημιζωής της, και αρχικά 20-40mg με σταδιακή αύξηση στα 80-150mg με βάση το επίπεδο ανοχής (Ahmad et al. 2018, Kreek et al. 2010). Η χρήση μεθαδόνης επιτρέπει τη φυσιολογική λειτουργία των μ υποδοχέων για την αντιμετώπιση του πόνου, τη ρύθμιση των αλλαγών της διάθεσης και έναντι του συστήματος ανταμοιβής, ενώ μειώνει τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα εξάρτησης και το στρες (Klingetal. 2000, Kreek et al. 1983, Facchinetti et al. 1984, Schluger et al. 2003). Όταν γίνεται κατάχρηση του φαρμάκου προκαλούνται παρενέργειες, όπως αναπνευστική καταστολή, συστολή της κόρης του οφθαλμού, υπνηλία, λήθαργος, καταπληξία ή/και κώμα, μυοχάλαση, αρρυθμίες, βραδυκαρδία και υπόταση, ψυχρό-κολλώδες δέρμα, πνευμονικό οίδημα, κυκλοφορική κατάρρευση, καρδιακή ανακοπή, ακόμα και θάνατος (Corkery et al. 2004).



Εικόνα 2 : Στερεοχημική απεικόνιση των χημικών δομών της Μεθαδόνης (αριστερά) και της Βουπρενορφίνης (δεξιά).

1.3 Βουπρενορφίνη

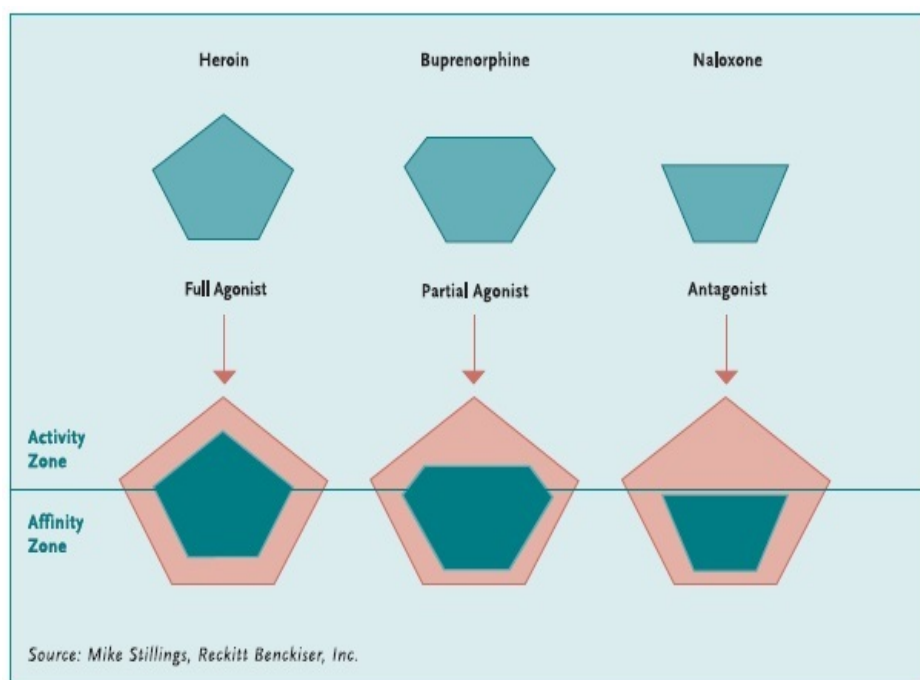
Η βουπρενορφίνη (Εικόνα 2) είναι μερικός αγωνιστής των μ υποδοχέων και ανταγωνιστής των κ υποδοχέων των οπιοειδών και αποτελεί ένα ημισυνθετικό παράγωγο του αλκαλοειδούς θηβαΐνη (Strain 2006). Η βουπρενορφίνη καταστέλλει την ενεργοποίηση των κ υποδοχέων οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης και κατάθλιψης. Ως αποτέλεσμα, η κατανάλωση του φαρμάκου προσφέρει στον ασθενή ευχάριστα συναισθήματα και, γενικότερα, μία κατάσταση ευφορίας. Ωστόσο, ως μερικός αγωνιστής των υποδοχέων οπιοειδών, η μέγιστη επίδραση του φαρμάκου είναι μικρότερη από τους πλήρεις ανταγωνιστές, όπως είναι η μεθαδόνη, η μορφίνη, η ηρωίνη και άλλα (Εικόνα 3).



Εικόνα 3 : Σχηματική απεικόνιση της δράσης των πλήρων (αριστερά) και μερικών (δεξιά) αγωνιστών υποδοχέων οπιοειδών (Abid Nazeer 2022). Οι πλήρεις αγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών, όπως είναι η ηρωίνη, προσδένονται πλήρως στον υποδοχέα, με σχέση κλειδιού-κλειδαριάς και τον ενεργοποιούν, προκαλώντας το αίσθημα της εφορίας, μέσω ενεργοποίησης σηματοδοτικών μονοπατιών στον εγκέφαλο. Από την άλλη πλευρά, οι μερικοί αγωνιστές υποδοχέων μπλοκάρουν τον υποδοχέα των οπιοειδών, μειώνοντας το αίσθημα της επιθυμίας λήψης τους, χωρίς όμως να ενεργοποιούν τον υποδοχέα άρα δεν προκαλούντο αίσθημα της ευφορίας.

Επιπρόσθετα, η βουπρενορφίνη, λόγω της υψηλής συγγένειάς της με τους υποδοχείς οπιοειδών, αποδεσμεύεται αργά από αυτούς (Cowan 2003) εκτοπίζοντας τους πλήρεις αγωνιστές οπιοειδών (Merammani et al. 2011). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνεται η προσκόλληση των ασθενών στη θεραπεία (Walsh & Eissenberg 2003). Επιπλέον, η βουπρενορφίνη εμφανίζει ‘‘ceiling effect’’, γεγονός που σημαίνει ότι πάνω από μία ορισμένη δόση δεν δρα περαιτέρω, μειώνοντας την πιθανότητα υπερδοσολογίας (Leventelis et al. 2018) και καρδιοαναπνευστικής καταπληξίας (Helm et al. 2008).

Η χρήση του φαρμάκου γίνεται συνήθως από το στόμα σε μορφή χαπιού ή φιλμ για γρηγορότερη απορρόφηση, που τοποθετείται υπογλωσσίως ή μέσα στο μάγουλο αντίστοιχα (The pew chrariable trust 2020). Αν και λιπόφιλη, η βουπρενορφίνη αποτελεί μια διαλυτή στο νερό ουσία, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη για χορήγηση ενδοφλεβίως (Strain 2006). Το φάρμακο χορηγείται, επίσης, μέσω υποδόριου εμφυτεύματος με σταδιακή απελευθέρωσή του ως και έξι μήνες χωρίς να χρειαστεί αλλαγή του (Ling et al. 2010). Τα δισκία βουπρενορφίνης διατίθενται στο εμπόριο σε περιεκτικότητες 2mg και 8mg, ενώ μπορούν να συνδυαστούν με τον αγωνιστή των οπιοειδών ναλοξόνη, προς περεταίρω αποφυγή του φαινομένου της υπερδοσολογίας. Ωστόσο, έρευνες έχουν δείξει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της ναλοξόνης είναι πολύ μικρή όταν λαμβάνεται από την υπογλωσσιαοδό (Comer et al. 2010). Αντίθετα, όταν χορηγείται ενδοφλέβια, ο συνδυασμός βουπρενορφίνης με ναλοξόνη φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις με περαιτέρω μείωση του κινδύνου υπερδοσολογίας (Strain 2006, Helm et al. 2008, Larance et al. 2011). Αυτό ωφελείται στο γεγονός ότι οι δυο αυτές ουσίες έχουν παρόμοια συγγένεια για τον μ υποδοχέα των οπιοειδών, με αποτέλεσμα η μία ουσία να εκτοπίζει την άλλη. Επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντική η επιλογή της αναλογίας των φαρμάκων σε περίπτωση συνδυασμού, καθώς υψηλή δόση ναλοξόνης μπορεί να περιορίσει τη δράση της βουπρενορφίνης και να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης (Shulman et al. 2019). Σε περίπτωση συνδυασμού, τα δύο αυτά φάρμακα μπορούν να βρεθούν στο εμπόριο κάτω από την εμπορική ονομασία Suboxone. Το φάρμακο αυτό διατίθεται με την μορφή υπογλωσσίου φιλμ, και αποτελείται από 80% βουπρενορφίνη και 20% ναλοξόνη. Το σκεύασμα Suboxone δρα ως μερικός αγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την επιθυμία κατανάλωσης οπιοειδών, μπλοκάροντάς τους στον εγκέφαλο, χωρίς όμως να ενεργοποιήσει τους αντίστοιχους υποδοχείς προκαλώντας το αίσθημα εφορίας όπως πραγματοποιείται με τη λήψη των πλήρων υποδοχέων (Εικόνα 4). Αποκλείοντας τους υποδοχείς, εμποδίζονται τα σήματα επιθυμίας από τον εγκέφαλο, περιορίζοντας τα συμπτώματα στέρησης.



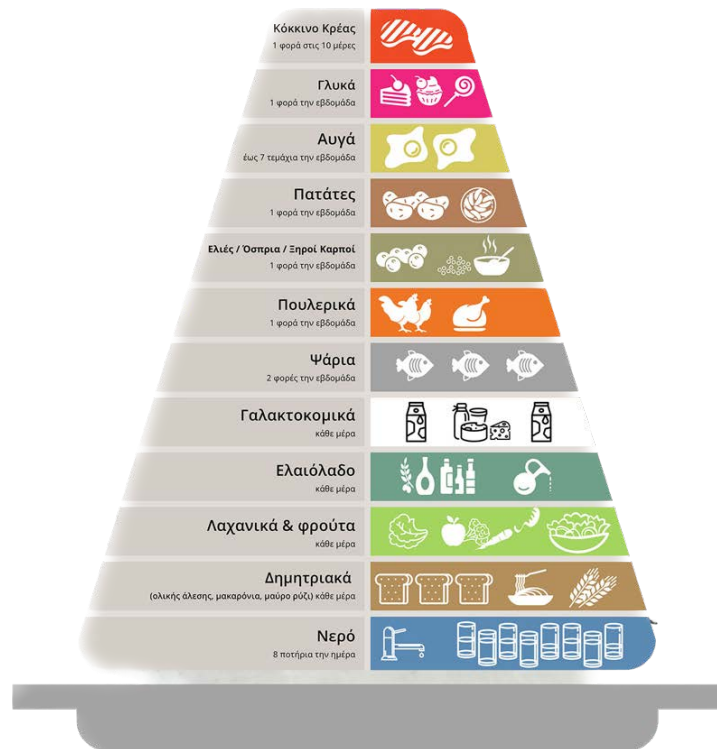
Εικόνα 4 : Σχηματική απεικόνιση της δράσης της ηρωίνης (αριστερά), της βουπρενορφίνης (μέση) και της ναλοξόνης (δεξιά) στους υποδοχείς οπιοειδών. Κάτω από την οριζόντια γραμμή στο πεδίο Affinity Zone, απεικονίζεται η συγγένεια που έχουν οι ουσίες για τους υποδοχείς οπιοειδών. Ακριβώς πάνω από την οριζόντια γραμμή, στο πεδίο Activity Zone, φαίνεται η δραστηριότητα κάθε ουσίας. Η ηρωίνη, ούσα πλήρης αγωνιστής των υποδοχέων οπιοειδών, προάγει το αίσθημα της ευφορίας, ενώ η βουπρενορφίνη προκαλεί ευφορία σε μικρότερο βαθμό ως μερικός αγωνιστής. Η ναλοξόνη ως ανταγωνιστής συνδέεται στους υποδοχείς των οπιοειδών ώστε να μην μπορούν να συνδεθούν οι αγωνιστές τους, κι έτσι δεν προκαλεί αίσθημα της ευφορίας (Mike Stillings& Reckitt Benckiser 2013).

Η επίδραση της βουπρενορφίνης εμφανίζεται μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη της, η μέγιστη συγκέντρωσή της στο αίμα παρατηρείται 1 έως 3 ώρες μετά (Bart 2012) και ο χρόνος ημιζωής της ανέρχεται στις 32 ώρες (Chiang&Hawks 2003). Ο εκτεταμένος χρόνος ημιζωής της, καθώς και η μειωμένη ευφορία που δημιουργεί σε σχέση με τα οπιοειδή που υποκαθιστά, επιτρέπουν στους ασθενείς να ακολουθούν μία πιο σταθερή καθημερινότητα (Zoorob et al. 2018).

1.4 Μεσογειακή διατροφή

Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) είναι ένα διατροφικό πρότυπο φυτικής προέλευσης στηριγμένο στις παραδοσιακές διατροφικές συνήθειες των χωρών που περιβρέχονται από τη Μεσόγειο θάλασσα, όπως είναι η Ελλάδα, Ισπανία, Ιταλία. Η ΜΔ χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, τα οποία προσφέρουν τις απαραίτητες βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και αντιοξειδωτικά. Υψηλή κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως που αποτελούν καλές πηγές φυτικών ινών και ενέργειας, οσπρίων και ξηρών καρπών που είναι πηγές πρωτεΐνης και απαραίτητων λιπαρών οξέων. Το πιο βασικό θρεπτικό συστατικό στο οποίο στηρίζεται η μεσογειακή διατροφή είναι το ελαιόλαδο. Είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά και έχει συσχετιστεί με αρκετά οφέλη για την υγεία. Πλέον η διατροφή αυτή αποτελείται από μερική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, πλούσιων πηγών ασβεστίου και πρωτεΐνης καθώς και μερική κατανάλωση λιπαρών ψαριών και πουλερικών, πλούσια σε

ω3 λιπαρά οξέα. Τέλος, χαρακτηρίζεται από μερική κατανάλωση κόκκινου κρασιού, πλούσιου σε πολυφαινόλες και τανίνες καθώς και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος πλούσιου σε πρωτεΐνες (Εικόνα 5) (Martimianaki et al. 2022).



Εικόνα 5 : Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής με τις χρονικές συστάσεις λήψης τροφίμων

Σε πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η ΜΔ σχετίζεται με αυξημένο προσδόκιμο ζωής, χαμηλότερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών και γενικότερη μείωση της θνησιμότητας σε μεσογειακούς και μη μεσογειακούς πληθυσμούς (Corella et al. 2018). Οι προτιθέμενοι μηχανισμοί που συσχετίζονται με τα παραπάνω οφέλη, στηρίζονται κυρίως στις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες του συγκεκριμένου προτύπου διατροφής (Barbaresko et al. 2013, Estruch 2010). Πιο συγκεκριμένα, η ΜΔ έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ορού, μιας ορμόνης η οποία αυξάνει την ευαισθητοποίηση του οργανισμού στην ινσουλίνη, επηρεάζοντας την γλυκόζη και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, με αποτέλεσμα να έχει αντιαθηρογόνες, αντιδιαβητογόνες και αντιφλεγμονώδεις δράσεις (Fragoroulou et al. 2010, Schwingshackl et al. 2019). Επιπλέον, η ΜΔ μειώνει τα επίπεδα οξειδωτικών μορίων στο αίμα και αυξάνει την αντιοξειδωτική ικανότητά του, με αποτέλεσμα να προστατεύει τον οργανισμό από το οξειδωτικό στρες (Bullo et al. 2011, Zamora Ros et al. 2013). Τέλος, η μελέτη PREDIMED (πρόληψη με μεσογειακή διατροφή) είναι μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διατροφική παρέμβαση για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων (CVD) με την ΜΔ. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από το 2003 μέχρι το 2011, στο ινστιτούτο Carlos III, στην Ισπανία. Το δείγμα της μελέτης αποτελούσαν από ανθρώπους ηλικίας 55-88 ετών με παρουσία διαβήτη ή ≥ 3 παράγοντες κινδύνου. Οι συμμετέχοντες τοποθετήθηκαν τυχαία σε μία από τις τρεις παρεμβάσεις : ΜΔ με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, ΜΔ με ξηρούς καρπούς και δίαιτα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ΜΔ

βοηθάει στην πρόληψη κατά των CVD, όπως επίσης στην προστασία των διαβητικών (Emilio ROS 2017).

1.5 Ποιότητα ύπνου

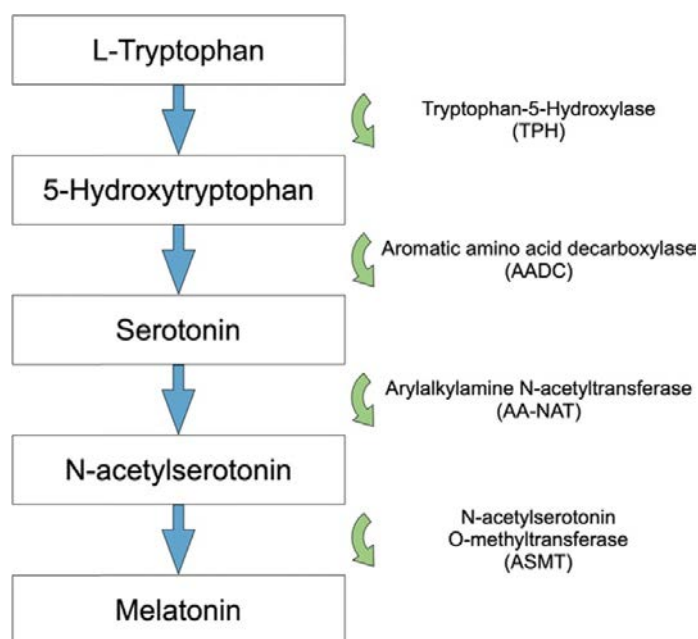
Ο ύπνος αποτελεί μία φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού που καταλαμβάνει το 1/3 της ζωής του ανθρώπου, αλλοίωση της οποίας μπορεί να συσχετιστεί με προβλήματα υγείας και αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης χρόνιων ασθενειών. Οι ανάγκες σε ύπνο ποικίλουν από άτομο σε άτομο και επηρεάζονται από έναν συνδυασμό γενετικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων (Grandner MA2017). Οι συστάσεις για τη βέλτιστη υγεία και ευεξία του μέσου ενήλικα είναι τουλάχιστον επτά ώρες βραδινού ύπνου (WatsonNF. Et al. 2015). Η ποιότητα του ύπνου παίζει σημαντικό ρόλο στην σωματική, ψυχική και συναισθηματική υγεία. Η κακή ποιότητα και ποσότητα του ύπνου μπορεί να προκύψει από συν-νοσηρότητες, διαταραχές του ύπνου ή τον σύγχρονο τρόπο ζωής (Ford et al. 2015, Matricciani et al. 2012). Η απώλεια ύπνου μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, καταθλιπτική διάθεση και μειωμένη γνωστική απόδοση. Επιπλέον, σχετίζεται με την αύξηση βάρους, με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα, νευροεκφυλιστικές ασθένειες, καρκίνο και θνησιμότητα (Cappuccino et al. 2017, Smagula et al. 2016, Vgontzas et al. 2009).

Επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι ο ύπνος συσχετίζεται άμεσα με τη διατροφή. Έχει αποδειχθεί ότι η ΜΔ συνδέεται με επαρκή και ποιοτικό ύπνο. Πιο συγκεκριμένα, ένα καλύτερο προφίλ των βιοδεικτών φλεγμονής, της Canτιδρώσας πρωτεΐνης, του οξειδωτικού στρες, της γ-γλουταμυλο-τρανσφεράσης (GGT) και της βέλτιστης αντιοξειδωτικής ικανότητας, που μπορεί να επιτευχθεί μέσω της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή, ασκεί ευεργετικές επιδράσεις στον ύπνο (Kanagasabai & Arden2015, Pourreza et al. 2021).

Τέλος, ένας από τους επικρατέστερους μηχανισμούς που συνδέει τη διατροφή με τον ύπνο, είναι το σύστημα τρυπτοφάνης – σεροτονίνης – μελατονίνης. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο έντερο, η τρυπτοφάνη μέσω μίας διαδικασίας υδροξυλίωσης και αποκαρβοξυλίωσης σχηματίζει τη σεροτονίνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε μελατονίνη παρουσία σκότους στην επίφυση του εγκεφάλου (Εικόνα 6). Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και τη διατήρηση του ύπνου μέχρι την αυγή. Τυπικές πηγές τρυπτοφάνης, σεροτονίνης και μελατονίνης αποτελούν αρκετά τρόφιμα της μεσογειακής διατροφής. Οι πρόδρομες παραπάνω ουσίες συναντώνται σε ρίζες, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φρούτα, σπόρους, γαλακτοκομικά προϊόντα και ψάρια. Ενώ πηγές της ίδιας της μελατονίνης, είναι τα σταφύλια, το κόκκινο κρασί, η ντομάτα, το ελαιόλαδο και η γλιστρίδα (Iriti et al. 2010).

Κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο γενόγλωσσος μυς είναι υπεύθυνος για την σωστή λειτουργία των ανώτερων αεραγωγών (Remmers JE et al. 1978). Επομένως, οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη διαταραχή του ύπνου, και κυρίως την αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA), έχουν επικεντρωθεί στις επιδράσεις των οπιοειδών στον γενόγλωσσο μυ, το υπογλωσσικό νεύρο και τους υπογλωσσικούς κινητικούς νευρώνες αυτού. Αρκετές μελέτες, έχουμε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα οπιοειδή καταστέλλουν τη λειτουργία του υπογλωσσικού κινητικού νευρώνα, τη δραστηριότητα των γενιογλωσσικών μυών και προκαλούν απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού π.χ. OSA (Freire et al. 2020, Hajiha et al. 2009, Bateman et al. 2021, Lorir et al. 2010). Παρά τα στοιχεία τα οπιοειδή θεωρούνται ηρεμιστικά φάρμακα, αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει ότι μπορεί να βλάψουν την ποιότητα του ύπνου. Ωστόσο, οι επιδράσεις αυτές διαφέρουν εάν τα φάρμακα χορηγούνται οξεία ή χρόνια και αν παρέχονται για πόνο ή εθισμό. Τα οπιοειδή διαταράσσουν τον ύπνο με μειωμένο ύπνο REM και ύπνο σταδίου N3 που συνοδεύεται από αυξημένη εγρήγορση και διέγερση κατά την έναρξη

της θεραπείας με μεθαδόνη (Wang et al. 2007, Wang D. Et al.2005). Ενώ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, οι μειώσεις του σταδίου N3 και του ύπνου REM τείνουν να ομαλοποιούνται με τη μείωση της εγρήγορσης (Wang et al. 2007).



Εικόνα 6 : Οδός σύνθεσης μελατονίνης. Η τρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται από την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (TPH) σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη η οποία στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται από την αρωματική αμινοξικήαποκαρβοξυλάση (AADC) δημιουργώντας τη σεροτονίνη. Η σεροτονίνη μετατρέπεται σε N-ακετυλοσεροτονίνη από την αρυλαλκυλαμίνη N-ακετυλοτρανσφεράση (AA-NAT) η οποία στη συνέχεια καταλύεται από την N-ακετυλοσεροτονίνη O-μεθυλοτρανσφεράση (ASMT) για την παραγωγή μελατονίνης.

1.6 Ποιότητα ζωής

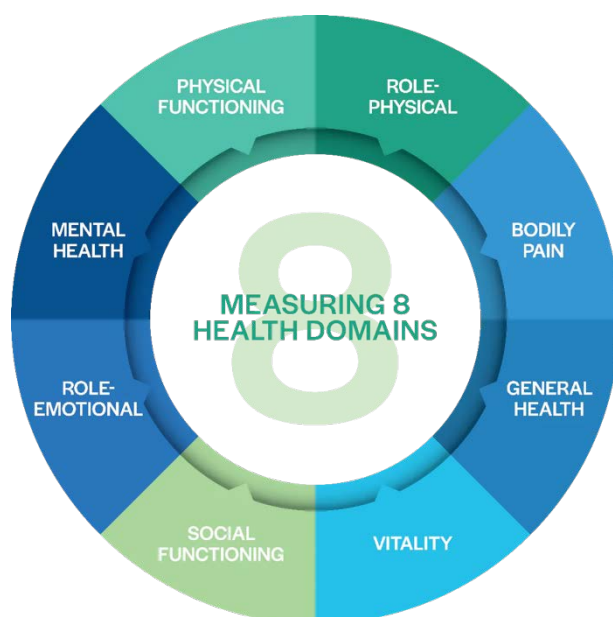
Η κατανόηση της έννοιας της ποιότητας ζωής είναι σημαντική για τη βελτίωση της ανακούφισης συμπτωμάτων, τη φροντίδα και την αποκατάσταση των ασθενών (Fayers et al. 2016). Παρά το γεγονός ότι η έννοια της ποιότητας ζωής στον χώρο της υγείας και της ιατρικής, κατέχει πρωταρχική σημασία, υπάρχει μία συνεχής αντιπαράθεση για τον τρόπο μέτρησής της, με αποτέλεσμα να παραποιεί την εγκυρότητα της.

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ποιότητα ζωής είναι η αντίληψη ενός ατόμου για την θέση του στην ζωή, στο πλαίσιο του πολιτισμού που ζει και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του (Whoqo IGroup 1995, Fayers et al. 2016). Επιπλέον, ο όρος της ποιότητας ζωής που συσχετίζεται με την υγεία (HRQOL) αντικατοπτρίζει τον αντίκτυπο της νόσου και της θεραπείας στην καθημερινή λειτουργία του οργανισμού. Όπως, επίσης, το πως η υγεία επηρεάζει την ικανότητα ενός ατόμου να ζήσει μια πλήρη ζωή. Πιο συγκεκριμένα, η HRQOL είναι ένα εργαλείο μέτρησης της διάρκειας της ζωής όταν αυτή τροποποιείται από βλάβες, λειτουργικές καταστάσεις, αντιλήψεις και ευκαιρίες που επηρεάζονται από ασθένειες, τραυματισμούς και θεραπείες (Mayo N. 2015). Η HRQOL αξιολογείται μέσω ερωτηματολογίων, τα οποία έχουν προσαρμοστεί σε διαφορετικές γλώσσες και κοινωνικά σενάρια, ώστε να ληφθούν υπόψη οι διαπολιτισμικές διαφορές (Lucas-Carrasco 2012, Motamed et al. 2005, Alonso et al. 1995). Η χρήση ερωτηματολογίων βοηθάει στη δημιουργία εικόνας για τις συσχετίσεις μεταξύ εμπειρίας υγείας και διατροφικών συνηθειών

(Gigic B. et al. 2018). Ένα από τα πιο συχνά ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται είναι το Short Form-36 (SF-36) health survey, (Εικόνα 7) , το οποίο αναπτύχθηκε για τη μελέτη ιατρικών αποτελεσμάτων (MOS). Το SF-36 αποτελείται από οκτώ βαθμονομημένες κατηγορίες των οποίων το άθροισμα υπολογίζεται με βάση τις απαντήσεις των ερωτήσεων κάθε ενότητας σε μια κλίμακα 0-100 (Warre 2000).

Η μελέτη Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) είναι μια προοπτική μελέτη που διεξάχθηκε σε μεσογειακό περιβάλλον, στην Ισπανία (Carlos et al. 2018). Το τελικό δείγμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν 15.674 συμμετέχοντες και αποτελούνταν από απόφοιτους φοιτητές πανεπιστημίων της Ισπανίας. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η ποσοτικοποίηση των σχέσεων μεταξύ διατροφής, QOL, προσωπικών παραγόντων και HRQOL με τη χρήση του SF-36. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση του HRQOL και της ποιότητας της διατροφής, για το μεσογειακό και το προ-χορτοφαγικό πρότυπο διατροφής (Octavio et al. 2020).

Η χρήση οπιοειδών, ακόμα και όταν χρησιμοποιείται για ιατρικούς σκοπούς, συνδέεται άμεσα με δυσμενείς επιδράσεις σε ποικίλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού , όπως το ενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό, το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και το νευρικό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, λοιμώξεων, δυσλειτουργίας του εντέρου, καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα της ποιότητας του ύπνου, η χρήση οπιοειδών προκαλεί διαταραχές του ύπνου και αναπνευστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του. Τέλος, η υπερβολική δόση οπιοειδών είναι η κύρια αιτία θανάτου στα άτομα με διαταραχή χρήσης ουσιών, λόγω καρδιακής ανακοπής (Kotlińska-Lemieszekand Żylicz 2022).



Εικόνα 7 : Οι οκτώ κατηγορίες μέτρησης του Short Form-36 (SF-36), Health Survey. Πιο αναλυτικά, το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο απαρτίζεται από τις εξής οκτώ κατηγορίες: λειτουργία του φυσικού ρόλου, σωματικός πόνος, γενικές αντιλήψεις για την υγεία, ζωτικότητα, λειτουργία κοινωνικού ρόλου, λειτουργία συναισθηματικού ρόλου, ψυχική υγεία ή συναισθηματική ευεξία και φυσική λειτουργία.

2. Σκοπός

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα διατροφικό πρότυπο με ευεργετικές επιδράσεις τόσο στην ποιότητα ζωής, όσο και στην ποιότητα ύπνου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα αποτελέσματα ερευνών που να δείχνουν ότι το ίδιο ισχύει και για άτομα εξαρτημένα από οπιοειδή. Στόχος της μελέτης είναι να διερευνήσει την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην ποιότητα ζωής και ύπνου, σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη) για την απεξάρτησή τους από οπιοειδή.

3. Μεθοδολογία

3.1 Σχεδιασμός και περιγραφή της μελέτης

Η παρούσα εργασία είναι μέρος μίας ευρύτερης ερευνητικής προσέγγισης, στην οποία συμμετείχαν εθελοντικά ασθενείς του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), στην Αθήνα, που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή και βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη. Γραπτή συγκατάθεση δόθηκε από όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, κατόπιν αναλυτικής ενημέρωσής τους, και πριν από την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, με τη χρήση λογισμικού, ελεγχόμενη δοκιμή με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών και οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν διατηρούνται προστατευμένα εντός του ΟΚΑΝΑ και είναι προσβάσιμο μόνο στους ερευνητές. Σύμφωνα με τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη (Πίνακας 1), οι ασθενείς έπρεπε να είναι άνω των 20 ετών, να εμφανίζουν σωματική ή ψυχολογική εξάρτηση σύμφωνα με την 5^η έκδοση του διαγνωστικού και στατιστικού εγχειρίδιου για ψυχολογικές διαταραχές (DSM-5) από την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (ΑΡΑ) και να βρίσκονται υπό ενεργή διαταραχή χρήσης ουσιών. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή οργανική νόσο ή οι υποτροπές σε άλλες ψυχοτρόπες ουσίες εκτός των χορηγηθέντων, παράγοντες οι οποίοι θα εμπόδιζαν την παρακολούθηση του προγράμματος (Εικόνα 7). Προκειμένου να γίνει έλεγχος παράλληλης χρήσης άλλων ναρκωτικών ουσιών, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε εβδομαδιαίες εξετάσεις ούρων. Η μεθαδόνη χορηγήθηκε ως πόσιμο διάλυμα καθαρής μεθαδόνης διαλυμένης στο νερό, με ημερήσια χορηγούμενη δόση 65 έως 75 mg, ενώ η βουπρενορφίνη χορηγήθηκε σε μορφή δισκίων των 2 mg ή 8 mg, με ημερήσια δόση 14 έως 16 mg. Οι ημερήσιες δόσεις ακολουθούν τα εθνικά και διεθνή πρότυπα για τις φαρμακευτικές ουσίες που χορηγήθηκαν. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα παρέμβασης (experimental group) (n=18), η οποία λάμβανε γεύματα βασισμένα στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, και την ομάδα ελέγχου (control group) (n=13, η οποία δεν ακολουθούσε κάποιο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν σε δύο ερωτηματολόγια, σε δύο χρονικές στιγμές και συγκεκριμένα την ημέρα 1 και την 90, με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης του μεσογειακού προτύπου διατροφής στην ποιότητα του ύπνου καθώς και στην ποιότητα ζωής τους.

Πίνακας 1 : Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού των ασθενών

Κριτήρια ένταξης ασθενών	Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών
Να είναι τουλάχιστον 20 χρονών.	Σοβαρά ιατρικά προβλήματα όπως λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, τον ιό της ηπατίτιδας Β ή άλλες μεταδοτικές νόσους.
Μακροχρόνια χρήση ηρωίνης ή άλλων οπιοειδών	Τρέχουσα χρήση φαρμάκων με αντιφλεγμονώδη δράση.
Να πάσχουν από γνωστική ή σωματική εξάρτηση λόγω της χρήσης οπιοειδών	Υποτροπή σε άλλες εξαρτισιογόνες ουσίες (π.χ. οπιοειδή, μεθαμφεταμίνη, βενζοδιαζεπίνες, κάνναβη, τετραϋδροκανναβινόλη, αμφεταμίνη) - Για να αποκλειστεί η χρήση τέτοιων ουσιών, όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εβδομαδιαίες εξετάσεις ούρων κατά τη διάρκεια της τετράμηνης περιόδου του πειράματος.

3.2 Παρέμβαση

Γεύματα βασισμένα στο πρότυπο της ΜΔ, που αποτελεί τη διατροφική παρέμβαση προς εξέταση, δόθηκαν στους συμμετέχοντες της ομάδας παρέμβασης για τρεις μήνες (90 μέρες). Πιο συγκεκριμένα, τα γεύματα προετοιμάζονταν καθημερινά από την εταιρεία συστηματικής εστίασης “Γευσήνους”, σύμφωνα με το πρότυπο της ΜΔ (55-60% υδατάνθρακες, 10-15% πρωτεΐνες και 30-35% λιπαρά οξέα) και παραδίνονταν στους ασθενείς σε έτοιμη μορφή γευμάτων και συγκεκριμένα πρωινό, μεσημεριανό και βραδινό. Κυρία συστατικά των γευμάτων αποτελούσαν τα δημητριακά ολικής άλεσης, το ψωμί, τα ζυμαρικά, το ρύζι, το παρθένο ελαιόλαδο, τα φρούτα (ένα μήλο) και τα λαχανικά εποχής (λάχανο, μαρούλι, καρότο, ντομάτα, κρεμμύδι), ενώ καθημερινά διατείνονταν, σε ένα γεύμα, γαλακτοκομικά όπως τυρί κίτρινο χαμηλών λιπαρών και γάλα, καθώς και όσπρια σε ένα γεύμα. Ακολουθώντας το πρότυπο της ΜΔ, τους παρέχονταν επίσης μαγειρεμένα αυγά(τρία γεύματα), κοτόπουλο (δύο γεύματα), ψάρι (τρία γεύματα) και κόκκινο κρέας (χοιρινό ή μοσχαρίσιο) σε ένα γεύμα, ανάλογα με το εβδομαδιαίο διατροφικό πρόγραμμα. Όλα τα διατροφικά σκευάσματα ακολουθούσαν τα πρότυπα ποιότητας HACCP για την προετοιμασία, τη παρασκευή, τη συσκευασία και τη διανομή.

3.3 Εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής και της Ποιότητας του Ύπνου των ασθενών

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Nottingham Health Profile, το οποίο συμπληρώθηκε από τους ίδιους τους συμμετέχοντες. Το ερωτηματολόγιο αυτό είναι σταθμισμένο στην Ελληνική γλώσσα (Leventelis et al. 2020). Η ποιότητα ύπνου των ασθενών εκτιμήθηκε μέσω της συμπλήρωσης από τους ίδιους τους ασθενείς του, επίσης, σταθμισμένου στην Ελληνική γλώσσα ερωτηματολογίου Pittsburgh sleep quality index. Τα ερωτηματολόγια παρουσιάζονται αναλυτικά στις Εικόνες 8 και 9 αντίστοιχα.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (Ε.Π.Ζ.)**(NOTTINGHAM HEALTH PROFILE – N.H.P.)**

Σημειώστε εάν συμφωνείτε ή διαφωνείτε με κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις, σημειώνοντας με (X) σε όποια θέση θεωρείτε ότι ανταποκρίνεται σε εσάς. **Παρακαλείστε στη συμπλήρωση όλων των προτάσεων.** Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στο πώς έχει επηρεαστεί η ποιότητα ζωής σας σε σχέση με τη λήψη της χορηγούμενης φαρμακευτικής ουσίας και της μεσογειακής διατροφής.

ΜΕΡΟΣ Ι**ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΤΗΤΑ (EN)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Είμαι συνέχεια κουρασμένος/η		
2	Το κάθε τι που κάνω χρειάζεται ιδιαίτερη προσπάθεια		
3	Κουράζομαι εύκολα		

ΠΟΝΟΣ (P)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Πονάω τη νύχτα		
2	Έχω αφόρητους πόνους		
3	Πονάω όταν αλλάζω στάση		
4	Πονάω όταν περπατάω		
5	Πονάω όταν στέκομαι όρθιος/α		
6	Πονάω συνέχεια		
7	Πονάω όταν ανεβοκατεβαίνω σκάλες		

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (EM)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Οι καταστάσεις και τα γεγονότα με καταβάλλουν		
2	Έχω ξεχάσει πως είναι να απολαμβάνω τη ζωή μου		
3	Τα νεύρα μου είναι πολύ τεντωμένα		
4	Οι μέρες μου μοιάζουν ατελείωτες		
5	Χάνω εύκολα τη ψυχραιμία μου αυτές τις ημέρες		
6	Αισθάνομαι ότι χάνω τον έλεγχο		
7	Οι έννοιες δε με αφήνουν να κοιμάμαι τη νύχτα		
8	Αισθάνομαι ότι η ζωή μου δεν έχει αξία		
9	Ξυπνώ με μελαγχολική διάθεση		

ΥΠΝΟΣ (SL)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Παίρνω χάπια για να κοιμηθώ		
2	Ξυπνώ υπερβολικά νωρίς το πρωί		
3	Μένω ξύπνιος/α όλη τη νύχτα		
4	Δε με παίρνει εύκολα ο ύπνος		
5	Κάνω άσχημο ύπνο τη νύχτα		

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ (SI)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Αισθάνομαι μοναξιά		
2	Δυσκολεύομαι να έρθω σε επαφή με άλλους ανθρώπους		
3	Αισθάνομαι ότι δεν υπάρχει κανείς που να νιώθω κοντά του		
4	Αισθάνομαι ότι είμαι βάρος στους άλλους		
5	Δυσκολεύομαι να τα πάω καλά με τους ανθρώπους		

ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ (PM)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Μπορώ να περπατάω μόνο μέσα στο σπίτι		
2	Μου είναι δύσκολο να σκύβω		
3	Δε μπορώ να περπατήσω		
4	Δυσκολεύομαι να ανέβω και να κατέβω τις σκάλες		
5	Δυσκολεύομαι να απλώσω τα χέρια μου για να φτάσω κάτι		
6	Δυσκολεύομαι να ντυθώ μόνος/η		
7	Δυσκολεύομαι να στέκομαι όρθιος/α για πολύ...		
8	Χρειάζομαι βοήθεια όταν περπατάω έξω από το σπίτι		

ΜΕΡΟΣ II

Η παρούσα κατάσταση της υγείας υπό τη χορήγηση της φαρμακευτικής ουσίας και της μεσογειακής διατροφής επηρεάζει:

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Την εργασία; (π.χ. ανεργία)		
2	Το νοικοκυριό; (καθάρισμα, μαγείρεμα, ψώνια, φροντίδα σπιτιού)		
3	Την κοινωνική σας ζωή; (βόλτες, φιλικές συναντήσεις, κινηματογράφος, θέατρο κ.λπ.)		
4	Τη ζωή στο σπίτι σας; (επαφές/σχέσεις με άλλους ανθρώπους στο σπίτι)		
5	Τη σεξουαλική σας ζωή;		
6	Τα ενδιαφέροντα και τα χόμπι σας; (άθληση, διάβασμα, τηλεόραση, τέχνες, κατασκευές)		
7	Τις διακοπές σας; (καλοκαιρινές ή χειμερινές διακοπές, σαββατοκύριακα κ.λπ.)		

Εικόνα 8 : Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Ποιότητας Ζωής - Nottingham Health Profile

PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Οδηγίες: Οι ερωτήσεις που ακολουθούν αφορούν τις συνήθειες σας στον ύπνο κατά την διάρκεια του τελευταίου μήνα. Οι απαντήσεις σας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβείς και αντιπροσωπευτικές για τις περισσότερες ημέρες και νύχτες του τελευταίου μήνα.

Τον τελευταίο μήνα:

1. Τι ώρα συνήθως πηγαίνετε για ύπνο; _____
2. Πόσες ώρες (σε λεπτά) περνάτε συνήθως κάθε βράδυ μέχρι να σας πάρει ο ύπνος; _____
3. Τι ώρα σηκώνασταν από το κρεβάτι συνήθως το πρωί; _____
4. Πόσες ώρες κοιμηθήκατε πραγματικά κάθε νύχτα; (οι ώρες αυτές μπορεί να διαφέρουν από τις ώρες που ήσασταν ξαπλωμένος-η) _____

5. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά δυσκολευτήκατε να κοιμηθείτε επειδή:	Ποτέ τον τελευταίο μήνα	Λιγότερο από 1 φορά την εβδομάδα	1 ή 2 φορές την εβδομάδα	3 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα
A. Χρειάστηκαν πάνω από 30 λεπτά για να σας πάρει ο ύπνος				
B. Ξυπνούσατε μέσα στη νύχτα ή πολύ νωρίς				
Γ. Επρεπε να σηκωθείτε από το κρεβάτι για να πάτε τουαλέτα				
Δ. Είχατε δυσκολίες στην αναπνοή				
Ε. Βήχατε ή ροχαλίζατε δυνατά				
Ζ. Κρυώνατε πολύ				
Η. Ζεσταινόσασταν πολύ				
Θ. Βλέπατε άσχημα όνειρα				
Ι. Πονούσατε				
Κ. Υπήρχε άλλος λόγος, εκτός από τους παραπάνω. Παρακαλώ, περιγράψτε πόσο συχνά δυσκολευτήκατε να κοιμηθείτε τη νύχτα εξαιτίας του λόγου αυτού				
6. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά πήρατε φάρμακα για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε τη νύχτα (είτε με συνταγή γιατρού είτε όχι)				
7. Τον τελευταίο μήνα, πόσο συχνά δυσκολευτήκατε να μείνετε ξύπνιος /α ενώ οδηγούσατε, τρώγατε ή συμμετείχατε σε κοινωνικές εκδηλώσεις;				
8. Τον τελευταίο μήνα, πόσο δύσκολο σας ήταν να έχετε αρκετή όρεξη και ενέργεια προκειμένου να ανταποκριθείτε στις καθημερινές σας υποχρεώσεις;				
	Πολύ καλή	Αρκετά καλή	Αρκετά κακή	Πολύ κακή
9. Τον τελευταίο μήνα, πως θα αξιολογούσατε γενικά την ποιότητα του ύπνου σας;				

Εικόνα 9 : Το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Ποιότητας Ύπνου – Pittsburgh sleep quality index.

3.4 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της ποιότητας του ύπνου έγινε μέσω της ανάλυσης διακύμανσης δύο παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (2-way ANOVA, repeated measures). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (Mean $\pm$ SD). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics, version 20.0.

4. Αποτελέσματα

4.1 Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην Ποιότητα Ζωής των ασθενών

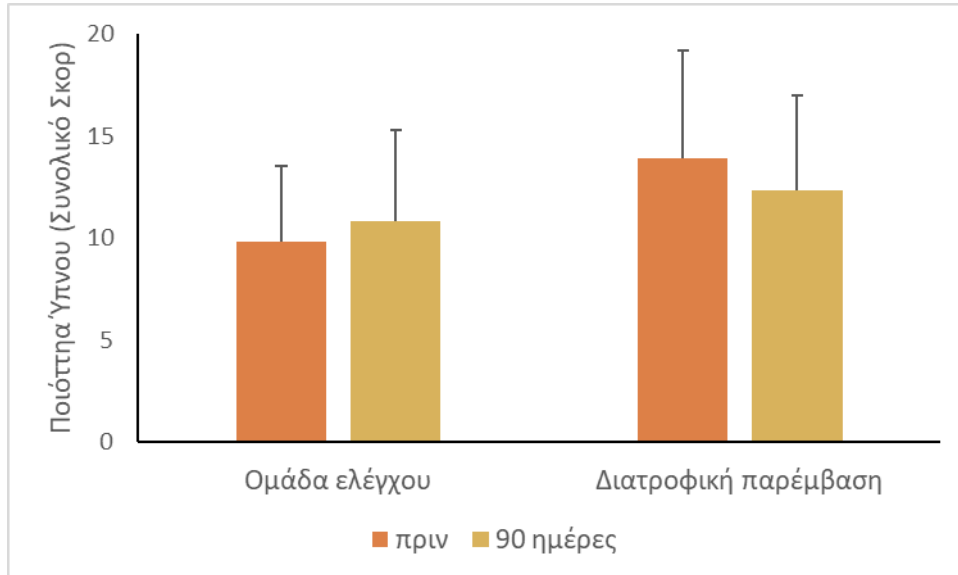
Πίνακας 2 : Ποιοτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων της επίδρασης της διατροφικής παρέμβασης στην Ποιότητας Ζωής των ασθενών.

Ομάδες		Παράμετροι αξιολόγησης της ποιότητας ζωής (αριθμός θετικών απαντήσεων %)						
		Ενεργητικότητα	Πόνος	Συναισθηματική αντίδραση	Ύπνος	Κοινωνική απομόνωση	Σωματική μετακίνηση	Λοιπές Παράμετροι
Ομάδα ελέγχου	Πριν	49	67	35	43	58	87	22
	90 ημέρες	69	90	56	45	72	95	19
Πειραματική ομάδα	Πριν	11	52	30	27	73	74	29
	90 ημέρες	18	56	45	28	76	90	22

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ποιότητας ζωής. Σε μεγάλο βαθμό τα αποτελέσματα δείχνουν ποιοτικά ότι, οι ασθενείς της έρευνας, δεν έδειξαν σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους αξιολόγησης. Πιο συγκεκριμένα, στην πειραματική ομάδα παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των θετικών απαντήσεων αυξήθηκε στις 90 ημέρες συγκριτικά με την έναρξη του πειράματος στην ενεργητικότητα (από 11% σε 18%), τον πόνο (από 52% σε 56%), τη συναισθηματική αντίδραση (από 30% σε 45%) και τη σωματική μετακίνηση (από 74% σε 90%). Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στις 90 ημέρες, φάνηκε ότι στην ενεργητικότητα η βελτίωση παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στην πειραματική ομάδα (τιμή από 11 σε 18) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (τιμή 49-69), ενώ σε άλλες παραμέτρους όπως η συναισθηματική αντίδραση και η σωματική μετακίνηση τα ποσοστά αυτά μεταξύ των ομάδων ήταν παραπλήσια. Τέλος, αναφορικά με τη σωματική βελτίωση, τα αποτελέσματα ήταν προς την αντίθετη κατεύθυνση.

4.2 Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην Ποιότητα ύπνου των ασθενών

Μετά από στατιστική ανάλυση, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην ποιότητα του ύπνου των ασθενών.



Εικόνα 10 : Η επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην ποιότητα του ύπνου.

5. Συζήτηση

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο έχει συσχετιστεί με αυξημένο προσδόκιμο ζωής, χαμηλότερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών, μείωση της θνησιμότητας και βελτίωση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής και ύπνου ατόμων σε μεσογειακούς και μη μεσογειακούς πληθυσμούς (Corella et al. 2018). Ωστόσο, δεν υπάρχουν έρευνες που έχουν προσπαθήσει να δείξουν συσχετίσεις της ΜΔ με ειδικότερους πληθυσμούς ατόμων. Η παρούσα μελέτη αναζητά συσχετίσεις μεταξύ της ΜΔ και της επίδρασής της στην ποιότητα ζωής και ύπνου των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

Όσον αφορά την ποιότητα ζωής των ασθενών, τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής μελέτης έδειξαν ότι 90 ημέρες μετά την τήρηση του προτύπου της ΜΔ σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης, τα αποτελέσματα δεν ήταν ξεκάθαρα. Συγκεκριμένα, παράμετροι όπως η ενεργητικότητα, ο πόνος, η συναισθηματική αντίδραση και η σωματική μετακίνηση βελτιώθηκαν στην πειραματική ομάδα 90 ημέρες μετά την παρέμβαση σε σύγκριση με την έναρξη του πειράματος. Επίσης, η ενεργητικότητα παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση στις 90 ημέρες στην πειραματική ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ενώ αναφορικά με τη σωματική βελτίωση, τα αποτελέσματα ήταν προς την αντίθετη κατεύθυνση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αρνητικές επιδράσεις, που φάνηκε να έχουν οι ασθενείς, δεν συσχετίζονται άμεσα με την ΜΔ, καθώς παρόμοια αποτελέσματα φάνηκε να έχουν και οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες στη βιβλιογραφία, φάνηκε ότι το συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής που ακολουθήθηκε δεν αποτέλεσε μία αποφασιστική παράμετρο για τη βελτίωση των εξεταζόμενων παραμέτρων στους ασθενείς. Σημειώνεται ότι κάτι τέτοιο θα μπορούσε να οφείλεται είτε στο γεγονός ότι οι διατροφικές παράμετροι της παρέμβασης δεν ήταν οι κατάλληλες. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η υποκειμενική αύξηση του πόνου στους ασθενείς και των δυο ομάδων, ανεξαρτήτως του διατροφικού προτύπου που ακολούθησαν. Σχετικά με την επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην ποιότητα ύπνου των ασθενών, τα αποτελέσματα μετά από τη στατιστική ανάλυση, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών και των δυο ομάδων. Ενώ αντίθετα είναι τα επιστημονικά δεδομένα για τον γενικό πληθυσμό, όπου η προσκόλληση στην ΜΔ, προσδίδει θετικά αποτελέσματα στην ποιότητα και στην διάρκεια του ύπνου (Kanasabai & Arden 2015, Pourreza et al. 2021).

Συνολικά, από τα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρήθηκε ότι η ΜΔ υπό το σχήμα που ακολουθήθηκε στην παρούσα μελέτη δεν φαίνεται να προσδίδει περαιτέρω θετικά αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής και ύπνου των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

6. Βιβλιογραφία

Ahmad, T., Valentovic, M. A., & Rankin, G. O. (2018). Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Biochemical Pharmacology*, 153, 196–204. doi:10.1016/j.bcp.2018.02.020

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Zbigniew Żylicz. (2022). Less Well-Known Consequences of the Long-Term Use of Opioid Analgesics: A Comprehensive Literature Review.

Alonso J., Prieto L., Antó J.M. (1995). The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): An instrument for measuring clinical results. *Med. Clín.*

Barbaresko J., M. Koch, M.B. Schulze, U. Nothlings (2013). Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutrition Reviews*, Volume 71, Issue 8, 1 August 2013, Pages 511–527, <https://doi.org/10.1111/nure.12035>

Bart G. (2012). Maintenance medication for opiate addiction: The foundation of recovery. *J. Addict. Dis.* 31(3):207-225.

Bechara, A., Berridge, K. C., Bickel, W. K., Morón, J. A., Williams, S. B., & Stein, J. S. (2019). A Neurobehavioral Approach to Addiction: Implications for the Opioid Epidemic and the Psychology of Addiction. *Psychological Science in the Public Interest*, 20(2), 96–127. doi:10.1177/1529100619860513

Bethesda (MD) (2012). LiverTox. [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases](#). Bookshelf ID : NBK547869.

Bullo M., R. Lamuela-Raventos, J. Salas-Salvado. (2011). Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr. Top. Med. Chem.*, 11 (2011), pp. 1797-1810

Carlos S., de La Fuente-Arrillaga C., Bes-Rastrollo M., Razquin C., Rico-Campà A., Martínez-González M., Ruiz-Canela M. (2018).Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort.

Cappuccio F.P., Miller M.A. (2017). Sleep and Cardio-Metabolic Disease.

Corella, D., Coltell, O., Macian, F., Ordovás, J.M., 2018. Advances in Understanding the Molecular Basis of the Mediterranean Diet Effect. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 9, 227–249. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032217-020802>

Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. (2004), "The effects of methadone and its role in fatalities", *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 19:565-576

Cowan A. (2003). Buprenorphine: New pharmacological aspects. *Int J Clin Pract. Suppl* (133): 3-8.

Chiang C.N. & Hawks R.L. (2003). Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 70(2 Suppl): S39-S47.

Dhaliwal Armaan and Gupta Mohit (2022). Physiology, Opioid Receptor, National Center for Biotechnology Information. Last Update: July 25, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/#:~:text=Opioid%20Receptors%20are%20G%20protein,couple%20to%20intracellular%20G%20proteins>.

EMCCDA (European Drug Report) (2021). Trends and Developments / Treatment Demand. Available online at: https://www.emcdda.europa.eu/data/stats2023/gps_en
Emilio ROS (2017). The PREDIMED study.

Estruch R. (2010). Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc. Nutr. Soc.*, 69 (2010), pp. 333-340

Facchinetti F., Grasso A., Petraglia F., Parrini D., Volpe A., Genazzani A.R. (1984). Impaired circadian rhythmicity of beta-lipotrophin, beta-endorphin and ACTH in heroin addicts. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 105:149-155.

Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. (2004). Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 50:551–559.

Fayers P. M. & Machin D. (2016). Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcome.

Ford E.S., Cunningham T.J., Croft J.B. (2015). Trends in Self-Reported Sleep Duration among US Adults from 1985 to 2012.

Fragopoulou E., D.B. Panagiotakos, C. Pitsavos, M. Tampourlou, C. Chrysoshoou, T. Nomikos, S. Antonopoulou, C. Stefanadis. (2010). The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. *J. Nutr. Biochem.*, 21 (2010), pp. 285-289

Gigic B., Boeing H., Toth R., Böhm J., Habermann N., Scherer D., Schrotz-King P., Abbenhardt-Martin C., Skender S., Brenner H. et al. (2018). Associations Between Dietary Patterns and Longitudinal Quality of Life Changes in Colorectal Cancer Patients: The ColoCare Study.

Grandner MA. (2017). Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin.* 2017 Mar;12(1):1-22. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.10.012. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28159089; PMCID: PMC6203594.

Harvey R. & Champe P. (1995). *Φαρμακολογία. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου*. Αθήνα, Ελλάδα.

Helm S., Trescot A. M., Colson J., Sehgal N., Silverman S. (2008). Opioid antagonists, partial agonists and agonists/antagonists: The role of office-based detoxification. *Pain Physician.* 11: 225-235.

Idris M., Suleiman D., Umar I., Mohammed H., Mohd R. and Nasir M., (2018). Therapeutic potential of pomegranate antioxidant compounds in ameliorating opiate addiction, The Pharma Innovation Journal.

Iriti M., Varoni EM., Vitalini S. (2010). Melatonin in traditional Mediterranean diets. J Pineal Res. 2010 Sep;49(2):101-5. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00777.x. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20536683.

Johnson R.E., Chutuape M.A., Strain E.C., Walsh S.L., Stitzer M.L., Bigelow G.E. (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med. 343:1290-1297.

Kanagasabai T., Ardern CI. (2015). Contribution of Inflammation, Oxidative Stress, and Antioxidants to the Relationship between Sleep Duration and Cardiometabolic Health. Sleep. 2015 Dec 1;38(12):1905-12. doi: 10.5665/sleep.5238. PMID: 26237775; PMCID: PMC4667380.

Kling M.A., Carson R.E., Borg L., Zametkin A., Matochik J.A., Schluger J., Herscovitch P., Rice K.C., Ho A., Eckelman W.C., Kreek M.J. (2000). Opioid receptor imaging with PET and [18F]cyclofoxy in long-term methadone-treated former heroin addicts. J Pharmacol Exp Ther. 295:1070-1076.

Kreek M.J., Borg L., Ducat E., Ray B. (2010). Pharmacotherapy in the Treatment of Addiction: Methadone. J Addict Dis. 29(2):200-216.

Kreek M.J., Wardlaw S.L., Hartman N., et al. (1983). Circadian rhythms and levels of beta-endorphin, ACTH, and cortisol during chronic methadone maintenance treatment in humans. Life Sci. 33(Suppl 1):409-411.

Larance B., Degenhardt L., Lintzeris N., et al. (2011). Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. Drug Alcohol Depend. 118(2-3): 265-273.

Leventelis C, Veskoukis SA, Malliori M, Koutsilieris M, Zyga S, et al. (2020) Validation of Heroin Craving Questionnaire in Greek Patients under Substitution Treatment with Methadone and Buprenorphine: How to Prevent a Relapse. JAddictBehavTherRehabil 9:1. doi: 10.37532/jabtr.2020.9(1).189

Leventelis C. (2016). Η βιοψυχοκοινωνική ανταπόκριση εξαρτημένων χρηστών ηρωίνης κατά την διάρκεια προγράμματος υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

Leventelis, Ch. (2018). Measurement of Oxidative Stress Indices in the Blood of Drug Addicts, Postgraduate Thesis in Toxicology, University of Thessaly School of Health Sciences Department of Biochemistry and Biotechnology

Leventelis C, Goutzourelas N, Kortsinidou A, Spanidis Y, Toulia G, Kampitsi A, Tsitsimpikou C, Stagos D, Veskoukis AS, Kouretas D. Buprenorphine and Methadone as Opioid

Maintenance Treatments for Heroin-Addicted Patients Induce Oxidative Stress in Blood. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Apr 9;2019:9417048. doi: 10.1155/2019/9417048.

Ling W., Casadonte P., Bigelow G., et al. (2010). Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 304:1576- 83.

Ling W., Wesson D.R., Charuvastra C., Klett C.J. (1996). A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 53:401-407.

Lucas-Carrasco R. (2012). The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies.

Matricciani L., Olds T., Petkov J. (2012). In search of lost sleep: Secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents.

Maremmanni I., Pacini M. Pani P. (2011). Basics on addiction: A training package for medical practitioners or psychiatrists who treat opioid dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 13(2): 5-40.

Martimianaki, G., Peppas, E., Valanou, E., Papatesta, E.M., Klinaki, E., Trichopoulou, A., 2022. Today's Mediterranean Diet in Greece: Findings from the National Health and Nutrition Survey—HYDRIA (2013–2014). *Nutrients* 14. <https://doi.org/10.3390/nu14061193>

Motamed N., Ayatollahi A.R., Zare N., Sadeghi-Hassanabadi A. (2005). Validity and reliability of the Persian translation of the SF-36 version 2 questionnaire.

Octavio Pano, Carmen Sayón-Orea, Alfredo Gea, Maira Bes-Rastrollo , Miguel Ángel Martínez-González and J. Alfredo Martínez. (2020). Nutritional Determinants of Quality of Life in a Mediterranean Cohort: The SUN Study.

Oesterle, T. S., Thusius, N. J., Rummans, T. A., & Gold, M. S. (2019). Medication-Assisted Treatment for Opioid-Use Disorder. *Mayo Clinic Proceedings*. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.029.

Pellissier, L. P., Gandía, J., Laboute, T., Becker, J. A. J., & Le Merrer, J. (2017). M opioid receptor, social behaviour and autism spectrum disorder: reward matters. *British Journal of Pharmacology*, 175(14), 2750–2769. <https://doi.org/10.1111/bph.13808>

Pourreza S., Khademi Z., Mirzababaei A., Yekaninejad MS., Sadeghniaat-Haghighi K., Naghshi S., Mirzaei K. (2021). Association of plant-based diet index with inflammatory markers and sleep quality in overweight and obese female adults: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2021 Sep;75(9):e14429. doi: 10.1111/ijcp.14429. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34081826.

Presley, C., & Lindsley, C. W. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a historical perspective.

Shan-Yan Gao, Qi-Jun Wu, Tie-Ning Zhang, Zi-Qi Shen, Cai-Xai Liu, Xin Xu, Chao Ji, Yu-Hong Zhao (2017) . Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. doi: 10.1111/bcp.13321.

Schluger J.H., Bart G., Green M., Ho A., Kreek M.J. (2003). Corticotropin-releasing factor testing reveals a dose-dependent difference in methadone maintained vs control subjects. *Neuropsychopharmacology*. 28(5):985-94.

Schwingshackl L., Morze J., Hoffmann G. (2019). Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2020 Mar;177(6):1241-1257. doi: 10.1111/bph.14778. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31243760; PMCID: PMC7056467.

Smagula S.F., Stone K.L., Redline S., Ancoli-Israel S., Barrett-Connor E., Lane N.E., Orwoll E.S., Cauley J.A. (2016). Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Actigraphy- and Polysomnography-Measured Sleep Disturbances, Inflammation, and Mortality Among Older Men.

Strain, E. C. (2006). Pharmacology of buprenorphine. In E. C. Strain & M. L. Stitzer (Eds.). *The treatment of opioid dependence* (pp. 213-229). Baltimore: Johns Hopkins Press.

Strang, J., Volkow, N. D., Degenhardt, L., Hickman, M., Johnson, K., Koob, G. F., Marshall, B. D. L., Tyndall, M., & Walsh, S. L. (2020). Opioid use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–28. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0137-5>

Tejeda, H. A., & Bonci, A. (2019). Dynorphin/kappa-opioid receptor control of dopamine dynamics: Implications for negative affective states and psychiatric disorders. *Brain Research*, 1713, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.09.023>

Vgontzas A.N., Liao D., Bixler E.O., Chrousos G.P., Vela-Bueno A. (2009). Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension.

Watson NF., Badr MS., Belenky G., Bliwise DL., Buxton OM., Buysse D., Dinges DF., Gangwisch J., Grandner MA., Kushida C., Malhotra RK., Martin JL., Patel SR., Quan SF., Tasali E. (2015). Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med*. 2015 Aug 15;11(8):931-52. doi: 10.5664/jcsm.4950. PMID: 26235159; PMCID: PMC4513271.

Walsh S.L. & Eissenberg T. (2003). The clinical pharmacology of buprenorphine: Extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend*. 70(2 Suppl): S13-S27.

Ware J.E. (2000). SF-36 Health Survey Update.

Whoqol Group. (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*.

Young, L. W., Ounpraseuth, S. T., Merhar, S. L., Hu, Z., Simon, A. E., Bremer, A. A., Lee, J. Y., Das, A., Crawford, M. M., Greenberg, R. G., Smith, P. B., Poindexter, B. B., Higgins, R.

D., Walsh, M. C., Rice, W., Paul, D. A., Maxwell, J. R., Telang, S., Fung, C. M., & Wright, T. (2023). Eat, Sleep, Console Approach or Usual Care for Neonatal Opioid Withdrawal. New England Journal of Medicine. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2214470>

Zamora-Ros R., M. Serafini, R. Estruch, R.M. Lamuela-Raventos, M.A. Martinez-Gonzalez, J. Salas-Salvado, M. Fiol, J. Lapetra, F. Aros, M.I. Covas, C. Andres-Lacueva. (2013). Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: evidence for a mechanism of antioxidant tuning. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 23 (2013), pp. 1167-1174

Zoorob, R., Kowalchuk, A. and Mejia de Grubb M., (2018). Buprenorphine Therapy for Opioid Use Disorder, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, 1;97(5):313-320.

Εικόνες:

- (1) Franz Eugen Köhler, Köhler's Medizinal-Pflanzen and Linnaeus Carl von, 1753
- (2) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Buprenorphin.svg#/media/Αρχείο:Buprenorphin.svg>
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Methylphenidate-2D-skeletal.svg#/media/Αρχείο:Methylphenidate-2D-skeletal.svg>
- (3) Abid Nazeer MD, FASAM last edit November 29, 2022, symetriarecovery, Texas
- (4) Jones HE. Practical Considerations for the Clinical Use of Buprenorphine. Science & Practice Perspectives. 2004 August; 4-19.
- (5) <https://nutrivalue.gr/travel-mood-el/ti-ennooume-me-ton-oro-mesogeiki-diatrofi/>
- (6) Hagström, Anna & Kal Omar, Ruba & Williams, Pete & Stålhammar, Gustav. (2022). The rationale for treating uveal melanoma with adjuvant melatonin: a review of the literature. BMC Cancer. 22. 10.1186/s12885-022-09464-w.
- (7) <https://www.qualitymetric.com/health-surveys/the-sf-36v2-health-survey/>