



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

«ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ»

ΥΠΟ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΣ Κ. ΝΤΕΝΤΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ, MSc «Π.Φ.Υ.»

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2022

© 2022 Παναγιώτα Κ. Ντέντα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή
των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202,
παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (2^η/27-10-22 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)** **Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 2^{ος} Εξεταστής** **Σωτήριος Ζαρογιάννης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 3^{ος} Εξεταστής** **Ζωή Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 4^{ος} Εξεταστής** **Χρυσή Χατζόγλου,**
Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Γεωργία Ξηρομερήσιου,**
Μόνιμη Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 6^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Πανταζόπουλος**
Μόνιμος Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 7^{ος} Εξεταστής** **Φωτεινή Μάλλη**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Φροντίδας
Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν σε αυτή τη δημιουργική πορεία.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τον επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ευκαιρία που μου έδωσε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε να εκπονήσω την παρούσα διδακτορική διατριβή. Κε Καθηγητά σας ευχαριστώ από καρδιάς για την καθοδήγηση, την κατανόηση στα ζητήματα που προέκυπταν και την άψογη συνεργασία σας καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου!

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας, κ. Σωτήριο Ζαρογιάννη για την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και την προθυμία του για βοήθεια σε όλη τη διάρκεια του ερευνητικού μου έργου. Κε Ζαρογιάννη σας ευχαριστώ πολύ, καθώς με βοηθήσατε να εξελιχθώ και να γνωρίσω το μαγικό κόσμο της έρευνας από τα πρώτα μου βήματα στις μεταπτυχιακές μου σπουδές!

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κα Ζωή Δανιήλ για τη συμβολή της στην παρούσα διατριβή με τις χρήσιμες επισημάνσεις της, που με βοήθησαν να εξελίξω τον τρόπο της ερευνητικής μου σκέψης!

Βέβαια, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τον Γεώργιο Βαβουγιού, για τη συνεργασία του και την πολύτιμη συμμετοχή του στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό της κλινικής ύπνου και των εξωτερικών ιατρείων της παθολογικής κλινικής (όπου εκεί υπάγεται η κλινική ύπνου) του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», για την πολύτιμη συνεργασία και την υποστήριξή τους στην προσπάθεια συλλογής του δείγματος της μελέτης. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς όλους τους ασθενείς για την πρόθυμη συμμετοχή τους, καθώς χωρίς την πολύτιμη συνεργασία τους δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί η εν λόγω έρευνα.

Το πιο μεγάλο ευχαριστώ όμως, το οφείλω στην οικογένειά μου κι όλους τους δικούς μου ανθρώπους, για την αμέριστη υπομονή και κατανόηση που επέδειξαν όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και τη συνεχή τους στήριξη, τόσο στις επιτυχίες, όσο και στις αποτυχίες μου!

Παναγιώτα Κ. Ντέντα

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Προσωπικές πληροφορίες

Όνοματεπώνυμο: Παναγιώτα Κ. Ντέντα

Ημερομηνία Γέννησης: *****

Τόπος Γέννησης: ***** Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)

Υπηκοότητα: *****

Οικ. Κατάσταση: *****

Δ/ση Κατοικίας:

Τηλ. Επικοινωνίας: *****

Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο: *****

Προπτυχιακή και Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση :

9/2015 – Σήμερα **Υποψήφια διδάκτωρ του Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.**

2020 - 2021 Συμμετοχή και ολοκλήρωση του **17^{ου} Ετήσιου Κύκλου Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων της ΔΕΒΕ – Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος.**

9/2012 – 10/1014 **Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας «Κοινωνικο – οικονομική κατάσταση και καρκίνος τραχήλου της μήτρας στην Ευρώπη: μία οικολογική προσέγγιση» Τμήματος Ιατρικής, Σχολής**

Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
Επιβλέπων καθηγητής κ. Σωτήριος Ζαρογιάννης.

9/2000 – 4/2005

**Πτυχίο Νοσηλευτικής, Τίτλος Πτυχιακής
Εργασίας «Ψυχολογική Υποστήριξη
αρρώστου με Ca παγκρέατος»** Σχολής
Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Αλεξάνδρειο
Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης
(ΑΤΕΙΘ). Επιβλέπουσα Καθηγήτρια κ. Μαρία
Τζουμπάρη.

Επαγγελματική Εμπειρία

2014 – Σήμερα

**4^η ΔΥΠΕ Μακεδονίας & Θράκης, Κ.Υ. 25^{ης}
Μαρτίου Θεσσαλονίκης, Νοσηλεύτρια ΤΕ.**

11/2020 και 12/2020

**Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» - 4^η ΔΥΠΕ Μακεδονίας
& Θράκης, Μετακίνηση προς υποστήριξη
υγειονομικού προσωπικού στο πλαίσιο της
πανδημίας COVID – 19, Νοσηλεύτρια ΤΕ.**

2019 – Σήμερα

(αναστολή λόγω COVID – 19)

**Οργάνωση – Συντονισμός και λειτουργία του
Τμήματος «Πρόληψης Αναπνευστικών
Νοσημάτων» του Κ.Υ. 25^{ης} Μαρτίου
Θεσσαλονίκης - 4^η ΔΥΠΕ Μακεδονίας &
Θράκης.**

- 2011 – 2014 **Π.Ε.Δ.Υ. – Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας, Μονάδα Υγείας 25^{ης} Μαρτίου Θεσσαλονίκης, Νοσηλεύτρια ΤΕ.**
- 2014 **Νοσοκομείο Αρχιεπισκόπου Μακαρίου III, Διεύθυνση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών, Τομέας Εκπαίδευσης, Λευκωσία – ΚΥΠΡΟΣ, στα πλαίσια της πρακτικής άσκησης του ΜΠΣ στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας.**
- 12/2008 – 2011 **ΙΚΑ – ΕΤΑΜ, Τοπική Μονάδα Υγείας 25^{ης} Μαρτίου Θεσσαλονίκης, Νοσηλεύτρια ΤΕ.**
- 7/2007 – 12/2008 **Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», Νοσηλεύτρια ΤΕ στην Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική.**
- 1/2006 – 6/2007 **ΧΑΡΙΣΕΙΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, Νοσηλεύτρια ΤΕ.**
- 4/2005 – 9/2005 **STAGE – Πρόγραμμα εργασιακής εμπειρίας έξι (6) μηνών στον ΨΥΧΙΔΗ Θ. ΓΕΩΡΓΙΟ – Νευροχειρουργός / ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, Νοσηλεύτρια ΤΕ σε Νευροχειρουργικό ιατρείο και κλινική.**
- 4/2004 – 9/2004 **Γ.Ν.ΚΙΛΚΙΣ – Ά ΠεΣΥΠ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ Νοσηλεύτρια ΤΕ στα πλαίσια της πρακτικής άσκησης.**

Εκπαιδευτική Δραστηριότητα:

3/2021 – Σήμερα	Κλινική εκπαιδύτρια των ειδικευομένων Νοσηλευτών Δημόσιας Υγείας / Κοινωνικής Υγείας Κ.Υ. 25^{ης} Μαρτίου Θεσσαλονίκης - 4^{ης} ΔΥΠΕ Μακεδονίας & Θράκης.
2020 – 2021	Συμμετοχή στη Διενέργεια Σχολικών Δράσεων για τη διαχείριση του κορωνοϊού μέσω της 4^{ης} ΔΥΠΕ Μακεδονίας & Θράκης.
2017 – Σήμερα	Συμμετοχή στο Δίκτυο Αγωγής Υγείας της 4^{ης} ΔΥΠΕ Μακεδονίας & Θράκης με Διενέργεια πλήθους Σχολικών Δράσεων και προληπτικών προγραμμάτων στην Α/θμια και Β/θμια εκπαίδευση.

Υποτροφίες:

Υπότροφος Αριστείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στο Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Γνώσεις Η/Υ:

Κάτοχος πτυχίου Η/Υ ECDL CORE

Ξένες γλώσσες:

- **ΑΓΓΛΙΚΑ:** Καλή γνώση, First Certificate in English, University of Cambridge.
- **ΙΤΑΛΙΚΑ:** Βασική γνώση.

Δημοσιεύσεις:

Panagiota K. Ntenta, Georgios D. Vavougiος, Sotirios G. Zarogiannis and Konstantinos I. Gourgouliaνis. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Comorbidity Phenotypes in Primary Health Care Patients in Northern Greece. Healthcare 2022, 10(2), 338. Special Issue Primary Care Sleep Medicine.

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια:

Panagiota Ntenta, George Vavougiος, Sotirios Zarogiannis and Konstantinos Gourgouliaνis. Phenotyping OSAS patients based on comorbidities in the Primary Health Care in Greece. European Respiratory Society Annual Congress, Austria, 2020.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια:

Παναγιώτα Ντέντα, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Ζωή Δανιήλ και Σωτήριος Ζαρογιάννης. Κοινωνικό – οικονομικά χαρακτηριστικά ατόμων που απευθύνονται σε ιατρείο μελέτης διαταραχών ύπνου. 20^ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο, Καστοριά 2019.

Παναγιώτα Ντέντα. Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας Υπόπνοιας (ΣΥΑΥ): Υπνηλία και κίνδυνος πρόκλησης τροχαίων ατυχημάτων. 20^ο Πανελλήνιο Νοσηλευτικό Συνέδριο, Καστοριά 2019.

Σεμινάρια – Συνέδρια:

Συνεχής επιμόρφωση με συμμετοχή σε επιστημονικές συναντήσεις, σεμινάρια κι επιμορφωτικά προγράμματα.

Άλλες Πληροφορίες:

Μέλος της Ένωσης Νοσηλευτών/τριών Ελλάδος.

Μέλος Συλλόγου Αποφοίτων ΜΠΣ «ΠΦΥ» Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Μέλος Επιστημονικής Εταιρείας Αναπνευστικών Διαταραχών και Βαρείας Νόσου.

Μέλος του Δικτύου Αγωγής Υγείας της 4ης ΔΥΠΕ Μακεδονίας – Θράκης.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

«ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ»

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Κ. ΝΤΕΝΤΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας – **(Επιβλέπων)**.
- 2. Σωτήριος Ζαρογιάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 3. Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) είναι μια ετερογενής διαταραχή ύπνου κι αποτελεί πρόβλημα Δημόσιας Υγείας. Επιδημιολογικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό δείχνουν ότι ο επιπολασμός είναι περίπου 5% -10%.

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας ήταν να προσδιοριστούν οι φαινότυποι συννοσηρότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ που αναφέρονται στο σύστημα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ).

Μεθοδολογία: Εγγράψαμε 1496 ασθενείς που αναφέρθηκαν στο σύστημα Π.Φ.Υ. για οποιοδήποτε πρόβλημα του αναπνευστικού συστήματος ή ύπνου, για την περίοδο μεταξύ Νοεμβρίου 2015 και Σεπτεμβρίου 2017. Ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε αξιολόγηση με πολυσωμοτοκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) στην Κλινική Ύπνου του διασυνδεδεμένου Γενικού Νοσοκομείου, προκειμένου να διαγνωστεί το σύνδρομο. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 136 ασθενείς. Η ποσοτικοποίηση της σοβαρότητας της συννοσηρότητας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη συννοσηρότητας Charlson (CCI).

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση κύριων συνιστωσών και η ομαδοποίηση δύο βημάτων για τον προσδιορισμό διακριτών ομάδων στον πληθυσμό της μελέτης. Οι πολυπαραγοντικές συγκρίσεις μεταξύ συστάδων πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο one-way ANOVA με post-hoc Bonferroni διόρθωση και τη δοκιμασία χ^2 τεστ του Pearson.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση έδειξε τρεις συστάδες. Η πρώτη περιελάμβανε ασθενείς με μέτριου βαθμού ΣΑΑΥ, παχυσαρκία, υψηλή βαθμολογία ESS, χωρίς σημαντική συννοσηρότητα. Η δεύτερη περιελάμβανε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, σοβαρή παχυσαρκία με συννοσηρότητα και την υψηλότερη βαθμολογία ESS ($11,6 \pm 3,99$) και η τρίτη περιελάμβανε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, παχυσαρκία χωρίς συννοσηρότητα, αλλά με υψηλή βαθμολογία ESS. Οι συστάδες

διέφεραν ως προς την ηλικία ($p < 0,005$), στο Δείκτη Μάζας Σώματος, στο δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας, το δείκτη αποκορεσμού οξυγόνου, το δείκτη διέγερσης, το δείκτης αναπνοής και διέγερσης αποκορεσμού ($p < 0,0001$).

Συμπεράσματα: Τα προγνωστικά μοντέλα συννοσηρότητας μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση των ασθενών σε κίνδυνο και να ανοίξουν το δρόμο για εξατομικευμένη θεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Άπνοια / Υπόπνοια, Συννοσηρότητες

ABSTRACT

Introduction: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a heterogeneous sleep disorder (SDB) and is a public health issue. Epidemiological studies in the general population show that the prevalence is around 5%-10%.

Aim: The aim of the study was to identify phenotypes of comorbidity in OSAS patients referred to the Primary Health Care (PHC) system.

Study Population and Methods: We enrolled 1496 patients who referred to PHC system for any respiratory or sleep related issue for the period between November 2015 and September 2017. The study population underwent evaluation with polysomnography (PSG) in the Sleep Clinic of the interconnected General Hospital, in order to establish the OSAS diagnosis. 136 patients included in the final statistical analysis. Quantification of the severity of the comorbidities was assessed using the Charlson Comorbidity Index (CCI).

Categorical Principal Component analysis and two-step clustering were performed to identify distinct clusters in the study population. Univariate comparisons between clusters were made by one-way ANOVA with post-hoc Bonferroni correction and chi-square tests.

Results: The analysis revealed three clusters. The first with moderate OSAS, obesity, and high ESS score without significantly comorbidities, the second with severe OSAS, severe obesity with comorbidities and the highest ESS score and the third with severe OSAS, obesity without comorbidities but with high ESS score. Clusters differed in age ($p<0.005$), body mass index, apnea-hypopnea index, oxygen desaturation index, arousal index, respiratory and desaturation arousal index ($p<0.001$).

Conclusions: Predictive comorbidity models may aid the early diagnosis of patients at risk and pave the way for personalized treatment.

Keywords: Primary health care, Apnea / Hypopnea, Comorbidities.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή σελ. 21

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Η φυσιολογία του ύπνουσελ. 24

1.1. Ύπνος..... σελ. 24

1.2 Η αρχιτεκτονική του ύπνου σελ. 24

1.3 Στάδια ύπνου NREM..... σελ. 25

1.3.1 Στάδιο 1 / N1..... σελ. 25

1.3.2. Στάδιο 2 / N2..... σελ. 25

1.3.3. Στάδιο 3 / N3..... σελ. 25

1.4 Στάδια ύπνου REM..... σελ. 26

Κεφάλαιο 2: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ)σελ. 28

2.1 Ιστορική αναδρομή Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο..... σελ. 28

2.2 Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο σελ. 29

2.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σελ. 30

2.3.1. Ανατομία του αναπνευστικού συστήματος σελ. 30

2.3.2. Μηχανική του φάρυγγα σελ. 32

2.3.3. Ενεργοποίηση των διασταλτικών μυών των ανώτερων αεραγωγών σελ. 34

2.3.4. Μεταβολές πνευμονικών όγκων σελ. 34

2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα σελ. 34

2.5 Αιτιολογία - Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ σελ. 36

2.5.1. Ηλικία σελ. 36

2.5.2.Φύλο σελ. 37

2.5.3. Παχυσαρκία	σελ. 39
2.5.4. Φυλετικοί και Ανατομικοί παράγοντες	σελ. 40
2.5.5. Οικογενής και Γενετική προδιάθεση	σελ. 41
2.5.6. Κάπνισμα	σελ. 42
2.5.7. Κατανάλωση αλκοόλ	σελ. 43
2.6 Κλινική εικόνα του ΣΑΑΥ	σελ. 43
2.6.1. Νυχτερινά συμπτώματα.....	σελ. 44
2.6.2. Ημερήσια συμπτώματα.....	σελ. 44
2.6.3. Ημερήσια υπνηλία	σελ. 45
2.6.4. Ροχαλητό	σελ. 46
2.6.5. Άπνοιες	σελ. 47
2.7 Κλινικές επιπτώσεις του ΣΑΑΥ	σελ. 47
2.7.1. Επιπτώσεις του ΣΑΑΥ στην υγεία	σελ. 47
2.7.2. Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα	σελ. 47
2.7.2.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα	σελ. 47
2.7.2.2. Αρτηριακή Υπέρταση	σελ. 48
2.7.2.3. Φλεγμονή	σελ. 49
2.7.2.4. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)	σελ. 50
2.7.3. Επιπτώσεις στο ενδοκρινικό σύστημα	σελ. 50
2.7.3.1. Σακχαρώδης Διαβήτης	σελ. 50
2.7.3.2. Μεταβολικό Σύνδρομο	σελ. 52
2.7.4. Νευρολογικές και Ψυχολογικές επιπτώσεις	σελ. 52
2.7.4.1. Γνωστική δυσλειτουργία	σελ. 52

2.7.4.2. Νόσος Alzheimer και άνοια	σελ. 53
2.7.4.3. Κατάθλιψη	σελ. 54
2.7.5. Κοινωνικό – οικονομικές επιπτώσεις	σελ. 55
2.8 Διάγνωση	σελ. 57
2.8.1. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΑΑΥ / Αλγόριθμος διάγνωσης	σελ. 59
2.8.2. Σταδιοποίηση ΣΑΑΥ (εκτίμηση βαρύτητας)επιπτώσεις του ΣΑΑΥ.....	σελ. 59
2.9 Θεραπεία	σελ. 60
2.9.1. Εκπαιδευτικές και Συμπεριφορικές θεραπείες	σελ. 61
2.9.2. Συσκευές θετικής πίεσης αέρα (Positive Airway Pressure – PAP)	σελ. 63
2.9.3. Στοματικές συσκευές	σελ. 65
2.9.4. Χειρουργική θεραπεία	σελ. 66
2.9.5. Φαρμακευτική αγωγή	σελ. 68
Κεφάλαιο 3: Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (Π.Φ.Υ.)	σελ. 70
3.1 Γενικές αρχές Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (Π.Φ.Υ.)	σελ. 70
3.2. Π.Φ.Υ. και ΣΑΑΥ	σελ. 73
3.3. Διαγνωστικά εργαλεία στην Π.Φ.Υ.....	σελ. 77
3.4. Ιατρική ακριβείας - Φαινοτύπηση ασθενών με ΣΑΑΥ στην Π.Φ.Υ.	σελ. 78
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία της Έρευνας.....	σελ. 81
4.1 Σκοπός.....	σελ. 81
4.2 Ερευνητικά ερωτήματα	σελ. 81
4.3 Ερευνητικές υποθέσεις	σελ. 81
4.4 Ερευνητικοί στόχοι	σελ. 82

4.5 Ερευνητικός Σχεδιασμός της μελέτης	σελ. 83
4.5.1. Ερευνητικό πρωτόκολλο	σελ. 84
4.5.2. Έγκριση πρωτοκόλλου της μελέτης από Επιτροπές Βιοηθικής και Δεοντολογίας	σελ. 87
4.5.3. Πληθυσμός της μελέτης.....	σελ. 90
4.5.4. Κριτήρια επιλογής δείγματος μελέτης.....	σελ. 90
4.5.4.1. Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη.....	σελ. 91
4.5.4.2. Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη.....	σελ. 91
4.5.5. Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στο ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης.....	σελ. 91
4.5.6. Πλήρης ολονύκτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου στο εργαστήριο (NPSG)	σελ. 92
4.5.7. Ερευνητικά εργαλεία	σελ. 95
4.5.7.1. Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας του Epworth (Epworth Sleeping Scale)...σελ.	95
4.5.7.2. Ερωτηματολόγιο του Βερολίνου (Berlin Questionnaire)	σελ. 96
4.5.7.3. Δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα (Mediterranean Diet Score/ MedDietScore).....σελ.	96
4.5.7.4. Κλινική εξέταση - Επισκοπική εξέταση του στοματοφάρυγγα κατά Mallampatiσελ.	98
4.5.8. Προσαρμογή συννοσηρότητας – Δείκτης συννοσηρότητας του Charlson (Comorbidity Adjustment - Charlson Comorbidity Index - CCI)	σελ. 100
4.5.9. Ανάλυση στατιστικών δεδομένων	σελ. 101
4.5.9.1. Μονοπαραγοντική ανάλυση	σελ. 101

4.5.9.2. Πολυπαραγοντική ανάλυση / Categorical Principal Components Analysis (CATPCA).....	σελ. 101
4.5.9.3. Ομαδοποίηση δύο βημάτων - SPSS TwoStep Cluster (TSC)	σελ. 102
4.5.9.4. Ανάλυση ισχύος μεγέθους δείγματος	σελ. 103
Κεφάλαιο 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ. 106
Κεφάλαιο 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ. 131
6.1 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης	σελ. 145
6.2 Συμπεράσματα	σελ. 147
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 149
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I: Υπόδειγμα ESS	σελ. 169
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II: Υπόδειγμα BQ	σελ. 170
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III: Υπόδειγμα MDS	σελ. 171
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV: Υπόδειγμα Mallampati Score	σελ. 172
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V: Υπόδειγμα CCI	σελ. 173
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI: Δημοσίευση που προέκυψε από την παρούσα διδακτορική διατριβή	σελ. 174

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) ορίζεται ως μία συνήθης κλινική διαταραχή (SDB), η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους κατάρρευσης του ανώτερου αεραγωγού, κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τα επεισόδια αυτά, οδηγούν στην απότομη μείωση κατά 4% της παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο και στη συσσώρευση διοξειδίου του άνθρακα για περισσότερο από δέκα (10) δευτερόλεπτα, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται το σύστημα διέγερσης του εγκεφάλου για να ανοίξει ξανά τους αεραγωγούς (υπόπνοια). Η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα που διαρκεί τουλάχιστον δέκα (10) δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια του ύπνου, παρά την τεκμηριωμένη συνεχή αναπνευστική προσπάθεια, ορίζεται ως άπνοια. Αυτό το μοτίβο μπορεί να εμφανιστεί πολλές φορές στη διάρκεια του ύπνου και συνήθως τερματίζεται με σύντομες διεγέρσεις. Τα επακόλουθα αυτής της διαδικασίας, περιλαμβάνουν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, πονοκεφάλους και γνωστικά ελλείμματα όπως μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ^(1, 2, 3)

Η ολονύκτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου (NPSG) αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Βέβαια, μία κοινοτική προσέγγιση διάγνωσης και διαχείρισης ασθενών με ΣΑΑΥ, είναι δυνατόν να παρέχει στους ασθενείς υψηλή ποιότητα φροντίδας και να είναι οικονομικά και χρονικά αποδοτική.⁽⁴⁾ Ο δείκτης άπνοιας – υποπνοίας (Apnea Hypnoea Index; AHI) = αριθμός απνοιών + αριθμός υποπνοιών / ώρα ύπνου ⁽⁵⁾ είναι μια μεταβλητή που χρησιμοποιείται συνήθως για τη διάγνωση και την εκτίμηση της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ.⁽⁶⁾ Σύμφωνα με τη Διεθνή ταξινόμηση των διαταραχών ύπνου (International Classification of Sleep Disorders - ICSD): 1) η ύπαρξη ημερήσιας υπνηλίας ή έγερση από τον ύπνο με αίσθημα δύσπνοιας ή πνιγμονής ή ύπαρξη δυνατού ροχαλητού ή / και διακοπή αναπνοής ή 2) AHI \geq 5 / ανά ώρα και τεκμηριωμένη αναπνευστική προσπάθεια κατά

τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων ή 3) απουσία άλλης εμφανούς νοσολογικής οντότητας ή αιτίας που να συνδέεται αιτιολογικά με την απόφραξη αποτελούν τα διαγνωστικά κριτήρια.⁽⁷⁾

Το ΣΑΑΥ είναι ένα ευρέως διαδεδομένο πρόβλημα στον γενικό πληθυσμό. Αν και η πάθηση δεν είναι απειλητική για τη ζωή, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, σχετίζεται με πολλές συννοσηρότητες που μπορούν να είναι ακόμα και απειλητικές για τη ζωή.^(8,9) Το ΣΑΑΥ εκτιμάται σε περίπου 5 - 10% του γενικού πληθυσμού, ανεξάρτητα από τη φυλή και την εθνικότητα, με ορισμένες υποομάδες του πληθυσμού να φέρουν υψηλότερο κίνδυνο.⁽¹⁾ Υπολογίζεται ότι το 10% των μεσήλικων ανδρών και το 3% των μεσήλικων γυναικών πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή νόσο. ⁽³⁾

Επιπλέον, ο οικονομικός αντίκτυπος του ΣΑΑΥ στο σύστημα υγείας είναι σημαντικός, λόγω του υψηλού επιπολασμού των σχετιζόμενων νοσημάτων και επιπλοκών που μπορούν να αντιπροσωπεύουν σημαντική οικονομική επιβάρυνση για τις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης.

Εν κατακλείδι, η έγκαιρη διάγνωση του ΣΑΑΥ μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη μείωση της συννοσηρότητας, του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης και των ποσοτών θνησιμότητας.^(10,11) Βάσει της βιβλιογραφίας και λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις διαδεδομένες επιπτώσεις, στόχος της παρούσας διατριβής ήταν ο καθορισμός υποομάδων συννοσηρότητας ΣΑΑΥ, σε ασθενείς που απευθύνθηκαν στο σύστημα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (Π.Φ.Υ.) κι εμφάνιζαν διακριτούς συνδυασμούς συμπτωμάτων ή / και συνοδών νοσημάτων, καθώς και η συσχέτισή τους με διάφορα χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Η φυσιολογία του ύπνου

1.1 Ύπνος

Ο ύπνος αποτελεί μια βιολογική διαδικασία, η οποία παρέχει ευεργετικές ιδιότητες, σε οποιαδήποτε ηλικία. Μάλιστα, στον άνθρωπο, η λειτουργία αυτή καταλαμβάνει σχεδόν το 1/3 της διάρκειας ζωής του. Οι αθροιστικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ποιότητας, της στέρησης ύπνου και της διαταραχής του κερκάδιου ρυθμού, έχουν συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα επιβλαβών συνεπειών για την υγεία. ^(1,12-14)

1.2 Αρχιτεκτονική του ύπνου

Η αρχιτεκτονική του ύπνου, αντιπροσωπεύει το επαναλαμβανόμενο κυκλικό μοτίβο του ύπνου, καθώς αυτό αλλάζει μεταξύ των διαφόρων σταδίων. Υπάρχουν δύο τύποι ύπνου: ο τύπος της μη γρήγορης κίνησης των ματιών (Non – Rapid Eye Movement - NREM) και ο τύπος ταχείας κίνησης των ματιών του ύπνου (Rapid Eye Movement - REM). Η αρχιτεκτονική του ύπνου μας επιτρέπει να παράγουμε μια εικόνα του ύπνου μας κατά τη διάρκεια μίας νύχτας, λαμβάνοντας υπόψη τα διάφορα βάρη του ύπνου, καθώς και τη διέγερση για την αφύπνιση. Η λειτουργία των εναλλαγών μεταξύ αυτών των δύο τύπων ύπνου δεν είναι ακόμη κατανοητή, αλλά τα ακανόνιστα στάδια κύκλου και / ή απουσία ύπνου σχετίζονται με διαταραχές του ύπνου. Οι κύκλοι ύπνου και τα στάδια αποκαλύφθηκαν με τη χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος που ανιχνεύει τα ηλεκτρικά μοτίβα της εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Ο ύπνος NREM χωρίζεται σε τρία στάδια 1, 2, και 3 όπου κάθε ένα έχει μοναδικά χαρακτηριστικά, όπως παραλλαγές στα μοτίβα των εγκεφαλικών κυμάτων, τις κινήσεις των ματιών και τον μυϊκό τόνο. Η ταξινόμηση του ύπνου αναφέρεται για πρώτη φορά το 1968 από τους Rachtshaffen και Kales.⁽¹²⁾

1.3 Στάδια ύπνου NREM

1.3.1. Στάδιο 1 / N1

Το στάδιο 1 είναι ουσιαστικά το στάδιο «ύπνου» και συνήθως διαρκεί μόνο 1 – 5 λεπτά. Κατά τη διάρκεια του ύπνου N1, το σώμα δεν έχει χαλαρώσει πλήρως, αν και οι δραστηριότητες του σώματος και του εγκεφάλου αρχίζουν να επιβραδύνονται με περιόδους σύντομων κινήσεων (περιστασιακές εκρήξεις δραστηριότητας άλφα κύματος). Υπάρχουν ελαφριές αλλαγές στη δραστηριότητα του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον ύπνο σε αυτό το στάδιο.

1.3.2. Στάδιο 2 / N2

Κατά τη διάρκεια του σταδίου 2, το σώμα εισέρχεται σε μια πιο ήπια κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της πτώσης της θερμοκρασίας και του καρδιακού ρυθμού, τη μυική χαλάρωση και την αργή αναπνοή. Ταυτόχρονα, τα εγκεφαλικά κύματα δείχνουν ένα νέο μοτίβο που είναι δείκτες υπογραφής αυτού του σταδίου και η κίνηση των ματιών σταματά. Συνολικά, η δραστηριότητα του εγκεφάλου επιβραδύνεται καθώς το άτομο αποδεσμεύεται από τη συνείδηση. Ο ύπνος του σταδίου 2 μπορεί να διαρκέσει για 10 - 25 λεπτά κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου ύπνου και κάθε στάδιο του N2 μπορεί να γίνει μακρύτερο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Συλλογικά, ένα άτομο ξοδεύει συνήθως το μισό χρόνο ύπνου του στο στάδιο ύπνου N2.

1.3.3. Στάδιο 3 / N3

Ο ύπνος του σταδίου 3 είναι επίσης, γνωστός ως ύπνος βραδέων κυμάτων και είναι πιο δύσκολο το άτομο να ξυπνήσει εάν βρίσκεται σε αυτήν τη φάση. Ο μυϊκός τόνος, ο παλμός και ο ρυθμός αναπνοής, μειώνονται στον ύπνο N3 καθώς το σώμα χαλαρώνει ακόμη περισσότερο. Η εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια

αυτής της περιόδου έχει ένα αναγνωρίσιμο μοτίβο, που είναι γνωστό ως κύματα δέλτα. Για το λόγο αυτό, το στάδιο 3 μπορεί επίσης να ονομαστεί ύπνος δέλτα ή ύπνος αργών / βραδέων κυμάτων (SWS).

Το στάδιο αυτό είναι κρίσιμο για τον αποκαταστατικό ύπνο, επιτρέποντας τη σωματική ανάκαμψη και είναι ζωτικής σημασίας για την ανθρώπινη ανάπτυξη. Στο στάδιο αυτό, ενισχύεται το ανοσοποιητικό σύστημα κι άλλες βασικές σωματικές διαδικασίες. Παρόλο που η εγκεφαλική δραστηριότητα μειώνεται, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο βαθύς ύπνος σηματοδοτεί την απελευθέρωση της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης. Το στάδιο N3 διαρκεί συνήθως 20 - 40 λεπτά.

1.4 Στάδιο ύπνου REM

Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, η εγκεφαλική δραστηριότητα αυξάνεται κοντά στα επίπεδα που παρατηρούνται όταν το άτομο είναι ξύπνιο. Το στάδιο REM θεωρείται «ενεργός» ύπνος επειδή, ο εγκέφαλος μετατοπίζεται σε ένα πολύ ενεργοποιημένο μοτίβο που παράγει ποικίλες και ασυνήθιστες κυματομορφές που διακρίνονται σε αυτό το στάδιο. Ταυτόχρονα, το σώμα βιώνει ατονία, η οποία είναι μία προσωρινή παράλυση των μυών, με εξαιρέσεις τα μάτια και τους αναπνευστικούς μύες. Το όνομα αυτού του σταδίου ύπνου προκύπτει από το γεγονός ότι ακόμα κι αν τα μάτια είναι κλειστά, μπορεί να παρατηρείται γρήγορη κίνηση (REM).

Ο ύπνος REM πιστεύεται ότι είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη των γνωστικών λειτουργιών όπως η μνήμη, η μάθηση και η δημιουργικότητα. Επίσης, είναι γνωστός για τα «ζωντανά» όνειρα, κάτι που εξηγείται από τη σημαντική αύξηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Τα όνειρα μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε στάδιο ύπνου, αλλά είναι λιγότερο κοινά και έντονα στον ύπνο NREM. Υπό κανονικές συνθήκες, το στάδιο ύπνου REM επέρχεται μετά από περίπου 90 λεπτά ύπνου. Καθώς η νύχτα συνεχίζεται, τα στάδια REM μεγαλώνουν, ειδικά στο δεύτερο μισό της νύχτας. Ενώ, το πρώτο στάδιο REM μπορεί να διαρκέσει μόνο λίγα λεπτά,

τα επόμενα στάδια μπορούν να διαρκέσουν περίπου μία ώρα. Συνολικά, τα στάδια REM αποτελούν περίπου το 25% του ύπνου σε ενήλικες.

Τα στάδια ύπνου είναι σημαντικά επειδή επιτρέπουν στον εγκέφαλο και το σώμα να αναρρώσει και να αναπτυχθεί. Τα άτομα που κοιμούνται συχνά κατά τη διάρκεια προηγούμενων σταδίων, όπως τα άτομα με ΣΑΑΥ, μπορεί να δυσκολευτούν να μεταβούν ή να μη μεταβούν σωστά στα βαθύτερα στάδια ύπνου. Τέλος, στη διάρκεια του βραδινού ύπνου, συνήθως παρατηρούνται 4 – 6 κύκλοι ύπνου.⁽¹³⁻¹⁶⁾

Στάδια ύπνου	Τύπος ύπνου	Άλλη ονομασία σταδίων ύπνου	Φυσιολογική διάρκεια
Στάδιο 1	NREM	N1	1 - 5 λεπτά
Στάδιο 2	NREM	N2	10 - 60 λεπτά
Στάδιο 3	NREM	N3, ύπνος δέλτα ή ύπνος αργών / βραδέων κυμάτων (SWS)	20 - 40 λεπτά
Στάδιο 4	REM	REM Sleep	10 - 60 λεπτά

ΣΧΗΜΑ: 1. ΣΤΑΔΙΑ ΥΠΝΟΥ. (Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή ¹³)

Κεφάλαιο 2: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ)

2.1 Ιστορική αναδρομή Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

Η παρουσία διαταραχών στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει περιγραφεί από την αρχαιότητα. Συγκεκριμένα, η πρώτη περιγραφή λαμβάνει χώρα τον τέταρτο (4ο) αιώνα π. Χ., στο πρόσωπο του Διονυσίου, Τυράννου της Ηράκλειας του Πόντου. Οι χρονικογράφοι κάνουν λόγο, για ένα παχύσαρκο άτομο με ημερήσια υπνηλία και συχνά ασφυκτικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου.⁽¹⁷⁾

Η πιο σημαντική και ευδιάκριτη καταγραφή του συνδρόμου έρχεται τον δέκατο ένατο (19^ο) αιώνα από τον Charles Dickens μέσα από το πρώτο του λογοτεχνικό έργο με τίτλο «The Posthumous Papers of the Pickwick Club» το 1836. Ο ήρωας του έργου, Joe ο οποίος ήταν βασισμένος σε υπαρκτό πρόσωπο, περιγράφεται ως ένα άτομο που νυστάζει, κοιμάται κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες και ροχαλίζει πολύ δυνατά.^(18,19) Ο όρος «pickwickian» έμελλε να αποτελέσει σημείο αναφοράς στη βιβλιογραφία, περιγράφοντας ένα νέο σύνδρομο στο οποίο συνυπάρχει παχυσαρκία και υπνηλία με τίτλο «Pickwickian like Syndrome» το οποίο ανταποκρινόταν στον Fat Boy Joe από το μυθιστόρημα του Dickens.⁽²⁰⁾

Το 1877, ο Dr William Broadbent καταγράφει για πρώτη φορά την κλινική εικόνα του συνδρόμου, ενώ στη συνέχεια περιγράφηκαν παρόμοια νέα περιστατικά⁽²¹⁻²³⁾ φτάνοντας στο 1965 όπου οι Jung, et al. και οι Gastant, et al. οι οποίοι ταυτόχρονα, αλλά ανεξάρτητα μεταξύ τους, διαπίστωσαν ότι οι άπνοιες σε συνδυασμό με την παχυσαρκία, ευθύνονται για το αίσθημα υπνηλίας. Μάλιστα, οι Gastant, et al. ανέφεραν για πρώτη φορά τον επιστημονικό όρο «αποφρακτική υπνική άπνοια».^(24,25) Τέλος, το 1976 οι Guilleminault, et al. επισφραγίζουν τον όρο «Obstructive Sleep Apnea Syndrome - OSAS», ο οποίος επικρατεί έως και σήμερα και περιγράφουν το σύνδρομο ως μια νέα παθολογική οντότητα, η οποία εμπλουτίζεται συνεχώς με νέες γνώσεις και με αναθεώρηση παλαιότερων.⁽²⁶⁾

2.2 Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο – ΣΑΑΥ (Obstructive Sleep Apnea Syndrome – OSAS) είναι μία από τις πλέον διαδεδομένες νόσους και σχετιζόμενη με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (Sleep Disordered Breathing – SDB). Το ΣΑΑΥ, εγείρει το ερευνητικό ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, καθώς αποτελεί μείζον θέμα Δημόσιας υγείας, με δυνητικά σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και στην ποιότητα ζωής των πασχόντων. Επομένως, η αποτελεσματική αντιμετώπισή του αποτελεί επιτακτική ανάγκη.^(27- 29)

Σύμφωνα με τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση των Νόσων και των Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD-11, version 11/2020), η οποία έχει υιοθετηθεί από τις χώρες, αλλά η επίσημη χρήση της θα ξεκινήσει από το 2022, το ΣΑΑΥ κατατάσσεται στο φάσμα των «sleep – wake disorders» και όπως σηματοδοτεί και το όνομα του συνδρόμου, πρόκειται για μία διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής (υπόπνοια) ή πλήρους διακοπής (άπνοια) της ροής του αέρα, δηλαδή της αναπνοής.⁽¹⁾ Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου, παρά την τεκμηριωμένη συνεχή αναπνευστική προσπάθεια, με αποτέλεσμα τη διακοπή και τον κατακερματισμό του ύπνου. Το μοτίβο αυτό μπορεί να εμφανιστεί πολλές φορές κατά τη διάρκεια του ύπνου δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο που οφείλεται στη σύγκλιση των ανώτερων αεραγωγών στην περιοχή του φάρυγγα σε τέτοιο σημείο που προκαλείται απόφραξη.⁽²⁸⁾ Συχνά, ακολουθείται από παροδική μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αίμα (υποξαιμία) κι επομένως την αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στον οργανισμό, καθώς δεν αποβάλλεται, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε υπερκαπνία. Στη συνέχεια, διεγείρονται οι περιφεριακοί και κεντρικοί χημειούποδοχείς και το άτομο αφυπνίζεται προκειμένου, να αποκαταστήσει το μυϊκό τόνο κι έτσι, ενεργοποιείται εκ νέου η διαδικασία της αναπνοής. Η στένωση του αεραγωγού προκαλεί επεισόδια έντονου

ροχαλητού, δύσπνοιας, ασφυξίας ή αισθήματος πνιγμονής, τα οποία συνήθως προϋπάρχουν από την πλήρη σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών. (27-29)

2.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

2.3.1. Ανατομία του αναπνευστικού συστήματος

Το αναπνευστικό σύστημα εξυπηρετεί την ανταλλαγή των αερίων (αναπνοή), η οποία έχει σκοπό την πρόσληψη οξυγόνου από την ατμόσφαιρα που είναι απαραίτητο, την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα και την ομιλία. Αυτό επιτυγχάνεται με συνεπικουρία μυών, αγγείων και νεύρων.

Το αναπνευστικό σύστημα διακρίνεται σε δύο τμήματα: στην άνω και στην κάτω αεροφόρο οδό. Η άνω αεροφόρος οδός αποτελείται από την έξω και έσω ρίνα (μύτη) και από τον φάρυγγα. Η κάτω αεροφόρος οδός, αποτελείται από το λάρυγγα, την τραχεία με τους βρόγχους και τους πνεύμονες.

Ο φάρυγγας είναι ένας ινομυώδης σωλήνας (μήκους 12 έως 14 cm), σχήματος χωνιού, ο οποίος βρίσκεται μπροστά από την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και συγκεκριμένα, εκτείνεται έως τον Α6 σπόνδυλο. Ανατομικά αποτελείται από τρεις μοίρες ανάλογα με το όργανο που επικοινωνεί:

- τον ρινοφάρυγγα (ανώτερο τμήμα του φάρυγγα που επικοινωνεί με τη ρινική κοιλότητα), ο οποίος περιλαμβάνει την περιοχή από το ύψος των ρινικών χοανών έως το ύψος της σκληρής υπερώας.
- τον στοματοφάρυγγα ή οροφάρυγγα (ανώτερο τμήμα του φάρυγγα που επικοινωνεί με τη στοματική κοιλότητα), ο οποίος διαιρείται σε πισθοϋπερώια και οπισθογλωσσική περιοχή και
- τον υποφάρυγγα ή λαρυγγοφάρυγγα (κατώτερο τμήμα του φάρυγγα που επικοινωνεί με τον λάρυγγα), ο οποίος περιλαμβάνει την περιοχή που

εκτείνεται από το πρόσθιο τμήμα του λάρυγγα που καλύπτεται από την επιγλωττίδα.

Η ανατομική αυτή περιοχή, αποτελεί το πιο ευένδοτο σημείο της αναπνευστικής οδού (περιοχή όπου η γλώσσα και ο φάρυγγας συναντούν την μαλακή υπερώα – ουρανίσκο και τη σταφυλή). Σε περίπτωση ύπαρξης κάποιου είδους απόφραξης στην ελεύθερη δίοδο του αέρα, τα ανατομικά στοιχεία συγκρούονται μεταξύ τους και δονούνται κατά τη διάρκεια της αναπνοής, με αποτέλεσμα να προκαλείται το ροχαλητό.

Η αναπνευστική οδός μπορεί να αποφραχθεί σε οποιοδήποτε σημείο της, με συνηθέστερη την απόφραξη στην πισθοϋπερώια και σε δεύτερο χρόνο οπισθογλωσσική περιοχή του φάρυγγα. Ανατομικές και φυσιολογικές ανωμαλίες μπορούν να προκαλέσουν στένωση της ανώτερης αναπνευστικής οδού (υπερτροφικές αδενοειδείς εκβλαστήσεις, οι υπερτροφικές αμυγδαλές, η μακρογλωσσία, το μέγεθος της σταφυλής, η οπισθογναθία, η μικρογναθία) στην περιοχή του φάρυγγα (μέγεθος και λειτουργικές διαταραχές των μυών του φάρυγγα) ή της μύτης (υπερτροφικές κόγχες, σκολίωση του ρινικού διαφράγματος) κι έχουν συσχετισθεί με βαρύ ροχαλητό και με κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑΥ. Επίσης, συνυπάρχουσες παθήσεις μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στην παθολογική αυτή κατάσταση.⁽³⁰⁻³³⁾

Τέλος, όσο η έρευνα στη γενετική της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο εξελίσσεται, τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι σημαντικό ρόλο παίζουν οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Τα περισσότερα γονίδια φαίνεται να παίζουν ρόλο στις προφλεγμονώδεις καταστάσεις και να αλληλεπιδρούν με ανατομικούς και ανεξάρτητους παράγοντες, καθορίζοντας ίσως με αυτό τον τρόπο την εμφάνιση και τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.^(34,35)

2.3.2. Μηχανική του φάρυγγα

Όπως αναφέρθηκε, ο ανθρώπινος ανώτερος αεραγωγός είναι ένας εύκαμπτος ινωμυώδης σωλήνας με απουσία οστέινης υποστήριξης. Το γεγονός αυτό, καθιστά τον φάρυγγα επιρρεπή σε αλληλεπιδράσεις δυνάμεων σύγκλεισης που μπορεί να προκύψουν από ανατομικούς και φυσιολογικούς παράγοντες, με κυριότερους σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, το μέγεθος του αεραγωγού και τη θέση του σώματος. Η τάση συμπίεσης / απόφραξης παρατηρείται κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι δυνάμεις σύγκλεισης είναι η ενδοαυλική αρνητική πίεση (P_L), η οποία προκύπτει κατά την εισπνοή από τη δράση του διαφράγματος και των θωρακικών μυών και τείνει να μειώσει τη διατομή του ανώτερου αεραγωγού και η εξωαυλική πίεση (P_{ti}), όπου είναι η πίεση που ασκείται περιφεριακά των ιστών του αεραγωγού προς τα μέσα κι οφείλεται κυρίως σε ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως η εναπόθεση λίπους στην περιοχή. Επομένως, η διατήρηση της βατότητας και της λειτουργικής ικανότητας του αεραγωγού εξαρτάται από τη διατοιχωματική πίεση (P_{tm}). Η αλληλεπίδραση αυτή των δυνάμεων μπορεί να εκφραστεί με την εξίσωση: $P_{tm} = P_L - P_{ti}$. Όταν η P_{tm} ισούται με το μηδέν, τότε ονομάζεται πίεση κλεισίματος (P_{crit}).

Τέλος, οι δυνάμεις σύγκλεισης πρέπει να αντισταθμιστούν από δυνάμεις διαστολής που τείνουν να διευρύνουν τον αυλό του αεραγωγού, οι οποίες προέρχονται από την ενεργοποίηση των διασταλτικών φαρυγγικών μυών, προκειμένου να αποκατασταθεί η ενδοτικότητα του αεραγωγού.⁽³⁶⁻³⁹⁾

2.3.3. Ενεργοποίηση των διασταλτικών μυών των ανώτερων αεραγωγών

Πέραν της στατικής θεώρησης της ανατομίας και της μηχανικής του φαρυγγικού αυλού, εξίσου σημαντική είναι και η δυναμική συμπεριφορά των ευένδοτων φαρυγγικών τοιχωμάτων κατά τη διάρκεια του ύπνου, η οποία σχετίζεται με πολύπλοκους νευρομυϊκούς μηχανισμούς.⁽⁴⁰⁾ Οι διασταλτικοί φαρυγγικοί μύες, είναι

μία σύνθετη δομή με πολλαπλές λειτουργίες. Στην ουσία, είναι μία ομάδα μυών οι οποίοι συντονίζονται και συνεπικουρούν στο διάφραγμα, με στόχο να διατηρήσουν τον φαρρυγγικό μυϊκό τόνο και τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών. Η ενεργοποίηση των διασταλτικών μυών των ανώτερων αεραγωγών έχουν ως βασική λειτουργία τους τη σύσπαση σε οποιοδήποτε παράγοντα προκαλεί αύξηση της ενδοαυλικής αρνητικής πίεσης. Επομένως, η αντανακλαστική ενεργοποίηση των μυών αυτών, αποτελεί την κύρια αντιρροπιστική δύναμη εναντίον των δυνάμεων σύγκλεισης, προκειμένου να διατηρηθεί η ενδοτικότητα του αεραγωγού.⁽⁴¹⁾

Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, παρατηρείται καταστολή των αντανακλαστικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα οι διασταλτικοί μύες να χάνουν την τονικότητά τους και να είναι λιγότερο επιτυχείς στο έργο τους. Μάλιστα, η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται περαιτέρω κατά τη μετάβαση του ατόμου στον ύπνο REM. Τα φυσιολογικά άτομα δεν θα παρουσιάσουν σημαντικά συμπτώματα λόγω αυτού του φυσιολογικού φαινομένου.

Σε αντίθεση, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, με την έναρξη του ύπνου, παρατηρείται αδυναμία των διασταλτικών μυών να διατηρήσουν τον φαρρυγγικό μυϊκό τόνο και ανοιχτές τις αεροφόρους οδούς, με αποτέλεσμα αυτό να οδηγεί σε κατάρρευση και απόφραξη της αναπνευστικής οδού. Μάλιστα, η απόφραξη αυτή είναι επαναλαμβανόμενη και μπορεί να είναι μερική ή πλήρης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που συνδράμει δυσμενή σκελετική κρανιοπροσωπική διάπλαση. Έτσι, η εισροή του αέρα διακόπτεται παρά τις αυξανόμενες προσπάθειες αναπνοής και η κατάρρευση του άνω αεραγωγού οδηγεί σε επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας ή υπόπνοιας που επηρεάζουν την αρχιτεκτονική του ύπνου. Αυτό αποτελεί και το ουσιαστικό στοιχείο της παθογένειας του ΣΑΑΥ. Σε αυτούς τους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της αφύπνισης, λόγω αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας, παρατηρείται επανάκτηση του μυϊκού τόνου κι αυξημένη δραστηριότητα των αντανακλαστικών μηχανισμών, ως απάντηση στην αυξημένη ενδοφαρυγγική αρνητική πίεση που

>>

προσπαθεί να αποφράξει τον φάρυγγα. Κατά την εγρήγορση, ένας πολύ σημαντικός αντανακλαστικός μηχανισμός αντιρρόπησης είναι αυτός του γενειογλωσσικού μυός. Ουσιαστικά, αποτελεί τον κύριο διαρρυθμιστή του φάρυγγα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη βελτίωση της ευρυχωρίας του, βελτιώνοντας την πρόσθια μετατόπιση της γλώσσας, εμποδίζοντας την πτώση της, και κατ'επέκταση την απόφραξη του αεραγωγού.^(37,42-44)

Συνοψίζοντας, η ενεργοποίηση των αντανακλαστικών μηχανισμών μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές στις αντιστάσεις των ανώτερων αεραγωγών που παρατηρούνται μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με ΣΑΑΥ.⁽⁴⁵⁾

2.3.4. Μεταβολές πνευμονικών όγκων

Σύμφωνα με τα υφιστάμενα δεδομένα, η αλληλεπίδραση μεταξύ της ευρυχωρίας του φάρυγγα και του όγκου των πνευμόνων, θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεση του ΣΑΑΥ. Από την άλλη, άτομα με ΣΑΑΥ επηρεάζονται σοβαρότερα από αυτή την αλληλεπίδραση, καθώς η παχυσαρκία και η ύπτια θέση σώματος κατά τον ύπνο, μειώνει τον όγκο των πνευμόνων.

Επομένως, οι αλλαγές στον όγκο των πνευμόνων έχουν σημαντική επίδραση αλλά οι υποκείμενοι μηχανισμοί, δεν έχουν καθοριστεί ξεκάθαρα. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ότι όταν αυξάνεται ο όγκος των πνευμόνων υπάρχει άνωθεν μετατόπιση του διαφράγματος και του θώρακα. Αυτή η κίνηση προκαλεί μείωση της ιστικής εξωαυλικής πίεσης και εν συνεχεία σταθεροποίηση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού με αποτέλεσμα τον περιορισμό της ευενδοτότητάς του.^(37,46)

2.4 Επιδημιολογικά δεδομένα

Το ΣΑΑΥ αποτελεί την πρώτη αιτία διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Παγκοσμίως, ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ παρουσιάζει αυξητική τάση της τάξεως του 14% έως 55%, ιδιαίτερως τις τελευταίες δύο δεκαετίες ανάλογα με την εξεταζόμενη

υποομάδα.^(2,47) Η μελέτη που αποτέλεσε σταθμό στην επιδημιολογία του ΣΑΑΥ είναι η μελέτη Winsconsin Sleep Cohort Study (WSCS) η οποία διεξήχθη το 1993. Πρόκειται για προοπτική επιδημιολογική μελέτη που βασίστηκε στον πληθυσμό της κοινότητας, αντλώντας τυχαία συμμετέχοντες ηλικίας 30 – 60 ετών. Τα ευρήματα της μελέτης βασίστηκαν σε πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου σε συνδυασμό με το αίσθημα της ημερήσιας υπνηλίας. Βάσει των παραπάνω, ο επιπολασμός, πληρώντας τα ελάχιστα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΑΥ, κυμαινόταν στο 9% - 24% για τον ανδρικό πληθυσμό και στο 4% - 9% για τον γυναικείο.⁽⁴⁸⁾ Επίσης, μία άλλη μελέτη βασισμένη στην κοινότητα κατέληξε ότι η αναλογία ανδρών: γυναικών (προ εμμηνόπαυσιακής περιόδου) είναι 2 – 3:1⁽⁴⁹⁾ Έκτοτε, δημοσιεύθηκαν άλλες δεκατρείς (13) μελέτες έως το 2013, οι οποίες ακολουθούσαν την ίδια μεθοδολογία και κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα με τον επιπολασμό να κυμαίνεται από το 3% - 7% στο γενικό πληθυσμό.^(50, 51) Επίσης, μία πιο σύγχρονη συστηματική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2017, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ στο γενικό πληθυσμό κυμαινόταν από 9% - 38% και ήταν υψηλότερος στους άντρες. Επιπλέον, η εν λόγω μελέτη κατέληξε και στο γεγονός ότι ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό με ΣΑΑΥ, όπου το AHI \geq 15 επεισόδια / ώρα ύπνου, κυμαινόταν από 6% - 17% και μπορούσε να φτάσει έως το 49% σε μεγαλύτερες ηλικίες πασχόντων.⁽⁵²⁾ Μία άλλη πρόσφατη μελέτη του 2018, δείχνει ότι ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ στον γενικό πληθυσμό διαφοροποιείται ανάλογα με τον πληθυσμό που εξετάζεται, τα διαγνωστικά κριτήρια που τίθενται σε κάθε μελέτη και το γεγονός ότι μπορεί να ανιχνευτεί πλειοψηφία ή μειοψηφία πασχόντων σε υποομάδες του πληθυσμού (όπως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, παχύσαρκα άτομα, γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση κ.α.).⁽⁵³⁾ Τέλος, μία από τις πιο πρόσφατες μελέτες στο γενικό πληθυσμό δημοσιεύτηκε το 2019 και συμπεριελάμβανε δεκαεπτά (17) μελέτες που αφορούσαν στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε δεκαέξι (16) χώρες, σε συνδυασμό με δεδομένα από τον Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών (ΟΗΕ). Ο

επιπολασμός του ΣΑΑΥ υπολογίστηκε σε ενήλικα άτομα με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2012 και αποτελεί την πρώτη μελέτη που αναφέρει τον παγκόσμιο επιπολασμό της αποφρακτικής άπνοιας ο οποίος ανέρχεται στο 1 δισεκατομμύριο άτομα.⁽⁵⁴⁾

Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου έχει αυξηθεί κατά πολύ. Το γεγονός αυτό, μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη επικράτηση της παχυσαρκίας στον αναπτυσσόμενο κόσμο, γεγονός που αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου στις διαταραχές της αναπνοής του ύπνου, στην εξέλιξη των τεχνικών μέτρησης και κατηγοριοποίησης των αναπνευστικών προβλημάτων, στην αύξηση του αριθμού των ασθενών που διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από ΣΑΑΥ και σε πλήθος άλλων παραγόντων κινδύνου. Από την άλλη πλευρά, δεν πρέπει να παραλειφθεί το γεγονός ότι, ακόμα και σήμερα ένα μεγάλο ποσοστό των νοσούντων της τάξεως του 75% που πάσχουν από βαριάς μορφής ΣΑΑΥ, παραμένει αδιάγνωστο.^(55,56)

2.5 Αιτιολογία - Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ

Η γνώση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΑΑΥ είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή κατεύθυνση της διαγνωστικής προσοχής σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, προκειμένου να επιτευχθεί η έγκαιρη παρέμβαση αντιμετώπισης της νόσου. Επίσης, σημαντικό είναι και το γεγονός ότι οι επαγγελματίες υγείας δεν έχουν λάβει την απαραίτητη κατάρτιση για να βοηθήσουν στην επιτάχυνση της ανίχνευσης πασχόντων από ΣΑΑΥ και στην έναρξη έγκαιρης παρέμβασης. Επομένως, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων.

2.5.1. Ηλικία

Το ΣΑΑΥ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Γενικά, παρατηρείται από μελέτες ότι όσο αυξάνει η ηλικία, τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι εμφανίζεται στο 26% των ενηλίκων με αποκορύφωμα την ηλικία των 55 ετών για τους άνδρες και των 65 ετών για τις γυναίκες.^(51,52) Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ένα ποσοστό περισσότερο του 50% εμφανίζουν ΣΑΑΥ στην ηλικία των 65 ετών και άνω, με τον αποκορεσμό του οξυγόνου να είναι σημαντικά ελαττωμένος στους γηραιότερους, υποθέτοντας ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΣΑΑΥ στους νέους και στους μεσήλικες να είναι πιο σοβαρή.⁽⁵⁷⁾ Η γήρανση επηρεάζει την ανάπτυξη του ΣΑΑΥ για διάφορους λόγους. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η διαδικασία της γήρανσης αυξάνει τη μείωση του πρόσθιου - οπίσθιου μήκους των δομών γύρω από τον φάρυγγα. Αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να επηρεάσει τα αντανεκλαστικά που ελέγχουν την ευθυγράμμιση των αεραγωγών, επιτρέποντας στον φαρυγγικό αεραγωγό να γίνει περισσότερο πτυσσόμενος. Επιπλέον, η σταδιακή εναπόθεση λίπους γύρω από τον αεραγωγό κατά τη γήρανση μπορούν να οδηγήσουν σε περιορισμένη ροή αέρα και σε μείωση του όγκου των πνευμόνων.

Συνεπώς, η παρουσία τόσο της άπνοιας του ύπνου, όσο και της αυξανόμενης ηλικίας, κατακλύζει την ικανότητα του εγκεφάλου να ανταποκρίνεται σε γνωστικές προκλήσεις με αντισταθμιστική πρόσληψη και να διατηρεί την απόδοση.^(58,59)

2.5.2. Φύλο

Μελέτες με βάση τον πληθυσμό, έχουν δείξει ότι το ΣΑΑΥ εμφανίζεται συχνότερα στο ανδρικό φύλο, παρά στο γυναικείο και αυτή η απόκλιση είναι συχνά εμφανής στο κλινικό περιβάλλον. Υπάρχουν ορισμένες παθοφυσιολογικές διαφορές που υποδηλώνουν το λόγο που οι άνδρες είναι πιο επιρρεπείς στην ασθένεια από τις γυναίκες. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί είναι άγνωστοι, οι διαφορές στην παχυσαρκία, την ανατομία των άνω αεραγωγών, τον έλεγχο της αναπνοής, τις ορμόνες και τη γήρανση πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο. Η αναλογία ανδρών - γυναικών

εκτιμάται μεταξύ 3:1 έως 5:1 στον γενικό πληθυσμό και 8:1 έως 10:1 σε ορισμένους κλινικούς πληθυσμούς.⁽⁶⁰⁾ Η υψηλότερη κλινική αναλογία μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες δεν εμφανίζουν την «κλασική» συμπτωματολογία και συνεπώς ενδέχεται να υποδιαγιγνώσκονται. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να αποδίδουν το γεγονός αυτό σε λανθασμένη διάγνωση, όπως κατάθλιψη.^(37,61) Ενδεχομένως, ορμονικές επιδράσεις μπορεί να συντελούν στην παθογένεση του ΣΑΑΥ, καθώς ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Επομένως, η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης μπορεί να αποφέρει θετικό αποτέλεσμα.⁽⁵¹⁾

Επίσης, πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάμεσα στα δύο φύλα, είναι οι διαφορές στην ανατομία του αεραγωγού. Το ανδρικό φύλο τείνει να εμφανίζει μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στην περιοχή του τραχήλου, ενώ ανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι το μήκος του φαρυγγικού αεραγωγού στους άνδρες είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τις γυναίκες. Τέλος, οι γυναίκες αναπτύσσουν μεγάλους φαρυγγικούς αεραγωγούς και μεγαλύτερες γλώσσες κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. Μία μεγάλη ελληνική μελέτη, αναφέρει ότι οι άνδρες παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση διάρκεια των απνοιών και υποπνοιών από ό,τι οι γυναίκες.^(59,62)

Οι μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι άνδρες τείνουν να αναφέρονται συχνότερα στα κέντρα ύπνου.⁽⁶³⁾ Μία υπόθεση είναι ότι οι άνδρες εμφανίζουν πιο σοβαρό ΣΑΑΥ και ως εκ τούτου είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν από τον ιατρό της Π.Φ.Υ. και στη συνέχεια να παραπεμφθούν σε κέντρο ύπνου.

Επίσης, οι ιατροί της Π.Φ.Υ. διαθέτουν υψηλότερο δείκτη υποψίας για εξέταση ΣΑΑΥ στους άνδρες από τις γυναίκες, δεδομένης της γενικής προσδοκίας ότι η διαταραχή επηρεάζει κυρίως τους άνδρες.

Τέλος, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία, η υποδιάγνωση του ΣΑΑΥ έχει σημασία για τη δημόσια υγεία, δεδομένης της καθυστερημένης διάγνωσης και

θεραπείας στις γυναίκες, μπορεί να συμβάλει σε σημαντική νοσηρότητα και αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.⁽⁶⁴⁾

2.5.3. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί άλλον έναν πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ. Μάλιστα, από επιδημιολογικές μελέτες γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει μία σταθερή σχέση μεταξύ της αύξησης του σωματικού βάρους και του κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ. Η παχυσαρκία προκαλεί αυξημένες εναποθέσεις λιπαρών ουσιών στην περιοχή του φάρυγγα. Οι εναποθέσεις εισβάλλουν στον αεραγωγό και συμβάλλουν στη στένωση αυτών. Σε παχύσαρκους ασθενείς, σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες, οι εναποθέσεις λίπους φαίνεται να μεταβάλλουν το σχήμα του άνω αεραγωγού, χωρίς απαραίτητα μείωση της περιοχής διατομής. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, η υποστήριξη του αεραγωγού διακυβεύεται λόγω μυϊκής ατονίας. Η στένωση στον άνω αεραγωγό λόγω εναποθέσεων λίπους ή / και μειωμένης ακαμψίας του ιστού λόγω της παρουσίας λιπώδους ιστού, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς στην εμφάνιση ΣΑΑΥ.

Η κεντρική κατανομή λίπους στο σώμα, προτείνεται επίσης ως αιτία αυξημένης πίεσης στον θώρακα και στους πνεύμονες. Αυτό, οδηγεί σε μειωμένο όγκο πνευμόνων και δαπάνες μεγαλύτερης προσπάθειας για αναπνοή. Η αυτόμειούμενη ικανότητα των πνευμόνων, μειώνει τη ροή του αέρα κάνοντας τον άνω αεραγωγό πιο πιθανό να καταρρεύσει κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ως εκ τούτου, η κατανομή του λίπους σε παχύσαρκους ασθενείς αποτελεί καλύτερη πρόβλεψη από το ΔΜΣ, το οποίο μετρά το σωματικό λίπος με βάση το ύψος και το βάρος, χωρίς περαιτέρω πληροφορίες. Ενώ, το υπερβολικό βάρος είναι γνωστό ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ, μεγάλος αριθμός στοιχείων δείχνει ότι η σχέση είναι αμφίδρομη και τροφοδοτική. Από την άλλη πλευρά, η κεντρική παχυσαρκία και η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσουν σε στένωση των άνω αεραγωγών, κόπωση των

αναπνευστικών μυών και μειωμένη συστολή των διαστολέων των μυών. Επίσης, η σπλαχνική παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι κύριοι ένοχοι που οδηγούν σε εμφάνιση ΣΑΑΥ, αλλά κι αυτό με τη σειρά του είναι δυνατόν να συμβάλει στην εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου.

Τέλος, τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ, κυρίως ο ανεπαρκής ύπνος σχετίζεται με ορμονικές διαταραχές, οι οποίες επηρεάζουν τη διατροφή των πασχόντων. Αυτό, συμβαίνει γιατί η στέρηση ύπνου σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή λεπτίνης (ορμόνη καταστολής της όρεξης) και αυξημένη παραγωγή γκρελίνης (ορμόνη διέγερσης της όρεξης), η οποία μπορεί να αυξήσει την επιθυμία για υπερκατανάλωση τροφών με αυξημένες θερμίδες. ^(2, 65,66)

2.5.4. Φυλετικοί και Ανατομικοί παράγοντες

Η πρώιμη υποστήριξη για φυλετικές, εθνικές και εθνοτικές διαφορές στην επικράτηση και τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ, προήλθε από μεγάλες διεθνικές μελέτες που εξετάζουν διαφορετικούς εθνικούς πληθυσμούς. Η σύνδεση της φυλετικής καταγωγής με τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ, αποκαλύπτει ότι η συχνότητα του συνδρόμου στους Ασιατικούς πληθυσμούς είναι αυξημένη και συγκρίσιμη με τους πληθυσμούς Ευρωπαϊκής καταγωγής. Οι μελέτες εκτιμούν ότι, παρά τα χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, διαφοροποιήσεις στην κρανιοπροσωπική μορφολογία δίνουν την απάντηση στο παράδοξο αυτό αποτέλεσμα.

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι οι Ισπανόφωνοι Μεξικανοί και Αμερικανοί και οι Αφροαμερικανοί εκδηλώνουν υψηλά ποσοστά συχνότητας εμφάνισης ΣΑΑΥ, σε τέτοιο βαθμό που δε διαφέρουν σημαντικά με αυτά των πληθυσμών ευρωπαϊκής καταγωγής. Από τα ανατομικά χαρακτηριστικά που διέπουν τις διαφορές στην επικράτηση του ΣΑΑΥ και τη σοβαρότητα μεταξύ των εθνοτικών ομάδων (δηλαδή,

παχυσαρκία, κατανομή λίπους και κρανιοπροσωπική δομή) η παχυσαρκία φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου. Η επίδραση της εθνικότητας σε μη ανατομικούς παράγοντες (δηλαδή, η ανταπόκριση των μυών των άνω αεραγωγών, το όριο διέγερσης και η αύξηση του βρόχου) που είναι υπεύθυνες για τη σοβαρότητα και τον ενδεχόμενο επιπολασμό του ΣΑΑΥ είναι επί του παρόντος άγνωστη και χρίζει περαιτέρω έρευνας. ^(67,68)

2.5.5. Οικογενής και Γενετική προδιάθεση

Η πρώτη παρατήρηση που ανέφερε ότι το ΣΑΑΥ σχετίζεται με την οικογενή προδιάθεση, δημοσιεύθηκε το 1978 κι έθεσε τη βάση της οικογενούς εμφάνισης του ΣΑΑΥ.⁽⁶⁹⁾ Από τότε, πλήθος μελετών αναφέρονται στη σημασία της κληρονομικότητας στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ, φτάνοντας έως τις πιο πρόσφατες μελέτες οι οποίες επικεντρώνονται στη γενετική βάση του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, οι μελέτες δείχνουν ότι το ΣΑΑΥ είναι κληρονομικό και υπάρχουν στοιχεία που συνεισφέρουν γενετικά άμεσα στην εμφάνιση του συνδρόμου, όσο και έμμεσα, μέσω «ενδιάμεσων» φαινοτύπων όπως η παχυσαρκία, η κρανιοπροσωπική δομή, ο νευρολογικός έλεγχος των μυών των άνω αεραγωγών, ο ύπνος και ο κερκάδιος ρυθμός.

Οι περισσότεροι από τους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην παθογένεση του ΣΑΑΥ καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό γενετικά. Ένα ποσοστό της τάξεως του 35-40% της διακύμανσής στη βαρύτητα του συνδρόμου μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες, ενώ το υπόλοιπο 60% των υποκείμενων αιτιών για εμφάνιση ΣΑΑΥ, αποδίδεται στο περιβάλλον ή στον τρόπο ζωής.

Εν κατακλείδι, η διερεύνηση της γενετικής βάσης του ΣΑΑΥ είναι ένας σημαντικός τομέας έρευνας αναδεικνύοντας γενετικούς δείκτες που σχετίζονται έντονα με τον κίνδυνο εμφάνισης / εκδήλωσης της νόσου και ελέγχου ύπαρξης

κοινού γενετικού υπόβαθρου μεταξύ του ΣΑΑΥ και των συννοσηροτήτων του. Τέλος, η πληρέστερη κληρονομική βάση του συνδρόμου θα συμβάλει στην κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών ευαισθησίας του, στην παθογένεσή του, στις δυσμενείς επιπτώσεις του στην υγεία, καθώς και σε νέες στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας (π.χ. Προσυμπτωματικός έλεγχος οικογενειακού κινδύνου). ^(70,71)

2.5.6. Κάπνισμα

Το κάπνισμα μπορεί να λειτουργήσει ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΑΑΥ. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το κάπνισμα (ενεργό ή παθητικό), σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ροχαλητού και τριπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης ΣΑΑΥ. Επίσης, οι ενεργοί καπνιστές μπορεί να αναπτύξουν το σύνδρομο νωρίτερα και σε σοβαρότερη μορφή. Παρά ταύτα, ο ρόλος του καπνίσματος στο σύνδρομο παραμένει αμφιλεγόμενος. Πιθανώς, η συσχέτιση αυτή, όπως έχει προταθεί από ερευνητές, να σχετίζεται με το γεγονός ότι το κάπνισμα είναι δυνατόν να προκαλέσει διαταραχές στην αρχιτεκτονική του ύπνου, στη νευρομυϊκή λειτουργία των άνω αεραγωγών και των μηχανισμών διέγερσης. Επιπλέον, σε αυτό συμβάλει και η ελάττωση των επιπέδων νικοτίνης στο αίμα που συμβαίνει στους καπνιστές κατά τη διάρκεια του ύπνου (rebound effect).

Επίσης, έχει παρατηρηθεί συνεργική δράση μεταξύ καπνίσματος και ΣΑΑΥ όσον αφορά στις παραμέτρους μεταβολικής διαταραχής. Η φλεγμονώδης επίδραση του καπνίσματος στους αεραγωγούς πιθανώς να εμπλέκεται στην παθογένεια του ΣΑΑΥ, καθώς πρόσφατη μελέτη έχει συσχετίσει το κάπνισμα με πιο σοβαρή βλάβη στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Συνεπώς, αν και το κάπνισμα δεν έχει τεκμηριωθεί ως παράγοντας κινδύνου, ούτε η διακοπή του έχει αποδειχθεί ότι έχει ξεκάθαρο όφελος στο ΣΑΑΥ, η διακοπή του θα πρέπει να συστήνεται τόσο για προληπτικούς λόγους, όσο και για θεραπευτικούς, καθώς το κάπνισμα εμπλέκεται έμμεσα και άμεσα με την ανάπτυξη πλήθους νοσηροτήτων. ⁽⁷²⁻⁷⁸⁾

2.5.7. Κατανάλωση αλκοόλ

Η μελέτη της σχέσης εμφάνισης ΣΑΑΥ και κατανάλωσης αλκοόλ έχει ερευνηθεί εκτενώς. Η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΑΥ κατά 25%.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το αλκοόλ συμβάλλει στην άπνοια ύπνου επειδή προκαλεί τη χαλάρωση των μυών του τραχήλου, γεγονός που με τη σειρά του δημιουργεί περισσότερη αντίσταση κατά την αναπνοή. Αυτό μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ και οι ασθενείς είναι συχνά επιρρεπείς σε καθυστερημένη έναρξη του ύπνου, πράγμα που σημαίνει ότι χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να κοιμηθούν, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές αναπνευστικών επεισοδίων, καθώς και σε βαρύτερο ροχαλητό. Ακόμα, η κατανάλωση μόνο μιας μονάδας (250 – 300ml) αλκοόλ πριν από τον ύπνο, μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση του συνδρόμου και έντονο ροχαλητό ακόμη και σε άτομα που δεν έχουν διαγνωστεί με άπνοια ύπνου. Επιπλέον, μπορεί να αυξήσει την καταστολή του ύπνου REM κατά τους δύο πρώτους κύκλους. Καθώς η νύχτα εξελίσσεται, αυτό μπορεί να δημιουργήσει μια ανισορροπία μεταξύ ύπνου αργού κύματος και ύπνου REM, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποιότητα του ύπνου.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα - ανάλυση μελέτησε τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου άπνοιας ύπνου σε ενήλικες. Τα ευρήματα της εν λόγω έρευνας, υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΑΥ, υποστηρίζοντας με περαιτέρω στοιχεία ότι η μείωση της πρόσληψης αλκοόλ έχει πιθανή θεραπευτική και προληπτική αξία σε αυτήν την κατάσταση. ^(32,73)

2.6 Κλινική εικόνα ΣΑΑΥ

Τα άτομα που πάσχουν από ΣΑΑΥ μπορεί να εμφανίσουν μία σειρά αρνητικών παρενεργειών στην καθημερινή ζωή που, είτε μπορεί να παρατηρήσουν οι ίδιοι, είτε

το στενό οικογενειακό τους περιβάλλον. Τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν το ΣΑΑΥ διαρκούν όλο το 24ωρο και διακρίνονται σε (2) δύο κατηγορίες: στα ημερήσια και στα νυχτερινά συμπτώματα. Τα ημερήσια συμπτώματα συνήθως είναι απόρροια του κατακερματισμένου νυχτερινού ύπνου. Άτομα που εμφανίζουν αποφρακτική άπνοια ύπνου, μπορεί επίσης να εμφανίσουν και τα ακόλουθα συμπτώματα:

2.6.1. Νυχτερινά συμπτώματα

- Έντονο ροχαλητό.
- Απνοϊκά επεισόδια.
- Συχνές αφυπνίσεις πολλές φορές συνοδευόμενες από αίσθημα πνιγμού, δυσφορίας, ταχυπαλμίας.
- Ανήσυχος ύπνος.
- Εφίδρωση.
- Νυκτουρία.
- Ξηροστομία.
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.
- Εφιάλτες – «ζωντανά όνειρα».

2.6.2. Ημερήσια συμπτώματα

- Ημερήσια υπνηλία.
- Αίσθημα κόπωσης και μειωμένης ενεργητικότητας.
- Κεφαλαλγία.
- Γνωσιακές διαταραχές (έλλειψη συγκέντρωσης, κενά μνήμης).
- Διαταραχές προσωπικότητας - ψυχισμού και συναισθήματος.
- Διαταραχές γενετήσιας λειτουργίας.
- Κατάθλιψη.

Τα κυριότερα συμπτώματα του συνδρόμου είναι η ημερήσια υπνηλία, το έντονο ροχαλητό στην ύπτια θέση και οι άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι άπνοιες, επί των πλείστων αναφέρονται από το σύντροφο του πάσχοντα, καθώς προκαλούν αναστάτωση στην οικογενειακή ζωή.

2.6.3. Ημερήσια υπνηλία

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με τον επιπολασμό στην κοινότητα να εκτιμάται στο 18%. Στο κλινικό περιβάλλον, δύο από τις πιο συχνές αιτίες είναι: το ΣΑΑΥ και η περιοδική διαταραχή της κίνησης των άκρων. Υπάρχει συνεχής συζήτηση για τους μηχανισμούς με τους οποίους αυτές οι διαταραχές προκαλούν συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, με σημαντικότερους παράγοντες τη διαλείπουσα νυχτερινή υποξία, τη μακροχρόνια έκθεση στον κατακερματισμό του ύπνου, τις μεταβολές στην έκκριση μελατονίνης και την αυτόνομη δυσρύθμιση. Επίσης, μελέτη έχει δείξει ότι ο αυξημένος επιπολασμός της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου σε παχύσαρκα άτομα, δεν εξηγεί πλήρως τα αυξημένα ποσοστά υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στον ιδιαίτερο αυτό πληθυσμό υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι προκαλείται από μεταβολικούς παράγοντες και χρόνια φλεγμονή.

Οι ασθενείς συχνά υποεκτιμούν το εν λόγω σύμπτωμα, κι αυτό γιατί αρχικά εκδηλώνεται σε παθητικές καταστάσεις που δεν απαιτούν προσοχή και δεν επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των πασχόντων (διάβασμα, παρακολούθηση τηλεόρασης). Σε δεύτερο χρόνο όμως, η ημερήσια υπνηλία εμφανίζεται ως επεισόδια ύπνου σε καταστάσεις που απαιτούν μέτρια προσοχή (συζητήσεις, μαθήματα κ.α.) ή ακόμα και σε ενεργητικές καταστάσεις, απειλητικές για τη ζωή, με σημαντικότερη την οδήγηση, καθιστώντας τους πάσχοντες επιρρεπείς στην πρόκληση τροχαίων ατυχημάτων.

Η ημερήσια υπνηλία είναι δυνατόν να αξιολογηθεί με υποκειμενικές μεθόδους, δηλαδή με σταθμισμένα ερωτηματολόγια που αποτελούν τον πιο εύχρηστο και οικονομικό τρόπο, αλλά και με αντικειμενικές μεθόδους (Multiple Sleep Latency Test –MSLT), οι οποίες είναι σαφώς πιο αξιόπιστες, αλλά είναι ακριβότερες και απαιτούν χρόνο και εξειδικευμένο εργαστήριο με εξειδικευμένο προσωπικό.

Τέλος, οι μελέτες δείχνουν ότι σε πάσχοντες με ημερήσια υπνηλία αλλά καλά ρυθμισμένο ΣΑΑΥ, μπορεί να εξεταστεί και η φαρμακολογική θεραπεία για την ημερήσια υπνηλία με εγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα. ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

2.6.4. Ροχαλητό

Το ροχαλητό είναι ο εισπνευστικός κυρίως «θόρυβος» που παράγεται κατά τη διάρκεια του ύπνου λόγω χαλάρωσης του μυϊκού τόνου, ο οποίος προκαλεί δόνηση των μαλακών μορίων των τοιχωμάτων του φάρυγγα, με αποτέλεσμα η ροή του αέρα να εμποδίζεται και ο αέρας να στροβιλίζεται. Το πρωτοπαθές ροχαλητό, είναι επίσης γνωστό και ως απλό ροχαλητό ή καλοήθες ροχαλητό κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ορισμένα άτομα μπορεί να ροχαλίζουν λόγω ανατομικών ανωμαλιών. Αυτό σημαίνει πως όποιος ροχαλίζει δεν πάσχει από ΣΑΑΥ. Το ροχαλητό είναι ένα συχνό σύμπτωμα (μη ειδικό) στο γενικό πληθυσμό.

Από την άλλη πλευρά, εκτός από πρόβλημα με κοινωνική προέκταση, το έντονο ροχαλητό μπορεί να μην είναι αθώο, αλλά να υποκρύπτει και κάποιο άλλο σοβαρότερο πρόβλημα με αρνητικές συνέπειες στην υγεία του πάσχοντος. Μάλιστα, έχει αποδειχθεί ότι το ροχαλητό είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης σε άτομα της μέσης ηλικίας ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΑΑΥ και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του ατόμου.⁽⁸³⁾ Επίσης, μία μετα - ανάλυση έδειξε ότι το ροχαλητό αυτό-αναφοράς συνδέεται με Σακχαρώδη Διαβήτη στον γυναικείο πληθυσμό.⁽⁸⁴⁾ Το ροχαλητό παθολογικής αιτιολογίας συνδυάζεται με παράγοντες που προκαλούν δυσκολία στην δίοδο του αέρα και καταλήγουν σε διακοπές της

αναπνοής (άπνοιες) ή συνοδεύεται από εργώδη αναπνοή. Στην Ελλάδα, εκτιμάται ότι περίπου 900.000 άτομα πάσχουν από παθολογικό ροχαλητό και από αυτούς περίπου οι μισοί παραμένουν αδιάγνωστοι.⁽⁸⁵⁾

2.6.5. Άπνοιες

Οι άπνοιες εμφανίζονται επανειλημμένα καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου και μαζί με το ροχαλητό αποτελούν τα πιο συχνά συμπτώματα. Τα επεισόδια αυτά προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία και φόβο στον σύντροφο ή στο οικογενειακό περιβάλλον του ασθενούς και κινητοποιούν τους πάσχοντες οδηγώντας τους στην επίσκεψή τους σε ειδικό ιατρό.⁽⁶⁵⁾

2.7 Κλινικές Επιπτώσεις του ΣΑΑΥ

2.7.1. Επιπτώσεις του ΣΑΑΥ στην υγεία

Το ΣΑΑΥ αναγνωρίζεται ως ένα συστηματικό νόσημα με πολλές και σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία, οι οποίες απορρέουν από τον κατακερματισμό του ύπνου, τις διαταραχές στην αρχιτεκτονική του ύπνου και από διαταραχές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των επεισοδίων άπνοιας.

2.7.2. Επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

2.7.2.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα τελευταία έτη, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει το ΣΑΑΥ ως σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια των αποφρακτικών άπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου, πυροδοτούν μια σειρά μηχανισμών (μεταβολικοί, αιμοδυναμικοί, χημικοί, φλεγμονώδεις) που έχουν σημαντικά αρνητικό αντίκτυπο στην εμφάνιση ή επιδείνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συγκεκριμένα, εκθέτουν το καρδιαγγειακό σύστημα σε επαναλαμβανόμενους κύκλους υποξίας και μεγαλύτερη

αναπνευστική προσπάθεια, προκειμένου να αποφευχθεί η απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών. Επίσης, πραγματοποιείται αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης και κατά επέκταση της διατοιχωματικής πίεσης, που οδηγεί σε ενεργοποίηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που με τη σειρά τους οδηγούν σε μείωση του όγκου παλμού.^(86,87)

Η επανάληψη των απνοϊκών επεισοδίων οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, λόγω διέγερσης των χημειοϋποδοχέων που οφείλεται στην υποξυγοναιμία και υπερκαπνία, με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα ανάλογα αυτών της εγρήγορσης.⁽⁸⁸⁾ Εν συνεχεία, από τη στιγμή που η καρδιακή συχνότητα αυξάνει, αυξάνει και η ανάγκη του μυοκαρδίου για μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου, κυρίως μετά τη λήξη του επεισοδίου άπνοιας. Δεδομένης όμως της υπάρχουσας υποξυγοναιμίας, η παροχή οξυγόνου είναι ελαττωμένη. Η επαναλαμβανόμενη αυτή κατάσταση, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας, κολποκοιλιακού αποκλεισμού, καρδιακής ισχαιμίας και με την πάροδο του χρόνου σε καρδιακή ανεπάρκεια, όπως έδειξαν δύο από τις μεγαλύτερες μελέτες που πραγματοποιήθηκε στο γενικό πληθυσμό, η «Sleep Heart Health Study» και η «Wisconsin Sleep Cohort», αλλά και πιο πρόσφατες με μικρότερο πληθυσμό μελέτης.^(56, 89-91)

2.7.2.2. Αρτηριακή Υπέρταση

Επίσης, από την περιγραφή σχεδόν της οντότητας του ΣΑΑΥ παρατηρήθηκε μία σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της αρτηριακής πίεσης, ίσως λόγω του γεγονότος ότι μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου.⁽⁹²⁾ Εκτιμάται ότι ένα ποσοστό της τάξεως του 30% που έχουν αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν ΣΑΑΥ, όπως και ένα ποσοστό της τάξεως του 50% περίπου των πασχόντων με ΣΑΑΥ, έχουν αρτηριακή υπέρταση.⁽⁹³⁾ Η σχέση αυτή ακόμα και στην πιο πρόσφατη βιβλιογραφία

αποδεικνύεται πολύπλοκη. Παρά ταύτα, ένας μεγάλος αριθμός μελετών αποδεικνύει ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ιδιοπαθούς υπέρτασης. Μάλιστα, κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, παρατηρείται το φαινόμενο της διατήρησης σε υψηλά επίπεδα των τιμών της αρτηριακής υπέρτασης (φαινόμενο non – dippers).⁽⁹⁴⁾ Στη μελέτη «Winsconsin Sleep Cohort», το μέτριο και σοβαρό βαθμού ΣΑΑΥ σχετιζόταν με σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης.⁽⁹⁵⁾ Επιπλέον, η διαλείπουσα υποξυγοναιμία μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες κι αυτό με τη σειρά του μπορεί να ενεργοποιήσει παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς συστηματικής φλεγμονής που επηρεάζουν δυσμενώς την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και τη δραστηριότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Το μονοξείδιο του αζώτου παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση των αγγείων αναστέλλοντας τη φλεγμονή, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη θρόμβωση. Έτσι, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του οξειδίου του αζώτου στο ΣΑΑΥ, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε αθηροσκλήρωση και αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης. Πράγματι, η βιβλιογραφία δείχνει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μια σημαντική συνέπεια του ΣΑΑΥ.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ Επιπλέον, μελέτη δείχνει ότι το ΣΑΑΥ προδιαθέτει έντονα στην ανθεκτική υπέρταση και ο πληθυσμός που συνδέεται πιο ισχυρά με την συσχέτιση αυτή, είναι άνδρες της Καυκάσιας φυλής.^(99,100) Εν κατακλείδι, μελέτες αποδεικνύουν ότι το ΣΑΑΥ πραγματικά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης.^(101,102)

2.7.2.3. Φλεγμονή

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι κυρίως παχύσαρκοι, υπέρτασικοί ή αδιάγνωστοι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν πιο αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ιντερλευκίνης-6 (IL6). Μάλιστα, το ΣΑΑΥ φαίνεται να προάγει τη φλεγμονή σε υπέρτασικούς ασθενείς μέσης ηλικίας, πιθανώς σχετιζόμενο με την επίδραση των

αθηρωματικών πλακών κι επομένως, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾ Για το λόγο αυτό, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) και η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας (AHA), εξέδωσαν οδηγίες για τη μέτρηση της (hs-CRP) υψηλής ευαισθησίας CRP ως πρώιμου διαγνωστικού δείκτη κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. ^(107,108)

2.7.2.4. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)

Τέλος, ίσως οι μηχανισμοί που περιγράφηκαν να αποτελούν συνδετικούς κρίκους μεταξύ του ΣΑΑΥ και της εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Η «Sleep Heart Health Study» έδειξε ότι η επίπτωση του ΑΕΕ ήταν 1,4 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. ⁽¹⁰⁹⁾ Από την άλλη πλευρά, πιο πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αμβλεία εγκεφαλική απόκριση στην υποξία και καθυστερημένη αποζημίωση στην αρτηριακή πίεση και στην ταχύτητα ροής αρτηριακού αίματος, γεγονός που υποδεικνύει βλάβη στον αγγειορυθμιστικό έλεγχο. Επομένως, αυτές οι διαταραχές είναι δυνατόν να αυξήσουν τον κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. ^(110, 111)

2.7.3. Επιπτώσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

2.7.3.1. Σακχαρώδης Διαβήτης

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο συμβάλλουν στην αντίσταση της ινσουλίνης και στην εμφάνιση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ), τόσο με άμεσο, όσο και με έμμεσο τρόπο. ⁽¹¹²⁾ Άμεσα εξαιτίας της επίδρασης του ΣΑΑΥ στη ρύθμιση της γλυκόζης, έμμεσα καθώς η στέρηση ύπνου απορρυθμίζει την όρεξη (ορμόνες λεπτίνη και γκρελίνη) ⁽¹¹³⁾ και οδηγεί σε κατανάλωση υπερθερμιδικών γευμάτων. Το ΣΑΑΥ και ο κατακερματισμός του ύπνου δημιουργούν μια σειρά από διαταραχές (διαλείπουσα υποξυγοναιμία, διαταραχές μεταβολισμού, μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και αυξημένη αντίστασής

σε αυτήν), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση ΣΔΙΙ. Επίσης, η εμφάνιση του ΣΑΑΥ μπορεί να επιδεινώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς που ήδη πάσχουν από ΣΔΙΙ. ⁽¹¹⁴⁾

Το ΣΑΑΥ και ο ΣΔΙΙ συνυπάρχουν συχνότατα. Εύλογη εξήγηση αυτής της αλληλεπικάλυψης είναι το γεγονός ότι έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, με κυριότερο αυτών, την παχυσαρκία.⁽¹¹⁵⁾ Επιπλέον, και οι δύο παθήσεις σχετίζονται με αυξημένη κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητα, άρα η παρουσία και των δύο καταστάσεων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πρόσθετους κινδύνους για την υγεία. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΑΥ στους ασθενείς με ΣΔΙΙ και ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΑΥ σχετίζεται σημαντικά με τον μη επαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της παχυσαρκίας. ^(116,117)

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ΣΑΑΥ σχετίζεται, ανεξάρτητα με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, με το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΙΙ σε ποσοστό που φτάνει το 30% των ατόμων. Επίσης, εκτιμάται ότι το 50 - 70% των ασθενών με προδιαβήτη και ΣΔ πάσχουν ταυτόχρονα και από ΣΑΑΥ. Στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΣΔΙΙ η εμφάνιση ΣΑΑΥ είναι πολύ συχνή, ενώ σε παχύσαρκα άτομα (αντιπροσωπεύουν τη συντριπτική πλειονότητα των ατόμων με ΣΔΙΙ), η συνύπαρξη των δύο νοσηροτήτων αγγίζει περίπου το 80%. Το γεγονός αυτό, καταδεικνύει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ των δύο νοσηροτήτων.

Επιπλέον, ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε ασθενείς με ΣΔΙ είναι παρόμοιος με αυτόν που βρίσκεται στο ΣΔΙΙ, με υψηλότερο επιπολασμό του ΣΑΑΥ, σε νεότερους ασθενείς με ΣΔΙ. ^(114,118)

Τέλος, δε θα πρέπει να παραλείπεται το γεγονός ότι υπάρχει ένας παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει το ΣΑΑΥ με τον διαβήτη κι αυτός είναι η διαβητική νευροπάθεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ελέγχου βατότητας του αεραγωγού κι αυτό με τη σειρά του στην εμφάνιση απνοιών. ⁽¹¹⁹⁾

2.7.3.2. Μεταβολικό Σύνδρομο

Το ΣΑΑΥ δε συνδέεται μόνο με τον ΣΔ, αλλά και με το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), εξαιτίας του γεγονότος ότι σχετίζονται μεταξύ τους μέσω κοινών παθογενετικών μηχανισμών (παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονή, καρδιαγγειακή νοσηρότητα). Πάραυτα, οι έρευνες που απαντώνται στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικές. Μεγάλες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ΣΑΑΥ συσχετιζόταν με την εμφάνιση του ΜΣ και μάλιστα, συσχετίστηκαν και με τη σοβαρότητα του συνδρόμου, ενώ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, μπορεί να είναι προγνωστικός παράγοντας του μεταβολικού συνδρόμου.^(65,120-124) Επομένως, η αποτελεσματική θεραπεία του ΜΣ μπορεί να αποτρέψει και να ελέγξει το ΣΑΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς. Ομοίως, η μείωση της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ (με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία) σε ασθενείς με ΜΣ μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση του ελέγχου του σακχάρου στο αίμα, της παχυσαρκίας, της αρτηριακής πίεσης, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων.⁽¹²⁴⁾ Από την άλλη πλευρά, πληθυσμιακά μικρότερες μελέτες, έδειξαν ακριβώς το αντίθετο.^(126,127)

2.7.4. Νευρολογικές και Ψυχολογικές επιπτώσεις:

2.7.4.1. Γνωστική δυσλειτουργία

Η επανηλλειμένη στέρηση ύπνου μπορεί να έχει επιπτώσεις στις νοητικές λειτουργίες και στη συναισθηματική κατάσταση του πάσχοντα από το σύνδρομο.⁽¹²⁸⁾ Το ΣΑΑΥ φαίνεται να επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες του πάσχοντα (μειωμένη μνήμη, αδυναμία προσοχής και συγκέντρωσης, ικανότητα μάθησης, διαταραχή προσανατολισμού), μέσω της υπέρμετρης ημερήσιας υπνηλίας και της υπερκαπνίας, αποτέλεσμα της υποξυγοναιμίας.⁽¹²⁹⁾ Μελέτες έχουν δείξει ότι ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με ΣΑΑΥ, εκτός από το γνωστικό έλλειμμα, παρουσιάζουν δυσκολίες στην επικοινωνία, ευερεθιστότητα, αγχώδη σύνδρομη και σοβαρή ψυχολογική δυσφορία,

σύγχυση έως και αυτοκτονικό ιδεασμό.⁽¹³⁰⁾ Αν και οι νευροφυσιολογικές διεργασίες δεν έχουν αποσαφηνιστεί, πιθανώς οι γνωστικές δυσλειτουργίες να οφείλονται στο γεγονός ότι το ΣΑΑΥ σχετίζεται με συμπαθητική ενεργοποίηση και μειωμένο κολπικό τόνο που χαρακτηρίζεται από απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και κατεχολαμινών. Αυτά οι μεσολαβητές συμβάλλουν στην εγκεφαλική διάχυση, στο νευρωνικό οξειδωτικό στρες, στην ανισορροπία νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη) και στη μειωμένη συναπτική πλαστικότητα.⁽¹³¹⁾ Το ΣΑΑΥ επηρεάζει τη λειτουργική συνδεσιμότητα της κατάστασης ηρεμίας σε γνωστικά και αισθητικά κινητικά δίκτυα του εγκεφάλου, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με τις διαταραγμένες γνωστικές και κινητικές λειτουργίες σε αυτούς τους ασθενείς.^(132,133) Εν κατακλείδι, το ΣΑΑΥ μπορεί να αποτελέσει αιτιολογικό παράγοντα εκδήλωσης μεταβολικής εγκεφαλικής δυσλειτουργίας.^(134,135)

2.7.4.2. Νόσος Alzheimer και άνοια

Ο πρόσθετος αντίκτυπος των προοδευτικών αλλαγών στην ποιότητα και τη δομή του ύπνου και οι αλλαγές στην εγκεφαλική ροή του αίματος σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, μπορεί να συμβάλλουν στη γνωστική μείωση και να επιδεινώσουν περαιτέρω την εξέλιξη της νόσου του Alzheimer (AD).⁽¹³⁶⁾

Πρόσφατα προτάθηκε συσχέτιση της παθολογίας του ΣΑΑΥ και της AD. Συγκεκριμένα, το αμυλοειδές-β (Αβ) είναι μία πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην παθογένεση της AD. Επίσης, η υποξία είναι μία από τις καταστάσεις που σχετίζονται με την αύξηση του επιπέδου του Αβ στο πλάσμα. Τα επίπεδα ορού Αβ αυξάνονται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, λόγω των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων άπνοιας. Οι αναλύσεις συσχέτισης, όταν ελέγχθησαν για την ηλικία, έδειξαν ότι το υψηλότερο φορτίο αμυλοειδούς συσχετίστηκε με υψηλό δείκτη AHI στον non – REM ύπνο, χαμηλότερη απόδοση ύπνου, ενώ αφιερώθηκε λιγότερος χρόνος στον στάδιο

N3 του ύπνου. Επομένως, το ΣΑΑΥ σχετίζεται με μία μέτρια αύξηση του Αβ του εγκεφάλου και μπορεί να οδηγήσει στον αυξημένο κίνδυνο AD.⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾

Επιπλέον, τα άτομα με ΣΑΑΥ μπορεί να έχουν υψηλότερη συσσωρεύση της τοξικής πρωτεΐνης tau, πρωτεΐνη που σταθεροποιεί τα μικροσωληνάρια στα κύτταρα και άρα σε νευρώνες του ΚΝΣ . Τα τελευταία ερευνητικά αποτελέσματα αυξάνουν την πιθανότητα το ΣΑΑΥ να επηρεάζει τη συσσώρευση της εν λόγω πρωτεΐνης. Αυτό προτείνει ένα μηχανισμό που θα μπορούσε να συμβάλει στη γνωστική εξασθένηση και στην ανάπτυξη της AD. Ωστόσο, είναι επίσης πιθανό, να υπάρχει αμφίδρομη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της AD και για το λόγο αυτό θα πρέπει να διεξαχθούν πιο μακροπρόθεσμες μελέτες για να αποδειχθεί αυτή η σύνδεση. Εν κατακλείδι, αυτά τα ευρήματα συλλογικά μπορούν να βοηθήσουν στην προσπάθεια προγνωστικής ανίχνευσης και τελικά θεραπείας της AD.⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾

Επίσης, η English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) του 2020, διερεύνησε τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου εμφάνισης άνοιας σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού ηλικίας 6.582 άτομα άνω των 50 ετών (με μέση ηλικία τα 63 έτη), οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για έως 15 έτη.

Η μελέτη κατέληξε ότι 453 (το 6% του πληθυσμού της μελέτης) ανέπτυξαν άνοια. Συγκεκριμένα, οι παχύσαρκοι στην αρχή της μελέτης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν άνοια (HR = 1.34) σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό βάρος, ανεξαρτήτως του φύλου, της ηλικίας, του μορφωτικού επιπέδου, της άσκησης, του καπνίσματος και της οικογενειακής κατάστασης. Επομένως, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άνοιας. Τα ευρήματα αυτά έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη διαμόρφωση πολιτικών πρόληψης έγκαιρης παρέμβασης από τα εθνικά συστήματα υγείας και στη συνολική δημόσια υγεία.⁽¹⁴³⁾

2.7.4.3. Κατάθλιψη

Με βάση το γεγονός ότι το ΣΑΑΥ επιδρά στη συναισθηματική κατάσταση και την ψυχολογική ευεξία του πάσχοντα, εξαιτίας του κατακερματισμού του ύπνου και της υποξυγοναιμίας, εύλογα γεννάται η υποψία ότι πιθανότατα να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της καταθλιπτικής συνδρομής. Τα αποτελέσματα πολύ πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης των μελετών παρατήρησης, συνάδουν με την υπόθεση ότι το ΣΑΑΥ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατάθλιψης. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος των μελετών και διάφορα μεθοδολογικά ζητήματα δημιουργούν αβεβαιότητα σχετικά με το ποσοστό εγκυρότητας αυτής της συσχέτισης.⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾ Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι από μελέτη αποδεικνύεται ότι οι γυναίκες μπορεί να έχουν λάβει αντικαταθλιπτική αγωγή, κατά την αρχική εκτίμηση του ΣΑΑΥ, καθώς ενδέχεται να έχουν λανθασμένη διάγνωση κατάθλιψης ή μπορεί να αντιμετωπίζουν και τις δύο καταστάσεις.^(37,147)

2.7.5. Κοινωνικό – οικονομικές επιπτώσεις

Κατά την εξέλιξη του ΣΑΑΥ η προσωπικότητα και η συμπεριφορά του πάσχοντος μπορεί να αλλάξει ή να εναλλάσσεται. Η κατάληξη σε καταθλιπτική συνδρομή είναι συχνή, εξ αιτίας του γεγονότος ότι ο πάσχων βιώνει προοδευτικά την αλλαγή και επιδείνωση των ικανοτήτων του και πιθανά της προσωπικής του ζωής.⁽¹⁴⁸⁾ Η σεξουαλική ζωή του ασθενούς με ΣΑΑΥ μπορεί να επηρεαστεί, καθώς μελέτες αναφέρουν ότι συνδέεται με μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης κι επομένως μειωμένη libido, έως και ανικανότητα.⁽¹⁴⁹⁾

Φυσικό επακόλουθο των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ είναι η μειωμένη αποδοτικότητα στην εργασία ή και απώλεια θέσης εργασίας, αλλά και ο αυξημένος κίνδυνος της ασφάλειας στην εργασία, το οποίο αγγίζει το 50% των ατόμων με ΣΑΑΥ, ιδίως σε επαγγέλματα που επηρεάζουν τη δημόσια υγεία (ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό). Μια μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό χαμένων εργατο-ημερών και συγκεκριμένα, για τον γυναικείο

πληθυσμό αντιστοιχούσε σε 5 έτη πριν τεθεί η διάγνωση του ΣΑΑΥ και σε 1 έτος για τον ανδρικό πληθυσμό. Τέλος, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη αναγνώριση και η θεραπεία της αναπνευστικής διαταραχής του ύπνου μπορεί να μειώσει τον αριθμό των τραυματισμών κατά την εργασία. ^(150,151)

Οι ασθενείς που πάσχουν από σοβαρότερης βαρύτητας ΣΑΑΥ, μπορεί να έχουν ακούσια επεισόδια υπνηλίας και σε δυνητικά απειλητικές για τη ζωή τους καταστάσεις, όπως η οδήγηση όπου επιβάλλεται η αμέριστη προσοχή του οδηγού. Επομένως, θεωρείται αυτονόητο ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ατυχημάτων με μηχανοκίνητα οχήματα, κυρίως κατά τις πρωινές ή μεσημεριανές ώρες όπου απαντώνται υψηλότερα ποσοστά υπνηλίας. Συνήθως, τα ατυχήματα αυτά είναι τα πιο σοβαρά και θανατηφόρα. Μάλιστα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν 2,5 φορές περισσότερες πιθανότητες για τροχαία και επαγγελματικά ατυχήματα. ^(152,153) Τέλος, ο κίνδυνος κατά την οδήγηση είναι ανάλογος της σοβαρότητας του συνδρόμου. ⁽¹⁵⁴⁾

Ο ρόλος που παίζει το ΣΑΑΥ στα τροχαία ατυχήματα είναι γνωστός εδώ και δύο δεκαετίες περίπου, όμως μόλις το 2014 η Ευρωπαϊκή Ένωση (συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας), έθεσε σε ισχύ για πρώτη φορά μία οδηγία που αναφερόταν στις απαιτήσεις για την έκδοση άδειας οδήγησης σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ. ⁽¹⁵⁵⁾ Από την άλλη πλευρά, Η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος υποστηρίζει ότι η διάγνωση της άπνοιας ύπνου δεν πρέπει να εξαρτάται μόνο από ένα συγκεκριμένο επίπεδο ΑΗΙ, αλλά θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη τον βαθμό λειτουργικής βλάβης που σχετίζεται με την πάθηση και ιδιαίτερα την υπνηλία. ⁽²⁸⁾

Μία πολύ πρόσφατη μελέτη, αναφέρει ότι περισσότεροι από το ένα τέταρτο των οδηγών που νοσηλεύτηκαν μετά από αυτοκινητιστικά δυστυχήματα είχαν υψηλό κίνδυνο για ΣΑΑΥ. ⁽¹⁵⁶⁾ Το οικονομικό κόστος του ΣΑΑΥ που έχει διαγνωστεί ή παραμένει αδιάγνωστο, είναι πολύ μεγάλο, επηρεάζοντας το ίδιο το άτομο, την

οικογένειά του και την κοινωνία άμεσα και έμμεσα, από την άποψη της παραγωγικότητας, της δημόσιας υγείας και ασφάλειας. ⁽¹⁵⁷⁾

Το ΣΑΑΥ με τις συχνότερες κλινικές του εκδηλώσεις (υπνηλία, ροχαλητό) σχετίζεται με προβλήματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, την κοινωνική απομόνωση του ατόμου, την επαγγελματική του καταστροφή, τις ψυχολογικές διαταραχές που διαχρονικά συμβάλλουν στην επιδείνωση και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής του ατόμου. Η θεραπεία με CPAP μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των σωματικών συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ με σημαντική μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης, ενώ η ήδη υπονομευμένη ψυχική υγεία και η φυσική ποιότητα ζωής εξακολουθεί να μην μπορεί να μετριαστεί. ^(158,159)

Εν κατακλείδι, το ΣΑΑΥ έχει αντίκτυπο σε ένα μέρος του πληθυσμού που βρίσκεται ακόμα σε παραγωγική ηλικία, καθώς μειώνεται σημαντικά η ποιότητα ζωής των ασθενών. Για το λόγο αυτό, ο τυποποιημένος έλεγχος για τον κίνδυνο ΣΑΑΥ θα πρέπει να εξετάζεται από το προσωπικό της Π.Φ.Υ. κατά την καθοδήγηση των ασθενών σε αποφάσεις υγείας και συμπεριφοράς, ιδίως όσον αφορά στην οδήγηση και στην οδική ασφάλεια. ⁽¹⁵⁶⁾

2.8. Διάγνωση

Για να τεθεί η διάγνωση του ΣΑΑΥ, πρέπει να γίνει μία ολοκληρωμένη αξιολόγηση του ατόμου, η οποία αποτελείται από μία διαγνωστική τριλογία. Η διαγνωστική στρατηγική, απαιτεί συνδυασμό ενός πλήρους ιστορικού (ατομικό και οικογενειακό), προκειμένου να γίνει ένας πρώτος διαχωρισμός και να εντοπιστούν τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου. Έπειτα, πραγματοποιείται κλινική εξέταση των πιθανών ασθενών και τέλος, ακολουθεί η εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ που είναι η NPSG, η οποία διενεργείται σε εξειδικευμένα εργαστήρια ύπνου και απαιτεί διανυκτέρευση σε ειδικό εργαστήριο ύπνου. Επιτρέπει τη σταδιοποίηση του ύπνου

και το διαχωρισμό αποφρακτικού, κεντρικού ή μικτού τύπου ΣΑΑΥ. Μία τυπική NPSG περιλαμβάνει την ταυτόχρονη καταγραφή φυσιολογικών μεταβλητών κατά τη διάρκεια του ύπνου όπως ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) όπου μέσω αυτού γίνεται η σταδιοποίηση του ύπνου, ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) και ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ) για τη διάγνωση του ύπνου REM, ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), καταγραφή θωρακικών και κοιλιακών κινήσεων, καταγραφή αλλαγών αναπνευστικής στοματορινικής ροής αέρα (θερμοκρασία, πίεση), κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης με παλμική οξυμετρία, καταγραφή θέσης σώματος και αναπνευστικών ήχων κατά τη διάρκεια του ύπνου και ενίοτε καταγραφή κινήσεων των κάτω άκρων. Η διάρκεια της διαγνωστικής μελέτης πρέπει να είναι τουλάχιστον έξι ώρες.

Εναλλακτικά, τα τελευταία χρόνια σε μερικές καταστάσεις πραγματοποιούνται μελέτες τύπου «split night studies» δηλαδή, κατά το ήμισυ του νυχτερινού ύπνου πραγματοποιείται NPSG και στο υπόλοιπο ήμισυ γίνεται τιτλοποίηση πιέσεων υπό της θεραπείας CPAP. Η διαδικασία αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, καθώς δύναται να υποεκτιμάται το σύνδρομο λόγω πιθανής απουσίας ύπνου REM στο πρώτο ήμισυ της νύχτας αλλά και λόγω του ότι ο χρόνος που υπολείπεται για την τιτλοποίηση μπορεί να είναι ανεπαρκής.⁽¹⁶⁰⁾ Ενδεικτικά, στη μελέτη μας αποκλείστηκε η split – NSPG.

Επίσης, έχουν προταθεί και απλούστερες διαγνωστικές μέθοδοι όπως αυτή με τη χρήση φορητών συσκευών όπου πραγματοποιούνται απλές μελέτες ύπνου στο σπίτι του ασθενούς (HST–Home Sleep Testing), μέτρα που βασίζονται σε ρινική ροή αέρα, αναπνευστική προσπάθεια ή / και γεγονότα αποκορεσμού οξυγόνου στο αίμα κατά τη διάρκεια του ύπνου (μελέτες ύπνου επιπέδου 3 ή 4) έχουν δείξει αποδεκτή διαγνωστική ακρίβεια.⁽¹⁶¹⁾ Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι HST αν και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην Π.Φ.Υ. δεν βρίσκονται ακόμα σε ώριμο στάδιο.⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾

2.8.1. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΑΑΥ / Αλγόριθμος διάγνωσης

A. Ύπαρξη τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω (κλινικά ευρήματα):

- 1) Ο ασθενής αναφέρει επεισόδια ημερήσιας υπνηλίας, μη αποδοτικό και αναζωογονητικό ύπνο, ημερήσια κόπωση, αϋπνία.
- 2) Ο ασθενής ξυπνά με δύσπνοια και αίσθημα πνιγμονής.
- 3) Παρακοιμώμενα άτομα αναφέρουν δυνατό ροχαλητό, διακοπή αναπνοής ή και τα δύο κατά τη διάρκεια του ύπνου του ασθενούς.

B. Ευρήματα στην NPSG:

- 1) ≥ 5 ή περισσότερα αναπνευστικά επεισόδια (άπνοια, υπόπνοια, RERAs) ανά ώρα ύπνου.
- 2) Τεκμηριωμένη αναπνευστική προσπάθεια κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επεισοδίων

ή

Γ. Απουσία άλλης εμφανούς νοσολογικής οντότητας ή αιτίας που να συνδέεται αιτιολογικά με την απόφραξη.^(2,7)

2.8.2. Σταδιοποίηση ΣΑΑΥ (εκτίμηση βαρύτητας)

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ καθορίζεται με βάση τις τιμές του AHI. Το AHI ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός των απνοιών και των υποπνοιών δια του αριθμού των ωρών ύπνου. Επίσης, χρησιμοποιείται και ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (Respiratory Disturbance Index; RDI), εναλλακτικά με τον δείκτη AHI. Αυτό, μπορεί να προκαλέσει σύγχυση επειδή αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια συμβαίνει κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού συμβάντος. Το RDI μπορεί να λάβει υπόψη αναπνευστικά συμβάντα που δεν πληρούν τον ορισμό της άπνοιας ή της υπόπνοιας και στη συνέχεια μπορεί να υπερεκτιμήσει τη σοβαρότητα της νόσου κι αυτό να μην είναι μια πραγματική αντανάκλαση του δείκτη AHI. Η διάγνωση και η σοβαρότητα του

ΣΑΑΥ τίθεται όταν ο δείκτης ΑΗΙ λαμβάνει τιμές > 5 αναπνευστικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου και αξιολογείται ως εξής:

1. Κανονικό ή πρωταρχικό ροχαλητό: $AHI < 5$
2. Ήπιας σοβαρότητας ΣΑΑΥ: $AHI \geq 5-14$
3. Μέτριας σοβαρότητας ΣΑΑΥ: $AHI \geq 15-29$
4. Σοβαρό ΣΑΑΥ: $AHI \geq 30$ ^(2,162,165,166)

Το ΑΗΙ δεν είναι από μόνο του επαρκές για να αντικατοπτρίσει την πολυπλοκότητα του συνδρόμου. Πρέπει να συνυπολογιστεί η παθοφυσιολογική ποικιλομορφία της νόσου (δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και παράμετροι που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της NPSG). Επειδή καταγράφεται μόνο ο ρυθμός συμβάντων, το ΑΗΙ ενσωματώνει τη σοβαρότητα των μεμονωμένων συμβάντων μόνο στο βαθμό που η σοβαρότητα του συμβάντος συσχετίζεται με τη συχνότητα. Υπάρχουν άλλοι δυνητικά ανεξάρτητοι παράμετροι της σοβαρότητας του συμβάντος, όπως ο δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου στο αίμα (Oxygen Desaturation Index; ODI), η έκταση και η διάρκεια της διέγερσης (Arousal Index; AI) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σοβαρότητα του συνολικού κλινικού συνδρόμου. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία συναίνεση από την επιστημονική κοινότητα καθώς η έρευνα για τη χρησιμότητα άλλων παραμέτρων είναι περιορισμένη.^(167,168)

2.9. Θεραπεία

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η διαθεσιμότητα βελτιωμένων διαγνωστικών εργαλείων οδήγησαν σε καλύτερη αναγνώριση και θεραπεία της νόσου. Η διαχείριση των ασθενών με ΣΑΑΥ απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση και επί του παρόντος υπάρχουν πολλές επιλογές θεραπείας.

Το ΣΑΑΥ πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μια χρόνια ασθένεια που δυσχεραίνει τη ζωή του ατόμου, καθώς συνδυάζεται με μεγάλη συννοσηρότητα επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής του ατόμου και απαιτεί μακροχρόνια, πολυεπιστημονική

αντιμετώπιση. Μόλις διαγνωστεί ο ασθενής θα πρέπει να του χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία που μπορεί να περιλαμβάνει συσκευές θετικής πίεσης των αεραγωγών (Continuous Positive Airway Pressure; CPAP), στοματικές συσκευές, συμπεριφορικές θεραπείες, χειρουργική προσέγγιση των άνω αεραγωγών και συμπληρωματικές εναλλακτικές θεραπείες. Ο απώτερος στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού, η ανακούφιση των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου και απώτερα ευνοϊκά αποτελέσματα (αποφυγή ατυχημάτων). Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, ο ασθενής θα πρέπει να συμμετέχει ενεργά στον καθορισμό της θεραπείας του με τη συνειδητοποιημένη συμμετοχή του, καθώς η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.⁽¹⁶³⁾ Τα άτομα με ήπιο ΣΑΑΥ έχουν ευρύτερη ποικιλία επιλογών. Όλοι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πιθανά οφέλη της θεραπείας και τους κινδύνους της μη θεραπείας.

2.9.1. Εκπαιδευτικές και Συμπεριφορικές θεραπείες

Οι εκπαιδευτικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις αντιπροσωπεύουν το πρώτο βήμα στην προσέγγιση ασθενών με ΣΑΑΥ, ανεξάρτητα από την επιλεγμένη θεραπεία. Οι συμπεριφορικές θεραπείες αντιμετωπίζουν παράγοντες που ενδέχεται να επιδεινώσουν τη δυναμική του ΣΑΑΥ. Η σημαντικότερη από τις θεραπείες τροποποίησης συμπεριφοράς είναι η απώλεια σωματικού βάρους και η διατροφική συμβουλευτική για τη διατήρηση του βέλτιστου βάρους, καθώς η παχυσαρκία αποτελεί τον ισχυρότερο μεταβολικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΑΑΥ. Επιπλέον, από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι έστω και η μέτρια απώλεια βάρους από μόνη της μπορεί να ανακουφίσει την άπνοια ύπνου, να βελτιώσει την αρχιτεκτονική του ύπνου και να μειώσει την υπερευαισθησία κατά τη διάρκεια της ημέρας.⁽¹⁶⁹⁾ Η AASM συνιστά την απώλεια βάρους μέσω τροποποίησης του τρόπου ζωής, ως επιλογές συμπεριφορικής θεραπείας για τη

βελτίωση του δείκτη AHI σε όλους τους υπέρβαρους – παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥ, μέσω της διατροφής και της άσκησης. Αυτή η σύσταση ενισχύθηκε από δεδομένα από πολλές μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που καταδεικνύουν ότι παρατηρούνται σημαντικές μειώσεις του δείκτη AHI με προγράμματα τρόπου ζωής, ιδίως μεταξύ των υπέρβαρων ασθενών με ήπια ΣΑΑΥ. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι ευνοϊκές βελτιώσεις στη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ συνδέονται με τον βαθμό απώλειας βάρους και μπορούν να διατηρηθούν 3 - 4 χρόνια μετά τη λήξη των παρεμβάσεων, παρά την ανάκτηση βάρους σε ποσοστό 30 - 50%. Αυτά τα δεδομένα μαρτυρούν και την πολύπλοκη σχέση μεταξύ της αλλαγής βάρους και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ. ⁽²⁾ Επίσης, τα στοιχεία δείχνουν μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ της αλλαγής βάρους και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ, επομένως οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η απώλεια βάρους είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας ασθενών με ΣΑΑΥ. Μάλιστα, όπως προκύπτει από πρόσφατες έρευνες, η υιοθέτηση Μεσογειακού τύπου διατροφής, έδειξε μεγαλύτερη βελτίωση του δείκτη AHI κατά τη διάρκεια του ύπνου REM στους 6 μήνες, συγκρινόμενη με μία τυπική δίαιτα χαμηλή σε λιπαρές τροφές.⁽¹⁷⁰⁾

Οι ερευνητές σήμερα ενδιαφέρονται για την ολιστική προσέγγιση της ανθρώπινης διαίτας αντί να επικεντρώνονται στη σχέση μεταξύ ενός μεμονωμένου θρεπτικού διαιτολογίου και ασθενειών.⁽¹⁷¹⁾ Ένα συγκεκριμένο διατροφικό μοτίβο που τράβηξε την προσοχή των ερευνητών από τα μέσα του 1900, η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ), έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες ότι παρέχει πολλά οφέλη στην υγεία με σημαντικότερο την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων,⁽¹⁷²⁾ το ΣΔ τύπου II,⁽¹⁷³⁾ τη νοητική ικανότητα,⁽¹⁷⁴⁾ τις εκφυλιστικές ασθένειες,⁽¹⁷⁵⁾ τη νεοπλασματική νόσο,⁽¹⁷⁶⁾ το μεταβολικό σύνδρομο και τη παχυσαρκία.⁽¹⁷⁷⁾

Η Μεσογειακή κλίμακα διατροφής περιγράφεται πρώτη φορά στην Ελλάδα το 1995 από τους Trichopoulos et al. ⁽¹⁷⁸⁾ Έκτοτε, έχουν δημιουργηθεί κι εφαρμοστεί σε μελέτες διάφορες μέθοδοι βαθμολόγησης για να αξιολογηθεί η προσκόλληση ενός

πληθυσμού στη ΜΔ. Μεταξύ των δεικτών που χρησιμοποιούνται διεθνώς για την εκτίμηση της συμμόρφωσης στη ΜΔ, είναι και ο δείκτης διατροφής που αναπτύχθηκε από τους Panagiotakos et al. το 2006.⁽¹⁷⁹⁾

Επίσης, συστήνεται η αποφυγή άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η διακοπή ή η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ και καφεΐνης τουλάχιστον 4 έως 6 ώρες πριν την κατάκλιση, η αποφυγή λήψης βενζοδιαζεπινών, η διακοπή του καπνίσματος⁽¹⁸⁰⁻¹⁸³⁾ και συμβουλευτική για τη στάση του σώματος κατά τη διάρκεια του ύπνου (τεχνική μπαλάκι τένις ή συσκευή παρακολούθησης στάσης σώματος) και την υγιεινή του ύπνου.⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁷⁾

2.9.2. Συσκευές θετικής πίεσης αέρα (Positive Airway Pressure – PAP)

Το 1981 ο καθηγητής Colin Sullivan ανέπτυξε για πρώτη φορά τη συσκευή PAP για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ, καθώς μέχρι τότε η τραχειοστομία ήταν η μόνη αποτελεσματική θεραπεία. Ο Sullivan ανέφερε ότι η θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών CPAP που εφαρμόστηκε μέσω μιας άνετης μάσκας μύτης, απέτρεψε εντελώς την απόφραξη των άνω αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου σε κάθε ασθενή που χρησιμοποιήθηκε και επέτρεψε μια ολόκληρη νύχτα χωρίς διακοπή. Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών που εφαρμόζεται με αυτόν τον τρόπο παρέχει έναν πνευματικό νάρθηκα για τον ρινοφαρυγγικό αεραγωγό και είναι μια ασφαλής, απλή θεραπεία για το ΣΑΑΥ. Η κλινική εφαρμογή αυτής της συσκευής έχει τροποποιήσει την πορεία της νόσου τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, προσφέροντας σε χιλιάδες ασθενείς την πρώτη μη επεμβατική μέθοδο για τον έλεγχο του ΣΑΑΥ.⁽¹⁸⁸⁾

Έκτοτε, η θεραπεία εκλογής για το ΣΑΑΥ είναι η εφαρμογή συσκευής PAP η οποία ενδείκνυται σε ασθενείς μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ κι ενίοτε σε ήπιου βαθμού. Οι συσκευές αυτές διατηρούν ανοιχτό τον αεραγωγό κατά τη διάρκεια του ύπνου, παρέχοντας θετική πίεση κι αντιστρέφοντας την αρνητική ενδοφαρυγγική πίεση στο σημείο σύγκλισης του αεραγωγού. Η συσκευή PAP μπορεί να εφαρμοστεί

ως συνεχής και σταθερή θετική πίεση (CPAP), τόσο στην εισπνοή, όσο και στην εκπνοή που είναι και η συνήθης χρήση της. Ως διφασική – εναλασσόμενη πίεση για εισπνοή κι εκπνοή (BIPAP) ή ως αυτοματοποιημένη τιτλοποίηση θετικής πίεσης (APAP) με βάση τον τρόπο εισπνοής. Η συσκευή PAP εφαρμόζεται μέσω στοματο – ρινικής μάσκας κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ η τιτλοποίηση της πίεσης καθορίζεται μέσω NPSG.

Η θεραπεία με CPAP είναι πολύ αποτελεσματική στην ομαλοποίηση της αναπνοής, καταστέλοντας τα απνοϊκά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, βελτιώνει την αρτηριακή υπέρταση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει σημαντικά την ημερήσια υπνηλία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των συντρόφων τους. Τέλος, μέσα σε διάστημα μίας εβδομάδας βελτιώνεται η οδηγική απόδοση, ενώ σε διάστημα 3 – 6 μηνών συνεχούς θεραπείας, οι ασθενείς βιώνουν βελτίωση στη μνήμη, την προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία τους. ⁽¹⁸⁹⁻¹⁹³⁾

Η θεραπεία με CPAP η αποδοχή και τήρηση έχει ποσοστό επιτυχίας περίπου 75%. Δυστυχώς, η αποδοχή και η τήρηση (όπου η τήρηση ορίζεται ως χρήση CPAP για 4 ή περισσότερες ώρες τη νύχτα) συχνά είναι μη βέλτιστες, καθώς τα αναφερόμενα ποσοστά μη συμμόρφωσης κυμαίνονται από 46% έως 83%. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είναι χρόνια θεραπεία και οι ασθενείς δεν ανέχονται εύκολα την εφαρμογή της μάσκας η οποία μπορεί να προκαλεί ξηρότητα, τον θόρυβο της συσκευής, το αίσθημα κλειστοφοβίας και πανικού. Σε πολύ πρόσφατη 10ετή μελέτη, το ποσοστό συνέχισης ή διακοπής μετά την έναρξη της θεραπείας με CPAP επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με ΣΣΑΥ, με τον ΔΜΣ του ασθενούς και το ποσοστό χρησιμοποίησης εντός περίπου 1 μήνα από την έναρξη της θεραπείας με CPAP να είναι οι προγνωστικοί παράγοντες της μακροχρόνιας χρήσης της θεραπείας αυτής. ⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁷⁾

2.9.3. Στοματικές συσκευές

Οι στοματικές συσκευές θεωρούνται εναλλακτική λύση στη θεραπεία του ΣΑΑΥ αποκαθιστώντας μηχανικά τη βατότητα του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες των συσκευών αυτών. Συγκεκριμένα, είναι οι συσκευές - ανυψωτές μαλακού ουρανίσκου στοχεύουν στη μείωση των δονήσεων από τον μαλακό ουρανίσκο ανυψώνοντας τόσο τον μαλακό ουρανίσκο όσο και την ακμή. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. ⁽¹⁹⁸⁾

Στη δεύτερη κατηγορία είναι οι συσκευές επανατοποθέτησης της κάτω γνάθου (Mandibular Repositioning Appliances – MRAs), οι συσκευές προαγωγής της κάτω γνάθου (Mandibular Advancement Devices - MADs και Mandibular Advancement Appliances - MAAs) και οι νάρθηκες προαγωγής της κάτω γνάθου (Mandibular Advancement Splints - MASs), οι οποίες διατηρούν την κάτω γνάθο σε πρόσθια θέση σε σχέση με τη θέση ηρεμίας, αυξάνοντας τον όγκο του αεραγωγού. Οι συσκευές συγκράτησης γλώσσας, είναι ο πιο κοινός τύπος θεραπείας στοματικής συσκευής που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ. Τα αποτελέσματα των θεραπειών στοματικών συσκευών τείνουν να είναι ευνοϊκά σε ασθενείς με ορισμένες κρανιοπροσωπικές δομές. Επιπλέον, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα - ανάλυση έδειξε ότι οι συσκευές αυτές, σχετίζεται με οδοντικές αλλαγές. ⁽¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾

Τέλος, στην τρίτη κατηγορία υπάγονται οι συσκευές συγκράτησης της γλώσσας (Tongue Retaining Devices – TRD), οι οποίες διατηρούν τη γλώσσα σε εμπρόσθια θέση, αποτρέποντας την πτώση της προς τον φάρυγγα και δημιουργία απόφραξης. Οι συσκευές αυτές δε συμβάλλουν στην αναδιάταξη της κάτω γνάθου. ⁽²⁰²⁾

Όλες οι κατηγορίες στοματικών συσκευών είναι κλινικά αποτελεσματικές στη θεραπεία του ΣΑΑΥ. Παρόλο που το CPAP έχει μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, οι στοματικές συσκευές είναι η κατάλληλη θεραπεία για ασθενείς με ήπιου ή και μέτριου βαθμού ΣΑΑΥ που έχουν δυσανεξία στη CPAP. ⁽²⁰³⁾

Εν κατακλείδι, οι ασθενείς χρειάζονται τακτική παρακολούθηση από ειδικό ύπνου και νέα NPSG με χρήση της στοματικής συσκευής. ⁽²⁰⁴⁾

2.9.4. Χειρουργική θεραπεία

Ο ρόλος της χειρουργικής στη διαχείριση του ΣΑΑΥ έχει διερευνηθεί ευρέως σε μια προσπάθεια να βρεθεί μια θεραπευτική επιλογή που θα μπορούσε να είναι οριστική. Στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι να αφαιρεθεί η αιτία της απόφραξης των άνω αεραγωγών και να διευρυνθεί ο αεραγωγός, μετά από ακριβή ανίχνευση του σημείου όπου εμφανίζεται η απόφραξη. Η χειρουργική παρέμβαση έγκειται σε δύο κατευθύνσεις. Η πρώτη αφορά στην χειρουργική αναδόμηση του ανώτερου αεραγωγού και περιλαμβάνει την γναθοπλαστική την συνηθέστερη, σταφυλο – υπερωϊο – φαρυγγο – πλαστική (uvulopalatopharyngoplasty – UPPP). Η γναθοπλαστική μπορεί να προταθεί σε ασθενείς με κρανιοπροσωπική δυσπλασία, επιτυγχάνεται με οστεοτομία των γνάθων και είναι πράγματι μια πολύ αποτελεσματική θεραπεία, καθώς έχει αναφερθεί μείωση του δείκτη AHI κατά 61-92% και του δείκτη ODI κατά 82-92%. Είναι μια εξαιρετικά επεμβατική θεραπεία, που συχνά σχετίζεται με επιπλοκές και αισθητικά επακόλουθα. ^(205, 206)

Η σταφυλο – υπερωϊο – φαρυγγο – πλαστική (uvulopalatopharyngoplasty – UPPP), είτε συμβατική είτε με λέιζερ (LAPP), είναι μια καθιερωμένη διαδικασία και μπορεί να εξεταστεί όταν η θεραπεία με CPAP έχει αποτύχει. Το UPPP βελτιώνει σημαντικά το ροχαλητό, τον δείκτη AHI και τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ. Το ποσοστό επιτυχίας κυμαίνεται από 30%, εάν εκτελείται μόνο του, έως 60% εάν πραγματοποιείται με αμυγδαλεκτομή. Το μειομέκτημα της UPPP μεθόδου, είναι ότι η αποτελεσματικότητά της μειώνεται με την πάροδο των ετών και σε μια πιθανή μελλοντική θεραπεία με CPAP μπορεί να αποκλείσει την ανεκτικότητα και την ανταπόκριση, καθώς θα χρειαστεί υψηλότερη πίεση. ^(162, 207, 208)

Τέλος, η δεύτερη χειρουργική παρέμβαση αφορά στην βαριατρική επέμβαση, η οποία ενδείκνυται σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg / m}^2$ ή με $BMI \geq 35 \text{ kg / m}^2$ με συννοσηρότητες), όταν οι συντηρητικές θεραπείες απώλειας βάρους έχουν αποτύχει. ⁽²⁰⁹⁾

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί να επιλύσει ή να βελτιώσει το ΣΑΑΥ. Μια πρόσφατη μετα - ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τόσο η βαριατρική χειρουργική επέμβαση, όσο και η μη χειρουργική απώλεια βάρους, έχουν σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στο ΣΑΑΥ, μέσω της δραματικής μείωσης του BMI και κατ επέκταση του δείκτη ΑΗΙ. Εν κατακλείδι, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση προσφέρει σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από τις μη χειρουργικές εναλλακτικές λύσεις. ⁽²¹⁰⁾

Πρόσφατα, συγκεκριμένα το 2001, περιγράφηκε για πρώτη φορά η υπογλώσσια νευρική διέγερση (Hypoglossal Nerve Stimulation - HNS), που αντιπροσωπεύει μία από τις τελευταίες χειρουργικές καινοτομίες. Μάλιστα, αυτή τη χρονική στιγμή τρία διαφορετικά συστήματα είναι διαθέσιμα στην αγορά. Η HNS οδηγεί σε αυξημένη ευθυγράμμιση άνω αεραγωγών κι ενισχύει τον νευρομυϊκό τόνο διατηρώντας τις φυσιολογικές ανατομικές δομές. ⁽²¹¹⁾ Τα κύρια κριτήρια ένταξης που υποδεικνύονται από τον FDA ⁽²¹²⁾ των ΗΠΑ είναι μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ ($65 \geq AHI \geq 15$), $BMI < 32 \text{ kg / m}^2$ και απουσία πλήρους κατάρρευσης στο επίπεδο της μαλακής υπερώας. Η ηλικία του ασθενούς δεν θεωρήθηκε κριτήριο αποκλεισμού σε κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν ενήλικες και φαίνεται ότι δεν συσχετίζεται με την αποτυχία της μεθόδου HNS. ⁽²¹³⁾

Τέλος, μια πρόσφατη μετα - ανάλυση έδειξε ότι αυτή η μη ανατομική τροποποιητική χειρουργική επέμβαση, μπορεί να επιτύχει ένα επαρκές μακροπρόθεσμο αντικειμενικό και υποκειμενικό κλινικό αποτέλεσμα με ποσοστό επιπλοκών της τάξεως του 2%. ⁽²¹⁴⁾

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μετά από όλες τις χειρουργικές θεραπείες, η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση είναι υποχρεωτική. Στην πραγματικότητα, η αποτελεσματικότητα των περισσότερων θεραπειών μειώνεται με την ηλικία και με την αύξηση βάρους. Αυτό αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό παράγοντα που καθορίζει την επανεμφάνιση του ΣΑΑΥ μετά τη χειρουργική επέμβαση. ^(215,216)

2.9.5. Φαρμακευτική αγωγή

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή. Η χρήση ορισμένων σκευασμάτων ενδείκνυται, είτε ως επικουρική θεραπεία, είτε για την αντιμετώπιση ορισμένων συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ.

Σε άτομα με έλλειψη ύπνου, η μοδαφινίλη (modafinil) και η αρμοδαφινίλη (armodafinil) βελτιώνει τη διάθεση, την κόπωση, την υπνηλία και τη γνώση, σε παρόμοιο βαθμό με την καφεΐνη, αλλά έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Τα στοιχεία για βελτιωμένη γνώση σε υγιείς εθελοντές χωρίς στέρηση ύπνου είναι αμφιλεγόμενα. Η χορήγηση των παραπάνω σκευασμάτων, βελτιώνει την υπερβολική υπνηλία και τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ κι έχει εγκριθεί από τον FDA των ΗΠΑ για χρήση σε ασθενείς που έχουν υπολειμματική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, παρά τη βέλτιστη χρήση του CPAP. Η μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μοδαφινίλη σε δόσεις 200-400 mg / ημέρα. Η μοδαφινίλη ήταν καλά ανεκτή, χωρίς να επηρεάζει αρνητικά τις καρδιαγγειακές παραμέτρους ή τον προγραμματισμένο ύπνο. Ο μηχανισμός δράσης της μοδαφινίλης σε εγρήγορση είναι άγνωστος αλλά αποδεικνύεται ότι έχει ευεργετική επίδραση στην καθημερινή ζωή και στην ευημερία σε ασθενείς με υπερβολική υπνηλία που σχετίζεται με ΣΑΑΥ.

Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, η χορήγηση μοδαφινίλης / αρμοδαφινίλης βελτίωσε την υποκειμενική και αντικειμενική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το

modafinil / armodafinil βελτίωσε τη βαθμολογία του Epworth Sleepiness Scale, αλλά αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε απόσυρση, χωρίς όμως να αυξήσει τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (νοσηλεία ή θάνατο) Οι επιπτώσεις των σκευασμάτων αυτών στην ασφάλεια στην εργασία και στις νοσηρότητες που σχετίζονται με αυτές, δεν έχουν εξακριβωθεί. ⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾

Κεφάλαιο 3. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (Π.Φ.Υ.)

3.1 Γενικές αρχές Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (Π.Φ.Υ.)

Η Π.Φ.Υ. αποτελεί βασικό πυλώνα και το πρώτο σημείο επαφής του πολίτη με το κάθε σύστημα υγείας, με σεβασμό στα δικαιώματα και τις ανάγκες του. Αποτελεί μία προσέγγιση για την υγεία ολόκληρης της κοινωνίας που στοχεύει στη δίκαιη κατανομή υγειονομικών πόρων και στο να διασφαλίσει το υψηλότερο δυνατό επίπεδο υγείας και ευεξίας, εστιάζοντας στις ανάγκες των ανθρώπων (ως άτομα, οικογένειες και κοινότητες). Η Π.Φ.Υ. αποτελεί το σύνολο των ολοκληρωμένων υπηρεσιών που έχουν ως σκοπό την παρακολούθηση, διατήρηση, βελτίωση και προώθηση της υγείας του ανθρώπου, την πρόληψη έως και τη θεραπεία των ασθενειών, την παρακολούθηση και την ολοκληρωμένη φροντίδα, την αποκατάσταση, την επανένταξη του ατόμου στο κοινωνικό σύνολο και την παρηγορητική φροντίδα. Επίσης, η Π.Φ.Υ. ενσωματώνει τη συστηματική αντιμετώπιση των ευρύτερων καθοριστικών παραγόντων της υγείας (συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικών, οικονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων), μέσω πολιτικών και δράσεων σε όλους τους τομείς με σκοπό την ενδυνάμωση ατόμων, οικογενειών και κοινοτήτων για τη βελτιστοποίηση της υγείας τους.

Οι υπηρεσίες Π.Φ.Υ. διαρθρώνονται, αναπτύσσονται, οργανώνονται και λειτουργούν με βάση τις αρχές της δωρεάν καθολικής υγειονομικής κάλυψης του πληθυσμού. Βασίζονται στην προσήλωση στην κοινωνική δικαιοσύνη, στην ισότητα πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας, στη διασφάλιση της ποιότητας και ασφάλειας των παρεχομένων υπηρεσιών, στη συνέχεια της φροντίδας υγείας, στη συμμετοχή και στην αναγνώριση ότι η απόλαυση του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας είναι ένα από τα θεμελιώδη δικαιώματα κάθε ανθρώπου χωρίς διάκριση. ⁽¹⁾ Αυτό αναφέρεται στο Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και στο Σύνταγμα της Ελλάδας και ενισχύεται στο άρθρο 25 της Οικουμενικής Διακήρυξης για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα

ως εξής: «Ο καθένας έχει το δικαίωμα σε ένα κατάλληλο επίπεδο διαβίωσης για την υγεία και την ευημερία του ίδιου και της οικογένειάς του, συμπεριλαμβανομένων των τροφίμων, των ειδών ένδυσης, της στέγασης, της ιατρικής φροντίδας και τις απαραίτητες κοινωνικές υπηρεσίες». ⁽²²¹⁾ Έτσι, υπογραμμίζεται η ευθύνη των κυβερνήσεων για την ποιοτική παραγωγή διαθέσιμων και προσβάσιμων υπηρεσίες υγείας και για την εφαρμογή πολιτικών που προωθούν και προστατεύουν την υγεία και ευεξία.

Ο εκσυγχρονισμός και η τοποθέτησή της Π.Φ.Υ. στο επίκεντρο των προσπαθειών για τη βελτίωση της υγείας και της ευεξίας είναι ζωτικής σημασίας για τρεις σημαντικούς λόγους:

1. Τα χαρακτηριστικά της Π.Φ.Υ. επιτρέπουν στο σύστημα υγείας να προσαρμοστεί και να ανταποκριθεί σε ένα σύνθετο και ταχέως μεταβαλλόμενο κόσμο.

2. Δίνεται έμφαση στην προώθηση, την πρόληψη, την αντιμετώπιση καθοριστικών παραγόντων με μια ανθρωποκεντρική προσέγγιση. Η Π.Φ.Υ. έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας πολύ αποτελεσματικός και αποδοτικός τρόπος αντιμετώπισης των κύριων αιτιών και παραγόντων κινδύνου της υγείας, καθώς συμβάλει στην αντιμετώπιση των αναδυόμενων προκλήσεων που μπορεί να απειλήσουν την υγεία στο μέλλον.

3. Η καθολική κάλυψη υγείας και το υγειονομικό κόστος μπορούν να επιτευχθούν μόνο με βιώσιμο τρόπο, κυρίως με μεγαλύτερη έμφαση στην Π.Φ.Υ. με ανθρωποκεντρική φροντίδα που εστιάζει στις ανάγκες ατόμου με ολιστική προσέγγισή του.

Η Π.Φ.Υ. έχει επίσης, αποδειχθεί ότι μειώνει το συνολικό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης και αυξάνει την αποτελεσματικότητά της. Αυτό επιτυγχάνεται βελτιώνοντας την πρόσβαση σε προληπτικές και προωθητικές υπηρεσίες, παρέχοντας έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία για πλήθος παθήσεων και

ανθρωποκεντρική φροντίδα που εστιάζει στις ανάγκες του ατόμου ως ολότητα, της διασύνδεσης και διατομεακής συνεργασίας με λοιπές υπηρεσίες υγείας, της ορθολογικής παραπομπής σε άλλες μονάδες ή υπηρεσίες του συστήματος υγείας και στη μείωση των εισδοχών και επανεισδοχών σε ανώτερα υγειονομικά επίπεδα φροντίδας.

Ωστόσο, σε παγκόσμιο επίπεδο υπήρξε δραματική αλλαγή στα πρότυπα της νόσου, ως αποτέλεσμα της γήρανσης του πληθυσμού και των ανθυγιεινών περιβάλλοντων που συμβάλλουν στον ανθυγιεινό τρόπο ζωής (συμπεριλαμβανομένης της ανθυγιεινής διατροφής, της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας, της χρήσης καπνού κ.λπ.). Η συνύπαρξη πολλαπλών (συχνά χρόνιων) καταστάσεων σε ένα άτομο (πολλαπλή νοσηρότητα) παρουσιάζεται ως ιδιαίτερη πρόκληση, όχι μόνο λόγω της σημαντικής επιβάρυνσης που επιβάλλει στο άτομο, αλλά και λόγω της σχετικής έλλειψης καθοδήγησης και διαχείρισής τους στην Π.Φ.Υ. Η αντιμετώπιση των ολοένα και πιο περίπλοκων αναγκών για την υγεία απαιτεί μια πολυτομεακή προσέγγιση, ενσωματώνει πολιτικές που προάγουν την υγεία και την πρόληψη ασθενειών, λύσεις που ανταποκρίνονται σε κοινότητες και σε υπηρεσίες υγείας που είναι ανθρωποκεντρικές. Η Π.Φ.Υ. περιλαμβάνει τα βασικά στοιχεία που χρειάζονται αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων και βελτίωση της ασφάλειας της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης και της πρώιμης αντιμετώπισης της νόσου, της συμμετοχής και της εκπαίδευσης στην κοινότητα, της διαθεσιμότητας φαρμάκων, την ορθολογική συνταγογράφηση κι ένα βασικό σύνολο υπηρεσιών υγείας. Επιπλέον, ενισχύοντας την κοινότητα και το επίπεδο των περιφερειακών εγκαταστάσεων υγείας, η Π.Φ.Υ. συμβάλλει στην οικοδόμηση ανθεκτικότητας, η οποία είναι κρίσιμη για την αντοχή σε υγειονομικές κρίσεις στο σύστημα υγείας και συμβάλλει στη διασφάλιση της συνεχούς παροχής υπηρεσιών υγείας.

Τα τελευταία χρόνια, συντελούνται ραγδαίες υγειονομικές, οικονομικές, περιβαλλοντικές, τεχνολογικές και δημογραφικές αλλαγές, οι οποίες επηρεάζουν την υγεία και την ευημερία του πληθυσμού. Οι επιπτώσεις αυτές, θέτουν σημαντικές προκλήσεις για την κατανόηση και την ανταπόκριση στις πολυπλοκότητες της αλλαγής.

Τέλος, οι υπηρεσίες που βασίζονται στον πληθυσμό (δημόσια υγεία) συνδέονται στενά με την πρωτοβάθμια περίθαλψη. Η ετοιμότητα έκτακτης ανάγκης στοχεύει στην αντιμετώπιση απρόβλεπτων και καταστροφικών συνθηκών που δημιουργούν ένα μεγάλο κύμα ζήτησης υπηρεσιών υγείας, πόρων και υποδομών. Αυτή η λειτουργία είναι σημαντική και στα καλά καθιερωμένα συστήματα. Ένα ισχυρό και καλά εκπαιδευμένο εργατικό δυναμικό Π.Φ.Υ. απαιτείται κατά τη διάρκεια καταστάσεων έκτακτης ανάγκης ώστε να διασφαλιστεί ότι το σύστημα υγείας ανταποκρίνεται, προσαρμόζεται και βοηθά στον προγραμματισμό, συμβάλλοντας έτσι στην αποφυγή της ταχείας κι ανεξέλεγκτης εξάντλησης των υγειονομικών πόρων.

Επομένως, οι λειτουργίες της δημόσιας υγείας πρέπει να συντονίζονται και τα επίπεδα περίθαλψης να ενσωματώνονται στην πρωτοβάθμια φροντίδα, σε μια συνεκτική προσέγγιση με ολοκληρωμένες πολιτικές, ευθυγραμμισμένη ηγεσίας και αποτελεσματικής επικοινωνίας. Τα οφέλη μιας συνεκτικής εθνικής πολιτικής συνδυάζονται με την ανταπόκριση στις ανάγκες της κοινότητας.^(1,85)

3.2 Π.Φ.Υ. και ΣΑΑΥ

Το ΣΑΑΥ λόγω των αρνητικών επιπτώσεων στην ποιότητα, στο προσδόκιμο ζωής και στο οικονομικό σύστημα, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας. Ωστόσο, υπάρχει σαφής έλλειψη μεθοδολογίας, υποδομής και πόρων για την αντιμετώπιση αυτής της ασθένειας, πράγμα που σημαίνει ότι μεγάλο ποσοστό των ασθενών εξακολουθούν να παραμένουν αδιάγνωστοι ή να υποδιαγιγνώσκονται.

Αυτό, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον υπερκορεσμό των μονάδων ύπνου, καθώς εκεί έχει επικεντρωθεί μέχρι στιγμής η διαχείριση της νόσου, όπου υπάρχει μεγάλη περίοδος αναμονής, συναισθηματική επιβάρυνση για τον ασθενή, οικονομική και υλικοτεχνική επιβάρυνση στο νοσοκομείο και κατ'επέκταση στο σύστημα υγείας. ⁽²²²⁾

Στην Ευρώπη, αναμένεται ότι θα υπάρξει εκθετική αύξηση του ρυθμού επιπολασμού του ΣΑΑΥ. Το γεγονός αυτό, σχετίζεται με την αύξηση του επιπολασμού και της σοβαρότητας της παχυσαρκίας, που αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου. Ακόμα, οι χώρες της Ε.Ε. (συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας), έχουν υιοθετήσει την υποχρέωση ελέγχου ύπαρξης ΣΑΑΥ κατά τη χορήγηση ή ανανέωση της άδειας οδήγησης. Η ενημέρωση / γνώση των διαταραχών του ύπνου είναι περιορισμένη στην κοινότητα και οι πολιτικές αυτές σε συνδυασμό με ενημερωτικές δράσεις υγείας, παρέχουν τη βάση και επιτρέπουν την πρόωπη αναγνώριση συμπτωμάτων αλλά και την έγκαιρη αναζήτηση υγειονομικής φροντίδας από το γενικό πληθυσμό. ⁽¹⁵⁵⁾

Η τεράστια αναμενόμενη αύξηση του επιπολασμού και της συχνότητας εμφάνισης του ΣΑΑΥ, αποτελεί πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και θα πρέπει να συνοδευτεί από στρατηγικές αλλαγές για την οικονομική και χρονικά αποτελεσματική διάγνωση, θεραπεία ή παρακολούθηση ασθενών με ΣΑΑΥ. Η ανάγκη βελτίωσης της διαχείρισης του συνδρόμου, λόγω της ταχύτητας της τρέχουσας παγκόσμιας αλλαγής κρίνεται επιτακτική, προκειμένου να αναπτυχθεί γραμμική βελτίωση σε σύντομο χρονικό διάστημα και αναζήτηση στρατηγικών που εγγυώνται τη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας. Μάλιστα, μελέτη από το 1997 έδειξε ότι με την κατάλληλη εκπαίδευση των ιατρών της κοινότητας και των ασθενών, τη διαθεσιμότητα διαγνωστικού εξοπλισμού και τη συνεχή διαβούλευση με ειδικούς για τις διαταραχές του ύπνου, η παραπομπή για δοκιμές ύπνου από γιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας αυξήθηκε σχεδόν 8 φορές (από 0,27% σε 2,1%). ^(223, 224)

Επομένως, η υψηλή επικράτηση του ΣΑΑΥ, η προσβασιμότητα στην υγειονομική περίθαλψη και ο οικονομικός αντίκτυπος, είναι οι κύριοι λόγοι που δικαιολογούν την έρευνα για πιο διαθέσιμες και λιγότερο δαπανηρές, αλλά συγκρίσιμα αποτελεσματικές εναλλακτικές. Για το σκοπό αυτό, σε μία κοινή ασθένεια, με τέτοιου είδους αντίκτυπο στην υγεία του ατόμου, θα πρέπει να λαμβάνονται όλα τα επίπεδα ιατρικής περίθαλψης, με την Π.Φ.Υ. να διαδραματίζει ενεργό ρόλο στη διάγνωση, ακόμη και στη διαχείριση του ΣΑΑΥ. Το προτεινόμενο μοντέλο της μελέτης μας, δεν μετακυλά ολόκληρη τη διαδικασία υγειονομικής φροντίδας σε ένα ήδη υπερφορτωμένο σύστημα υγείας (υπερκορεσμός, οικονομική και υγειονομική κρίση), αλλά ευνοεί τη συντονισμένη εργασία και την απαραίτητη ευελιξία για την προσαρμογή του μοντέλου στις συνεχώς αυξανόμενες προκλήσεις. Από την άλλη πλευρά, οι διαγνωστικές διαδικασίες είναι πιο δύσκολο να εκτελεστούν στην Π.Φ.Υ. αλλά, σίγουρα πρέπει να αποτελέσουν το επόμενο βήμα.

Επί του παρόντος, ένας σημαντικός αριθμός μη δύσκολων ασθενών με ΣΑΑΥ, πρέπει να παρακολουθείται από ειδικούς της Π.Φ.Υ. Η διαχείριση της άπνοιας στον ύπνο πραγματοποιείται μέσω διεπαγγελματικής ομάδας, λόγω των διαφορετικών συμπτωμάτων και της σύνθετης θεραπείας. Το κλειδί, είναι η εκπαίδευση του ασθενή σχετικά με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής (μείωση του σωματικού βάρους, φυσική δραστηριότητα, διακοπή καπνίσματος, υγιεινή του ύπνου), καθώς μέχρι να μειωθεί το σωματικό βάρος, καμία θεραπεία δεν λειτουργεί με συνέπεια ή αξιοπιστία.^(225,226)

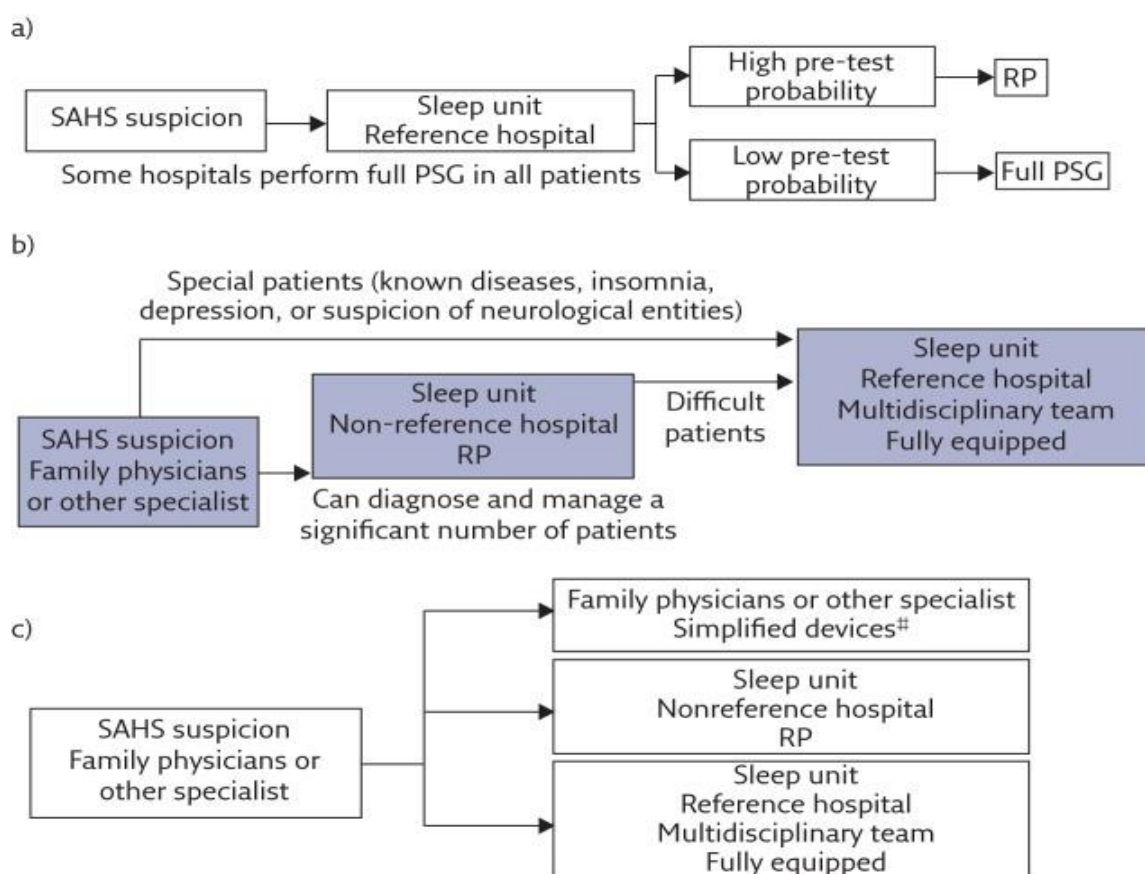
Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) αναφέρει ότι στο εγγύς μέλλον τα δύο τρίτα όλων των ασθενειών παγκοσμίως θα προκληθούν από επιλογές του τρόπου ζωής. Μέχρι το 2030 υπολογίζεται ότι οι μη μεταδοτικές ασθένειες (non-communicable diseases – NCDs) θα ανέρχονται σε 52 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, σε παγκόσμιο επίπεδο. Για το λόγο αυτό, μία από τις σημαντικότερες προτεραιότητες του, η οποία έχει ήδη τεθεί σε εφαρμογή, είναι η μείωση του

επιπέδου έκθεσης των ατόμων και των πληθυσμών, στους κοινούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για τα NCDs. Συγκεκριμένα, η χρήση καπνού, η ανθυγιεινή διατροφή, η σωματική αδράνεια και η επιβλαβής χρήση αλκοόλ, με ταυτόχρονη ενίσχυση της ικανότητας των ατόμων και των πληθυσμών να κάνουν πιο υγιεινές επιλογές και να ακολουθούν πρότυπα τρόπου ζωής που προάγουν την καλή υγεία. Δηλαδή, η υποβοήθηση των ασθενών να αλλάξουν συμπεριφορά υγείας. Οι ιατροί και οι επαγγελματίες υγείας της Π.Φ.Υ., έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τους ασθενείς στον τομέα πρόληψης και θεραπείας των ασθενειών, που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής (χρόνιες / μη μεταδοτικές ασθένειες) με έφεση στην ιατρική του τρόπου ζωής (Lifestyle Medicine).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Ιατρικής Ζωής (ELMO), ο οποίος ξεκίνησε πρόσφατα σε ευρωπαϊκό επίπεδο, έχει αναλάβει την ευθύνη για την ανάπτυξη αυτής της κατευθυντήριας γραμμής. Η ιατρική του τρόπου ζωής, αναπτύχθηκε ως απάντηση σε μια αντιληπτή ανάγκη που βασίζεται σε τρεις άξονες: Α) στο αυξημένο ενδιαφέρον μεταξύ των γιατρών για να υιοθετήσουν μία νέα διαφορετική προσέγγιση στη θεραπεία χρόνιων ασθενειών, Β) στην τελευταία αυξητική τάση των μελετών της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τη σχέση μεταξύ τρόπου ζωής και ορισμένων χρόνιων ασθενειών και Γ) στην αυξανόμενη ανάγκη συναίνεσης «κλασικών» ιατρικών ειδικοτήτων για τη σημασία των επιλογών του τρόπου ζωής στην πρόληψη και την ανάπτυξη / διαχείριση ορισμένων χρόνιων ασθενειών, με σκοπό την επίτευξη μιας βέλτιστης θεραπείας και αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης των ασθενών. Μέσα στις αθέμιες που διαπραγματεύεται η ιατρική του τρόπου ζωής, εντάσσονται και οι διαταραχές του ύπνου. Με τον τρόπο αυτό, υποστηρίζεται η νέα πρωτοβουλία ενός τεκμηριωμένου τρόπου ζωής, με παρεμβάσεις που προάγουν την αυτοδιαχείριση για την ευημερία, πρόληψη της ασθένειας και διαχείριση των χρόνιων ασθενειών. ^(1, 227)

Στο μέλλον, η τεχνολογία θα είναι προηγμένη κι απλούστερη και θα μπορεί ευκολότερα να αντιμετωπιστεί ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΣΑΑΥ στην

πρωτοβάθμια περίθαλψη. Τέλος, τα κέντρα ύπνου θα πρέπει να είναι πολυτομεακά, να εργάζονται σε άλλους κρίσιμους τομείς, όπως ο υγιής ύπνος, η χρονοβιολογία, η τηλείατρική και ο μηχανικός αερισμός και θα πρέπει να παραμείνουν υπεύθυνοι για δύσκολους ασθενείς (μη συμμορφωτές ή άτομα με σημαντικές συννοσηρότητες).⁽²²⁸⁻²³⁴⁾



ΣΧΗΜΑ 2. Διαχείριση ΣΑΑΥ: α) παρελθόν, β) παρόν και γ) μέλλον. ΣΑΑΥ = Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας – Υπόπνοιας. RP = Αναπνευστική Πολυυπνογραφία. Οι ασθενείς χωρίς συννοσηρότητα είναι επιλέξιμοι για τη διαχείριση στην Π.Φ.Υ. (Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή ²³⁴)

3.3 Διαγνωστικά εργαλεία στην Π.Φ.Υ.

Καθώς η NPSG είναι η εξέταση εκλογής, η οποία απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο ύπνου, υπάρχουν και άλλα διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση του ΣΑΑΥ στην Π.Φ.Υ. Τέτοια εργαλεία, είναι απλά ερωτηματολόγια τα οποία είναι εύκολα στη χρήση και οικονομικά αποδοτικά. Αυτά από μόνα τους δε διαγιγνώσκουν

τη νόσο, αλλά υποδεικνύουν τον κίνδυνο ύπαρξης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και κατ' επέκταση την πιθανή εμφάνιση ΣΑΑΥ. Δηλαδή, ανιχνεύουν ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΑΥ και οι οποίοι ενδέχεται στη συνέχεια να υποβληθούν σε μελέτη ύπνου.⁽²³⁵⁾ Επομένως, η ευαισθητοποίηση, ο αυξημένος δείκτης υποψίας ΣΑΑΥ και η ιδιαίτερη προσοχή κατά την εξέταση από τους επαγγελματίες υγείας είναι σημαντική, ώστε να διασφαλιστεί η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.⁽²³⁶⁾

3.4 Ιατρική ακριβείας - Φαινοτύπηση ασθενών με ΣΑΑΥ στην Π.Φ.Υ.

Τα τελευταία χρόνια, ο όρος «ιατρική ακριβείας» έχει διαδοθεί σε πολλούς τομείς υγείας και ιατρικές ειδικότητες.^(237, 238) Η πρόοδος της επιστήμης και η αυξανόμενη διαθεσιμότητα των δεδομένων για την υγεία αποτελούν μια ευκαιρία να γίνει κλινική πραγματικότητα η εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών. Είναι ένας νέος και αναπτυσσόμενος τομέας, ο οποίος βασίζεται στη θεμελιώδη έννοια ότι όλα τα άτομα με την ίδια διαταραχή δεν είναι ίδια.

Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για ασθενείς με ΣΑΑΥ, λόγω των διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, κλινικών εκδηλώσεων και απόκριση στη θεραπεία. Αυτά συνιστούν διαφορετικούς φαινότυπους του ΣΑΑΥ, δηλαδή κατηγορίες ασθενών με ΣΑΑΥ που διακρίνονται από άλλους με ένα μόνο ή συνδυασμό χαρακτηριστικών του συνδρόμου (γενετικών, επιγενετικών, περιβαλλοντικών, κοινωνικοοικονομικών παραγόντων, συννοσηρότητας). Επομένως, η δυνατότητα διάκρισης διαφορετικών κλινικών φαινοτύπων θα επιτρέψει την προσαρμοσμένη διαχείριση των ασθενών με ΣΑΑΥ. Ο φαινότυπος πρέπει να μπορεί να ταξινομεί ασθενείς σε διαμορφωμένες υποομάδες, με προγνωστική αξία, για τις οποίες μπορούν ακολούθως να διαμορφωθούν θεραπευτικά πρωτόκολλα, αποσκοπούντα στα βέλτιστα κλινικά αποτελέσματα. Η αξιολόγηση των ασθενών με ΣΑΑΥ δεν είναι δυνατόν να εξαρτάται μόνο από τον ποσοτικό προσδιορισμό του AHI και του ODI.^(233, 240-242)

Το Εθνικό Δίκτυο Ιατρικής Ακριβείας ιδρύθηκε στην Ελλάδα το 2018 και θα επιχειρήσει να αντιμετωπίσει επιστημονικές, κλινικές, τεχνολογικές και οικονομικές προκλήσεις, με ενοποίηση πολλών και ετερογενών συνόλων βιοδιαδεδομένων, διαφορετικών ειδών και διαφορετικής κλίμακας, ώστε να ενισχυθεί η αλυσίδα που συνδέει τη διερεύνηση με το θεραπευτικό όφελος. Δηλαδή, από τη συστηματική συνεργασία με ειδικούς σε ποικίλους υγειονομικούς και συμπληρωματικούς τομείς, τη βιοηθική και τη συνεργασία με αντίστοιχες πρωτοβουλίες του εξωτερικού, ώστε να αναζητηθούν λύσεις στα πολλά ανοιχτά ζητήματα.

Άμεσος σκοπός του προγράμματος σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας, είναι οι κλινικές εφαρμογές της Εξατομικευμένης Ιατρικής να γίνουν προσβάσιμες σε όλους τους πολίτες μέσω του Δημόσιου Συστήματος Υγείας. Οι εφαρμογές της ιατρικής ακριβείας θα αφορούν κάθε ιατρική ειδικότητα στο εγγύς μέλλον.

Με την πάροδο του χρόνου, μέσω συνεχών επαναλήψεων της διαδικασίας κι επέκτασης σε ευρύτερο φάσμα κλινικά επικυρωμένων ενδείξεων, η συσχετισμένη προσέγγιση διασφαλίζει ότι η ιατρική ακριβείας θα γίνει αποδεκτή ως το νέο πρότυπο ιατρικής μέριμνας από τους ασθενείς, τους επαγγελματίες υγείας, τις αρχές και το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. Τέλος, η συγκεκριμένη εμβληματική πρωτοβουλία αναμένεται να αναβαθμίσει καθοριστικά την υγειονομική περίθαλψη.^(243,244)

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Μεθοδολογία της έρευνας

4.1 Σκοπός

Στην παρούσα μελέτη έγινε μία πρώτη ολοκληρωμένη προσπάθεια πρώιμης ανίχνευσης του ΣΑΑΥ μέσω της Π.Φ.Υ. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε και δημιουργήθηκε ένα μοντέλο που βασίστηκε στην συνεργασία και την ευελιξία μεταξύ δύο διαφορετικών επιπέδων φροντίδας (πρωτοβάθμιο και δευτεροβάθμιο επίπεδο) για την ταυτοποίηση ασθενών με ΣΑΑΥ, με βάση κλινικές μεταβλητές. Σκοπός της μελέτης ήταν ο καθορισμός προγνωστικών μοντέλων / φαινότυπων συννοσηρότητας ΣΑΑΥ σε ασθενείς της Π.Φ.Υ., χρησιμοποιώντας μία προσέγγιση μοντελοποίησης των χαρακτηριστικών του μελετώμενου πληθυσμού.

4.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Το βασικό ερώτημα ήταν εάν τα δημογραφικά, κοινωνικό - οικονομικά, συμπεριφορικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης που δύνανται να ερευνηθούν στην Π.Φ.Υ., σχετίζονται με την πρώιμη ανίχνευση του ΣΑΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, εάν τα χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού συνάδουν με το προφίλ/συμπτωματολογία που παρουσιάζει το πάσχων άτομο με ΣΑΑΥ και είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση λόγω εύκολης προσβασιμότητας.

Επίσης, ένα δεύτερο, αλλά εξίσου σημαντικό ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε ήταν, εάν ένα μοντέλο συνεργασίας και ευελιξίας μεταξύ δύο διαφορετικών επιπέδων φροντίδας για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ, είναι δυνατό να παρέχει στον ασθενή υψηλή ποιότητα φροντίδας, αλλά παράλληλα να είναι χρονικά και οικονομικά αποδοτικό.

4.3 Ερευνητικές υποθέσεις

Οι υποθέσεις εργασίας, όπως διαμορφώνονται με βάση τα παραπάνω ερευνητικά ερωτήματα ήταν οι εξής:

I. Η συμπτωματολογία του πληθυσμού της μελέτης, όπως προκύπτει από τον εντοπισμό διακριτών συνδυασμών συμπτωμάτων ή/και συννοσηρότητας και από την έκφραση διαφόρων χαρακτηριστικών, συνάδει με το προφίλ των πασχόντων ατόμων με ΣΑΑΥ κι επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση του συνδρόμου.

II. Η κοινοτική προσέγγιση της διάγνωσης του ΣΑΑΥ επιτρέπει τη προσαρμοσμένη διαχείριση ασθενών, καθώς συνεισφέρει σημαντικά στη μείωση της συννοσηρότητας αλλά και των ποσοστών θνησιμότητας και θνητότητας. Το γεγονός αυτό, μπορεί να βοηθήσει την κλινική πρακτική και να οδηγήσει στη διευκόλυνση αναζήτησης ιατρικών υπηρεσιών, στην ελάττωση του χρονικού και οικονομικού κόστους παροχής υγείας κι επομένως, σε βελτιωμένο ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας.

4.4 Ερευνητικοί στόχοι

Τέλος, όπως προκύπτει από τα παραπάνω, οι επιμέρους ερευνητικοί στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν:

1. Η έγκαιρη ανίχνευση ασθενών με ΣΑΑΥ οι οποίοι προσήλθαν σε δομές Π.Φ.Υ. για οποιοδήποτε λόγο που αφορούσε στο αναπνευστικό σύστημα.
2. Ο προσδιορισμός διαγνωστικών - προγνωστικών μοντέλων συννοσηρότητας/φαινοτύπων συννοσηρότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, καθώς και η διερεύνηση τυχόν παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης ΣΑΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς.
3. Η συσχέτιση με δημογραφικά, κοινωνικοοικονομικά, συμπεριφορικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση μοντελοποίησης των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης και των πολυσωματοκαταγραφικών μεταβλητών (NPSG) που διεξήχθη στην κλινική ύπνου του διασυνδεδεμένου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ».

Τα προγνωστικά μοντέλα συννοσηρότητας δύναται να βελτιώσουν τη γνώση της ετερογένειας της κλινικής εικόνας του ΣΑΑΥ, να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο και να ανοίξουν το δρόμο για την παροχή εξατομικευμένης αντιμετώπισης - θεραπείας.

Συγκεκριμένα, η καλύτερη κατανόηση ενός φαινοτυπικού χαρακτηρισμού θα μπορούσε να βοηθήσει στον προσδιορισμό του κινδύνου μελλοντικών επιπλοκών και της απόκρισης σε διαφορετικές επιλογές θεραπείας.

4.5 Ερευνητικός Σχεδιασμός της μελέτης

Πραγματοποιήθηκε επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ, των συνυπαρχουσών παθήσεων και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που μελετήθηκε, προκειμένου να μελετηθούν τυχόν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΑΑΥ σε ασθενείς που απευθύνθηκαν σε δομές του συστήματος της Π.Φ.Υ.

Η έρευνα παρατήρησης είναι επιδημιολογική μελέτη βασιζόμενη στην παρατήρηση (*observational study/observational medical survey*) η οποία συλλέγει δεδομένα από μία υπάρχουσα κατάσταση. Στη μελέτη παρατήρησης ο ερευνητής δε συμμετέχει, ούτε παρεμβαίνει με κάποιον τρόπο ώστε να επηρεάσει το αποτέλεσμα, αλλά παρατηρεί, καταγράφει και αξιολογεί τη δύναμη της σχέσης μεταξύ μιας μεταβλητής έκθεσης και ασθένειας. Οι επιδημιολογικές μελέτες προσδιορίζουν τη σχέση μεταξύ των παραγόντων της νόσου στον πληθυσμό. Στις μελέτες παρατήρησης κύριος σκοπός είναι η διερεύνηση των αιτιών που προκαλούν μία νόσο και η κατασκευή διαγνωστικών - προγνωστικών μοντέλων. Οι μελέτες παρατήρησης υπηρετούν μία αλληλουχία, από την ανακάλυψη νέων ευρημάτων, μέχρι την επαλήθευση ή και την αναίρεση προηγούμενων αποτελεσμάτων. Κάποιες μελέτες είναι διερευνητικές και εγείρουν ενδιαφέρουσες υποθέσεις ενώ, άλλες πραγματεύονται διατυπωμένες υποθέσεις σε διαθέσιμα δεδομένα. ⁽²⁴⁵⁾

Οι μελέτες παρατήρησης χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: 1) τις διατμηματικές - συγχρονικές μελέτες οι οποίες είναι περιγραφικές κυρίως μελέτες και δε λαμβάνουν υπόψη το παράγοντα χρόνο, 2) τις προοπτικές μελέτες οι οποίες παρακολουθούν την πορεία μιας ομάδας ατόμων και τέλος, 3) τις αναδρομικές μελέτες οι οποίες πάνε πίσω χρονικά και ζητούν από τα άτομα να περιγράψουν συνήθειες τους στο παρελθόν.

Οι εν λόγω μελέτες, δίνουν μία ενδεικτική εικόνα του προβλήματος που μας ενδιαφέρει. Παρουσιάζουν μια εκτίμηση ή αποτύπωση του επιπολασμού ή άλλων χαρακτηριστικών του πληθυσμού με στιγμιαίο και στατικό χαρακτήρα. Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο είναι ότι μπορούν να δώσουν μια γενική εικόνα των σχέσεων μεταξύ ασθενειών, κάτι που δεν μπορεί να γίνει με ενδοοικογενειακές έρευνες.

Τα κύρια πλεονεκτήματα αυτών των μελετών είναι: η απλότητα τους, η σχετική ταχύτητα με την οποία μπορούν να γίνουν και το χαμηλό κόστος. Από την άλλη, σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι δε λαμβάνουμε υπόψη τον παράγοντα του χρόνου, άρα δε μπορεί να οριστεί η χρονική αλληλουχία των σχέσεων μεταξύ μεταβλητών και δε μπορεί να γίνει διαχωρισμός της πιθανότητας εμφάνισης και της διάρκειας της νόσου.⁽²⁴⁶⁾

4.5.1. Ερευνητικό πρωτόκολλο

Μελετώντας τη βιβλιογραφία διαπιστώθηκε ότι σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού με ΣΑΑΥ υποδιαγιγνώσκεται. Μάλιστα, εντύπωση προκαλεί η πολυσυστηματική φύση του συνδρόμου και το γεγονός ότι οι μακροχρόνιες επιπλοκές του, επιφέρουν υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, με σοβαρές μεταβολές της προσωπικότητας και της λειτουργικότητας των ασθενών και κατ'επέκταση του πληθυσμού. Επίσης, παρουσιάζει ενδιαφέρον και η εμπλοκή πλήθους κοινωνικό – οικονομικών παραγόντων σε σημαντικές επιπτώσεις του συνδρόμου.

Η διάγνωση και θεραπεία του ΣΑΑΥ αποτελεί πρόκληση που απασχολεί πλήθος ιατρικών και υγειονομικών ειδικοτήτων όλων των επιπέδων του συστήματος υγείας. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η μεμονωμένη αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ δεν είναι η ενδεικτική. Αντιθέτως, είναι προφανής η συνεργασία όλων των επιπέδων του συστήματος υγείας καθώς και των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ.

Με βάση τα παραπάνω και τα διεθνώς αποδεκτά επιστημονικά δεδομένα που αφορούν στο ΣΑΑΥ, συντάχθηκε αρχικά το ερευνητικό πρωτόκολλο της έρευνας και έπειτα έγινε ο σχεδιασμός και η σύνταξη του μεθοδολογικού εργαλείου της έρευνας (ερωτηματολόγιο) το οποίο αποτελούνταν από έξι (6) ενότητες που αφορούσαν στα: δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά ασθενών, στο κλινικό ιστορικό, στα χαρακτηριστικά που συνδέονταν με τη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής και τέλος, συμπεριλήφθηκαν διαγνωστικά εργαλεία και κλινική εξέταση των ασθενών.

Συγκεκριμένα:

1^η ενότητα μεθοδολογικού εργαλείου έρευνας:

Δημογραφικά, σωματομετρικά και κοινωνικό – οικονομικά χαρακτηριστικά.

1. Ηλικία ασθενών (υπολογίστηκε με βάση την ημερομηνία γέννησης του ασθενούς και συμπεριλήφθηκε ως ακέραιος αριθμός).
2. Βάρος ασθενών (η μέτρηση του βάρους σώματος των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε στον ίδιο σωματικό ζυγό, πρωινή ώρα σε κατάσταση νηστείας και με ελαφρύ ρουχισμό).
3. Ύψος ασθενών (η μέτρηση του ύψους των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε στο ίδιο αναστημόμετρο με το κεφάλι σε ίσια θέση, ίσια θέση της πλάτης και χαλαρούς ώμους, χωρίς υποδήματα).
4. Δείκτης Μάζας Σώματος (Βάσει των μετρήσεων του σωματικού βάρους και του ύψους, υπολογίστηκε ο ΔΜΣ με τον τύπο: kg/m^2).
5. Οικογενειακή κατάσταση.

6. Τόπος μόνιμης κατοικίας.
7. Μορφωτικό επίπεδο.
8. Επαγγελματική κατάσταση.
9. Ασφαλιστική ικανότητα.
10. Κατοχή διπλώματος οδήγησης.

2^η ενότητα μεθοδολογικού εργαλείου έρευνας:

Κλινικό ιστορικό (Ατομικό ιστορικό).

1. Παθήσεις αναπνευστικού συστήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής.
2. Παθήσεις Ω.Ρ.Λ. συστήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής.
3. Παθήσεις καρδιαγγειακού συστήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής.
4. Παθήσεις πεπτικού συστήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής
5. Ιστορικό ψυχιατρικού νοσήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής.
6. Παθήσεις ενδοκρινούς συστήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής.
7. Χρήση υπναγωγών – αγχολυτικών / ηρεμιστικών φαρμάκων.
8. Φαρμακευτική αγωγή για πάθηση που δε ρωτήθηκε.
9. Ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων

Οικογενειακό ιστορικό.

1. Παθήσεις αναπνευστικού συστήματος και λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

3^η ενότητα μεθοδολογικού εργαλείου έρευνας:

Χαρακτηριστικά που συνδέονται με τη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής.

1. Ιστορικό καπνίσματος.
2. Ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλης.
3. Φυσική δραστηριότητα (άσκηση).
4. Διατροφικές συνήθειες (ερωτηματολόγιο MedDietScore - MDS).

5. Ιστορικό ύπνου.

4^η ενότητα μεθοδολογικού εργαλείου έρευνας:

Διαγνωστικό εργαλείο εκτίμησης της ημερήσιας υπνηλίας (Epworth Sleeping Scale - ESS).

5^η ενότητα μεθοδολογικού εργαλείου έρευνας:

Διαγνωστικό εργαλείο εκτίμησης του ροχαλητού (Berlin Questionnaire - BQ).

6^η ενότητα μεθοδολογικού εργαλείου έρευνας:

1. Εκτίμηση ιατρού Ω.Ρ.Λ. (κλινική εξέταση - επισκοπική εξέταση του στοματοφάρυγγα κατά Mallampati score).
2. Καταγραφή παραμέτρων πλήρους NPSG στο εργαστήριο της ΜΜΔΥ.
3. Μέτρηση hr - CRP και IL – 6. [Δυστυχώς, στη μελέτη μας, δεν ήταν εφικτή η μέτρηση των τιμών αυτών (μη απαραίτητος προσδιορισμός, βάσει της κλινικής ύπνου του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ») κι εδώ διαπιστώνεται αστοχία σε σχέση με τον ερευνητικό σχεδιασμό].

Τέλος, οι ασθενείς που προσήλθαν στις δομές του συστήματος της Π.Φ.Υ. που μελετήθηκαν, υποβάλλονταν σε κλινική εξέταση και συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο. Σε υποψία ύπαρξης ΣΑΑΥ, ο ασθενής παραπέμπονταν με προγραμματισμένο ραντεβού για να υποβληθεί σε πλήρη NPSG στο εργαστήριο, κι αυτό προέκυπτε με απευθείας συνεννόηση της δομής Π.Φ.Υ. στην οποία απευθύνθηκε ο ασθενής και της ΜΜΔΥ. Αυτό συνέβαλε στην ψυχική ηρεμία του ασθενούς, στο αίσθημα ασφάλειάς του και στην έγκαιρη και ολοκληρωμένη αντιμετώπισή του.

4.5.2. Έγκριση πρωτοκόλλου της μελέτης από Επιτροπές Βιοηθικής και Δεοντολογίας

Το πρωτόκολλο της μελέτης, το μεθοδολογικό εργαλείο έρευνας, η συλλογή δεδομένων και όλες οι σχετικές διαδικασίες, εγκρίθηκαν από τα αρμόδια όργανα

βάσει, της Διακήρυξης του Ελσίνκι ⁽²⁴⁷⁾ και της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής. ⁽²⁴⁸⁾

Τέλος, η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε, βάσει του πλαισίου του Γενικού Κανονισμού για την προστασία Προσωπικών δεδομένων. ⁽²⁴⁹⁾

Συγκεκριμένα, κατατέθηκε κι έγινε αποδεκτή η αίτηση για άδεια εκπόνησης διδακτορικής διατριβής (θετική εισήγηση Παθολογικού Τομέα) και ορίστηκε η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή από τη Συνέλευση Ειδικής Σύθεσης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας - Τμήμα Ιατρικής.

Επίσης, κατατέθηκε αίτηση κι έγινε αποδεκτή με ομόφωνη απόφαση και επικύρωση της απόφασης από το Επιστημονικό – Διοικητικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ» ύστερα από θετική εισήγηση της Διευθύντριας του Παθολογικού και του Πνευμονολογικού Τμήματος, εγκρίνοντας τη συνεργασία με την κλινική ύπνου του νοσοκομείου. Ακόμα, εγκρίθηκε και επικυρώθηκε η πρόσβαση στα στοιχεία των ασθενών, στα πλαίσια εκπόνησης διδακτορικής διατριβής, με την προϋπόθεση του απορρήτου των ασθενών και χωρίς οικονομική επιβάρυνση του νοσοκομείου, των ασθενών και των ασφαλιστικών ταμείων αυτών.

Τέλος, κατατέθηκε αίτηση στο Επιστημονικό Συμβούλιο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας της 4ης Δ.Υ.Πε Μακεδονίας & Θράκης, το οποίο γνωμοδότησε θετικά. Το εν λόγω όργανο ενέκρινε το αίτημα για πραγματοποίηση έρευνας και την πρόσβαση στα στοιχεία των ασθενών, στα πλαίσια εκπόνησης διδακτορικής διατριβής, θέτοντας ως απαραίτητη προϋπόθεση να μην παρεμποδίζεται η εύρυθμη λειτουργία του Κ.Υ. 25ης Μαρτίου Θεσσαλονίκης, την τήρηση όλων των βασικών αρχών ηθικής και δεοντολογίας και τη διασφάλιση του απορρήτου των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

Κατόπιν της εξασφάλισης των ανωτέρω αδειών, καθορίστηκε και αναπτύχθηκε το ερευνητικό πρωτόκολλο και το μεθοδολογικό εργαλείο της έρευνας τα οποία κατατέθηκαν και εγκρίθηκαν από την Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή.

Επιπλέον, ελήφθη γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Η πληροφορημένη συναίνεση όσων συμμετείχαν στη μελέτη εξασφαλίστηκε τόσο, προφορικά κατά τη διανομή του ερωτηματολογίου όσο, και με επιστολή που συνόδευε το ερωτηματολόγιο. Η επιστολή περιέγραφε τον εκπαιδευτικό σκοπό της μελέτης και περιελάμβανε σαφείς οδηγίες για τον τρόπο συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Επίσης, οι συμμετέχοντες ενημερώνονταν, μέσω της επιστολής, ότι η συμμετοχή ήταν προαιρετική / εθελοντική, ανώνυμη και ότι θα διαφυλασσόταν το απόρρητο των πληροφοριών που δίνονταν. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου θεωρήθηκε ως αποδοχή συμμετοχής στη μελέτη.

4.5.3. Πληθυσμός της μελέτης

Οι δομές του συστήματος Π.Φ.Υ. που αποτέλεσαν την πηγή του δείγματος της μελέτης μας ήταν τα πνευμονολογικά ιατρεία, αρχικά τέσσερα (4) στο σύνολο, κατόπιν δύο (2) λόγω συνταξιοδότησης των δύο (2) ιατρών Πνευμονολόγων, του Πρωτοβάθμιου Δικτύου Υγείας (Π.Ε.Δ.Υ.) – Μονάδες Υγείας 25^{ης} Μαρτίου Θεσσαλονίκης, το οποίο βάσει του Νόμου 4486/2017 (ΦΕΚ 115/τ.Α/07-08-2017 με τίτλο: «Μεταρρύθμιση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, επείγουσες ρυθμίσεις αρμοδιότητας Υπουργείου υγείας και άλλες διατάξεις», μετονομάστηκε σε Κέντρο Υγείας (Κ.Υ.) 25^{ης} Μαρτίου Θεσσαλονίκης. Επίσης, πηγή του δείγματος της μελέτης μας αποτέλεσαν και τα Εξωτερικά Ιατρεία της Παθολογικής Κλινικής του διασυνδεδεμένου με το ΚΥ μας νοσοκομείο Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», όπου εκεί υπάγεται και η κλινική ύπνου.

Οι δομές της Π.Φ.Υ. αποτελούν το πρώτο επίπεδο επαφής του πολίτη με το σύστημα υγείας. Στις δομές αυτές προσέρχονται για εξέταση άτομα – ασθενείς, είτε αυτοβούλως, είτε κατόπιν παραπομπής άλλων ιατρικών ειδικοτήτων. Συνολικά, 1496 ασθενείς απευθύνθηκαν στις δομές του συστήματος της Π.Φ.Υ. που μελετήσαμε, για

οποιοδήποτε πρόβλημα που αφορούσε στο αναπνευστικό σύστημα ή στον ύπνο, για το χρονικό διάστημα από το Νοέμβριο του 2015 έως και τον Σεπτέμβριο του 2017. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν ενήλικες, άνδρες και γυναίκες ηλικίας από 18 έως και 65 ετών. Οι συμμετέχοντες ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και προέρχονταν κατά κύριο λόγο από αστικό και ημιαστικό πληθυσμό από τη Βόρεια Ελλάδα, με ικανότητα επικοινωνίας. Επίσης, οι συμμετέχοντες είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε NPSG στο εργαστήριο της κλινικής ύπνου του διασυνδεδεμένου Γενικού Νοσοκομείου, προκειμένου να εξεταστεί η πιθανή διάγνωση διαταραχής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Εν κατακλείδι, 136 ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι να συμμετέχουν στην τελική στατιστική ανάλυση της παρούσας μελέτης, βάσει δειγματοληψίας τυχαίας ακολουθίας και των κριτηρίων που τέθηκαν στη μελέτη.

4.5.4. Κριτήρια επιλογής δείγματος μελέτης

Οι συμμετέχοντες έπρεπε να πληρούν ορισμένα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, προκειμένου να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του δείγματος, η εγκυρότητα της μελέτης, η ακρίβεια της διάγνωσης και των αποτελεσμάτων αυτής και η ελαχιστοποίηση του δειγματοληπτικού σφάλματος.

Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη τέθηκαν με γνώμονα τα διεθνώς αποδεκτά επιστημονικά δεδομένα που αφορούν στο ΣΑΑΥ. Επίσης, λόγω της ποικιλομορφίας που παρουσιάζουν τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ, μία σχετική ανομοιογένεια του δείγματος, εκτιμήθηκε ως συμβατή, ως προς το σκοπό της εν λόγω μελέτης.

4.5.4.1. Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη

1. Ενήλικα άτομα (ηλικία από 18 ≥ 65 ετών).

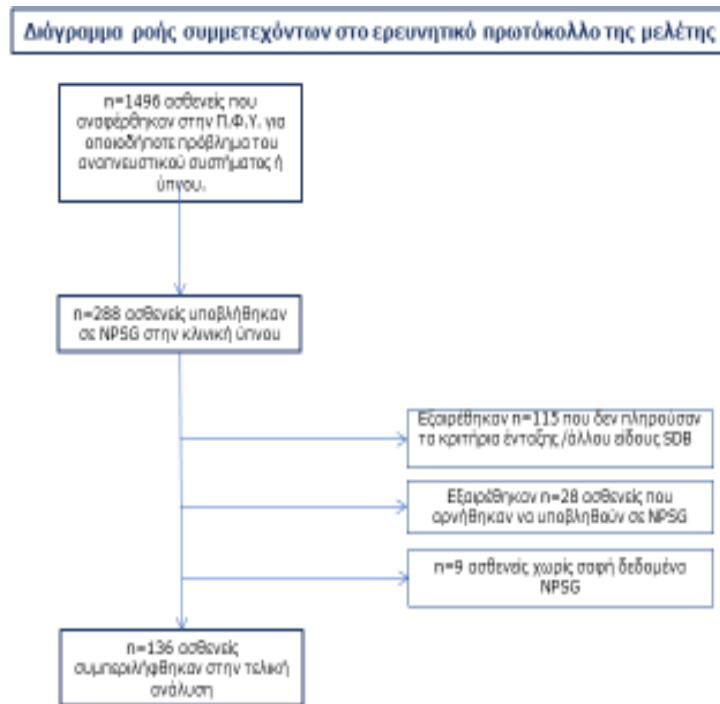
2. Άτομα τα οποία προσήλθαν, είτε αυτοβούλως, είτε κατόπιν παραπομπής άλλων ιατρικών ειδικοτήτων, στις δομές του συστήματος Π.Φ.Υ. που μελετήθηκαν.
3. Κλινική υποψία συμβατή με συμπτωματολογία ΣΑΑΥ.
4. Κλινική εξέταση συμβατή με απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (ΩΡΛ εκτίμηση).
5. Άτομα που υπεβλήθησαν μόνο σε πλήρη NSPG στο εργαστήριο της ΜΜΔΥ του διασυνδεδεμένου Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ».
6. Παθολογικά ευρήματα στην NPSG με αυξημένη βαρύτητα στον Δείκτη Απνοιών – Υποπνοιών (AHI \geq 5 επεισόδια / ώρα).

4.5.4.2. Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη

1. Ασθενείς που είχαν διαγνωστεί προγενέστερα με αναπνευστική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας και είχαν λάβει θεραπεία.
2. Εκδήλωση νεοπλασιών με οποιαδήποτε μορφή.
3. ΑΜΕΑ

4.5.5. Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στο ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης

Μεταξύ των 288 συμμετεχόντων, 115 ασθενείς διαγνώστηκαν με άλλη διαταραχή αναπνοής στον ύπνο, 28 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στην NPSG και 9 εγγραφές ήταν τεχνικά μη αποδεκτές. Εν τέλει, 136 ασθενείς συμπεριλήφθησαν στην τελική ανάλυση της μελέτη μας.



ΣΧΗΜΑ 3. Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων στο ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης.

4.5.6. Πλήρης ολονύκτια πολυσωματογραφική μελέτη ύπνου στο εργαστήριο (NPSG)

Η NPSG θεωρείται ως εξέταση εκλογής (gold standard) στη μελέτη του ύπνου και ως το κύριο διαγνωστικό εργαλείο στην ιατρική του ύπνου και απαιτεί διανυκτέρευση σε εργαστήριο.

Πραγματοποιήθηκε πλήρης NPSG στο Εργαστήριο Μελέτης Διαταραχών Ύπνου του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ» στους συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης, με υποψία συμπτωμάτων διαταραχής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπό την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού για κάθε ενδεχόμενη απαιτούμενη προσαρμογή, με τη χρήση του SOMNO screen system (SOMNOmedics GmbH & Co, Germany).

Όλες οι πλήρεις NPSG στο εργαστήριο διεξήχθησαν μεταξύ 23:00 μ.μ. και 08:00 π.μ. σε άνετο και ήσυχο δωμάτιο που προσομοίαζε με δωμάτιο κατοικίας, ώστε ο ύπνος να μην απέχει πολύ από το σύνηθες.

Η σταδιοποίηση του ύπνου πραγματοποιήθηκε μέσω της χρήσης ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ). Η συνεχής καταγραφή του ΗΕΓ μας επιτρέπει να προσδιορίσουμε τα στάδια του ύπνου, τις εναλλαγές τους, καθώς και τα επεισόδια αφυπνίσεων. Τα στοιχεία δηλαδή, που καθορίζουν την ποιότητα του ύπνου.

Η διάγνωση του ύπνου REM πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ) και ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) του υπογενειδίου μυός. Ο κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης μετρήθηκε και καταγράφηκε με τη χρήση συνεχούς παλμικού οξυμέτρου τα οποία μπορούν να υπολογίζουν και να καταγράφουν συνεχώς τη τιμή της HbO₂ με αρκετά μεγάλη ακρίβεια, της τάξεως του ±2%. Η μελέτη της αναπνευστικής λειτουργίας συμπληρώνεται με την καταγραφή των μεταβολών της ροής του αέρα μέσω του στόματος και της μύτης από τις μεταβολές της θερμοκρασίας του εκπνεόμενου αέρα (θερμίστορες) ενώ, για την καταγραφή του ροχαλητού, στερεώθηκε στο λαιμό του ασθενούς και στη μεσότητα μία εκ των δύο πλευρών της κάτω γνάθου, μικρόφωνο καταγραφής. Η καταγραφή της θέσης του σώματος κατά τον ύπνο και η αναπνευστική προσπάθεια (κινήσεις θώρακος και κοιλίας) καταγράφηκαν με τη χρήση κατάλληλων μετρητών μεταβολής τάσεως. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για τη συνεχή καταγραφή και παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας.

Τα στάδια του ύπνου ερμηνεύτηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια των Rechtschaffen and Kales.⁽¹²⁾ Κατάλληλη επεξεργασία των παραπάνω παραμέτρων μας επιτρέπει τη συσχέτισή τους με τα στάδια του ύπνου, τη διάγνωση των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου και τον προσδιορισμό του βαθμού σοβαρότητας της νόσου (μέσω του δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας).

Επίσης, με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου (American academy of Sleep Medicine - AASM), ορίζονται ορισμένες καταστάσεις που είναι υψίστης σημασίας κατά τη διάρκεια της πλήρους NPSG ως εξής:

Η **άπνοια** ορίστηκε ως η πτώση της ροής του αέρα $\geq 90\%$ σε σχέση με την αρχική τιμή πριν από την εκδήλωση της άπνοιας, οποία ανιχνευόταν με αισθητήρα θερμότητας και διαρκούσε για πάνω από 10 δευτερόλεπτα. Ενώ, ως **αποφρακτική άπνοια** ορίστηκε η άπνοια που διαρκούσε τουλάχιστον 2 κύκλους αναπνοών συνοδευόμενη από αυξημένη, συνήθως παράδοξη, δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών η οποία αποτυπωνόταν με αυξημένες θωρακικές και κοιλιακές κινήσεις.

Η άπνοια ταξινομείται περαιτέρω ως κεντρική ή μεικτή με βάση το αν η προσπάθεια αναπνοής είναι παρούσα κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης. Η **κεντρική άπνοια** οφείλεται σε αναστολή της αναπνευστικής ώσης. Στην περίπτωση αυτή, η διακοπή της ροής του αέρα συνοδεύεται από απουσία σύσπασης των θωρακικών μυών. Τέλος, μικτή χαρακτηρίζεται η άπνοια που αρχίζει ως κεντρική για να εξελιχθεί σε αποφρακτική.

Η **υπόπνοια** ορίστηκε ως η περιοδική σημαντική ελάττωση του αναπνευστικού όγκου ($>50\%$) της τιμής βάσης (σύγκριση πριν από το επεισόδιο), με διάρκεια τουλάχιστον 2 κύκλους αναπνοών και η οποία συνοδεύεται σχετίζοντας με πτώση του κορεσμού $\text{SaO}_2\% >3\%$. Επίσης, ως υπόπνοια ορίζεται και η μέτρια μείωση της αναπνευστικής ροής η οποία συνοδεύεται με αφύπνιση που καταγράφεται στο ΗΕΓ.

Ο **δείκτης αποφρακτικών απνοιών** απνοιών - υποπνοιών ορίστηκε ως το άθροισμα των αποφρακτικών απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.

Ο **δείκτης αποκορεσμού** O_2 ορίστηκε ως η μείωση του $\text{SaO}_2\%$ της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3%.

Τέλος, ως **αφύπνιση** (arousal) ορίστηκε η αιφνίδια αλλαγή της συχνότητας στο ΗΕΓ η οποία διαρκούσε περισσότερο (>3) από 3 δευτερόλεπτα και ήταν μικρότερη (<15) των 15 δευτερολέπτων.

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ τέθηκε όταν ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών - υποπνοιών ήταν μεγαλύτερος από 5 επεισόδια/ώρα (AHI>5) ή / και παρατηρούνταν παρουσία ροχαλητού ή άλλων συμπτωμάτων συμβατών με ΣΑΑΥ. ^(27, 250)

4.5.7. Ερευνητικά εργαλεία

Εκτός από την NPSG, χρησιμοποιήθηκαν και εργαλεία διαλογής συγκεκριμένα, ορισμένα ερωτηματολόγια που παρόλο που δεν διαγιγνώσκουν τη νόσο, υποδεικνύουν τον κίνδυνο ύπαρξης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο και κατ επέκταση την εμφάνιση ΣΑΑΥ. Τα εν λόγω εργαλεία, είναι απλά στη χρήση, οικονομικά αποδοτικά, έχουν μεταφραστεί και επικυρωθεί στην ελληνική γλώσσα και συστήνουν την αρχική αναγνώριση του ΣΑΑΥ. ⁽²³⁶⁾

4.5.7.1. Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας του Epworth (Epworth Sleeping Scale)

Η κλίμακα ημερήσια υπνηλίας του Epworth (Epworth Sleeping Scale - ESS) χρησιμοποιείται ευρέως σε παγκόσμιο επίπεδο και έχει υψηλό συντελεστή αξιοπιστίας ενώ, είναι πολύ απλή στη χρήση της. Αποτελείται από (8) οκτώ διαφορετικές καταστάσεις και η κλίμακα ζητά από το άτομο να αξιολογήσει την τάση / πιθανότητα να αποκοιμηθεί σε συγκεκριμένες καταστάσεις της καθημερινότητας. Συγκεκριμένα, οι ερωτώμενοι κλήθηκαν να απαντήσουν χρησιμοποιώντας μία κλίμακα με αριθμούς από το (0) μηδέν έως και το (3) τρία οι οποίοι αντιστοιχούσαν στις κάτωθι περιπτώσεις ενώ, στο τέλος αθροίζονταν οι αριθμοί και το συνολικό σκορ το οποίο κυμαίνεται ESS (0 – 24), αποτελούσε το σκορ της ημερήσιας υπνηλίας το οποίο στη συνέχεια αξιολογούνταν:

- 0 = καμία περίπτωση να αποκοιμηθώ.

- 1 = μικρή πιθανότητα να αποκοιμηθώ.
- 2 = μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ.
- 3 = μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ. ^(251, 252)

Για τον ελληνικό πληθυσμό μια βαθμολογία ≥ 11 θεωρείται παθολογική. ⁽²⁵³⁾ Οι ασθενείς αυτοί βιώνουν ακούσια υπνηλία κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν πιο ενεργή προσοχή, όπως η ομιλία ή η οδήγηση. Οι καταστάσεις αυτές υποδηλώνουν υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. ⁽¹⁶²⁾

4.5.7.2. Ερωτηματολόγιο του Βερολίνου (Berlin Questionnaire)

Το ερωτηματολόγιο του Βερολίνου (BQ) χρησιμοποιείται για να εντοπίζεται ταχύτερα ο κίνδυνος ύπαρξης διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (χαμηλός / υψηλός). Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από (3) τρία μέρη τα οποία αφορούν στην παρουσία και στη συχνότητα του ροχαλητού, στην υπνηλία ή στην κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας και στο ιστορικό της παχυσαρκίας ή της υπέρτασης. ⁽²⁵⁴⁾

4.5.7.3. Δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα (Mediterranean Diet Score/MedDietScore)

Ο δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα, αναπτύχθηκε προσφάτως στην Ελλάδα και ονομάζεται Mediterranean Diet Score (MedDietScore), ενώ εισάγει χαρακτηριστικά του μεσογειακού προτύπου διατροφής. Συγκεκριμένα, για τη δημιουργία του δείκτη χρησιμοποιήθηκαν 11 κύρια συστατικά (ομάδες τροφίμων) της μεσογειακής διατροφής (μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, πατάτες, ελαιόλαδο, ψάρι, κόκκινο κρέας και προϊόντα αυτού, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και η κατανάλωση αλκοόλ). Για την κατανάλωση τροφίμων (προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης / εβδομαδιαία) που είναι κοντά σε αυτό το μοτίβο, εκχωρήθηκαν βαθμολογίες:

- 0 = όταν ένας συμμετέχων δεν ανέφερε καμία κατανάλωση,
- 1 = όταν ένας συμμετέχων ανέφερε σπάνια κατανάλωση,

- 2 = όταν ένας συμμετέχων ανέφερε συχνή κατανάλωση ,
- 3 = όταν ένας συμμετέχων ανέφερε πολύ συχνή κατανάλωση ,
- 4 = όταν ένας συμμετέχων ανέφερε εβδομαδιαία κατανάλωση και
- 5 = όταν ένας συμμετέχων ανέφερε καθημερινή κατανάλωση.

Για την κατανάλωση τροφίμων που απείχαν από αυτό το πρότυπο, οι βαθμολογίες ορίστηκαν σε αντίστροφη κλίμακα. Ειδικά για το αλκοόλ, ορίστηκε βαθμολογία:

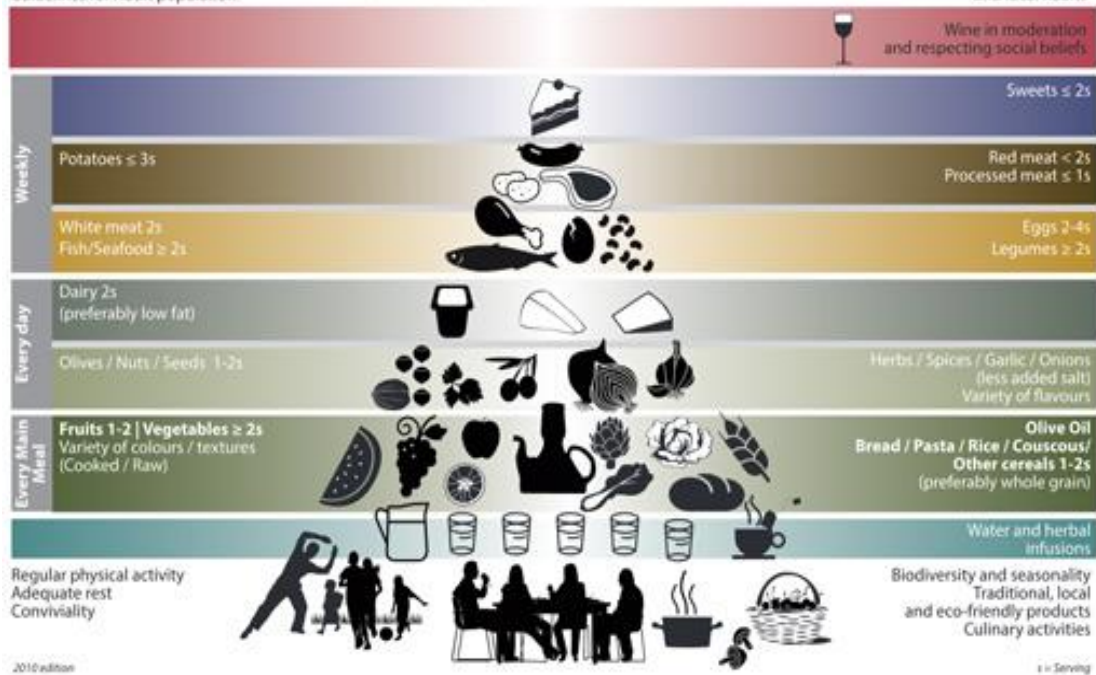
- 5 = για κατανάλωση μικρότερη από 3 μερίδες αλκοολούχων ποτών / ημέρα,
- 0 = για κατανάλωση άνω των 7 μερίδων αλκοολούχων ποτών / ημέρα ή καθόλου και
- 1 – 4 = για κατανάλωση 3 – 4, 4 - 5, 5 – 6, 6 - 7 μερίδων αλκοολούχων ποτών / ημέρα (1 μερίδα = 100 ml = 12 g αιθανόλης), αντίστοιχα.

Στη συνέχεια υπολογίστηκε ένα συνολικό σκορ που κυμαινόταν από 0 έως 55. Η υψηλότερη βαθμολόγηση αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη τήρηση / προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα. Η βαθμολογία της μεσογειακής διαίτας που προτείνεται από τον εν λόγω δείκτη, μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του διατροφικού επιπέδου ενός ατόμου, καθώς και τη διερεύνηση της σχέσης της μεσογειακής διαίτας με διάφορες κλινικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. ⁽¹⁷⁹⁾

Mediterranean Diet Pyramid: a lifestyle for today

Guidelines for Adult population

Serving size based on frugality and local habits



ΣΧΗΜΑ 4. Η Μεσογειακή Πυραμίδα (κατευθυντήριες οδηγίες για ενήλικες 2010), όπως έχει υιοθετηθεί στο μοντέρνο τρόπο ζωής που λαμβάνει υπόψη τα ποιοτικά και ποσοτικά στοιχεία για την επιλογή των τροφίμων. (Προκειμένου να διατηρηθεί η Άυλη Πολιτιστική Κληρονομιά, είναι απαραίτητη η προσαρμογή της πολιτισμικής ιδιαιτερότητας κάθε τροφικής πρακτικής στο κοινωνικοοικονομικό και περιβαλλοντικό της πλαίσιο). (Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική αναφορά ²⁵⁵)

4.5.7.4. Κλινική εξέταση - Επισκοπική εξέταση του στοματοφάρυγγα κατά Mallampati

Η κλινική ΩΡΛ εξέταση σκόπευε στην εκτίμηση της κατάστασης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και στην αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων που θα ανταποκρίνονταν άμεσα στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

Επίσης, η εξέταση κατά Mallampati (1983) χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια για τον εντοπισμό ασθενών που κινδυνεύουν από δύσκολη τραχειακή διασωλήνωση. Η ταξινόμηση / κλίμακα Mallampati παρέχει βαθμολογία μεταξύ του 1 - 4 με βάση τα ανατομικά χαρακτηριστικά του αεραγωγού που παρατηρούνται στον ασθενή. Είναι μία κοινή μη επεμβατική προεγχειρητική εξέταση στην οποία συνίσταται: η επισκόπηση του στοματοφάρυγγα με τον ασθενή καθιστό και ευθυτενή, το κεφάλι σε ουδέτερη θέση, το στόμα ευρέως ανοιχτό και τη γλώσσα προέχουσα προς τα έξω και κάτω σε μέγιστο βαθμό. Η εξέταση αποσκοπεί στην συνεκτίμηση της χωροταξικής σχέσης της βάσης της γλώσσας ως προς τις διαστάσεις της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, των διαστάσεων του ανοίγματος του στόματος και της στοματικής κοιλότητας, της μορφολογίας των πρόσθιων τομέων και της λειτουργικότητας της κροταφογοναθικής άρθρωσης. Περιγράφονται τέσσερις κατηγορίες με βάση την αδυναμία επισκόπησης των ανατομικών στοιχείων του οπίσθιου φαρυγγικού τοιχώματος:

1. Οι αμυγδαλές, η σταφυλή και το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα είναι ορατό.
2. Τμήμα της σταφυλής και το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα είναι ορατό.
3. Η σταφυλή και το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα είναι δεν είναι ορατά, αλλά ορατή είναι μόνο η μαλακή υπερώα.
4. Μόνο η σκληρή υπερώα είναι ορατή.

Μια μελέτη του 2006 έδειξε ότι για κάθε αύξηση 1 μονάδας στη βαθμολογία Mallampati, η αναλογία πιθανότητας εμφάνισης ΣΑΑΥ (καθορίζεται από τον δείκτη AHI >5) αυξήθηκε κατά 2,5. ⁽²⁵⁶⁾ Η κλίμακα Mallampati σχετίζεται με τον δείκτη AHI, αλλά δεν τροποποιεί σημαντικά την πιθανότητα σοβαρού ΣΑΑΥ ή την απουσία αυτού. ⁽²⁵⁷⁾ Επίσης, είναι δυνατόν να αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο διαλογής. Στη φυσική εξέταση, θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμο όταν ερμηνεύεται παράλληλα με προγνωστικούς παράγοντες που προδιαθέτουν το άτομο για εμφάνιση ΣΑΑΥ.

Τέλος, η κλινική ΩΡΛ εξέταση και η επισκοπική εξέταση του στοματοφάρυγγα, αποσκοπούσε στην αντιμετώπιση ενδεχόμενης παθολογικής κατάστασης εν όψει της NPSG, προκειμένου να εξαιρεθούν τυχόν εξεταστικά σφάλματα και να καταλήξουμε σε όσο το δυνατόν αξιόπιστα αποτελέσματα. (258, 259, 260)



ΣΧΗΜΑ 5. Panhellenic Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.

Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική αναφορά ²⁶¹

4.5.8. Προσαρμογή συννοσηρότητας – Δείκτης συννοσηρότητας του Charlson (Comorbidity Adjustment - Charlson Comorbidity Index - CCI)

Η προσαρμογή της συννοσηρότητας είναι ένα σημαντικό συστατικό της έρευνας για τις υπηρεσίες υγείας και ένας αναπόφευκτος κλινικός προγνωστικός παράγοντας. Η συννοσηρότητα μπορεί να επηρεάσει τη θεραπεία, την πρόγνωση και την αξιολόγηση της ποιότητας της περίθαλψης.

Στη μελέτη μας, η σοβαρότητα της συννοσηρότητας προσδιορίζεται με βάση το προσαρμοσμένο δείκτη Charlson Comorbidity Index (CCI). Η βαθμολογία CCI υπολογίστηκε για τον πληθυσμό που μελετήθηκε με βάση τον αλγόριθμο που έχει μορφοποιηθεί ως Microsoft Excel Macro, ο οποίος παρέχει μια γρήγορη μέθοδο για τον υπολογισμό της βαθμολογίας CCI. Η βαθμολογία CCI αναπτύχθηκε από τους Hall et al το 1987 και αρχικά επικυρώθηκε σε μια ομάδα ασθενών με καρκίνο του

μαστού. Το CCI προβλέπει τη θνησιμότητα ενός έτους για έναν ασθενή που μπορεί να έχει ένα εύρος συννοσηρότητας (ο δείκτης αποτελείται από 19 ιατρικές καταστάσεις). Σε κάθε συνθήκη έχει βαθμολογία 1, 2, 3 ή 6 με συνολικά σκορ που κυμαίνονται από 0 - 37. Η συννοσηρότητα, στη μελέτη μας, ορίστηκε από την άποψη της απουσίας ή της παρουσίας μίας ή περισσότερων συγκεκριμένων συνθηκών που περιλαμβάνονται και βαθμολογούνται από τα κριτήρια CCI. ⁽²⁶²⁾

4.5.9. Ανάλυση στατιστικών δεδομένων

4.5.9.1. Μονοπαραγοντική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πακέτο λογισμικού IBM SPSS Statistics 24.0. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις (SD) για συνεχείς μεταβλητές και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή ανεξάρτητων δειγμάτων t-test και τη δοκιμή Mann-Whitney U test. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά και οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμή chi-square test of independence. Η ομαλότητα/κανονική κατανομή των δεδομένων αξιολογήθηκε από τη δοκιμή Kolmogorov - Smirnov. Η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

4.5.9.2. Πολυπαραγοντική ανάλυση / Categorical Principal Components Analysis (CATPCA)

Το CATPCA είναι μια παραλλαγή της Ανάλυσης Κύριων Συνιστωσών (PCA). Αυτή η τεχνική είναι το μη γραμμικό ισοδύναμο του τυπικού PCA και μειώνει το παρατηρούμενο σύνολο μεταβλητών σε ένα μικρότερο σύνολο μη συσχετισμένων μεταβλητών, που ονομάζονται κύριες συνιστώσες. Για την κατασκευή τους απαιτείται η εύρεση των ιδιοτιμών και των ιδιοδυνασμάτων τους. Οι κύριες αυτές συνιστώσες αντιπροσωπεύουν τις περισσότερες από τις πληροφορίες που βρίσκονται στις αρχικές μεταβλητές. Τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα του μη γραμμικού σε σχέση με

το γραμμικό PCA είναι ότι ενσωματώνει μεταβλητές πολλαπλών παραλλαγών και μπορεί να χειριστεί και να ανακαλύψει μη γραμμικές σχέσεις μεταξύ μεταβλητών. Αυτή η τεχνική προσπαθεί να μειώσει τη διάσταση ενός συνόλου μεταβλητών, δημιουργώντας ένα μικρό και διαχειρίσιμο αριθμό ασυσχέτιστων γραμμικών συνδυασμών των αρχικών μεταβλητών, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη όσο το δυνατόν περισσότερες παραλλαγές. Αυτή η βέλτιστη κλιμάκωση επιτρέπει καλύτερη απόδοση. Μειώνοντας τη διάσταση ενός συνόλου μεταβλητών, διευκολύνουμε τη διαδικασία ομαδοποίησης, με κόστος την απώλεια ενός μέρους της αρχικής πληροφορίας. Οι κατηγορικές μεταβλητές ποσοτικοποιούνται βέλτιστα στην καθορισμένη διάσταση. Ως αποτέλεσμα, οι μη γραμμικές σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών μπορούν να μοντελοποιηθούν. Η λύση ενός CATPCA μεγιστοποιεί τους συσχετισμούς των βαθμολογιών αντικειμένων με καθεμία από τις ποσοτικοποιημένες μεταβλητές για τον αριθμό των συστατικών (διαστάσεις) που καθορίζονται για χρήση ως μεταβλητές ομαδοποίησης. Στόχος της μεθόδου αυτής είναι να ερμηνεύσει τις κύριες συνιστώσες και να τις χρησιμοποιήσει ως δείκτες για τα χαρακτηριστικά που εξετάζει. (263)

4.5.9.3. Ομαδοποίηση δύο βημάτων - SPSS TwoStep Cluster (TSC)

Στη συνέχεια, τα συστατικά που εξάγονται από την τεχνική CATPCA θα χρησιμοποιηθούν ως μεταβλητές ομαδοποίησης μαζί με τον δείκτη απνοιών – υποπνοιών/ώρα (AHI). Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος SPSS TwoStep Cluster (TSC). Το TSC είναι ένας επεκτάσιμος αλγόριθμος ανάλυσης συμπλεγμάτων που έχει σχεδιαστεί για να χειρίζεται πολύ μεγάλα σύνολα δεδομένων και να αποκαλύπτει ομάδες δεδομένων (clusters) μέσα σε ένα σύνολο δεδομένων που δεν θα ήταν εμφανές. Αυτή η διαδικασία λειτουργεί, τόσο με συνεχείς, όσο και με κατηγορικές μεταβλητές (μικτά σύνολα δεδομένων). Οι περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν αντικείμενα που θα ομαδοποιηθούν και οι μεταβλητές αντιπροσωπεύουν

χαρακτηριστικά στα οποία βασίζεται η ομαδοποίηση. Το TSC ενσωματώνει έναν ιεραρχικό αλγόριθμο συμπλέγματος διαμερισμάτων με την προσθήκη χαρακτηριστικών στα αντικείμενα συμπλέγματος. Αυτή η μέθοδος καθορίζει τις σχέσεις μεταξύ αντικειμένων και βελτιώνει τις αδυναμίες της εφαρμογής ενός αλγορίθμου ενιαίας ομαδοποίησης. Τα συμπλέγματα είναι κατηγορίες αντικειμένων με πολλά κοινά χαρακτηριστικά. ⁽²⁶⁴⁾

Η μέθοδος TSC χωρίζεται σε δύο στάδια:

Βήμα 1: Το βήμα προ-συμπλέγματος χρησιμοποιεί μια διαδοχική προσέγγιση ομαδοποίησης στο μεγάλο σύνολο δεδομένων για να συμπιέσει τις πυκνές περιοχές και να σχηματίσει υποσυστήματα. ⁽²⁶⁵⁾

Βήμα 2: Τα υποσυστήματα που προκύπτουν από το πρώτο βήμα, συγχωνεύονται στα τελικά συμπλέγματα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ιεραρχικής συσσωμάτωσης. Ο καθορισμός του βέλτιστου αριθμού συμπλεγμάτων σε ένα σύνολο δεδομένων είναι ένα θεμελιώδες ζήτημα στην κατάτμηση συμπλέγματος, ο αλγόριθμος TSC ενσωματώνει αυτόματα το Bayesian Information Criterion (BIC) ⁽²⁶⁶⁾ και την αλλαγή στη μέτρηση απόστασης υπολογίζοντας επίσης την απόσταση λόγου πιθανότητας log.

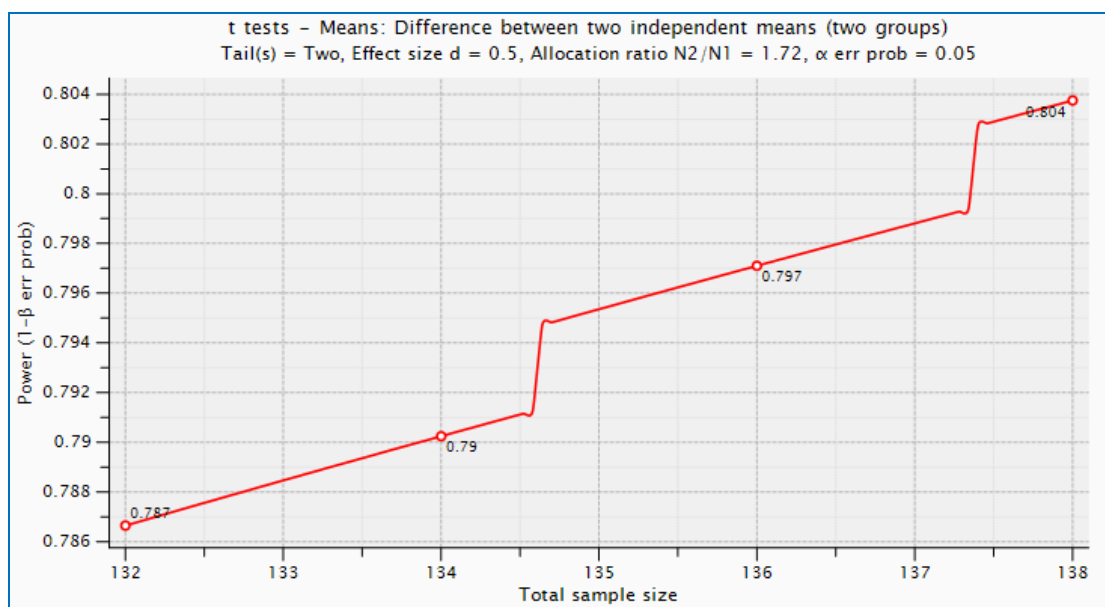
Τέλος, ως δοκιμή post-hoc που παρέχεται από τη μέθοδο TSC είναι ο μέσος συντελεστής σιλουέτας που είναι ένα μέτρο που δείχνει πόσο παρόμοιο είναι ένα αντικείμενο με το δικό του σύμπλεγμα (συνοχή) σε σύγκριση με άλλα σμήνη (διαχωρισμός). Η σιλουέτα κυμαίνεται από -1 (υποδεικνύει ένα πολύ φτωχό μοντέλο) έως +1 (υποδηλώνει ότι το αντικείμενο ταιριάζει καλά με το δικό του σύμπλεγμα και δεν ταιριάζει με τα γειτονικά σμήνη). Μια μέση σιλουέτα μεγαλύτερη από 0,5 δείχνει λογικό διαχωρισμό δεδομένων. ^(267, 268)

4.5.9.4. Ανάλυση ισχύος μεγέθους δείγματος

Με δεδομένο ότι:

1. το ανώτερο επίπεδο σημαντικότητας απόρριψης της μηδενικής στατιστικής υπόθεσης H_0 είναι το 5% (σφάλμα τύπου I , $\alpha=0,05$),
2. το μέγεθος της επίδρασης (effect size) το 0,5 (μέτρο αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα) και
3. ο λόγος ανδρών προς γυναίκες (η βασική δημογραφική παράμετρος) είναι $86/50=1,72$,
4. η πιθανότητα σφάλματος τύπου II (power $1 - \beta$) τέθηκε στο 0,80 (αρκετά υψηλό για την αποφυγή τέτοιου σφάλματος),
5. οι στατιστικοί έλεγχοι των μέσων τιμών ήταν δίπλευροι (2 - tailed).

Βάσει των παραπάνω παραδοχών, η ισχύς των ελέγχων (power of the tests) για την αποφυγή της πιθανότητας σφάλματος τύπου II (power $1 - \beta$) ανέρχεται στο 0,797 (επομένως με στρογγυλοποίηση στο 2^ο δεκαδικό ίσο με το πρότυπο επάρκειας 0,80), όπως φαίνεται και στο παρακάτω γράφημα για δείγμα 136 περιστατικών που παρήχθη από το λογισμικό G*Power ver. 3.1.9.



ΣΧΗΜΑ 6. Ανάλυση ισχύος μεγέθους δείγματος.

Τέλος, το κυριότερο μέτρο εγκυρότητας δεν είναι το μέγεθος του δείγματος, αλλά η αντιπροσωπευτικότητά του που προκύπτει από την σωστή επιλογή της μεθόδου. Δηλαδή, είναι το ελάχιστο μέγεθος του δείγματος που ικανοποιεί απαιτήσεις ακριβείας. Από το μέγεθος του δείγματος (136 άτομα), διασφαλίζεται το γεγονός ότι οι πιθανότητες σφάλματος τύπου II είναι μικρές. Επίσης, από το μέγεθος του δείγματος και την κατανομή του πληθυσμού της έρευνάς μας, φαίνεται ότι είναι αντιπροσωπευτικό του επιπολασμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας συμμετείχαν 136 άτομα. Από τη στατιστική ανάλυση των χαρακτηριστικών του δείγματος της μελέτης μας, προέκυψαν τα αποτελέσματα που παρατίθενται παρακάτω. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Το βάρος και το ύψος ανά φύλο εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές, αλλά αν αυτοί οι παράμετροι αναχθούν σε ΔΜΣ τότε κατά μέσο όρο το δείγμα δε διαφοροποιείται μεταξύ των δύο φύλων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αποτύπωση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του δείγματος.

	Πληθυσμός n=136	Φύλο		p value
		Γυναίκες n=50 (36.8%)	Άνδρες n=86 (63,2%)	
Ηλικία	47,57±11,41	52,34±11,03	44,79±10,74	<0,0001
Βάρος	96,53±20,61	88,27±20,32	101,3±19,32	0,0004
Ύψος	172±9,985	163,5±7,704	177±7,477	<0,0001
ΔΜΣ	32,7±6,3	32,7±7,6	32,1±5,6	0,428
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: συχνότητες ή μέση τιμή±τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς μεταβλητές, διαφορετικά με αριθμό περιπτώσεων και ποσοστά, ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος.				

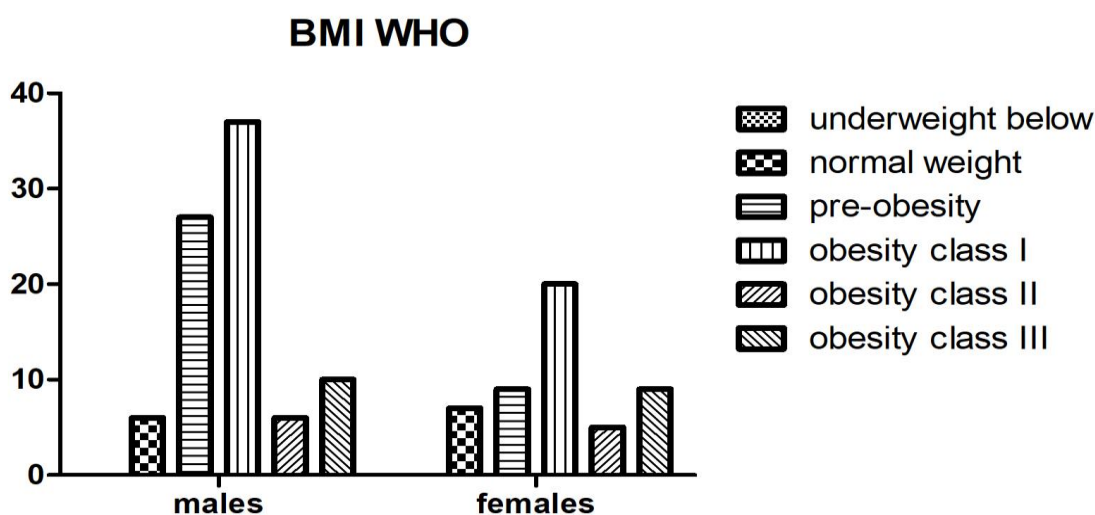
Ο Πίνακας 2 και το Σχήμα 7, αναδεικνύουν την αυξημένη κατανομή των συμμετεχόντων της μελέτης στην ομάδα ΔΜΣ– κατηγορία παχυσαρκίας Ι με δείκτη 30 - 34,9. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναμενόμενα, καθώς το σωματικό βάρος – διατροφική κατάσταση αποτελούν, βάσει της βιβλιογραφίας, τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΣΑΑΥ.

Από την άλλη πλευρά, το αποτέλεσμα που δεν ήταν αναμενόμενο και είναι σημαντικό, είναι το γεγονός ότι ένα ποσοστό συμμετεχόντων της τάξεως του 9,5% ανήκει στην ομάδα ΔΜΣ– κανονικό βάρος με δείκτη 18,5 – 24,9.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αποτύπωση Δείκτη Μάζας Σώματος του μελετώμενου πληθυσμού.

ΠΟΥ 2016	Φύλο	p value
----------	------	---------

ΔΜΣ	Γυναίκες n=50 (36,8%)	Άνδρες n=86 (63,2%)	
Λιποβαρής (<18,5)	0	0	$\chi^2 (5) = 9,54$ p=0,089
Κανονικό βάρος (18,5–24,9)	7 (14%)	6 (7%)	
Προ – παχυσαρκίας στάδιο (25–29,9)	9 (18%)	27 (31,4%)	
Κατηγορία παχυσαρκίας I (30–34,9)	20 (40%)	37 (43%)	
Κατηγορία παχυσαρκίας II (35–39,9)	5 (10%)	6 (7%)	
Κατηγορία παχυσαρκίας III (>40)	9 (18%)	10 (11,6%)	
Σύνολο: n=136 (100%)	100%	100%	
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά, ΠΟΥ=Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος.			



ΣΧΗΜΑ 7. Κατηγοριοποίηση BMI (ΠΟΥ 2016)

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κοινωνικό – οικονομικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο, παρατηρείται ότι μεγάλο ποσοστό (70,6%) αντιστοιχεί στους αποφοίτους Λυκείου και πτυχιούχους τριτοβάθμιας εκπαίδευσης με μεταπτυχιακές σπουδές. Επιπλέον, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων εκπαίδευσης / μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων ($p < 0,013$). Όσον αφορά στην επαγγελματική κατάσταση, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συμμετεχόντων της μελέτης μας ($p < 0,001$) με την πλειοψηφία των συμμετεχόντων (48,8%) να

αντιστοιχεί στους εργαζομένους στον ιδιωτικό τομέα. Τέλος, στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά ($p=0,001$) μεταξύ των συμμετεχόντων, προκύπτει από τα αποτελέσματα των αναλύσεων που αφορούν στην οικογενειακή κατάσταση, με την πλειοψηφία να ανήκει στην κατηγορία των έγγαμων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Αποτύπωση δημογραφικών και κοινωνικό – οικονομικών χαρακτηριστικών του μελετώμενου πληθυσμού.

Χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού	Πληθυσμός	Φύλο		p (for gender)
Εθνικότητα				
	n=136	Γυναίκες	Άνδρες	X
Ελληνική	127 (93,4%)	47 (94%)	80 (93%)	
Αλβανική	3 (2,2%)	0	3 (3,5%)	
Ρωσική	2 (1,5%)	1 (2%)	1 (1,16%)	
Κοσοβαρική	1 (0,7%)	0	1 (1,16%)	
Γεωργιανή	1 (0,7%)	0	1 (1,16%)	
Τουρκική	2 (1,5%)	2 (4%)	0	
Τόπος διαμονής				
Πόλη (αστικό κέντρο)	88 (64,7%)	38 (76%)	49 (57,6%)	p=0,031
Επαρχία	48 (35,3%)	12 (24%)	36 (42,4%)	
Μορφωτικό επίπεδο				
Αναφάβητος	0	0	0	p=0,013
Απόφοιτος Δημοτικού σχολείου	25 (18,4%)	16 (32%)	9 (10,5%)	
Απόφοιτος Γυμνασίου	15 (11%)	4 (8%)	11 (12,8%)	
Απόφοιτος Λυκείου	57 (41,9%)	20 (40%)	37 (43%)	
Απόφοιτος ΑΕΙ / ΤΕΙ	33 (24,3%)	7 (14%)	26 (30,2%)	
Μεταπτυχιακές σπουδές	6 (4,4%)	3 (6%)	3 (3,5%)	
Επαγγελματική κατάσταση				
Άνεργος	16 (11,8%)	7 (14%)	10 (11,8%)	p<0,001
Οικιακά	14 (10,3%)	14 (28%)	0	
Ιδιωτικός υπάλληλος	52 (38,2%)	10 (20%)	42 (48,8%)	
Δημόσιος υπάλληλος	13 (9,5%)	3 (6%)	10 (11,6%)	
Ελεύθερος	16 (11,8%)	0 (2%)	16 (18,9%)	

Χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού	Πληθυσμός	Φύλο		p (for gender)
επαγγελματίας				
Συνταξιούχος	25 (18,4%)	16 (32%)	8 (9,3%)	
Αποτύπωση οικογενειακής κατάστασης				
Άγαμος	35 (25,7%)	7 (14%)	28 (32,5%)	p=0,001
Έγγαμος	77 (56,6%)	27 (54%)	50 (58,1%)	
Διαζευγμένος	16 (11,7%)	9 (18%)	7 (8,1%)	
Σε διάσταση	4 (3%)	3 (6%)	1 (1,2%)	
Χήρος	4 (3%)	4 (8%)	0	
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.				

Συννοσηρότητα

Η διερεύνηση του ατομικού ιστορικού ανέδειξε στοιχεία ως προς την ύπαρξη συννοσηροτήτων του δείγματος της μελέτης. Συγκεκριμένα, από τα αποτελέσματα των αναλύσεων επικρατέστερες συννοσηρότητες στον μελετώμενο πληθυσμό αναδείχθηκαν η υπέρταση σε ποσοστό 41,8% και σε συνδυασμό με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα έφτασε το ποσοστό του 54,2%, ενώ ακολουθούσαν η γαστρο - οισοφαγική παλινδρόμηση σε ποσοστό 49,3% και ο ΣΔΙΙ σε ποσοστό 13,3%, ενώ το υπόλοιπο 5,9% αντιστοιχούσε στην κατάθλιψη (**Πίνακας 4**). Επίσης, η σοβαρότητα της συννοσηρότητας προσδιορίστηκε με βάση τον προσαρμοσμένο δείκτη Charlson Comorbidity Index (CCI) (**Πίνακας 5**). Η βαθμολογία CCI υπολογίστηκε για τον πληθυσμό που μελετήθηκε βάσει του αλγορίθμου που έχει μορφοποιηθεί ως Microsoft Excel Macro και προβλέπει για τον ασθενή, τη θνησιμότητα ενός έτους.⁽²⁶²⁾

Η συννοσηρότητα, στη μελέτη μας, ορίστηκε από την άποψη της παρουσίας ή της απουσίας μίας ή περισσότερων συγκεκριμένων συνθηκών που περιλαμβάνονται και βαθμολογούνται από τα κριτήρια CCI.⁽²⁶²⁾ Μάλιστα, από τα αποτελέσματα των αναλύσεων, παρατηρείται ότι είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά του CCI μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,027$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αποτύπωση περιγραφικής ύπαρξης συννοσηρότητων του μελετώμενου πληθυσμού.

Συννοσηρότητα			
Χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού	Πληθυσμός	Φύλο	
		Γυναίκες	Άνδρες
	n=136		
Αρτηριακή υπέρταση	56 (41,8%)	25 (50%)	31(36%)
Α.Ε.Ε.	3 (2,2%)	0	3 (3,5%)
Στεφανιαία νόσος	3 (2,2%)	1 (2%)	2 (2,3%)
Αρρυθμία	10 (7,3%)	6 (12%)	4 (4,7%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	1 (0,7%)	0	1 (1,7%)
Γ.Ο.Π.	67 (49,3%)	32 (64%)	35 (40,1%)
ΣΔII	18 (13,3%)	10 (20%)	8 (9,3%)
Κατάθλιψη	8 (5,9%)	4 (8%)	4 (4,7%)

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Δείκτης συννοσηρότητας του Charlson (Charlson Comorbidity Index - CCI).

Δείκτης Συννοσηρότητας Charlson				
CCI (0-37)	Πληθυσμός	Φύλο		p value
		Γυναίκες	Άνδρες	
	n=136			
	0,85±1,13	1,10±1,36	0,71±0,96	0,027

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD).

Χαρακτηριστικά που συνδέονται με τη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής.

Η διερεύνηση των χαρακτηριστικών που σχετίζονταν με στοιχεία της συμπεριφοράς και του τρόπου ζωής ανέδειξε επίσης σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα (Πίνακας 6).

Συγκεκριμένα, αναδείχθηκαν στοιχεία ως προς την καπνιστική συνήθεια και τη συνήθεια της κατανάλωσης αλκοόλης των συμμετεχόντων, παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με τη σοβαρότητα / επιδείνωση του συνδρόμου.

Στους καπνιστές συμπεριλήφθησαν και τα άτομα τα οποία πρόσφατα είχαν προβεί σε διακοπή καπνίσματος, καθώς ήταν πολύ μικρό το ποσοστό, ενώ στους μη καπνιστές, συμπεριλήφθησαν τα άτομα που δεν υιοθέτησαν ποτέ αυτή τη συνήθεια.

Οι καπνιστές ήταν επί των πλείστων άνδρες, αλλά όχι με μεγάλη αριθμητική διαφορά από τις γυναίκες, ίσως και αυτός να ήταν ο λόγος που δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,092$). Ακόμα, υπολογίστηκαν τα πακέτο – έτη και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,169$).

Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλης, υπολογίστηκε σε μονάδες με βάση τις συστάσεις του ΠΟΥ, όπου η μέγιστη συνιστώμενη ποσότητα για τις γυναίκες στη διάρκεια της εβδομάδας είναι 1 έως 2 μονάδες, ενώ για τις άνδρες 2 έως 3. Από τα αποτελέσματα διαπιστώνεται ότι η σχέση των δύο φύλων με την κατανάλωση αλκοόλης ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).

Από την ανάλυση των χαρακτηριστικών του μελετώμενου πληθυσμού, παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της δεξιότητας οδήγησης και στα δύο φύλα και της μη ύπαρξης αυτής ($p<0,001$), ίσως λόγω του ότι ο αριθμός των ατόμων που οδηγούν είναι μεγαλύτερος.

Τέλος, η φυσική δραστηριότητα υπολογίστηκε με βάση τις οδηγίες του American College of Sports Medicine – ACSM, το οποίο συστήνει ≥ 20 λεπτά / ημέρα για ≥ 3 ημέρες / εβδομάδα για τον μεγαλύτερο ηλικιακά πληθυσμό (ενήλικες > 40 έτη).⁽²⁶⁹⁾

Από τα αποτελέσματα των δεδομένων, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μελετώμενου πληθυσμού που είχε εντάξει τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινότητά του και αυτών που δεν ακολουθούσαν κανενός είδους φυσική δραστηριότητα ($p=0,914$). Παρά ταύτα, παρατηρήθηκε ότι αυτοί που απάντησαν «ναι» στην ερώτηση που αφορούσε στη φυσική δραστηριότητα, ενέπιπταν κατά κύριο λόγο σε περιοχή εκτός αστικού ιστού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Αποτύπωση χαρακτηριστικών που συνδέονται με τη συμπεριφορά και τον τρόπο ζωής.

Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και τρόπου ζωής					
Χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού	Πληθυσμός	Φύλο			
	n=136	Γυναίκες	Άνδρες	p value	
Καπνισματική συνήθεια					
Καπνιστές	78 (57,4%)	24 (48%)	54(62,8%)	0,092	
Μη καπνιστές	58 (42,6%)	26(52%)	32(37,2%)		
Πακετο-έτη	24,40±20,04	20,08±15,40	26,32±21,62	0,169	
Κατανάλωση αλκοόλης ΜΟΝΑΔΕΣ (1ΜΟΝΑΔΑ=300ml)	1,770±5,228	0,5200±0,7068	2,506±6,467	<0,0001	
Ικανότητα οδήγησης	Ναι	101 (74,2%)	22 (44.0%)	79 (91,9%)	<0,0001
	Όχι	35 (25,8%)	28 (56.0%)	7 (8,1%)	
Φυσική δραστηριότητα του μελετώμενου πληθυσμού	Ναι	9 (10,6%)	5 (10%)	9 (10,5%)	0,914
	Όχι	76 (89,4%)	45 (90%)	77 (89,5%)	
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: συχνότητες ή μέση τιμή±τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς μεταβλητές, διαφορετικά με αριθμό περιπτώσεων και ποσοστά.					

Δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα (MedDietScore - MDS)

Η βαθμολογία της μεσογειακής διαίτας που προτείνεται μέσω του δείκτη προσκόλλησης, μπορεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της διατροφικής

κατάστασης ενός ατόμου και τη διερεύνηση της σχέσης της μεσογειακής διαίτας με διάφορες επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι το 64% των συμμετεχόντων ανήκε σε κατηγορία παχυσαρκίας, ενώ το 26,4% σε κατηγορία προ-παχυσαρκίας/υπέρβαροι, με μόνο το 9,5% να έχουν κανονικό βάρος. Επίσης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ως προς την κατανάλωση αλκοόλης, στοιχείο το οποίο συμπεριλαμβάνεται στο δείκτη αλλά με αντίστροφη βαθμονόμηση. Από τον **Πίνακα 7**, παρατηρείται ότι ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα είναι σχεδόν ο ίδιος μεταξύ των δύο φύλων που συμμετείχαν στη μελέτη, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ τους ($p=0,756$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα.

Δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή/MedDietScore (0 – 55)				
	Πληθυσμός	Φύλο		
	n=136	Γυναίκες	Άνδρες	p value
MDS (0 – 55)	27,8±6,97	28,04±6,53	27,66±6,98	0,756

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD).

Ιστορικό ύπνου

Από το ιστορικό που σχετίστηκε με τις συνήθειες του ύπνου (**Πίνακας 8**), αποτυπώνεται η διάρκεια του μεσημεριανού και νυχτερινού ύπνου σε ώρες/ημέρα, καλύπτοντας τις συνιστώμενες ώρες ύπνου ημερησίως (7 ώρες), χωρίς να παρατηρείται κάποια στατιστικά διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων του υπό διερεύνηση πληθυσμού, όσον αφορά στον άμεσο ύπνο και στο χαρακτηρισμό αυτού, αλλά ούτε στο γεγονός εάν υπήρχε αφύπνιση ή όχι. Παρά

ταύτα, από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε ότι σε ποσοστό 41,2% του πληθυσμού ο ύπνος επήλθε αμέσως μετά την κατάκλιση, ενώ σε ποσοστό 86% ο ύπνος δεν ήταν συνεχής χαρακτηρίζοντας τον επί των πλείστων ως λίγο (33,8%) ή ανήσυχο (36,8%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Αποτύπωση ιστορικού ύπνου.

Ιστορικό ύπνου				
	Πληθυσμός	Φύλο		
	n=136	Γυναίκες	Άνδρες	p value
Ωρες ύπνου ανά ημέρα				
Μεσημεριανή σιέστα (h/day)	0,55±0,82	0,60±0,77	0,52±0,84	p=0,242
Νυχτερινός ύπνος (h/day)	7,08±1,78	7,06±1,70	7,10±1,84	p=0,946
Άμεσος ύπνος				
Ναι	56 (41,2%)	18 (36%)	38 (44,2%)	p=0,350
Όχι	80 (58,8%)	32 (64%)	48 (55,8%)	
Χαρακτηρισμός ύπνου				
Λίγος	46 (33,8%)	15 (30%)	31 (36,1%)	p=0,625
Ανήσυχος	50 (36,8%)	19 (38%)	31 (36,1%)	
Ικανοποιητικός	31 (22,8%)	12 (24%)	19 (22%)	
Καλός	9 (6,6%)	4 (8%)	5 (5,8%)	
Βαθύς	0	0	0	
Αφύπνιση				
Ναι	117 (86%)	46 (92%)	71 (82,6%)	p=0,126
Όχι	19 (14%)	4 (8%)	15 (17,4%)	
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.				

Από την άλλη πλευρά, από τα αποτελέσματα των αναλύσεων που αφορούσε στους λόγους αφύπνισης (**Πίνακας 9**), παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, όσον αφορά στη δυσκολία στην αναπνοή ως λόγω αφύπνισης (p=0,029), στη νυχτερινή ενούρηση (p=0,049), και στην αφύπνιση λόγω αισθήματος δυσφορίας (p=0,023).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Λόγοι αφύπνισης

Λόγοι αφύπνισης μελετώμενου πληθυσμού		Πληθυσμός n=136	Φύλο		p value
			Γυναίκες n=50	Άνδρες n=86	
Δυσκολία στην αναπνοή	Όχι	116 85,3%	47 94,0%	69 80,2%	p=0,029

	Nαι	20 14,7%	3 6,0%	17 19,8%	
Δυνατό ροχαλητό	Όχι	134 98,5%	50 100%	84 97,7%	p=0,277
	Nαι	2 1,5%	0 0%	2 2,3%	
Για να πάω τουαλέτα	Όχι	44 32,4%	11 22,0%	33 38,4%	p=0,049
	Nαι	92 67,6%	39 78,0%	53 61,6%	
Δεν υπάρχει συγκεκριμένος λόγος	Όχι	115 84,6%	42 84,0%	73 84,9%	p=0,891
	Nαι	21 15,4%	8 16,0%	13 15,1%	
Αίσθημα πνιγμού	Όχι	88 64,7%	32 64,0%	56 65,1%	p=0,896
	Nαι	48 35,3%	18 36,0%	30 34,9%	
Εφιάλτες	Όχι	93 68,4%	32 64,0%	61 70,9%	p=0,402
	Nαι	43 31,6%	18 36,0%	25 29,1%	
Αίσθημα δυσφορίας	Όχι	120 88,2%	40 80%	80 93%	p=0,023
	Nαι	16 11,8%	10 20%	6 7%	
Υπνοβασία	Όχι	135 99,3%	49 98%	86 100%	p=0,188
	Nαι	1 0,7%	1 2%	0 0%	
Αίσθημα αποπροσανατολισμού	Όχι	135 99,3%	50 100%	85 98,8%	p=0,444
	Nαι	1 0,7%	0 0,0%	1 1,2%	
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.					

Κλινικά χαρακτηριστικά:

Από την κλινική Ω.Ρ.Λ. εξέταση, η αποία αποσκοπούσε στην εκτίμηση της κατάστασης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (συνεκτίμηση της χωροταξικής σχέσης της βάσης της γλώσσας ως προς τις διαστάσεις της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, των διαστάσεων του ανοίγματος του στόματος και της στοματικής κοιλότητας, της μορφολογίας των πρόσθιων τομέων και της

λειτουργικότητας της κροταφογναθικής άρθρωσης), πραγματοποιήθηκε επισκοπική εξέταση στοματοφάρυγγα και ταξινόμηση κατά Mallampati (**Πίνακας 10**). Από την ανάλυση των δεδομένων που πραγματοποιήθηκε δεν διαπιστώθηκε στατιστική διαφοροποίηση μεταξύ της ταξινόμησης των κατηγοριών της κλίμακας ($p=0,583$).

Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι ένα ποσοστό του μελετώμενου πληθυσμού, συγκεκριμένα το 5,4%, ανήκε στην υψηλότερη κατηγορία (κατηγορία IV), της κλίμακας Mallampati. Η κατηγορία αυτή αντιστοιχεί στην αδυναμία επισκόπησης των ανατομικών στοιχείων του οπίσθιου φάρυγγικού τοιχώματος, καθώς μόνο η σκληρή υπερώα είναι ορατή. Επίσης, τριπλάσιο ήταν το ποσοστό του μελετώμενου πληθυσμού (16,1%), το οποίο ανήκε στην αμέσως προηγούμενη κατηγορία (κατηγορία III) της εν λόγω κλίμακας, στην οποία επίσης παρατηρείται ανατομικό πρόβλημα, καθώς η σταφυλή και το οπίσθιο φάρυγγικό τοίχωμα δεν είναι ορατά, αλλά είναι ορατή μόνο η μαλακή υπερώα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Επισκοπική εξέταση στοματοφάρυγγα και ταξινόμηση κατά Mallampati.

ΣΧΕΣΗ ΓΛΩΣΣΑΣ - ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ ΚΑΤΑ MALLAMPATI				
	Πληθυσμός n=136	Φύλο		p value
		Γυναίκες n=50	Άνδρες n=86	
Κατά φύση	40 43%	14 45,2%	26 41,9%	p=0,583
mallampati I	10 10,8%	3 9,7%	7 11,3%	
mallampati II	23 24,7%	9 29%	14 22,6%	
mallampati III	15 16,1%	3 9,7%	12 19,4%	
mallampati IV	5 5,4%	2 6,4%	3 4,8%	
Σύνολο	93 100%	31 100%	62 100%	
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.				

Τέλος, στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα (**Πίνακας 11**), αποτυπώνονται τα κλινικά χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού (σημαντικότεροι δείκτες NSPG), καθώς και τα αποτελέσματα των αναλύσεων των ερευνητικών εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν και αφορούσαν στα συμπτώματα του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, από την ανάλυση των δεδομένων δεν παρατηρείται κάποια σημαντική στατιστική συσχέτιση του ESS score ($p=0,155$) και του BQ score ($p=0,194$), μεταξύ των δύο φύλων, αλλά ούτε και μεταξύ των κατηγοριών αυτών (HIGH risk, LOW risk).

Επίσης, δεν παρατηρείται κάποια σημαντική στατιστική διαφοροποίηση του δείκτη AHI ($p=0,005$), αλλά ούτε και μεταξύ των κατηγοριών αυτού [οριακά φυσιολογικό AHI ($p=0,381$), ήπιο AHI ($p=0,382$), μέτριο AHI ($p=0,688$), σοβαρό AHI ($p=0,361$)], ανάμεσα στα δύο φύλα. Τέλος, δεν παρατηρείται κάποια σημαντική στατιστική συσχέτιση μεταξύ των δύο φύλων, όσον αφορά στο δείκτη αποκορεσμού του οξυγόνου (ODI) ($p=0,063$) και στο δείκτη διέγερσης αποκορεσμού (DAI) ($p=0,157$).

Από την άλλη πλευρά, από τα αποτελέσματα των αναλύσεων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, στους δείκτες που αφορούν στην αποφρακτική άπνοια ($p=0,003$), στο δείκτη αναπνευστικής διέγερσης (RAI) ($p=0,002$) και στο δείκτη διέγερσης ροχαλητού (SAI) ($p=0,001$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Αποτύπωση κλινικών χαρακτηριστικών του μελετώμενου πληθυσμού.

Αναπνευστικά και κλινικά χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού.					
	Πληθυσμός n=136	Φύλο		p value	
		Γυναίκες n=50 (36.8%)	Άνδρες n=86 (63.2%)		
Age	47,57±11,41	52,34±11,03	44,79±10,74	p<0,0001	
Weight	96,53±20,61	88,27±20,32	101,3±19,32	p=0,0004	
Height	172±9,985	163,5±7,704	177±7,477	p<0,0001	
BMI	32,7±6,3	32,7±7,6	32,1±5,6	p=0,428	
Driving	Yes	101 (74,2%)	22 (44,0%)	79 (91,9%)	p<0,0001

skills	No	35 (25,8%)	28 (56.0%)	7 (8,1%)	
ESS score	LOW	68 (50%)	29 (58%)	39 (45,3%)	p=0,155
	HIGH	68 (50%)	21 (42%)	47 (54,7%)	
BQ score	LOW	30 (22%)	8 (16%)	22 (25,6%)	p=0,194
	HIGH	106 (78%)	42 (84%)	64 (74,4%)	
AHI	Normal	8 (5,9%) 2,37±1,46	5(10%) 2,60±1,396	3(3,5%) 1,63±1,41	p=0,381
	Mild	20 (14,7%) 11,79±2,085	8 (16%) 11,19±2,476	12 (13,9%) 12,03±1,718	p=0,382
	Moderate	34 (25%) 22,41±3,960	14 (28%) 22,08±4,074	20 (23,3%) 22,65±3,968	p=0,688
	Severe	74 (54,4%) 63,29±25,04	23 (46%) 59,31±24,36	(59,3%) 65,09±25,38	p=0,361
		AHI (A+H/h) Index	41,92±30,28	35,51±28,22	45,60±31,02
Obstructive Apnea Index	19,55±26,32	11,45±18,46	24,26±29,03	p=0,0031	
Oxygen Desaturations Index (ODI)	34,47±28,42	27,88±23,13	38,30±30,57	p=0,063	
Respiratory Arousal Index (RAI)	18,98±25,60	22,47±22,89	16,98±26,94	p=0,0016	
Desaturation Arousal Index (DAI)	1,844±2,666	1,824±2,172	1,856±2,928	p=0,157	
Snore Arousal Index (SAI)	0,637±1,036	0,958±1,156	0,451±0,916	p=0,001	
CCI	0,85±1,13	1,10±1,36	0,71±0,96	p=0,027	
<p>Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: συχνότητες ή μέση τιμή±τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς μεταβλητές, διαφορετικά με αριθμό περιπτώσεων και ποσοστά, BMI=Δείκτης Μάζας Σώματος, ESS=Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας του Epworth, BQ=Ερωτηματολόγιο του Βερολίνου, AHI=Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας, CCI=Δείκτης Συννοσηρότητας του Charlson.</p>					

Εν κατακλείδι, ένα γενικό συμπέρασμα/χαρακτηριστικό του δείγματος που διαπιστώθηκε κατόπιν των αναλύσεων των δεδομένων, ήταν ότι περιελάμβανε, στην πλειονότητά του, μεσήλικες παχύσαρκους με σοβαρό ΣΑΑΥ.

Ανάλυση συμπλέγματος

Η CATPCA παράγαγε τρία συστατικά (ο Πίνακας 12 αντιπροσωπεύει την τιμή alpha του Cronbach) που χρησιμοποιήθηκε με τη σταδιοποίηση του AHI ως μεταβλητής ομαδοποίησης στην τεχνική TSC, όπου αναμενόμενα συνδυάστηκε με τη μεταβλητή ODI ενώ, το CCI χρησιμοποιήθηκε ως τακτική μεταβλητή. Τέλος, εφαρμόστηκε η μέθοδος που περιγράφηκε ανωτέρω (Πίνακας 13).

Τρεις ξεχωριστές συστάδες ταυτοποιήθηκαν από την ανάλυση του δείγματος της μελέτης. Για τη διερεύνηση της συνοχής των παρατηρήσεων μέσα στις συστάδες και τον επαρκή διαχωρισμό των συστάδων μεταξύ τους, χρησιμοποιήθηκε το μέτρο ένδειξης σιλουέτας (silhouette measure) των Kaufman & Rousseeuw, το οποίο ανέδειξε έναν καλό διαχωρισμό μεταξύ τους (**Σχήμα 8**).^(267, 268)

Οι συστάδες αντιστοιχούν σε φαινότυπους που παρουσιάζονται στην επόμενη παράγραφο (**Σχήμα 9**). Οι διμεταβλητές συγκρίσεις μεταξύ συστάδων και ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με ανάλυση διακύμανσης μονής εισόδου (one – way ANOVA) και για τις πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων ο post-hoc έλεγχος Bonferroni. Για την σύγκριση μεταξύ των συστάδων και των κατηγορικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο χ^2 - έλεγχος ανεξαρτησίας (chi - square test of independence) ή ο αντίστοιχος ακριβής έλεγχος του Fisher (Fisher's exact test), αναλόγως του αριθμού των καταγραφέντων περιστατικών κατά περίπτωση (**Πίνακας 14 και 15**).

Το συνολικό άλφα του Cronbach και η συνολική διακύμανση του Total Cronbach's Alpha που εξηγούνται με βάση την αθροιστική ιδιοτιμή (=διακύμανση κύριων συνιστωσών), συγκρίθηκαν για κάθε κλιμακωτό μοντέλο σε σύγκριση με το προηγούμενο μοντέλο. Ο στόχος αυτής της αξιολόγησης ήταν να ελεγχθεί ότι διατηρείται η εσωτερική συνοχή μεταξύ των χαρακτηριστικών συννοσηρότητας (**Πίνακας 12**).

Case Processing Summary	
Valid Active Cases	136
Active Cases with Missing Values	0
Supplementary Cases	0
Total	136
Cases Used in Analysis	136

Iteration History					
Iteration Number	Variance Accounted For		Loss		
	Total	Increase	Total	Centroid Coordinates	Restriction of Centroid to Vector Coordinates
0 ^a	2.933637	.000006	3.066363	1.170992	1.895372
37 ^b	2.935777	.000010	3.064223	1.171676	1.892547

a. Η επανάληψη 0 εμφανίζει τα στατιστικά στοιχεία της λύσης με όλες τις μεταβλητές, εκτός από τις μεταβλητές με βέλτιστο επίπεδο κλιμάκωσης Πολλαπλής Ονομαστικής, που αντιμετωπίζονται ως αριθμητικές.

b. Η διαδικασία επανάληψης σταμάτησε επειδή επιτεύχθηκε η τιμή δοκιμής σύγκλισης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Cronbach's alpha value.

Model Summary			
Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted For	
		Total (Eigenvalue)	% of Variance
1	.729	1.946	64.856
2	-.015	.990	33.003
Total	.989^a	2.936	97.859

a. Το Total Cronbach's Alpha βασίζεται στη συνολική ιδιοτιμή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Correlations Transformed Variables.

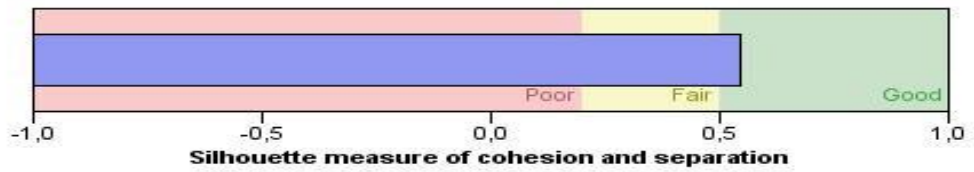
	AHI (apnea index+hypopnea index)/h INDEX	ODI INDEX	CCI (0-37)
AHI (apnea index + hypopnea index)/h INDEX	1.000	.934	.047
ODI INDEX	.934	1.000	.100
CCI (0-37)	.047	.100	1.000
Dimension	1	2	3
Eigenvalue	1.946	.990	.064

ΣΧΗΜΑ 8.

Model Summary

Algorithm	TwoStep
Inputs	2
Clusters	3

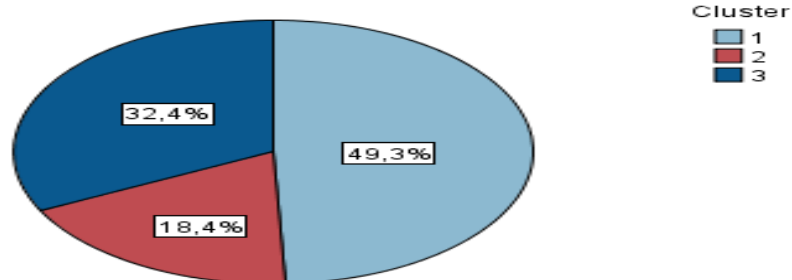
Cluster Quality



ΣΧΗΜΑ 8. Μέτρο ένδειξης σιλουέτας (silhouette measure).

(Πηγή: Βλέπε βιβλιογραφική παραπομπή ^{267, 268})

Cluster Sizes



Size of Smallest Cluster	25 (18,4%)
Size of Largest Cluster	67 (49,3%)
Ratio of Sizes: Largest Cluster to Smallest Cluster	2,68

ΣΧΗΜΑ 9. TwoStep Cluster - Οι συστάδες αντιστοιχούν σε φαινότυπους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Ανάλυση Διακύμανσης (One - way ANOVA).

		Cluster1 N=67 (49,3%)	Cluster2 N=25 (18,4%)	Cluster 3 N=44 (32,4%)
Gender	Male	37 (27,2%)	16 (11,8%)	33 (24,3%)
	Female	30 (22,1%)	9 (6,6%)	11 (8,1%)
Age	Male	44,11±9,74	48,94±12,55	42,91±11,15
	Female	49,43±12,54	57±7,87	55,64±8,29
		p=0,0165<0.05	p=0,959	p=0,0011<0.01
	BMI			
	Male	29,43±4,76	33,42±3,75	34,14±6,04
	Female	30,71±7,57	37,49±6,80	35,77±6,03
		p=0,248	p=0,183	p=0,463
ESS (0-24)		10,09±4,13	11,60±3,99	11,23±3,19
			p=0,146	
AHI INDEX		20,08±10,29 ***	44,85±31,08 ***	73,42±20,46 ***
Oxygen Desaturation INDEX (ODI)		14,50±8,73 ***	40,47±31,31 ***	61,46±22,01 ***
Arousals INDEX (AI)		14,99±10,60 ***	32,69±28,26	42,70±31,58
Respiratory Arousals INDEX (RAI)		7,49±9,01 ***	25,42±29,13	32,36±32,22
Desaturation Arousals INDEX (DAI)		1,02±1,31 ***	1,85±2,47	3,08±3,69 ***
Snore Arousals INDEX (SAI)		0,64±1,01	0,81±1,10	0,52±1,04
			p=0,541	

- Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: μέση τιμή±τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς μεταβλητές, διαφορετικά με αριθμό περιπτώσεων και ποσοστά,
- Το *** υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο $p < 0,001$ μεταξύ των Cluster (post-hoc Bonferroni).
- Όπου δεν έχει βρεθεί διαφορά μεταξύ των ομάδων μιας μεταβλητής σε ένα Cluster, η τιμή p - παρουσιάζεται κάτω από τη μεταβλητή στο σχετικό κελί.
- BMI=Δείκτης Μάζας Σώματος, ESS=Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας του Epworth, AHI=Δείκτης Άπνοιας – Υπόπνοιας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Post Hoc Test (Bonferroni).

Multiple Comparisons

Dependent Variable	TwoStep Cluster Number (I)	TwoStep Cluster Number (J)	Mean Difference (I - J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
ESS (0-24)	Bonferroni	1	2	-1.510	.897	.284	-3.69	.66
		1	3	-1.138	.743	.384	-2.94	.66
		2	1	1.510	.897	.284	-.66	3.69
		2	3	.373	.959	1.000	-1.95	2.70
		3	1	1.138	.743	.384	-.66	2.94
		3	2	-.373	.959	1.000	-2.70	1.95
ODI INDEX	Bonferroni	1	2	-25.965*	4.517	.000	-36.92	-15.01
		1	3	-46.954*	3.740	.000	-56.02	-37.89
		2	1	25.965*	4.517	.000	15.01	36.92
		2	3	-20.989*	4.827	.000	-32.69	-9.29
		3	1	46.954*	3.740	.000	37.89	56.02
		3	2	20.989*	4.827	.000	9.29	32.69
Arousal INDEX (AI)	Bonferroni	1	2	-17.6950*	5.3574	.004	-30.685	-4.705
		1	3	-27.7121*	4.4357	.000	-38.467	-16.957
		2	1	17.6950*	5.3574	.004	4.705	30.685
		2	3	-10.0171	5.7253	.247	-23.899	3.865
		3	1	27.7121*	4.4357	.000	16.957	38.467
		3	2	10.0171	5.7253	.247	-3.865	23.899
Respiratory Arousals INDEX (RAI)	Bonferroni	1	2	-17.9370*	5.3916	.003	-31.010	-4.864
		1	3	-24.8771*	4.4641	.000	-35.701	-14.053
		2	1	17.9370*	5.3916	.003	4.864	31.010
		2	3	-6.9402	5.7619	.692	-20.911	7.030
		3	1	24.8771*	4.4641	.000	14.053	35.701
		3	2	6.9402	5.7619	.692	-7.030	20.911
Desaturation Arousals INDEX (DAI)	Bonferroni	1	2	-.8236	.5917	.499	-2.258	.611
		1	3	-2.0535*	.4899	.000	-3.241	-.866
		2	1	.8236	.5917	.499	-.611	2.258
		2	3	-1.2298	.6324	.162	-2.763	.303
		3	1	2.0535*	.4899	.000	.866	3.241
		3	2	1.2298	.6324	.162	-.303	2.763
Snore arousals INDEX (SAI)	Bonferroni	1	2	-.1727	.2436	1.000	-.763	.418
		1	3	.1160	.2017	1.000	-.373	.605
		2	1	.1727	.2436	1.000	-.418	.763
		2	3	.2887	.2603	.808	-.342	.920
		3	1	-.1160	.2017	1.000	-.605	.373
		3	2	-.2887	.2603	.808	-.920	.342
AHI INDEX	Bonferroni	1	2	-24.7684*	4.4607	.000	-35.584	-13.953

(apnea index + hypopnea index) / h	2	3	-53.3391*	3.6933	.000	-62.294	-44.384
		1	24.7684*	4.4607	.000	13.953	35.584
		3	-28.5707*	4.7670	.000	-40.129	-17.012
	3	1	53.3391*	3.6933	.000	44.384	62.294
		2	28.5707*	4.7670	.000	17.012	40.129

*. Η μέση διαφορά είναι σημαντική στο επίπεδο 0,05.

Όπως ειπώθηκε και προγενέστερα, οι διμεταβλητές συγκρίσεις μεταξύ συστάδων και ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με ανάλυση διακύμανσης μονής εισόδου (one – way ANOVA) και για τις πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων. Δηλαδή, προκειμένου να εντοπίσουμε που βρίσκονται οι διαφορές μεταξύ των ομάδων (κατά ζεύγη), χρησιμοποιήθηκε ο post - hoc έλεγχος Bonferroni, ο οποίος ελέγχει και το ποσοστό σφάλματος.

Επομένως, η εξέταση της ύπαρξης εξάρτησης μεταξύ των τιμών της ηλικίας και των τριών (3) ομάδων του TSC, εφαρμόστηκε ο παραμετρικός έλεγχος διακύμανσης (One – way ANOVA) (Πίνακας 14), ο οποίος ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δύο φύλων στο Cluster 1 ($p=0,0165$) με στατιστικά μεγαλύτερη μέση τιμή ηλικίας ($49,43\pm 12,54$) στις γυναίκες. Στο Cluster 2 δεν υπήρξε στατιστική διαφοροποίηση μεταξύ της ηλικίας των δύο φύλων ($p=0,959$), εν αντιθέσει με το Cluster 3, στο οποίο αναδείχθηκε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,0011$) με στατιστικά μεγαλύτερη μέση τιμή ηλικίας ($55,64\pm 8,29$) όπως και στο Cluster 1, στο γυναικείο πληθυσμό.

Όσον αφορά στη σύγκριση του δείκτη BMI με ομαδοποίηση TSC, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, όπως και δεν προέκυψε καμία στατιστική σχέση του ESS score στην ομαδοποίηση TSC ($p=0,146$).

Η διερεύνηση της ύπαρξης εξάρτησης μεταξύ του δείκτη AHI (AHI INDEX) και των τριών (3) ομάδων του TSC, καθώς και του δείκτη αποφρακτικού αποκορεσμού (ODI) μεταξύ των ομάδων, ανέδειξε πολύ σημαντική στατιστική διαφοροποίηση ($p<0,001$).

Επίσης, ο δείκτης διέγερσης (AI) και ο δείκτης αναπνευστικής διέγερσης (RAI), εμφανίζουν πολύ σημαντική διαφοροποίηση ($p < 0,001$), η οποία απαντάται μόνο μεταξύ του Cluster 1 σε σύγκριση με κάθε μία από τις υπόλοιπες ομάδες.

Τέλος, όσον αφορά στο δείκτη αποκορεσμού οξυγόνου (DAI) παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση στις δύο (2) από τις τρεις (3) ομάδες ($p < 0,001$) και συγκεκριμένα στο Cluster 1 και 3, ενώ για το δείκτη διέγερσης ροχαλητού (SAI), από την ανάλυση των δεδομένων, δεν προέκυψε στατιστική σχέση μεταξύ των ομάδων ($p = 0,541$).

Επιπλέον, η εξέταση της ύπαρξης εξάρτησης (χ^2 έλεγχος ανεξαρτησίας) μεταξύ δεξιότητας οδήγησης και των τριών (3) ομάδων του TSC (πίνακας 16), δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική εξάρτηση ($p = 0,758$) στην κατανομή των ποσοστών μεταξύ των ομάδων, με την πλειονότητα του δείγματος (1 στα 3 άτομα – 74,3%) να διαθέτει δίπλωμα και να οδηγεί, ανεξαρτήτως της ένταξής του στις τρεις (3) ομάδες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Συσχέτιση διπλώματος οδήγησης με ομαδοποίηση TSC.

Ικανότητα Οδήγησης	TSC			Σύνολο	p value
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3		
Ναι	50	17	34	101	$\chi^2(4)=1,878$ $p=0,758$
	74,6%	68%	77,3%	74,3%	
Ναι, αλλά δεν οδηγώ	2	2	1	5	
	3%	8%	2,3%	3,7%	
Όχι	15	6	9	30	
	22,4%	24%	20,5%	22,1%	
Σύνολο	67	25	44	136	
	100%	100%	100%	100%	

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.

Η διερεύνηση εξάρτησης του χαρακτηρισμού του ύπνου από τους συμμετέχοντες στην έρευνα με τις τρεις (3) ομάδες (πίνακας 17), επίσης δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,162$) στις κατανομές των ποσοστών των τεσσάρων (4) χαρακτηριστικών του ύπνου στις τρεις (3) ομάδες του TSC. Από τα αποτελέσματα, ανεξάρτητα ένταξης των ατόμων στις ομάδες του TSC, φαίνεται ότι ποσοστιαία περίπου 2 στους 3 (70%) χαρακτήρισαν τον ύπνο τους ως λίγο ή ανήσυχος. Το 22,1% ανέφερε ότι είχε ικανοποιητικό ύπνο, ενώ μόλις το 7,4% χαρακτήρισε τον ύπνο του ως καλό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Συσχέτιση χαρακτηρισμού ύπνου με ομαδοποίηση TSC.

Χαρακτηρισμός ύπνου	TSC			Σύνολο	p value
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3		
Λίγος ύπνος	29	5	11	45	$\chi^2(6)=9,208$ $p=0,162$
	43,3%	20%	25%	33,1%	
Ανήσυχος ύπνος	18	12	20	50	
	26,9%	48%	45,5%	36,8%	
Ικανοποιητικός ύπνος	15	5	11	30	
	22,4%	20%	25,0%	22,1%	
Καλός ύπνος	5	3	2	10	
	7,5%	12%	4,5%	7,4%	
Σύνολο	67	25	44	136	
	100%	100%	100%	100%	

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.

Η κατανομή των ευρημάτων της σχέσης γλώσσας – στοματοφάρυγγα κατά Mallampati έδειξε ότι στην κατηγορία IV παρατηρήθηκαν 5 περιστατικά (5,4%) Για την διερεύνηση της εξάρτησης μεταξύ της ως άνω μεταβλητής με τις τρεις (3) ομάδες,

η κατηγορία IV κατά Mallampati εξαιρέθηκε της περαιτέρω επεξεργασίας, λόγω μικρού αριθμού δεδομένων.

Από την σύγκριση (**Πίνακας 18**), δεν παρατηρήθηκε ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης ($p=0,409$) στις ποσοστιαίες κατανομές των φυσιολογικών και των κατηγοριών κατά mallampati στις τρεις (3) ομάδες TSC.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Συσχέτιση γλώσσας – στοματοφάρυγγα κατά MALLAMPATI με ομαδοποίηση TSC.

	TSC			Σύνολο	p value	
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3			
Κατά φύση	18	9	13	40	$\chi^2 (4) = 6,129$ $p = 0,409$	
	43,9%	50,0%	44,8%	45,5%		
mallampati I	8	1	1	10		
	19,5%	5,6%	3,4%	11,4%		
mallampati II	10	4	9	23		
	24,4%	22,2%	31,0%	26,1%		
mallampati III	5	4	6	15		
	12,2%	22,2%	20,7%	17,0%		
Σύνολο	41	18	29	88		
	100%	100%	100%	100%		
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.						

Όσον αφορά στην σύγκριση του BQ score με ομαδοποίηση TSC βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,003$) (**Πίνακας 19**). Το μεγαλύτερο ποσοστό, άνω του 85% παρατηρείται στις ομάδες Cluster 2 και Cluster 3 και στους έχοντες BQ score HIGH risk (92,0% και 88,6% αντίστοιχα). Εν αντιθέσει, το ποσοστό των περιστατικών που ανήκουν στο Cluster 1 και έχουν το ίδιο BQ score HIGH risk είναι κατά πολύ χαμηλότερο και ανέρχεται μόνο στο 65,7% με σαφώς πιο μικρότερο

κίνδυνο από τους ανήκοντες στις άλλες δύο (2) ομάδες του TSC στην κατηγορία HIGH risk του BQ score.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Συσχέτιση BQ score με ομαδοποίηση TSC.

	TSC			Σύνολο	p value
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3		
Υψηλού κινδύνου	44	23	39	106	x ² (2)=11,668 p=0,003
	65,7%	92,0%	88,6%	77,94%	
Χαμηλού κινδύνου	23	2	5	30	
	34,3%	8,0%	11,4%	22%	
Σύνολο	67	25	44	136	
	100%	100%	100%	100%	

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.

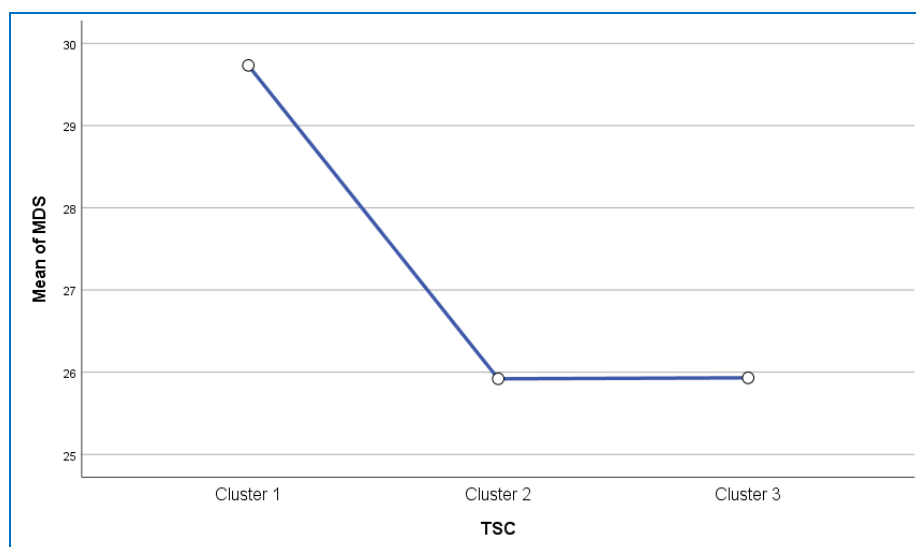
Η ανάλυση της κανονικής κατανομής των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής MDS έγινε με τον έλεγχο Kolmogorov – Smirnov, από τον οποίο προέκυψε οριακή στατιστική σημαντικότητα ($p=0,046$). Για τον λόγο αυτό και για τον έλεγχο της μηδενικής στατιστικής υπόθεσης ότι, ο δείκτης του MDS δε διαφοροποιείται στις τρεις (3) ομάδες, εφαρμόστηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), αλλά και ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal Wallis για να διασφαλιστεί στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση.

Και οι δυο στατιστικοί έλεγχοι ανέδειξαν την ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας (**Πίνακας 20**) και μέσω του ελέγχου των πολλαπλών συγκρίσεων Scheffe (post - hoc test), το Cluster 1 έχει στατιστικά υψηλότερη μέση τιμή ($29,73 \pm 6,95$) από τις άλλες δυο κατηγορίες που δε διαφοροποιούνται στατιστικά μεταξύ τους. (**ΣΧΗΜΑ 10**)

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Στατιστικές παράμετροι δείκτη MDS με ομαδοποίηση TSC.

	N	Μέση τιμή	Τυπ. απόκλιση	95% διάστημα εμπιστοσύνης μέσης τιμής		Ελάχιστο	Μέγιστο
				Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο		
Cluster 1	67	29.73±	6.95	28.04	31.43	17	47
Cluster 2	25	25.92±	6.18	23.37	28.47	11	41
Cluster 3	44	25.93±	6.17	24.06	27.81	12	40

ANOVA F(2,133)=5,696 p=0,004 < 0,01 / Kruskal Wallis p=0,009 < 0,01



ΣΧΗΜΑ 10. Μέση τιμή MDS ανά ομάδα TSC.

Τέλος, ο δείκτης CCI εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p < 0,001$) στις τρεις (3) ομάδες (**Πίνακας 21** και **22**). Από τα ευρήματα, φαίνεται ότι η ομάδα με τα χαρακτηριστικά κατηγορίας CCI από 2 και άνω, καθώς οι κατηγορίες 3, και άνω συγχωνεύτηκαν σε μία, λόγω μικρού αριθμού δεδομένων, εμφανίζονται μόνο στο Cluster 2, ενώ για το Cluster 1 και Cluster 3 η κατανομή των ποσοστών είναι στατιστικά ίδια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. CCI vs Cluster Number Crosstabulation.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
0-37 * TwoStep Cluster Number	136	100%	0	0%	136	100%

ΠΙΝΑΚΑΣ 22. Συσχέτιση CCI με ομαδοποίηση TSC.

Κατηγορία CCI (0 – 37)	TSC			Total	p value
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3		
0	40	--	23	63	$\chi^2(6)=136,7$ p<0,001
	59,7%	--	52,3%	46,3%	
1	27	--	21	48	
	40,3%	--	47,7%	35,3%	
2	--	14	--	14	
	--	56%	--	10,3%	
3 και μέχρι 8	--	11	---	11	
	--	44%	--	8,1%	
Total	67	25	44	136	
	100%	100%	100%	100%	

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύονται ως: αριθμός περιπτώσεων και ποσοστά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά το γεγονός ότι η ευαισθητοποίηση του κοινού για το ΣΑΑΥ και το γεγονός ότι οι συνέπειές του στην υγεία αυξήθηκαν, ο επιπολασμός του συνεχίζει να αυξάνεται και η πλειονότητα των νοσούντων να παραμένει αδιάγνωστη. Μελέτες που είχαν ως αντικείμενο έρευνας το ΣΑΑΥ, δείχνουν ότι είναι μία πολυπαραγοντική διαταραχή ύπνου με την παθογένεση και τις κλινικές εκδηλώσεις του να είναι αρκετά ετερογενείς. Ωστόσο, λίγες προσπάθειες φαινοτύπησης του ΣΑΑΥ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Βέβαια, μία από αυτές πραγματοποιήθηκε από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ⁽²⁷⁰⁾ αλλά σε γενικό επίπεδο στην Ελλάδα, τέτοιου είδους μελέτες είναι ελάχιστες.

Μάλιστα, σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκαν από την επιστημονική κοινότητα διάφορες προσπάθειες φαινοτύπησης, οι οποίες επί των πλείστων αφορούσαν στην έγκαιρη ανίχνευση ασθενών με συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ. Ακόμα λιγότερες, είναι οι προσπάθειες φαινοτύπησης που έχουν πραγματοποιηθεί σε πληθυσμό που βασίζεται στη κοινότητα.

Η μελέτη μας αντιπροσωπεύει τη δεύτερη προσπάθεια φαινοτυπικού προσδιορισμού συννοσηρότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, με τη συγκεκριμένη μεθοδολογία. Βέβαια, αποτελεί την πρώτη προσπάθεια φαινοτύπησης του ΣΑΑΥ στο σύστημα Π.Φ.Υ. με ενσωμάτωση εκτός των κλινικών χαρακτηριστικών και των συννοσηροτήτων, δημογραφικών, ανθρωπομετρικών, κοινωνικο-οικονομικών χαρακτηριστικών, χαρακτηριστικών συμπεριφοράς και τρόπου ζωής, ιστορικό ύπνου και τη χρήση της NPSG, που αν και δεν αποτελεί εξέταση εκλογής στην Π.Φ.Υ., αποτελεί όμως, το «χρυσό πρότυπο» στην εξέταση για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Ο προσδιορισμός των ομάδων με βάση τα συμπτώματα και τις συννοσηρότητες είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση της αιτιότητας του ΣΑΑΥ και την ανάπτυξη στρατηγικών διαχείρισης, προσαρμοσμένων για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

Αυτή η μελέτη, έδωσε έμφαση στον τυποποιημένο ορισμό της συννοσηρότητας και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ βάσει του δείκτη ΑΗΙ. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, η μέθοδος TSC αποκάλυψε τρεις ξεχωριστές ομάδες που αναφέρονται σε μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ στον πληθυσμό της μελέτης μας. Από την άλλη πλευρά, η βαθμολογία συννοσηρότητας (δείκτης CCI) διαχώρισε τους φαινότυπους σε ΣΑΑΥ χωρίς συννοσηρότητες και σε ΣΑΑΥ με συννοσηρότητες.

Συγκεκριμένα, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, αποκαλύφθηκαν τρεις (3) συστάδες / ομάδες, οι οποίες αντιστοιχούν στους παρακάτω τρεις (3) φαινότυπους:

1. Ο πρώτος φαινότυπος αντιστοιχεί σε μέτριου βαθμού ΣΑΑΥ (ΑΗΙ $20,08 \pm 10,29$), παχυσαρκία ($29,43 \pm 4,76$ για τον ανδρικό πληθυσμό – οριακά στάδιο προ – παχυσαρκίας και $30,71 \pm 7,57$ για τον γυναικείο - Κατηγορία παχυσαρκίας I), χωρίς σημαντική συννοσηρότητα, την υψηλότερη μέση τιμή ($29,73 \pm 6,95$) προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα - MDS, το μεγαλύτερο ποσοστό συμμετεχόντων να υπάγεται, βάσει της κλίμακας Mallampati, στην κατηγορία «Normal» ή «mallampati I», υψηλή βαθμολογία ESS ($10,09 \pm 4,13$) αλλά τη χαμηλότερη σε σύγκριση με το Cluster 2 και Cluster 3 κι ένα ποσοστό της τάξεως του 65,7% να υπάγεται στην κατηγορία HIGH risk του BQ score.

2. Ο δεύτερος φαινότυπος αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (ΑΗΙ $32,69 \pm 28,26$), σοβαρή παχυσαρκία ($33,42 \pm 3,75$ για τον ανδρικό πληθυσμό - Κατηγορία παχυσαρκίας I και $37,49 \pm 6,80$ για τον γυναικείο - Κατηγορία παχυσαρκίας II), με την πιο σοβαρή συννοσηρότητα σε σύγκριση με τα άλλα δύο (2) Clusters, με μέση τιμή ($25,92 \pm 6,18$) προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα - MDS, με ποσοστό 55,6% των συμμετεχόντων να υπάγεται, βάσει της κλίμακας Mallampati, στην κατηγορία «Normal» ή «mallampati I», υψηλή βαθμολογία ESS ($11,6 \pm 3,99$) και με συντριπτικό ποσοστό 92% να υπάγεται στην κατηγορία HIGH risk του BQ score.

3. Ο τρίτος φαινότυπος αντιστοιχεί σε σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (ΑΗΙ $73,42 \pm 20,46$), παχυσαρκία ($34,14 \pm 6,04$ για τον ανδρικό πληθυσμό - Κατηγορία παχυσαρκίας I και $35,77 \pm 6,03$ για τον γυναικείο - Κατηγορία παχυσαρκίας II), χωρίς σημαντική συννοσηρότητα, με σχεδόν ίση μέση τιμή ($25,92 \pm 6,18$) προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα – MDS με το Cluster 2, με το χαμηλότερο ποσοστό (48,2%) να υπάγεται, βάσει της κλίμακας Mallampati, στην κατηγορία «Normal» ή «mallampati I», την υψηλότερη βαθμολογία ESS ($11,23 \pm 3,19$) σε σύγκριση με τα άλλα δύο (2) Clusters κι ένα πολύ υψηλό ποσοστό (88,6%) να υπάγεται στην κατηγορία HIGH risk του BQ score.

Σημαντικό εύρημα της μελέτης μας είναι οι δυναμικές που αναπτύχθηκαν μεταξύ των φαινοτύπων, καθώς οποιαδήποτε αλλαγή στους παράγοντες που μελετήθηκαν, θα μπορούσε να συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο τα άτομα να ανήκουν σε φαινότυπο με δυσμενέστερη προγνωστική αξία.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, είναι εμφανές ότι ο πληθυσμός μας αποτελούνταν κατά κύριο λόγο από άνδρες. Συγκεκριμένα, ο γυναικείος πληθυσμός αντιστοιχούσε στο 36,8%, ενώ η αντιπροσώπευση του ανδρικού πληθυσμού αντιστοιχούσε σε σχεδόν διπλάσιο ποσοστό (63,2%). Από τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα, η αναλογία φύλου ανδρών:γυναικών στην κοινότητα είναι περίπου 1,5 - 2:1. Επομένως, η αναλογία των δύο φύλων στον μελετώμενο πληθυσμό μας, αντιστοιχεί στην επικράτηση του ΣΑΑΥ στη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά είναι δύσκολο να μιλήσουμε για αντιστοιχία στην Ελλάδα, λόγω έλλειψης επιδημιολογικών δεδομένων. ^(1, 51, 271)

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι, στη μελέτη μας υπήρχε ομοιογένεια στοιχείων, καθώς όλος ο υπό διερεύνηση πληθυσμός ανήκε στην καυκάσια φυλή. Επομένως, το αναμενόμενο αποτέλεσμα θα ήταν, να μην υπήρχαν ιδιαίτερα σημαντικοί κρανιοπροσωπικοί και δομικοί περιορισμοί. Παρά ταύτα, ένα

αυξημένο ποσοστό του δείγματος της τάξεως του 17%, ανήκε σε υψηλή κατηγορία της κλίμακας Mallampati. ⁽²⁷²⁾

Η χρήση της εθνικότητας επηρεάζεται όχι μόνο από τη γενετική καταγωγή, αλλά και από το περιβάλλον, τα πολιτιστικά ήθη και την κοινωνικό - οικονομική κατάσταση. ⁽²⁷³⁾ Σύμφωνα με μελέτη, οι εθνοτικές/φυλετικές διαφορές στον επιπολασμό και τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ, μπορεί να οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διαβίωση σε μειονεκτικές γειτονιές. Επομένως, ίσως σε αυτό το γεγονός, να οφείλεται η στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση που παρατηρείται μεταξύ των συμμετεχόντων που έμεναν στην πόλη, σε σχέση με τον πληθυσμό που έμενε λίγο έξω από τον αστικό ιστό ($p < 0,005$). ⁽²⁷⁴⁾

Εντύπωση προκαλεί το γεγονός, ότι από την ανάλυση των αποτελεσμάτων του μορφωτικού επιπέδου, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συμμετεχόντων ($p < 0,005$), εάν ληφθεί υπόψη και το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό (70,6%) αντιστοιχεί στους αποφοίτους Λυκείου και πτυχιούχους τριτοβάθμιας εκπαίδευσης με μεταπτυχιακές σπουδές. Παρά ταύτα, παρέμεναν αδιάγνωστοι. Το γεγονός αυτό, ενισχύεται και από την επαγγελματική κατάσταση, όπου και σε αυτόν τον παράγοντα παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συμμετεχόντων ($p < 0,001$), καθώς μεγάλο ποσοστό του δείγματος της μελέτης μας ανήκε στο ενεργό εργατικό δυναμικό, που σημαίνει ότι παρά την επαγγελματική κοινωνικοποίηση, εξακολουθούσαν τα άτομα αυτά να παραμένουν αδιάγνωστα. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη βιβλιογραφία, η αναπνευστική διαταραχή στον παιδικό πληθυσμό σχετίζεται με σημαντικές πτυχές της συμπεριφορικής λειτουργίας, ιδιαίτερα της απροσεξίας και των μαθησιακών δυσκολιών, που μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική λειτουργική έκπτωση στο σχολείο. Μάλιστα, σε περίπτωση που το ΣΑΑΥ δεν αξιολογηθεί, κατά τη μέση έως την όψιμη παιδική ηλικία και παραμένει

αδιάγνωστο, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ενήλικες με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο.^(275, 276)

Στο σημείο αυτό, γίνεται αντιληπτό ότι η ανάγκη αυξημένης ευαισθητοποίησης και η έλλειψη ενημέρωσης / γνώσης του ΣΑΑΥ, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του συνδρόμου και υποδεικνύει την ανάγκη του υγειονομικού προσωπικού της Π.Φ.Υ. να καλύψει αυτό το κενό. Η αποτελεσματικότητα των συνεχιζόμενων εκστρατειών αγωγής υγείας, για την αύξηση της ευαισθητοποίησης του κοινού, θα πρέπει να παρακολουθείται, εξετάζοντας τις χρονικές τάσεις στη γνώση του κοινού, για το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο.^(277, 278)

Τέλος, από την ανάλυση των δεδομένων της οικογενειακής κατάστασης, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των συμμετεχόντων ($p < 0,001$), γεγονός που αποδεικνύει ότι το ΣΑΑΥ μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην οικογένεια. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύεται και από πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τον ύπνο και την ημερήσια λειτουργικότητα των συντρόφων / οικογένειας. Βέβαια, από την άλλη πλευρά, αποτελεί μία χρήσιμη στρατηγική για παρεμβάσεις θεραπείας στους πάσχοντες.⁽²⁷⁹⁾

Όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές της ηλικίας μεταξύ ανδρών και γυναικών. Μελέτες έχουν δείξει, ότι η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ ποικίλλει και στα δύο φύλα, ενώ η κλινική παρουσίαση διαταραγμένης αναπνοής στον ύπνο στο γυναικείο πληθυσμό, διαφέρει από τον ανδρικό, ανάλογα με την ηλικία και τη φυσιολογική κατάσταση (εμμηνόπαυση, εγκυμοσύνη). Μάλιστα, οι γυναίκες συνολικά, φαίνονται να είναι πιο συμπτωματικές, με χαμηλότερες βαθμολογίες του δείκτη AHI σε σύγκριση με τους άνδρες. Επιπλέον, φαίνεται ότι έχουν περισσότερο παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και

ίσως σε αυτό το γεγονός να οφείλεται ότι αναφέρουν πιο συχνά την αϋπνία ως σύμπτωμα του ΣΑΑΥ. Ως συνέπεια αυτών των διαφορών στην κλινική εικόνα, οι γυναίκες με διαταραγμένη αναπνοή στον ύπνο συχνά υποδιαγιγνώσκονται και υποθεραπεύονται σε σύγκριση με τους άνδρες. ^(280, 281)

Επιπλέον, μελέτες δείχνουν μια γραμμική σχέση μεταξύ ηλικίας και ΣΑΑΥ. Παρά τον υψηλό επιπολασμό, το ΣΑΑΥ συχνά δεν αναγνωρίζεται και δε διαγιγνώσκεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι, λόγω φυσιολογικών αλλαγών που επέρχονται με τη γήρανση, τα συμπτώματα και οι συννοσηρότητες του συνδρόμου αποδίδονται στην έκπτωση των λειτουργιών ή στην επακόλουθη πολυφαρμακευτικότητα του ατόμου. Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε ηλικιωμένους στο γενικό πληθυσμό μπορεί να κυμαίνεται από 20% έως 40%. Αυτή είναι μια μεγάλη διακύμανση και μια πιο συντηρητική εκτίμηση θα ήταν ότι, ο επιπολασμός είναι τουλάχιστον διπλάσιος από αυτόν που παρατηρείται σε τέσσερις (4) δεκαετίες. Η παχυσαρκία, ο κύριος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ, αυξήθηκε δραματικά παγκοσμίως, εξηγώντας εν μέρει την αύξηση επιπολασμού του συνδρόμου. Τα τελευταία πέντε (5) έτη ο ΠΟΥ εκτιμά ότι η παγκόσμια παχυσαρκία επηρεάζει σχεδόν δύο δισεκατομμύρια ενήλικες. ⁽¹⁾

Η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αύξησης του δείκτη ΑΗΙ. Το ΣΑΑΥ και η παχυσαρκία φαίνεται να είναι περίπλοκα συνυφασμένες σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, με το συνδυασμό αυτό να προκαλεί αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής και μεταβολικής συννοσηρότητας. ^(283, 284)

Τα ευρήματα της μελέτης μας, είναι σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα όσον αφορά στη συννοσηρότητα που σχετίζεται με το ΣΑΑΥ. Συγκεκριμένα, ως επικρατέστερες συννοσηρότητες αναδείχθηκαν, η υπέρταση σε ποσοστό 41,8% που σε συνδυασμό με την καρδιαγγειακή συννοσηρότητα έφτασε το ποσοστό του 54,2%, η ΓΟΠ σε ποσοστό 49,3%, ο ΣΔΙΙ σε ποσοστό 13,3% και η κατάθλιψη στο υπόλοιπο 5,9% του δείγματος.

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, παρατηρείται ότι υπάρχει, γραμμικός κι αιτιώδης συσχετισμός μεταξύ παχυσαρκίας και ΣΑΑΥ. Το ΣΑΑΥ σχετίζεται με ένα ορμονικό προφίλ που χαρακτηρίζεται από ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης, ενθαρρύνοντας την περίσσεια ενεργειακής πρόσληψης. ⁽²⁸⁵⁾ Οι εν λόγω ορμόνες, είναι επιρρεπείς στις διαταραχές ύπνου, με αποτέλεσμα τα παχύσαρκα άτομα να αναπτύσσουν αντίσταση σε αυτές, γεγονός που αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση ΣΔΙΙ και μεταβολικού συνδρόμου. ^(286, 287) Σε παχύσαρκα άτομα, οι εναποθέσεις λίπους στην ανώτερη αναπνευστική οδό περιορίζουν τον αεραγωγό, προκαλώντας υποξικά κι απνοϊκά επεισόδια. Αυτά τα διαταραγμένα αναπνευστικά επεισόδια, σχετίζονται με ένα προφίλ διαταραχών που περιλαμβάνουν διαλείπουσα υποξία (IH), οξειδωτικό στρες, συμπαθητική ενεργοποίηση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Όλες αυτές οι διαταραχές αποτελούν κρίσιμους μεσολαβητές της αθηροσκλήρυνσης, της συστηματικής υπέρτασης (σε πολλές περιπτώσεις της ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή υπέρτασης) και κατ'επέκταση της εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. ^(288, 289, 290, 291, 292, 293)

Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί μία μετα - ανάλυση η οποία έδειξε, ότι το σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ σχετίζεται σημαντικά κι ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, ενώ ο κίνδυνος αυτός ήταν μειωμένος στο σύνδρομο ήπιου βαθμού. Επίσης, η ίδια μελέτη κατέληξε σε ανάλυση δόσης – απόκρισης, υποδηλώνοντας ότι μια μέση αύξηση 10 μονάδων στο δείκτη AHI, συσχετίστηκε με 17% μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Στη μελέτη μας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση του δείκτη CCI μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,027<0,05$). ⁽²⁹⁴⁾

Εν τέλει, η διαλείπουσα υποξία θεωρείται βασικός παθοφυσιολογικός πυροδότης στην εμφάνιση συννοσηρότητας στο ΣΑΑΥ. Όμως, και μία άλλη παράμετρος, φαίνεται να είναι, τόσο άμεσος, όσο κι έμμεσος μεσολαβητής της διαλείπουσας υποξίας κατά τη διάρκεια της ημέρας κι αυτή είναι ο δείκτης

αποκορεσμού του οξυγόνου (ODI).⁽²⁹⁵⁾ Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτη μας, παρατηρήθηκε σημαντική στατιστική διαφορά ($p < 0,001$) μεταξύ των δεικτών AHI και ODI στην NPSG και στις τρεις (3) ομάδες του TSC.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δεικτών AHI και ODI. Τα επεισόδια αποκορεσμού, είναι ένας από τους κύριους λόγους για την ανάπτυξη επιπλοκών και συννοσηρότητας που σχετίζονται με το εν λόγω σύνδρομο.⁽²⁹⁶⁾ Επομένως, οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων οδηγούν σε διαλείπουσα υποξία, στέρση και κατακερματισμό του ύπνου, υπερκαπνία και αφυπνίσεις, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) και νευρογνωστικά ελλείμματα.^(297, 298, 299) Στο συμπέρασμα αυτό, καταλήγει και η μελέτη μας, καθώς οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν αυξημένη ημερησία υπνηλία με το ESS score > 10 , ενώ βρέθηκε και στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση του BQ score ($p = 0,003$) και στα τρία (3) clusters. Το γεγονός αυτό, μπορεί να οδηγήσει σε τροχαία ατυχήματα και ατυχήματα στο χώρο εργασίας που θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί, ενώ έχει πολύ μεγάλο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία κι ανεβάζει κατακόρυφα το κοινωνικό – οικονομικό κόστος του ΣΑΑΥ. Επομένως, δεδομένης της επίδρασης του ΣΑΑΥ στην ικανότητα εκτίμησης καθκόντων, οι γιατροί εργασίας (Π.Φ.Υ.), θα μπορούσαν να διαδραματίσουν στρατηγικό ρόλο στη διάγνωση του συνδρόμου, στην παρακολούθηση της θεραπείας και στην παροχή κατάλληλων πληροφοριών.^(48, 300, 301, 302, 303)

Από την άλλη πλευρά, η εξέταση της ύπαρξης εξάρτησης μεταξύ οδήγησης και των τριών ομάδων του TSC δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική εξάρτηση ($p = 0,758$) στην κατανομή των ποσοστών μεταξύ των ομάδων, με την πλειονότητα του δείγματος (1 στα 3 άτομα, δηλαδή 74,3%) να διαθέτει δίπλωμα και να οδηγεί ανεξαρτήτως ένταξής του στις 3 ομάδες. Παρά ταύτα, η μελέτη της βιβλιογραφίας δείχνει, ότι οι οδηγοί που διαγιγνώσκονται με ΣΑΑΥ έχουν πολλαπλάσια πιθανότητα

πρόκλησης τροχαίων ατυχημάτων, με πρόσφατη μετα - ανάλυση να καταλήγει ότι η πιθανότητα κινδύνου τροχαίων θανατηφόρων ατυχημάτων στα πάσχοντα άτομα είναι 2,43 φορές αυξημένη. ⁽³⁰⁴⁾

Όσον αφορά στην εμφάνιση ΓΟΠ, γεγονός το οποίο παρατηρήθηκε και στη μελέτη μας, φαίνεται να είναι ένα ιδιαίτερο πρόβλημα / συννοσηρότητα για τους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Όπως παρατηρείται κι από έρευνες της διεθνούς βιβλιογραφίας, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αύξηση των συμπτωμάτων και των συμβάντων ΓΟΠ κατά τη διάρκεια της αφύπνισης και του ύπνου, σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΣΑΑΥ. Επομένως, η μη θεραπευμένη παλινδρόμηση οξέος, επηρεάζει την ποιότητα του ύπνου. ^(305, 306)

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης μας, συνάδουν με τη βιβλιογραφία, καθώς παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στους λόγους αφύπνισης, που αφορούσαν στη δυσκολία στην αναπνοή ($p=0,029<0,05$), στην αφύπνιση λόγω αισθήματος δυσφορίας ($p=0,023<0,05$) και στη νυχτερινή ενούρηση ($p=0,049<0,05$), μεταξύ των δύο φύλων. Επίσης, ένα μεγάλο ποσοστό του μελετώμενου πληθυσμού μας, χαρακτήρισε τον ύπνο του ως «ανήσυχο» (36,8%) κι ένα εξίσου μεγάλο ποσοστό τον χαρακτήρισε ως «λίγο» (33,8%), με μόνο το 28,4% να τον χαρακτηρίζει «ικανοποιητικό ή καλό».

Τέλος, βάσει της βιβλιογραφίας, ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερο επιπολασμό κατάθλιψης από τον γενικό πληθυσμό, καθώς πολλά συμπτώματα είναι κοινά κι επικαλύπτονται, προκαλώντας υποδιάγνωση του συνδρόμου. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε και στη δική μας μελέτη, όπως αναφέρθηκε προγενέστερα, ^(307, 308) ενώ από τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα, η κατάθλιψη, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. ^(309, 310) Μάλιστα, όταν η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται ταυτόχρονα με κατάθλιψη, ⁽³¹¹⁾ ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας αυξάνει σε καρδιακούς ασθενείς, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κατάθλιψη, με τα συμπτώματα αυτής να ανταποκρίνονται στη θεραπεία με C-PAP. ⁽³¹²⁾

Εν κατακλείδι, ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης κι εξέλιξης ΣΑΑΥ, που σχετίζεται όμως και με τη βαρύτητα εκδήλωσής του, είναι η παχυσαρκία. Επομένως, τα συμπτώματα και η παρουσία συννοσηροτήτων ποικίλλουν μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ και είναι δυνατόν να οφείλονται και στα χαρακτηριστικά της συμπεριφοράς / παράμετροι του τρόπου ζωής του ατόμου.

Η παρούσα μελέτη εξέτασε την προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα, μέσω του δείκτη MDS, καθώς και τη φυσική δραστηριότητα του μελετώμενου πληθυσμού. Τα στοιχεία αυτά είναι που χαρακτηρίζουν επί των πλείστων, το Μεσογειακό τρόπο ζωής. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι το 89,5% του μελετώμενου πληθυσμού δεν ακολουθούσε κάποιου είδους φυσική δραστηριότητα. Επίσης, το Cluster I είχε τον υψηλότερο δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα και ίσως σε αυτό να οφείλεται το γεγονός ότι η συγκεκριμένη ομάδα είχε το χαμηλότερο BMI και στα δύο (2) φύλα, με υψηλό όμως ESS score, αλλά το χαμηλότερο από τις τρεις (3) ομάδες. Η υψηλή προσκόλληση στο συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής έχει τραβήξει το ενδιαφέρον των ερευνητών, καθώς υπάγεται σε μία ολιστική προσέγγιση του ΣΑΑΥ, κι έχει αποδειχθεί σε πολλαπλές μελέτες ότι σχετίζεται με ευνοϊκό αποτέλεσμα για την υγεία (μείωση του δείκτη AHI, μέσω της υψηλής περιεκτικότητας σε αντιοξειδωτικά και υγιεινά διαιτητικά λίπη) και καλύτερη ποιότητα ζωής και ύπνου. Επομένως, ίσως αυτό το δεδομένο να εξηγεί το γεγονός ότι το Cluster I είχε το χαμηλότερο δείκτη AHI σε σχέση με τα άλλα δύο κι επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συννοσηρότητα.^(313, 314, 315) Επίσης, στο δείκτη MDS συνυπολογίζεται και η κατανάλωση αλκοόλ. Σύμφωνα με τη μελέτη μας, στην ανάλυση μεμονωμένης της κατανάλωσης αλκοόλ από το μελετώμενο πληθυσμό, βρέθηκε στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p < 0,001$), με τα ευρήματα να υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο άπνοιας στον ύπνο. Από την άλλη πλευρά, η μείωση της πρόσληψης αλκοόλ έχει δυνητικά θεραπευτική και προληπτική αξία σε αυτή την κατάσταση.⁽³¹⁶⁾

Επιπλέον, μία πρόσφατη μεγάλη έρευνα στην Ελλάδα, έδειξε ότι η τήρηση ενός μεσογειακού διαιτολογικού προτύπου σχετίζεται με καλύτερη γνωστική απόδοση και χαμηλότερα ποσοστά άνοιας σε παραδοσιακούς μεσογειακούς πληθυσμούς. ⁽³¹⁷⁾

Τέλος, από τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα, αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε παχύσαρκους ασθενείς είναι σχεδόν διπλάσιος με εκείνο των ενηλίκων φυσιολογικού βάρους. Στη μελέτη μας, κατά μέσο όρο η παχυσαρκία κατηγορίας I (BMI= 30 – 34,9) είναι εμφανής στο μελετώμενο πληθυσμό. Μάλιστα, η βιβλιογραφία δείχνει ότι μία αύξηση του βάρους κατά 10% σε ασθενείς με ήπιο ΣΑΑΥ, ισοδυναμεί με εξαπλάσιο κίνδυνο εξέλιξης του συνδρόμου, ενώ μία ισοδύναμη απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση κατά 20% της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ. ⁽⁴⁷⁾

Συμπερασματικά, η εφαρμογή ενός μεσογειακού προτύπου ζωής, οδηγεί σε μεγαλύτερη βελτίωση στη σοβαρότητα και τη συμπτωματολογία του ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με την τυπική περίθαλψη. ⁽³¹⁸⁾ Επομένως, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, φαίνονται αποτελεσματικές για τη βελτίωση της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ και πρέπει να αποτελούν ουσιαστικό συστατικό της θεραπείας του. ⁽³¹⁹⁾

Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί το γεγονός, ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια κατά την ομαδοποίηση του ΣΑΑΥ στις δημοσιευμένες μελέτες, κι αυτό συμβαίνει διότι το ΣΑΑΥ είναι μία συστηματική και πολυεπίπεδη νόσος. Επομένως, οι συγκρίσεις μεταξύ των μελετών παρουσιάζουν προβλήματα, λόγω των διαφορετικών ορισμών, της διαφορετικής μεθοδολογίας έρευνας που ακολουθείται, αλλά και της διαφορετικότητας του μελετώμενου πληθυσμού.

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με τη μελέτη των Vanougiος et al., παρόλο που εμείς προσδιορίσαμε τρεις (3) διαφορετικές ομάδες / φαινότυπους, από τις έξι (6) που αποκάλυψε η εν λόγω μελέτη, κι αυτό ίσως να οφείλεται στον μικρότερο αριθμό ασθενών. Βέβαια, η μελέτη

αυτή, όπως προαναφέρθηκε, αποτέλεσε βάση και πηγή έμπνευσης της έρευνάς μας. Συγκεκριμένα, οι Vanougiος et al. βρήκαν έξι (6) ξεχωριστούς φαινότυπους όπου ο πρώτος αντιστοιχούσε σε υγιή άτομα, ο δεύτερος αντιστοιχούσε σε ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ χωρίς συννοσηρότητες, δύο (2) φαινότυποι αντιστοιχούσαν σε μέτριο ΣΑΑΥ με και χωρίς συννοσηρότητες και τέλος, δύο (2) αντιστοιχούσαν σε σοβαρό ΣΑΑΥ με και χωρίς συννοσηρότητες. ⁽²⁷⁰⁾ Και στις δύο μελέτες, οι κλινικές αλλαγές στην ηλικία, το ODI, το AHI και το AI σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο να ανήκουν σε έναν πιο σοβαρό φαινότυπο. Από τη μία πλευρά, παρά την ισχυρή σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και παχυσαρκίας, μελέτες έδειξαν ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΣΑΑΥ είχαν BMI εντός του φυσιολογικού εύρους, αποτελώντας ένα ξεχωριστό παθοφυσιολογικό φαινότυπο. ⁽³²⁰⁾

Από την άλλη πλευρά, αυτή η σχέση ενισχύεται από μελέτες που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με υψηλότερο BMI παρουσίασαν συχνές περιόδους με υψηλό ODI, με αποτέλεσμα υψηλότερο AI και μειωμένη απόδοση ύπνου. ⁽³²¹⁾ Επιπλέον, μια αύξηση βάρους της τάξεως του 10%, συσχετίστηκε με μια τεράστια πιθανότητα ανάπτυξης ΣΑΑΥ, ενώ μια απώλεια βάρους της τάξεως του 10%, προέβλεπε μείωση κατά 26% στον δείκτη AHI. ⁽³²²⁾

Σημαντικές διαφορές μεταξύ της τρέχουσας μελέτης και των Vanougiος et al. που πρέπει να επισημανθούν, είναι ότι η δική μας μελέτη βασίζεται στον πληθυσμό της κοινότητας, ενώ η μελέτη του Vanougiος et al. αποτελείται από ασθενείς με ΣΑΑΥ που αποτάθηκαν σε κλινική ύπνου. Δηλαδή, ο ερευνητικός σχεδιασμός της μελέτης είναι τελείως διαφορετικός, καθώς η μελέτη του Vanougiος et al. είναι αναδρομική. ⁽²⁷⁰⁾

Επίσης, μία άλλη σημαντική διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι το δείγμα της μελέτης μας περιελάμβανε ασθενείς που αποτάθηκαν στο σύστημα Π.Φ.Υ., ανέφεραν διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο ή άλλου είδους διαταραχή ύπνου, χωρίς διάγνωση ΣΑΑΥ. Ακόμα, σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι δύο (2) αυτές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικές ελληνικές περιοχές. Τέλος, στην

ανάλυση της μελέτης μας συμπεριλήφθηκαν επιπλέον χαρακτηριστικά και κριτήρια, σε σχέση με τη μελέτη του Vanougijs et al., προκειμένου να επιτευχθεί μία όσο το δυνατόν ολιστική και αντικειμενική προσέγγιση του συνδρόμου στα πλαίσια της Π.Φ.Υ.

Όπως αναφέρθηκε προγενέστερα, λίγες είναι οι μελέτες που έχουν επισημάνει τους διακριτούς συνδυασμούς συμπτωμάτων και συννοσηρότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, γνωρίζουμε ότι η πρώτη μελέτη που εφάρμοσε την ανάλυση συστάδων και αναγνώρισε ξεχωριστές υποομάδες ασθενών με ΣΑΑΥ πραγματοποιήθηκε από τους Ye et al. (μελέτη ISAC). Στη μελέτη αυτή τα κριτήρια εισαγωγής ήταν διαφορετικά, καθώς έδινε έμφαση μόνο σε ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (AHI \geq 15 γεγονότα / ώρα) και αναφερόταν σε ασθενείς οι οποίοι αποτάθηκαν σε κλινική ύπνου. Η μελέτη ISAC ήταν σχετικά συνεπής στη σοβαρότητα της νόσου και στην παρουσία των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της συννοσηρότητας, καθώς διακρίνονταν στον μελετώμενο πληθυσμό της μελέτης. Σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη, η χρήση ενός προκαθορισμένου ορισμού συννοσηρότητας, όπως το CCI, αποτελεί τη μεγαλύτερη διαφορά. ⁽³²³⁾ Πρόσφατα, οι Pien et al., μελέτησαν δεδομένα παρακολούθησης του δείγματος ISAC για να εξετάσουν τις διαφορές στις αποκρίσεις συμπτωμάτων μετά από δύο (2) χρόνια θεραπείας με C-PAP μεταξύ των καθορισμένων ομάδων. Εξέτασαν τη σχέση μεταξύ συστάδων ΣΑΑΥ και επιτυχημένης θεραπείας με C-PAP και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συστάδες με πιο σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ ήταν πιο πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία. ⁽³²⁴⁾

Οι Keenan et al. (μελέτη SAGIC), μελέτησαν ασθενείς με ΣΑΑΥ που ήταν μεσήλικες, παχύσαρκοι και είχαν κυρίως σοβαρό ΣΑΑΥ. Μετά τη χρήση ανάλυσης συστάδων, βρήκαν πέντε (5) συστάδες όπου τρία από αυτά ήταν παρόμοια με τη μελέτη ISAC και τα υπόλοιπα δύο ήταν λιγότερο συμπτωματικά. ⁽³²⁵⁾

Μια άλλη μελέτη, των Saaresanta T. et al. (μελέτη ESADA) μελέτησε έναν τεράστιο πληθυσμό 18 χωρών που αναφέρονταν σε κέντρα ύπνου. Τέσσερις (4) κλινικοί φαινότυποι έχουν αναφερθεί με βάση τα συμπτώματα της ημέρας, την αϋπνία και τις συννοσηρότητες που περιελάμβαναν καρδιαγγειακές παθήσεις, ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης ISAC, καθώς τέθηκαν παρόμοια κριτήρια. ⁽³²⁶⁾

Μια πρόσφατη μελέτη ομαδοποίησης που πραγματοποιήθηκε από τους Bailley S. et al., (μελέτη OSFP) μελέτησε έναν μεγάλο πληθυσμό ασθενών με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ στη Γαλλία με τα ίδια κριτήρια συμπερίληψης όπως στη μελέτη SAGIC. Χρησιμοποίησαν δημογραφικά στοιχεία, παράγοντες τρόπου ζωής, η σοβαρότητα ΣΑΑΥ, συννοσηρότητες και παράγοντες περιβαλλοντικού κινδύνου. Εντόπισαν έξι (6) παράλληλες συστάδες στη μελέτη SAGIC, αλλά η απουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με την αϋπνία ήταν η βασική διαφορά. Από την άλλη πλευρά, η κύρια διαφορά με τη μελέτη μας ήταν ότι οι μετρήσεις σοβαρότητας του ΣΑΑΥ (μέσω των δεικτών AHI και ODI) δε θεωρήθηκαν ότι ορίζουν ομάδες στην εν λόγω μελέτη. ⁽³²⁷⁾

Από την άλλη πλευρά, μια μελέτη 198 ασθενών με ΣΑΑΥ από την Ιταλία, εντόπισε τρία (3) clusters σε δείγμα που σχετίζονται με την κλινική ύπνου τα οποία είναι αρκετά παρόμοια με τη μελέτη μας, ενώ οι διαφορές μεταξύ συστάδων ήταν η συνέπεια της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ, του BMI και του ESS. ⁽³²⁸⁾ Στο σημείο αυτό, οι μεγάλες ομοιότητες στα clusters που προέκυψαν από την ανάλυση, θα μπορούσαν ίσως να αποδωθούν στο γεγονός ότι, η Ιταλία, όπως και η Ελλάδα, είναι μεσογειακές χώρες, επομένως τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μπορεί να είναι σχεδόν κοινά.

Βέβαια, η ορόσημη μελέτη που διερεύνησε τον επιπολασμό της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο και βασίστηκε στην κοινότητα ήταν η Winsconsin Sleep Cohort Study με τους συμμετέχοντες να έχουν επιλεγεί τυχαία από το γενικό πληθυσμό. Η μελέτη έδειξε υψηλό επιπολασμό διαταραχών ύπνου,

χρησιμοποιώντας NPSG σε ενήλικες.⁽⁴⁸⁾ Επιπλέον, μία τεράστια μελέτη από το αυστραλιανό σύστημα Π.Φ.Υ. (μελέτη BEACH), ανέλυσε όλους τους ενήλικες για ΣΑΑΥ ή ροχαλητό από το 2000 - 2014, αλλά από τα δεδομένα που προέκυψαν δεν αποκαλύπτεται εάν οι ασθενείς εξετάστηκαν επίσημα για ΣΑΑΥ αλλά και ποια πορεία επιλέχθηκε στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξέταση. Δηλαδή, άμεση παραπομπή για εξέταση μελέτης ύπνου ή μόνο κατόπιν παραπομπής ειδικού.⁽³²⁹⁾ Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η σύγκριση με τη μελέτη μας δε θα κατέληγε σε αντικειμενικά συμπεράσματα.

Πρόσφατα, δύο μελέτες από την Ισπανία, η μελέτη PASHOS και GESAP, μελέτησαν ένα συντονισμένο πρόγραμμα μεταξύ του ισπανικού συστήματος Π.Φ.Υ. και συντονισμένης μονάδας ύπνου για τη διαχείριση του ΣΑΑΥ. Παρόλο που το πρωτόκολλο που ακολούθησαν και οι δύο μελέτες ήταν παρόμοιο με τη μελέτη μας, δε χρησιμοποιήθηκε η NPSG για τη διάγνωση ΣΑΑΥ και το ανώτερο εύρος ηλικιών ήταν πολύ μεγαλύτερο από το δικό μας και στις δύο μελέτες.^(330, 331)

Εν κατακλείδι, όπως αντανάκλαται από πολλές μελέτες, ο αριθμός ομάδων καθώς και τα χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας ποικίλλουν ευρέως. Το γεγονός αυτό, οφείλεται στο ότι, διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται στην ανάλυση, καθώς επίσης κι ότι ακολουθείται διαφορετική μεθοδολογία. Επομένως, γίνεται αντιληπτό, βάσει των παραπάνω αιτιάσεων, ότι τα αποτελέσματα των μελέτων δεν μπορούν να καταστούν συγκρίσιμα.

6.1. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης

Η συμβολή της μελέτης μας έγκειται στο γεγονός ότι εφαρμόσε μια ολοκληρωμένη και συντονισμένη προσέγγιση σε συνεργασία της Π.Φ.Υ. και της κλινικής ύπνου του διασυνδεδεμένου Γενικού Νοσοκομείου, προκειμένου να εξακριβωθεί η διάγνωση του ΣΑΑΥ. Η ισχύς αυτής της προσέγγισης δεν αλλάζει ολόκληρη τη διαδικασία διάγνωσης σε μια ήδη υπερφορτωμένη νοσοκομειακή κλινική

ύπνου. Αντιθέτως, είναι ευέλικτη κι ελαχιστοποιεί τον χρόνο αναμονής για νοσοκομειακές υπηρεσίες, ενώ παράλληλα είναι οικονομικά ανταποδοτική, πόσο παραπάνω μάλιστα, ως προς το ελληνικό σύστημα υγείας που έχει ταλανιστεί από την οικονομική κρίση τα τελευταία χρόνια.

Επίσης, εξίσου σημαντικό είναι το γεγονός ότι ο πληθυσμός που μελετήθηκε προήλθε από το γενικό πληθυσμό και είναι αρκετά ικανοποιητικός σε αριθμό, προκειμένου οι αναλύσεις των δεδομένων να θεωρηθούν έγκυρες κι αξιόπιστες [η ισχύς των ελέγχων (power of the tests) για την αποφυγή της πιθανότητας σφάλματος τύπου II) ανέρχεται στο 0,797 (πλησίον του γενικώς αποδεκτού ορίου / πρότυπο επάρκειας 0,80)].

Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης, είναι η ολιστική προσέγγιση των χαρακτηριστικών και του τρόπου ζωής του μελετώμενου πληθυσμού. Οι έως τώρα διαθέσιμες μελέτες, κατά κύριο λόγο, επικεντρώνονται σε συγκεκριμένες παραμέτρους (φύλο, BMI, AHI). Όσον αφορά στον τρόπο ζωής, οι μελέτες επίσης εστιάζουν στην επίδραση της μείωσης του σωματικού βάρους μέσω κάποιας διαιτητικής προσέγγισης σε συνδυασμό ή μη, με άσκηση και στη χρήση συσκευής C-PAP. Στη μελέτη μας, μία από τις σημαντικές παραμέτρους που εξετάζεται είναι η επίδραση που έχει η προσκόλληση στο Μεσογειακό τρόπο ζωής, στην υγεία των ασθενών με ΣΑΑΥ.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι, για τη διάγνωση και κατ επέκταση την αξιολόγηση του ΣΑΑΥ στον πληθυσμό μελέτης μας, πραγματοποιήθηκε ολονύκτια NPSG, η οποία αποτελεί το «χρυσό πρότυπο» στην εξέταση ύπνου.

Ένας πιθανός περιορισμός, που πρέπει να αναφερθεί, είναι ότι η πλειονότητα του πληθυσμού μας αποτελείται από ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό ΣΑΑΥ, ενώ οι ασθενείς με ήπιο ΣΑΑΥ δεν εκπροσωπήθηκαν ιδιαίτερα στη μελέτη μας.

Επιπλέον, περιορισμός μπορεί να θεωρηθεί και το γεγονός ότι η χρήση αυτοαναφερόμενων ερωτηματολογίων κι εργαλείων μέτρησης, μπορεί να

επηρεαστούν από δυσκολίες ανάκλησης και προκαταλήψεις κοινωνικής επιθυμητότητας. Ωστόσο, τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μελέτη, είναι επικυρωμένα και σταθμισμένα στον ελληνικό πληθυσμό για τη διερεύνηση του προτεινόμενου ερευνητικού ζητήματος. Τέλος, οι μέθοδοι που ακολουθήθηκαν, είναι συγκρίσιμες με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

6.2 Συμπεράσματα

Η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, εντόπισε τρεις (3) ξεχωριστές ομάδες, σε δείγμα ασθενών που αντλήθηκε από το γενικό πληθυσμό. Η κλινική ερμηνεία των τριών (3) ομάδων αντιστοιχούσε σε φαινοτύπους ΣΑΑΥ που ενσωμάτωναν χαρακτηριστικά σοβαρότητας (AHI) και συννοσηρότητας (μέσω του δείκτη CCI) του συνδρόμου. Η καλύτερη κατανόηση των προγνωστικών μοντέλων συννοσηρότητας μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο και να ανοίξουν το δρόμο για εξατομικευμένη θεραπεία σύμφωνα με τον κάθε φαινότυπο.

Η μελέτη ανέδειξε ότι η συνύπαρξη συννοσηρότητας (μέσω του δείκτη CCI) από τα πρώιμα επίπεδα του AHI, που σχετίζεται με την ηλικία, την παχυσαρκία (BMI) και την υποξία, σκιαγραφεί την ανάγκη αξιολόγησης αυτών των παραμέτρων και των επιλογών θεραπείας, καθώς συνάδουν με το προφίλ και τη συμπτωματολογία που παρουσιάζει το άτομο με ΣΑΑΥ.

Τα ευρήματα της μελέτης μας, αποτελούν ένδειξη ότι η υψηλή προσκόλληση στο Μεσογειακό τρόπο ζωής, σχετίζεται αρνητικά με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.

Ο συνδυασμός χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης (δημογραφικών, κοινωνικό - οικονομικών, συμπεριφορικών, κλινικών χαρακτηριστικών) με διαγνωστικά εργαλεία που δύνανται να χρησιμοποιηθούν στην Π.Φ.Υ., συνθέτουν το παζλ της έγκαιρης ανίχνευσης των ασθενών που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΣΑΑΥ στο γενικό πληθυσμό, λόγω εύκολης προσβασιμότητας στις εν λόγω δομές.

Οι τρέχουσες πληθυσμιακές προκλήσεις (π.χ. παχυσαρκία, γήρανση πληθυσμού) καθιστούν το ΣΑΑΥ σημαντικό πρόβλημα και δημόσιας υγείας. Η παραδοσιακή προσέγγιση αξιολόγησης κινδύνου, διάγνωσης και θεραπείας δε θα είναι σε θέση να ανταποκριθεί σε αυτές τις προκλήσεις. Απαιτούνται νέες στρατηγικές και πιθανώς μία διεπιστημονική και ολοκληρωμένη διαχείριση, λόγω της πολυπλοκότητας του ΣΑΑΥ, που θα μεγιστοποιούσε τη θεραπευτική επιτυχία και θα ελάττωνε τη συνολική κοινωνική επιβάρυνση. Η Π.Φ.Υ., αποτελεί το πρώτο σημείο επαφής του ασθενούς με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και ίσως μια εναλλακτική λύση στη διαχείριση ΣΑΑΥ εξωτερικών ασθενών θα μπορούσε να αλλάξει την καθιερωμένη κλινική πρακτική, δεδομένου του σαφούς χρονικού και οικονομικού πλεονεκτημάτος της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization (WHO). Accessed September 15, 2021. Available from: <https://www.who.int>
2. American Academy of Sleep Medicine (AASM). Accessed September 15, 2021. Available from: <https://www.aasm.org>
3. Brown, E.C., Cheng, S., McKenzie, D.K., Butler, J.E., Gandevia, S.C. and Bilston, L.E. Respiratory movement of upper airway tissue in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2013, 36(7):1069 – 1076.
4. Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.*, 2006, 6(13):1 – 38.
5. Kholdani, C., Fares, W.H. and Mohsenin, V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ.*, 2015, 5(2):220 – 7.
6. Kapoor, M. and Greenough, G. Home sleep tests for obstructive sleep apnea (OSA). *J Am Board Fam Med.*, 2015, 28(4):504 – 9.
7. Sateia J.M. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. *Chest*, 2014, 146(5):1387 – 1394.
8. Franklin, K.A. and Lindberg, E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population - a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.*, 2015, 7(8):1311 – 22.
9. Garvey, J.F., Pengo, M.F., Drakatos, P. and Kent, B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.*, 2015, 7(5):920 – 9.
10. Hossain, J.L. and Shapiro, C.M. The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview. *Sleep Breath*, 2002, 6(2):85 – 102.
11. Knauert, M., Naik, S., Gillespie, M.B. and Kryger, M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.*, 2015, 1(1):17 – 27.
12. Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., Kloesch, G., Heller, E., Schmidt, A., Danker - Hopfe, H., Saletu, B., Zeitlhofer, J. and Dorffner, G. Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep*, 2009, 32(2):139 – 149.
13. National Sleep Foundation. Accessed September 13, 2021. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/>
14. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Hardcopy Version at National Academies Press Contributors. Institute of Medicine; Board on Health Sciences Policy; Committee on Sleep Medicine and Research; Harvey R. Colten and Bruce M. Altevogt, Editors. Washington (DC): National Academies Press (US), 2006.
15. Carley, W.D. and Farabi, S.S. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr.*, 2016, 29(1):5 – 9.
16. Patel, K.A., Reddy, V. and Araujo, F.J. Physiology, Sleep Stages. *Stat Pearls* [internet]. 2021.
17. Kryger, M.H. Sleep apnea. From the needles to Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.*, 1983, 143(12):2301 – 3.
18. Dickens, C.J.H. The posthumous papers of the Pickwick Club. London: Chapman and Hall, 1837.

19. Kryger, MH. Fat, sleep and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med.*, 1985, 6:555 - 562.
20. Bray, G.A. Whats in a name? Mr. Dickens "Pickwickian" fat boy syndrome. *Obes. Res.*, 1994, 2:380 - 383.
21. Broadbent, W.H. On Cheyne - Stokes' respiration in cerebral haemorrhage». *Lancet*, 1877, 307 – 309.
22. Caton, R. «Clinical Society of London. Narcolepsy». *BMJ.*, 1889, 358 - 359.
23. Morison, A. «Somnolence with cyanosis cured by massage». *Practitioner*, 1889, 42:277 - 281.
24. Jung, R. and Kuhlo, W. «Neurophysiologicasl studies of abnormal night sleep and the Pickwickian Syndrome». *Prog. Brain Res.*, 1965, 18:140 - 159.
25. Gastaut, H., Tassinari, C.A. and Duron, B. «Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal manifestations of the Pickwick syndrome». *Brain Res.*, 1966, 2:167 - 186.
26. Guilleminault, C. and Abad, V.C. «Obstructive sleep apnea syndromes». *Med. Clin, North Am.*, 2004, 88:611 - 630, viii.
27. Olson E.J., Moore, W.R., Morgenthaler I.T., Gay, C.P. and Staats, A.B. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Mayo Clin Proc.*, 2003, 78:1545 – 52.
28. American Thoracic Society (ATS). Accessed November 13, 2020. Available from: <https://www.thoracic.org/>
29. Jordan, A.S., McSharry, D.G. and Malhotra, A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 2014, 22:383(9918):736 - 747.
30. Ball, M., Hossain, M. and Padalia, D. Anatomy, Airway. *StatPearls [Internet]*. 2021.
31. Patwa, A. and Shah, A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth.*, 2015, 59(9): 533 – 541.
32. Θέσεις ομοφωνίας για τη διάγνωση και θεραπεία των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. *ΠΝΕΥΜΩΝ*, 2009, 22:1.
33. Laratta. C.R., Najib, A.T., Marcus, P. and Pendharkar, R.S. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*, 2017, 189:48:E1481 – E1488.)
34. Mukherjee, S., Saxena, R. and Palme, J.L. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology*, 2018, 23:18–27.
35. Schiza, S., Bouloukaki, I. and Sifakas, M.N. Genetic and environmental influences in obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *PNEUMON*, 2012, 1:25.
36. Pae, K.E., Lowe, A.A. and Fleetham, J.A. A role of pharyngeal length in obstructive sleep apnea patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 1997, 111(1):12 - 7.
37. Eckert, J.D. and Malhotra, A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.*, 2008, 5(2):144 – 153.
38. Dempsey, A.J., Veasey, C.S., Morgan, J.B. and O'Donnell, P.C. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.*, 2010, 90:47 – 112.
39. Schwartz, A.R., Smith, P.L., Wise, R.A., Gold, A.R. and Permutt, S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol*, 1988, 64(2):535 – 42
40. Mannarino, M.R., Fillipo, D.F. and Pirro, M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.*, 2012, 23(7):586 – 593.
41. Strohl, K.P. and Lunteren, V.E. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med.* 1986, 7(2):171 - 188.
42. Pierce, R., White, D., Malhotra, A., Edwards, K.J., Kleverlaan, D., Palmer, L. and Trinder, J. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and

- resistance in sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 2007, 30:345 - 353.
43. Horner, L.R. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev.*, 2008, 28(5):289 – 98.
 44. Tsuiki, S., Isono, S., Ishikawa, T., Yamashiro, Y., Tatsumi, K. and Nishino, T. Anatomical Balance of the Upper Airway and Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*, 2008, 108:1009 – 15.
 45. Oliven, A., Tov, N., Geitini, L., Steinfeld, U., Oliven, R., Schwartz, R.A. and Odeh, M. Effect of genioglossus constriction on pharyngeal lumen and airflow in sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, 2007, 30:748 – 758.
 46. Stanchina, L.M., Malhotra, A., Fogel, B.R., Trinder, J., Edwards, K.J., Schory, K. and White, P.D. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*, 2003, 26(7):851 - 6.
 47. Peppard, E.P., Young, T., Barnet, H.J., Palata, M., Hagen, W.E. and Khin, M.H. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol.* 2013, 177(9):1006 - 1014.
 48. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S. and Bard, S. The occurrence of sleep - disordered breathing among middle – aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 29:328(17):1230 - 5.
 49. Redline, S., Kump, K., Tishler, P.V., Browner, I. and Ferrette, V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community - based sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149:3:722 - 726.
 50. Franklin, K.A. and Lindberg, E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in a population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J.T.D.*, 2015, 7:8.
 51. Punjani, M.N. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5:136-143.
 52. Senaratna, C. and Dharmage, C. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 2017, 34:70 - 81.
 53. Peppard, P.E. and Hagen, W.E. The Last 25 Years of Obstructive Sleep Apnea Epidemiology —and the Next 25? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, 197:3:310 – 312.
 54. Benjafield, A.V., Ayas, N.T., Eastwood, R.P., Heinzer, R.S.M. Ip, Morrell, M.J., Nunez, C.N., Sanjay, R.P., Penzel, T., Pépin, J.L., Peppard, P.E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K. and Malhotra, A. «Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis». *Lancet Respir. Med.*, 2019, 7(8):687 - 698.
 55. Mannarino, M.R., Filippo, D.F. and Pirro, M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Jf Intern Med*, 2012, 23(7):586 – 593.
 56. Young, T., Finn, L., Peppard, E.P., Szklo - Coxe, M., Austin, D., Nieto, J., Stubbs, R. and Hla, M.K. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Winsconsin Sleep Cohort. *SLEEP*, 2008, 31:8:1071 - 1078.
 57. Bseikri, M., Lo, L. and Guilleminault, C. Obstructive Sleep Apnea: A Syndrome from Childhood to Old – Age. *Pulmonary Therapy*, 2015, 1(32):31 – 42.
 58. Ayalon, L., Israel, S.A. and Sean P. A. Drummond Obstructive Sleep Apnea and Age. A Double Insult to Brain Function? *Am J Respir Crit Care Med.*, 2010, 182(3): 413 – 419.

59. Malhotra, A., Huang, Y., Fogel, R., Lazic, S., Pillar, G. and Jakab, M. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.*, 2006, 119:72.e9 – 72.14.
60. Lin, M.C., Davidson, M.T. and Israel, A.S. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea and Treatment Implications. *Sleep Med Rev.*, 2008, 12(6):481 – 496.
61. Gallego, Q.E., Bernal C.C., Capote, F. Armengol, S.A. Benhamou, G.B., Padillo, J.P. Gómez, J.C. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.*, 2004, 98:984 – 989.
62. Vagiakis, E., Kapsimalis, F., Lagogianni, I., Perraki, H., Minaritzoglou, A., Alexandropoulou, K., Roussos, C. and Kryger, M. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.*, 2006, 7:424 – 430.
63. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest*, 2003, 124:204 – 211.
64. Won, J.H.C., Reid, M., Sofer, T., Azarbarzin, A., Purcell, S., White, D., Wellman, A., Sands, S. and Redline, S. Sex differences in obstructive sleep apnea phenotypes, the multi - ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*, 2020, 43(5):zsz274.
65. Gaines, J., Vgontzas, A.N., Mendoza, F.J. and Bixler, E.O. Obstructive Sleep Apnea and the Metabolic Syndrome: The Road to Clinically – Meaningful Phenotyping, Improved Prognosis, and Personalized Treatment. *Sleep Med Rev*, 2018, 42:211 - 219.
66. Taylor, R.W., Grant, A.M., Williams, S.M. and Goulding, A. Gender differences in regional body fat distribution from pre - to post puberty. *Obesity*, 2010, 18(7):1410 – 1416.
67. Dudley, K.A. and Patel, S.R. Disparities and Genetic Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med.*, 2016, 18:96 – 102.
68. Hnin, K., Mukherjee, S., Antic, N.A., Catcheside, P., Chai - Coetzer, C.L., McEvoy, D. and Vakulin A. The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.*, 2018, 41:78 - 86.
69. Strohl, K.P. Saunders, N.A., Feldman, N.T. and Hallett, D. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med.*, 1978, 299:969 - 973.
70. Mukherjee, S., Saxena, R. and Palmer, J.L. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology*, 2018, 23(1):18 – 27.
71. Szily, M., Tarnoki, D.A., Tarnoki, D.L., Kovacs, T.D., Forgo, B., Lee, J., Kim, E., Sung, J., Kunos, L., Meszaros, M., Muller, V. and Bikov A. Genetic influences on the onset of obstructive sleep apnoea and daytime sleepiness: a twin study. *Respiratory Research*, 2019, 20:125.
72. Lin, N.Y., Li, Y.Q. and Zhang, J.X. Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(17):3150 - 6.
73. Krishnan, V., Dixon-Williams, S. and Thornton, D.J. Where There Is Smoke...There Is Sleep Apnea Exploring the Relationship Between Smoking and Sleep Apnea. *Chest*, 2014, 146(6):1673 – 1680.
74. Bielicki, P., Trojnar, A. and Sobieraj, P. The impact of smoking status on obstructive sleep apnea (OSA) severity. *European Respiratory Journal*, 2018, 52:4356.
75. Lui, M.M.S., Mak, J.C.W., Lai, A.Y.K., Hui, C.K.M., Lam, J.C.M., Lam, D.C.L. and Ip, M.S.M. The Impact of Obstructive Sleep Apnea and Tobacco Smoking on Endothelial Function. *Respiration*, 2016, 91:124 - 131.
76. Zhu, H., Xu, H., Chen, R., Liu, S., Xia, Y., Fu, Y., Li, X., Qian, Y., Zou, J., Yi, H. and Guan, J. Smoking, obstructive sleep apnea syndrome and their

- combined effects on metabolic parameters: Evidence from a large cross-sectional study. *Scientific Reports*, 2017, 7:8851.
77. Welter, D.W., Young, T.B., Bidwell T.R. Badr, M.S. and Palta, M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.*, 1994, 154:2219 - 2224.
 78. Hsu, W.Y., Chiu, N.Y., Chang, C.C., Chang, G.T. and Lane, H.Y. The association between cigarette smoking and obstructive sleep apnea. *Tob. Induc. Dis.*, 2019, 17:27.
 79. Simou, E., Britton, J. and Bee, L.J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.*, 2018, 42:38 – 46.
 80. McWhirter, D., Bae, C. and Budur, K. The assessment, diagnosis, and treatment of excessive sleepiness: practical considerations for the psychiatrist. *Psychiatry (Edgmont)*, 2007, 4(9):26 - 35.
 81. Slater, G. and Steier, J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis.*, 2012, 4(6):608 – 616.
 82. Javaheri, S. and Javaheri, S. Update on Persistent Excessive Daytime Sleepiness in OSA. *Chest*, 2020, 158(2):776 - 786.
 83. Khazaie, H., Negahban, S., Ghadami, R.M., Bahmani, S.D., Holsboer-Trachsler, E. and Brand, S. Among middle-aged adults, snoring predicted hypertension independently of sleep apnoea. *Journal of International Medical Research*, 2018, 46(3):1187 - 1196.
 84. Xiong, X., Zhong, A., Xu, H. And Wang, C. Association between Self-Reported Habitual Snoring and Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2016, Article ID: 1958981.
 85. Υπουργείο Υγείας. Available from: <https://www.moh.gov.gr/>
 86. Javaheri, S., Barbe, F., Campos – Rodriguez, F., Dempsey, J.A., Khayat, R., Malhotra, A., Martinez - Garcia, A.M., Mehra, R., Pack, I.A., Polotsky, Y.V., Redline, S. and Somers, K.V. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017, 69(7):841 - 858.
 87. Bradley, T.D., Hall, M.J., Ando, S. and Floras, J.S. Hemodynamic effects of simulated obstructive sleep apneas in humans with and without heart failure. *Chest*, 2001, 119:1827 – 1835.
 88. Somers, V.K, Mark, A.L., Zavala, D.C. and Abboud, F.M. Constrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol.*, 1989, 67:2101 - 6.
 89. Shahar, E., Whitney, C.W., Redline, S., Lee, E.T., Newman, A.B., Nieto, F.J., O'Connor, G.T., Boland, L.L., Schwartz, J.E. and Samet J.M. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2001, 163(1):19 – 25.
 90. Holt, A., Bjerre, J., Zareini, B., Koch, H., Tonnesen, P., Gislason, H.G., Nielsen, W. O., Schou, M. and Lamberts, M. Sleep Apnea, the Risk of Developing Heart Failure, and Potential Benefits of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy. *J Am Heart Assoc.*, 2018, 7(13):e008684.
 91. Ge, X., Han, F., Huang, Y., Zhang, Y., Yang, T., Bai, C. and Guo, X. Is Obstructive Sleep Apnea Associated with Cardiovascular and All – Cause mortality? *PLOS ONE*, 2013, 8:7:e69432.
 92. Konency, T., Kara, T. and Somers, V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension.* 2014, 63:203 - 9.
 93. Drager, L.F., Genta, P.R., Pedrosa, R.P., Nerbass, F.B., Conzaga, C.C. Krieger, E.M. and Lorenzi-Filho, G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systematic hypertension. *Am j Cardiol.*, 2010, 105:11350 - 9.

94. Knutson, K.L., Cauter, E.V., Rathouz, P.J., Yan, L.L. and Hulley, S.B. «The CARDIA Sleep Study». *Arch Intern Med.*, 2009, 169(11):1055 – 1061.
95. Peppard, P.E. Is Obstructive Sleep Apnea a Risk Factor for Hypertension? Differences between the Winsconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2009, 5:444 – 445.
96. Jelic, S., Padeletti, M., Kawut, S.M., Higgins, C., Canfield, M.S., Onat, D., Colombo, C.P., Basner, C.R., Factor, P. and Le Jemtel, H.T. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2008, 117:2270–2278.
97. Eisele, J.H., Markart, P. and Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev.*, 2015, 608438.
98. Andaku, K.D., Almeida, D.V., Carneiro, G., Hix, S., Tufik, S. and Togeiro, M.S. «Sleepiness, inflammation and oxidate stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome : a cross – sectional study». *Respiratory Research*, 2015, 16:3.
99. Hou, H., Zhao, Y., Yu, W., Dong, H., Xue, X., Ding, J., Xing, W. and Wang, W. «Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta - analysis». *J Glob Health*. 2018;8(1):010405.
100. Randerath, W, Bosignore, R.M. and Herkenrath, S. Obstructive Sleep Apnea in Acute Coronary Syndrome. *Eur Respir Ren.*, 2019, 31:28(153):180114.
101. Peppard, P.E., Young, T., Palta, M. and Skatrud, K.J. Prospective study of the association between sleep – disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med.*, 2000, 342:1378 – 1384.
102. Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin H.M., Have, T.T., Leiby, B.E., Vela – Bueno, A. and Kales, A. Association of hypertension and sleep – disordered breathing. *Arch Intern Med.*, 2000, 160:2289 – 2295.
103. Arnardottir, S.E., Maislin, G., Schwab, R., Staley, B., Benediktsdottir, B., Olafsson, I., Juliusson, S., Romer, M, Gislason T. and Pack, I.A. The Interaction of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on the Inflammatory Markers C – Reaction Protein and Interleukin – The Icelandic Sleep Apnea Cohort. *SLEEP*, 2012, 35:7.
104. Θωμόπουλος, Κ., Τσιούφης, Κ., Αμφιλοχίου, Α., Δημητριάδης, Κ., Σελιμά, Μ., Τούσουλης, Δ., Τούτουζας, Π., Σταφανάδης, Χ. και Καλλικάζαρος, Ι. Ενισχυμένη υποκλινική φλεγμονή σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας: μοριακή προσέγγιση του φορτίου φλεγμονής στον «ανήσυχο ύπνο». *Αρτηριακή Υπέρταση*, 2007, 16:1:45 – 47.
105. Li, K., Wei, P., Qin, Y. and Wei, Y. Is C – reaction protein a marker of obstructive sleep apnea? A meta - analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(19):e6850.
106. Arnardottir, S.E., Lim, C.D., Keenan, T.B., Maislin, G., Benediktsdottir, B., Juliusson, S., Pack, I.A. and Gislason, T. Effects of obesity on the association between long term sleep apnea treatment and changes in interleukin – 6 levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *J Sleep Res.*, 2015, 24(2):148 – 159.
107. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Available from: <https://www.cdc.gov/>
108. American Heart Association (AHA). Available from: <https://www.heart.org/>
109. Gottlieb, D.J., Yenokyan, G., Newman, A.B., O'Connor, G.T., Punjani, N.M., Quan, S.F., Redline, S., Resnick, H.E., Tong, E.K., West, D.M. and Shahar, E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart diseases and heart failure : the sleep heart health study. *Circulation*, 2010, 122(4):352 – 60.

110. Campell, C.V.B. and Khatri, P. Stroke. *Lancet*. 2020, 396(10244):129-142.
111. Urbano, F., Roux, F., Schindler, J. and Mohsenin, V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.*, 2008.
112. Reutrakul, R. and Mokhlesi, B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, 2017, 152(5):1070 - 1086.
113. Fioretti, A.B., Valenti, M., Masedu, F., Lauriello, M and Pagliarella, M. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolarygol Ital.*, 2012, 32(5):320 - 5.
114. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes, 2017, 40(suppl 1):S1 - S142.
115. Abdissa, D. Prevalence of obstructive sleep apnea risk and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus on follow up at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia. *J Clin Transl Endocrinol.*, 2020, 21:100234.
116. Umoh, A.V., Akpan, E.E., Ekrikpo, E.U, Idung, A.U. and Ekpe, E.E. The Risk of Obstructive Sleep Apnea among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Niger Med J.*, 2020, 61(1):32 – 36.
117. Nilsson, M.P., Röst, M., Engström, G., Hedblad, B. and Berglund, G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care.*, 2004, 27(10):2464 - 9.
118. Vale, J., Manuel, P., Oliveira, E., Oliveira, R.A., Silva, E., Melo, V., Sousa, S., João, C.A., Gil, I. Sanchez, A., Nascimento, E. and Torres, S.A. Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus. *Pulmonology*, 2015, 21(2): 55 - 60.
119. Reutrakul, R. and Mokhlesi, B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, 2017, 152(5):1070 - 1086.
120. Xu, S., Wan, Y., Xu, M., Ming, J., Xing, Y., An, F. and Ji, Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta - analysis. *Pulmonary Medicine*, 2015, 15:105.
121. Wu, T.W., Tsai, S.S., Shih, S.T., Lin, H.M., Chou, C.T., Ting, H., Wu, N.T. and Liou, H.S. The Association between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Markers and Lipid Profiles. *PLOS ONE*, 2015, 10(6):e0130279.
122. Togeiro, S.M., Carneiro, G., Ribeiro Filho, FF., Zanella, M.T., Silva, S.R., Taddei, J.A., Bittencourt, L.R. and Tufik, S. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population – Based Survey. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(4):847 – 51.
123. Rusetti, M. Fioretti, A.B., Valenti, M., Masedu, F., Lauriello, M. and Pagliarella, M. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorinolaryngol Ital.*, 2012, 32:320 – 325.
124. Koo, L.D., Kim, R.H. and Nam, H. Moderate to severe obstructive sleep apnea during REM sleep as a predictor of metabolic syndrome in a Korean population. *Sleep Breath*, 2020, 24(4):1751 - 1758.
125. Soin, D., Kumar, A.P., Chahal, J., Chawla, S.P.S., Kaur, S., Garg, R. and Kaur, R. Evaluation of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome. *Jfmpc*, 2019, 8(5):1580 – 1586.
126. Erdim, I., Akcay, T., Yilmazer, R., Erdur, O. and Kayhan, T.F. Is Metabolic Syndrome Associated with Obstructive Sleep Apnea in Obese Adolescents? *J Clin Sleep Med.*, 2015, 11(12):1371 - 6.
127. Salord, N., Gasa, M., Mayos, M., Gutierrez, F.M.A., Montserrat, M.J., Sánchez-de-la-Torre, M., Antonia, A., Barbé, F., Vilarrasa, N. and Monasterio, C. Impact of OSA on Biological Markers in Morbid Obesity and Metabolic Syndrome. *J Clin Sleep Med.*, 2014, 15:10(3):263 – 270.

128. Bilyukov, G.R., Nikolov, S.M., Pencheva, P.V., Petrova, S.D., Georgiev, B.O., Mondeshki, L.T. and Milanova, K.V. Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Front Psychiatry*, 2018, 9:357.
129. Kung, C.S., Shen C.Y., Chang, T.E., Hong, L.Y. and Wang, Y.L. Hypervapnia impaired cognitive and memory fuctions in obese patients with obstructive sleep apnoea. *SCIENTIFIC REPORTS*, 2018, 8:17551.
130. Kaufmann, N.C., Susukida, R. and Depp, A.C. Sleep apnea, psychopathology, and mental health care. *Sleep Health*, 2017, 3(4):244 – 249.
131. Ehrmann, E.D., Pitt, B. and Deldin, J.P. Sleep - Disordered Breathing and Psychopathology: A Complex Web of Questions and Answers. *J Sleep Disorders Ther.*, 2013, 2:6.
132. Park, B., Palomares A.J., Woo, A.M., Kang, W.D., Marcey, M.P., Go, Y.L.F., Harper, M.R. and Kumar, R. Disrupted fuctional brain network organization in patients with obstructive sleep apnea. *Brain and Behavior*, 2016, 1 – 17.
133. Zhang, Q., Wang, D., Qin, W., Li, Q., Chen, B., Zhang, Y. and Yu, C. Altered Resting – State Brain Activity in Obstructive Sleep Apnea. *SLEEP*, 2013, 36:5.
134. Bucks, R.S., Olaithe, M., Rosenzweig, I. and Morrell, M.J. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology*, 2017, 22(7):1253 – 1261.
135. Gown, M.D., Makker, H., Elwell, C., A.I., Rawi, G, Valipour, A. and Spiro, G. Measurement of changes in cytochrome oxidate redox state during obstructive sleep apnea using near – infrared spectroscopy. *SLEEP*, 2003, 26(6):710 – 6.
136. Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., Leschziner, D.G., Morell, J.M., Hsiung, R.G.Y., Rosenzweig, I. and Sepehry, A.A. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta – Analysis Perspective. *Front Aging Neurosci.*, 2016, 8:78.
137. Kuć, P.S., Zakrzewski, M., Dybała, A., Kiciński, P., Dzida, G., Myśliński, W., Prystupa, A., Madejska, M.B. and Mosiewicz, J. Obstructive sleep apnea may increase the risk of Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 2019.
138. Elias, A., Cummins, T., Tyrrell, R., Mapb, F., Dore, V., Williams, R., Rosenfeld, J.V., Hopwood, M., Victor, L.V. and Rowe, C.C. Risk of Alzheimer's Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Amyloid- β and Tau Imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 66(2)733 – 741.
139. Jackson, L.M., Cavuoto, M., Schembri, R., Dore, V., Villemagne, L.V., Barnes, M., O'Donoghue, F.J., Rowe, C.C. and Robinson, S.R. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Higher Brain Amyloid Burden: A Preliminary PET Imaging Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, 78(2):6110-0617.
140. Carvalho, Z.D., Louis, S.K.E., Schwarz, G.C., Lowe, J.V., Boeve, F.B., Przybelski, A.S., Reddy, A., Mielke, M.M., Knopman, S.D., Petersen, V.R., Clifford, R.J. and Vemuri, P. Witnessed apneas are associated with elevated tau - PET levels in cognitively unimpaired elderly. *Neurology*, 2020, 94(17).
141. Owen, E.J., Benediktsdottir, B., Cook, E., Olafsson, I., Gislason, T. and Robinson, R.S. Alzheimer's disease neuropathology in the hippocampus and brainstem of people with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2021, 44(3):zsa 195.
142. Kitamura, T., Miyazaki, S., Sulaiman, B.H., Akaike, R., Ito, Y. and Suzuki, H. Insomnia and obstructive sleep apnea as potential triggers of dementia: is personalized prediction and prevention of the pathological cascade applicable? *EPMA Journal*, 2020, 11:355 – 365.

143. Ma, Y., Ajnakina, O., Steptoe, A. and Cadar, D. Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese. *International Journal of Epidemiology*, 2020, 49:4:1353 – 1365.
144. Edwards, C., Almeida, P.O. and Ford, H.A. Obstructive sleep apnea and depression: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2020, 142:45 - 54.
145. Bjorvatin, B., Rajakulendren, N., Lehmann, S. and Pallesen, S. Increased severity of obstructive sleep apnea is associated with less anxiety and depression. *J Sleep Res.*, 2018, 27(6):e12647.
146. Björnsdóttir, E., Benediktsdóttir, B., Pack, I.A., Arnardóttir, S.E., Kuna, T.S., Gíslason, T., Keenan, T.B., Maislin, G. and Sigurdsson, F.J. The Prevalence of Depression among Untreated Obstructive Sleep Apnea Patients Using a Standardized Psychiatric Interview. *J Clin Sleep Med.*, 2016, 12(1):105 - 12.
147. Sheperdycky, M.R., Banno, K., Kryger and M.H. Gender differences in clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *SLEEP*, 2005, 28:309 – 24.
148. Engleman, H.M. and Joffe, D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews.*, 1999, 3:59 – 78.
149. Sung-Dong, K. and Kyu-Sup C. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health.*, 2019, 37(1):12 – 18.
150. Sjösten, N., Vahtera, J., Salo, P., Oksanen, T., Saaresranta, T., Virtanen, M., Pentti J. and Kivimäki, M. Increased risk of lost workdays prior to the diagnosis of sleep apnea. *Chest*, 2009, 136(1):130 - 136.
151. Lindberg, E., Carter, N., Gíslason, T. and Janson, C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2001, 164(11):2031 - 5.
152. Tregear, S., Reston, J., Schoelles, K. and Phillips, B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic and meta – analysis. *J Clin Sleep Med.*, 2009, 5(6):573 – 81.
153. Gabriano, S., Guglielmi, O., Sanna, A., Mancardi, L.G. and Magnavita, N. Risk of Occurational accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta – Analysis. *Sleep*, 2016, 39(6):1211 – 8.
154. Karimi, M., Hedner, J., Lombardi, C., Mcnicholas, T.W., Penzel, T., Riha, L.R., Rodenstein, D. and Ludger Grote, L. Esada Study Group. Driving habits and risk factors for traffic accidents among sleep apnea patients--a European multi – center cohort study. *J Sleep Res.*, 2014, 23(6):689 – 99.
155. Commision Directive 2014/85/EU, July 1st, 2014, on Driving Licenses. Official J Eur Union. L194/10, 2014.
156. Purtle, W.M., Renner, H.C., McCann, A.D., Mallen, C.J., Spilman, K.S. and Sahr, M.S. Driving with undiagnosed obstructive sleep apnea (OSA): High prevalence of OSA risk in drivers who experienced a motor vehicle crash. *Traffic Inj Prev.*, 2020, 21(1):38 - 41.
157. Lyons, M.M., Bhatt, Y.N., Pack, I.A. and Magalang, J. Global burden of sleep – disordered breathing and its implications. *Respirology*, 2020, 25:690 – 702.
158. Björnsdóttir, E., Keenan, T.B., Eysteinsdóttir, B., Arnardóttir, S.E., Janson, C., Gíslason, T., Sigurdsson, J.F., Kuna, T.S., Pack, I.A. and Benediktsdóttir, B. Quality of life among untreated sleep apnea patients compared with the general population and changes after treatment with positive airway pressure. *J Sleep Res.*, 2015, 24(3):328 - 38.
159. Timkova, V., Nagyova, I., Reijneveld, A.S., Tkacova, R., Dijk, P.J. and Bültmann, U. Quality of life of obstructive sleep apnoea patients receiving

- continuous positive airway pressure treatment: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*, 2020, 49(1):10 - 24.
160. Fanfulla, F., Patruno, V., Bruschi, C. and Rampulla, C. Obstructive sleep apnoea syndrome: is the "half-night polysomnography" an adequate method for evaluating sleep profile and respiratory events? *Eur Respir J.*, 1997, 10(8):1725 – 9.
 161. Eastwood, P.R., Malhotra, A., Palmer, L.J., Kezirian, E.J., Horner, R.L., Ip, M.S., Thurnheer, P., Antic, A.N. and Hillman, R.D. Obstructive sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology*, 2010, 15: 587 – 595.
 162. Epstein, J.L., Kristo, D., Strollo Jr, J.P., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, P.S., Ramar, K., Rogers, R., Schwab, J.R., Weaver, M.E., Weinstein, D.M. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.*, 2009, 5(3):263 - 76.
 163. Kapur, K.V., Auckley, H.D., Chowdhuri, S., Kuhlmann, C.D., Mehra, R., Ramar, K. and Christopher G Harrod, G.C. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.*, 2017, 13(3):479 - 504.
 164. Scalzitti, N., Hansen, S., Maturo, S., Lospinoso, J. and O' Connor, P. Comparison of home sleep apnea testing versus laboratory polysomnography for the diagnosis of obstructive sleep apnea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2017, 100:44 – 51.
 165. Jaffe, F., Markov, D., and Doghramji, K. Sleep - Disordered Breathing. In *Depression and Schizophrenia. Psychiatry (Edgmont)*. 2006, 3(7): 62 – 68.
 166. Sateia, J.M. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 2014, 146(5):1387 – 1394.
 167. Punjabi, N. Counterpoint: Is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? *No. Chest*, 2016, 149:16 – 19.
 168. Rapoport, D. Point: Is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? *Yes. Chest*. 2016, 149:14 – 16.
 169. Smith, P.L., Gold, A.R., Meyers, D.A., Haponik, E.F. and Bleecker, E.R. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.*, 1985, 103(6 (Pt 1)):850 - 5.
 170. Dobrosielski, A.D., Papandreou, C., Patil, P.S. and Salvadó, S.J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *Eur Respir Rev.*, 2017, 26(144):160110.
 171. Arvaniti F. and Panagiotakos D.B. Healthy indexes in public health practice and research: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2008, 48:317 – 327.
 172. González, M.M.A., López, G.M., Rastrollo, B.M., Toledo, E., Martínez L.E.H., Rodríguez, D.M., Vazquez, Z., Benito, S. and Beunza, J.J. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2011, 21:237 – 244.
 173. Martínez – González. M.A., Arrillaga, D.F.C., Cordoba, N.J.M., Basterra – Gortari, F.J., Beunza, J.J., Vazquez, Z., Benito, S., Tortosa, A. and Rastrollo, B.M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*, 2008, 336:1348 – 1351.
 174. Anastasiou, C.A., Yannakoulia, M., Kosmidis, M.H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G.M., Sakka, P., Arampatzi, X., Bougea, A., Labropoulos, I. and Scarmeas, N. Mediterranean diet and cognitive health: initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*, 2017, 12:e0182048.

175. Saulle, R., Semyonov, L. and Torre, L.G. Cost and cost - effectiveness of the Mediterranean diet: results of a systematic review. *Nutrients*. 2013, 5:4566 – 4586.
176. Schwingshackl, L. and Hoffmann, G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*, 2014, 135:1884 – 189.
177. Velázquez – López, L., Santiago – Díaz, G., Nava – Hernández, J., Muñoz – Torres, A.V., Medina – Bravo, P. and Torres – Tamayo, M. Mediterranean - style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr.*, 2014, 14:175.
178. Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C. and Trichopoulos, D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.*, 2003, 348:2599 – 2608.
179. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C. and Stefanadis, C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006, 16:559 – 568.
180. Stelmach - Mardas, M., Mardas, M., Iqbal, K., Kostrzewska, M. and Piorunek, T. Dietary and cardio-metabolic risk factors in patients with Obstructive Sleep Apnea: cross-sectional study. *Peer J.*, 2017, 5:e3259.
181. Karimi, N., Kelava, M., Kothari, P., Zimmerman, N.M., Gillinov, A.M. and Duncan, A.E. Patients at High Risk for Obstructive Sleep Apnea Are at Increased Risk for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Cohort Analysis. *Anesth Analg.*, 2018, 126(6):2025 - 2031.
182. Simou, E., Leonardi – BEE, J. and Britton, J. The effect of Alcohol consumption on the Risk of ARDS: A Systematic Review and Meta – Analysis. *Chest*, 2018, 154(1):58 – 68.
183. Taveira, K.V.M., Kuntze, M.M., Berretta, F., Souza, B.D.M., Godolfim, R.L. Demathe, T., Canto, D.L.G. and Porporatti, L.A. Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. *J Oral Rehabil.*, 2018, 45(11):890 - 902.
184. Bidarian – Moniri, A., Nilsson, M., Rasmusson, L., Attia, J. and Ejnell, H. The effect of the prone sleeping position on obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol.*, 2015, 135:79 – 84.
185. Frank, M., Ravesloot, M., Maanen, V.J., Verhagen, E., Lange J. and Vries, N. Positional OSA part 1: towards a clinical classification system for position-dependent obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath.*, 2015, 19:473 – 480.
186. Ravesloot, M., Frank, M., Maanen, V.J., Verhagen, E., Lange J. and Vries, N. Positional OSA part 2: retrospective cohort analysis with a new classification system (APOC). *Sleep Breath*, 2016, 20(2):881 - 8.
187. Duce, B., Kulkas, A., Langton, C., Töyräs, J. and Hukins, C. Amsterdam positional OSA classification: the AASM 2012 recommended hypopnoea criteria increases the number of positional therapy candidates. *Sleep Breath*, 2017, 21(2):411 - 417.
188. Sullivan, C.E., Issa, F.G., Jones, M.B. and Eves, L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981, 1(8225):862 - 5.
189. Spicuzza, L., Caruso, D. and Di Maria, G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.*, 2015, 6(5):273 – 285.
190. Aardoom, J.J., Niesmann, L.L., Ossebaards, C.H. and Ripert, H. Effectiveness of eHealth Interventions in Improving Treatment Adherence for Adults With Obstructive Sleep Apnea: Meta – Analytic Review. *J Med Internet Res.*, 2020:22(2):e16972.
191. Huang, Y.C., Lin, C.Y., Lan C.C., Wu, Y.K., Lim, C.S., Huang, C.Y., Huang, H.L., Yeh, K.H., Liu, Y.C. and Yang, M.C. Comparison of cardiovascular co –

- morbidities and CPAP use in patients with positional and non – positional mild obstructive sleep apnea. *BMC Pulmonary Medicina*, 2014, 14:153.
192. Javaheri, S., Gottlieb, J.D. and Quan, F.S. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea patients: The apnea Positive Long – term Efficacy Study (APPLES). *J Sleep Res.* 2020, 29(2):e12943.
 193. Feng, Y., Zhang, Z. and Dong, Z.Z. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.*, 2015, 25:15005.
 194. Antic, N.A., Catcheside, P., Buchan, C., Hensley, M., Naughton, M.T., Rowland, S., Williamson, B., Windler, S. and McEvoy, R.D. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*, 2011, 34:111 – 119.
 195. Weaver, T.E. and Grunstein, R.R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: The challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.*, 2008, 5:173 – 178.
 196. Seo, Y.M. and Lee, H.S. Compliance with Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Res.*, 2020, (11):7 – 14.
 197. Tsuyumu, M., Tsurumoto, T., Imura, J., Nakajima, T. & Kojima, H. Ten-year adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 2020, 24:1565 – 1571.
 198. Marklund, M., Braem, J.A.M. and Verbaecken, J. Update on Oral Appliance Therapy for OSA. *Curr Sleep Med Rep.*, 2017, 3(3):143 – 151.
 199. Shen, H.L., Wen, Y.W., Chen, N.H. and Liao, Y.F. Craniofacial morphologic predictors of oral appliance outcomes in patients with obstructive sleep apnea. *J Am Dent Assoc.*, 2012, 143:1209 – 1217.
 200. Araie, T., Okuno, K., Minagi, O. H. and Sakai, T. Dental and skeletal changes associated with long-term oral appliance use for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.*, 2018, 41:161– 172.
 201. Dieltjens, M. and Vanderveken, M.O. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Healthcare (Basel)*, 2019, 7(4):141.
 202. Ramar, K., Dort, L.C., Katz, S.G., Lettieri, C.J., Harrod, C.G., Thomas, S.M., and Chervin, D.R. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with Oral Appliance Therapy: An update for 2015. *J Dent Sleep Med.*, 2015, 2:71 – 125.
 203. Sharples, L.D., Clutterbuck, A.L.J., Glover, M.J., Bennett, M.S., Chadwick, R., Pittman, M.A. and Quinell, T.G. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea - hypopnoea. *Sleep Med Rev.*, 2016, 27(3):108 - 24.
 204. Dioguardi, A. and Halawani, A.M. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.*, 2016, 49(6):1343 - 1357.
 205. Randerath, W., Verbraecken, J., Andreas, S., Bettge, G., Boudewyns, E., Hamans, A., Jalbert, F., Paoli, J.R., Sanner, B., Smith, I., Stuck, B.A., Lacassagne, L., Marklund, M., Maurer, J.T., Pepin, J.L., Valipour, A., Verse, T. and Fietze, I. European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea (2011) Non - CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.*, 2011, 37:1000 – 1001.

206. John, C.R., Gandhi, S., Sakharia, A.R. and James, T.T. Maxillomandibular advancement is a successful treatment for obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018, 47:1561 – 1571.
207. Verse, T. and Hörmann, K. The surgical treatment of sleep-related upper airway obstruction. *Dtsch Arztebl Int.*, 2011, 108(13):216 - 21.
208. Spicuzza, L., Caruso, D. and Di Maria, G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.*, 2015, (5):273 – 285.
209. Sarkhosh, K., Switzer N., El – Hadi, M., Birch, D., Shi, X. and Karmali, S. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg.*, 2013, 23:414 – 423.
210. Ashrafian, H., Toma, T., Rowland, P.S., Harling, L., Tan, T., Efthimiou, E., Darzi, A. and Athanasiou, T. Bariatric Surgery or Non - Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg.*, 2015, 25(7):1239 - 50.
211. Schwartz, A.R., Bennett, M.L., Smith, P.L., De Backer, W., Hedner, J., Boudewyns, A., Van de Heyning, P., Ejnell, H., Hochban, W., Knaack, L., Podszus, T., Penzel, T., Peter, J.H., Goding, G.S., Erickson, D.J., Testerman, R., Ottenhoff, F. and Eisele, D.W.. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2001, 127(10):1216 - 1223.
212. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Available from: <https://www.fda.gov/>
213. Strohl, M.M., Yamauchi, M., Peng, Z. and Strohl K.P. Insights since FDA approval of hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea. *Curr Sleep Med Rep.*, 2017, 3(3):133 – 141.
214. Costantino, A., Rinaldi, V., Moffa, A., Luccarelli, V., Bressi, F., Cassano, M. Casale, M. and Baptista, P. Hypoglossal nerve stimulation long - term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.*, 2020, 24(2):399 – 411.
215. Hong, S., Chen, Y.F., Jung, J., Know, Y.D. and Chuan Liun, S.Y. Hypoglossal nerve stimulation for treatment of obstructive sleep apnea (OSA): a primer for oral and maxillofacial surgeons. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.*, 2017, 39(1):27.
216. Baptista, M.P., Costantino, A., Moffa, A., Rinaldi, V. and Casale, M. Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Patient Selection and New Perspectives. *Nat Sci Sleep.*, 2020, 12:151 – 159.
217. Schwartz, R.L.J. Modafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Drug Des Devel Ther.*, 2008, 2:71 – 85.
218. Kumar, R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs*, 2008, 68(13):1803 - 39.
219. Chapman, L.J., Vakulin, A., Hedner, J., Yee, J.B. and Marshall, S.N. Modafinil / armodafinil in obstructive sleep apnoea: asystematic review and meta – analysis. *European Respiratory Journal*, 2016, 47:1420 – 1428.
220. Mohammad, S., Hashemian, R. and Farhadi, T. A review on modafinil: the characteristics, function, and use in critical care. *Journal of Drugs Assessment*, 2020, 9(1):82 – 86.
221. Universal Declaration of Human Rights. New York: United Nations; 1948 <http://www.un.org/en/universaldeclaration-human-rights/> Accessed 10 June 2021.
222. Shoib, S., Malik, J.A., Masoodi, S.R. and Rashid, A. Screening for co-morbidities in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2018, 12:vc01 - vc03.

223. Ball, E.M., Simon, R.D., Tall, A.A., Banks, M.B., Nino-Murcia, G. and Dement, W.C. Diagnosis and treatment of sleep apnea within the community. The Walla Walla Project. *Arch Intern Med.*, 1997, 157:419 - 424.
224. Shoib, S. Role of General Practitioners (GP) Versus Specialists in Recognising Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 2018. *Ann Med Health Sci Res.*, 2018, 8:74 – 76.
225. Gabric, K., Matetic, A., Vilovic, M., Kurir, T.T., Rusic, D., Galic, T., Jonjic, I. and Bozic, J. Health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus patients with different risk for obstructive sleep apnea. *Patient Preference Adherence*, 2018, 12:765 - 773.
226. Karimi, N., Kelava, M., Kothari, P., Zimmerman, N.M., Gillinov, A.M. and Duncan, A.E. Patients at High Risk for Obstructive Sleep Apnea Are at Increased Risk for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Cohort Analysis. *Anesth Analg.*, 2018, 126(6):2025 - 2031.
227. European Life Style Medicine Organization. Available from: <https://www.eulm.org/>
228. Giron, M.S., Bonsignore, R.M. and Montserrat, J.M. New organization for follow – up and assessment of treatment efficacy in sleep apnoea. *European Respiratory Review*, 2019, 28:190059.
229. Sánchez - Quiroga, Á. M., Corral, J., Gómez – de - Terreros, J.F., Carmona - Bernal, C., Asensio - Cruz, I.M., Cabello, M., Martínez - Martínez, Á. M., Egea, J.C., Ordax, E., Barbe, F., Barca, J. and Masa, F.J. Primary Care Physicians Can Comprehensively Manage Sleep Apnea. A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2018, 198(5):648-656.
230. Suárez, M., Osorio, J., Torres, M. and Montserrat, M.J. Should the diagnosis and management of OSA move into general practice? *Breathe (Sheff)*, 2016, 12(3): 243 – 247.
231. Mayos, M., Peñacoba, M., Pijoan, A.M.P., Santiveri, C., Flor, X., Juvanteny, J., Sampol, G., Lloberes, P., I.J., Aoiz, Bayó, B., Grau, N., Fortuna, M.A., Plaza, V. and Llauger, A.M. Coordinated program between primary care and sleep unit for the management of obstructive sleep apnea. *NPJ Prim Care Respir Med.*, 2019, 29:39.
232. Toraldo, D.M., Passali, D., Sanna, A., De Nuccio, F., Conte, L. and De Benedetto, D.M. Cost - effectiveness strategies in OSAS management: a short review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2017, 37(6): 447 – 453.
233. Aurora, N.R., Collop, A.N., Jacobowitz, O., Thomas, M.S., Quan, F.S., Aronsky, J.A. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.*, 2015, 15:11(3):357 - 83.
234. Suárez, M., Osorio, J., Torres, M. and Montserrat, M.J. Should the diagnosis and management of OSA move into general practice? *Breathe (Sheff)*, 2016, 12(3): 243–247.
235. Abrishami, A., Khajehdehi, A. and Chung, F.A. systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.*, 2010, 57:423 – 438.
236. Netzer, N.C., Stoohs, R.A., Netzer, C.M., Clark, K. and Strohl, K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.*, 1999, 5:131(7):485 - 91.
237. Rubin, M.A. Health: make precision medicine work for cancer care. *Nature*, 2015, 520(7547):290 – 291.
238. Houry, M.J. Planning for the future of epidemiology in the era of big data and precision medicine. *Am J Epidemiol.*, 2015, 182(12):977 – 979.
239. Keenan, B.T., Kim, J., Singh, B., Bittencourt, L., Chen, N.H., Cistulli, A.P., Magalang, J.U., McArdle, N., Mindel, W.J., Benediksdottir, B.,

- Arnardottir, S.E., Prochnow, K.L., Penzel, T., Sanner, B., Schwab, J.R., Shin, C., Sutherland, K., Tufik, S., Maislin, G., Gislason, T. and Pack, I.A. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. *Sleep*, 2018, 41(3).
240. Pien, G.W., Ye, L., Keenan, B.T., Maislin, G., Benediktsdottir, E., Arnardottir, S.E., Benediktsdottir, B., Gislason, T. and Pack, I.A. Changing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the icelandic sleep apnea cohort. *Sleep*, 2018, 41(3).
241. Zinchuk, A.V., Gentry, M.J., Concato, J., Yaggi, H.K. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev.*, 2017, 35:113 – 123.
242. Eckert, D.J. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea — New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev.* 2018, 37:45 – 59.
243. König, I.R., Fuchs, O., Hansen, G., von Mutius, E. and Kopp, M.V. What is precision medicine? *Eur Respir J.*, 2017, 50:4.
244. Institute of Applied Bioscience. Available from: <https://www.inab.certh.gr>
245. Elm, V.E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Cotsche, P.C. and Vandembroucke, J.P. for the STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement Guidelines for Reporting Observational Studies. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 147(8):573 – 161.
246. Song, J.W. and Chung, V.K. Observational Studies: Cohort and Case – Controls Studies. *Plast Reconstr Surg.*, 2010, 126(6):2234 – 2242.
247. World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 2013, 30(7):1717 – 23.
248. Εφημερίς της Κυβερνήσεως της Ελληνικής Δημοκρατίας. Σύσταση Εθνικής Επιτροπής για τα Δικαιώματα του Ανθρώπου και Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής. 1998, Ν. 2667/ Τ. Α΄/281/18-12-1998.
249. Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 27ης Απριλίου 2016 για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών και την κατάργηση της οδηγίας 95/46/ΕΚ (Γενικός Κανονισμός για την Προστασία Δεδομένων).
250. Iber, C., Israel, A.S., Andrew, L., Chesson, A. and Quan, F.S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st edition. American Academy of Sleep Medicine. AASM Manual for Scoring Sleep, 2007.
251. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991, 14:540–545.
252. Johns, M.W. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1992, 15(4):376 - 381.
253. Tsara, V., Serasli, E., Amfilochiou, A., Constantinidis, T. and Christaki, P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*, 2004,8:91 – 95.
254. Bouloukaki, I., Komninos, I.D., Mermigis, C., Micheli, K., Komninou, M., Moniaki, V., Mauroudi, E., Sifakas, N.M., and Schiza S.E. Translation and validation of Berlin questionnaire in primary health care in Greece. *BMC Pulm Med.* 2013, 13:6.
255. Faig, B.A., Berry, M.A., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, H.F., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G. and Majem, S.L. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.*, 2011,14(12A):2274 - 84.

256. Nuckton, T.J., Glidden, D.V., Browner, W.S. and Claman, D.M. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2006, 29(7):903 - 908.
257. Hukins, C. Mallampati Class Is Not Useful in the Clinical Assessment of Sleep Clinic Patients. *J Clin Sleep Med.*, 2010, 6(6):545 – 549.
258. Kanwar, M.S. and Jha, S.R. Importance of Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *European Respiratory Journal*, 2012, 40:P3183.
259. Yu, L.J. and Rosen, I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2020, 16(2).
260. Korczack, A. Mallampati Scoring and Its relation to Obstructive Sleep Apnea. Bemidji State University, Biology, 2007. Available from: <https://www.bemidjistate.edu/academics/honors/wp-content/uploads/sites/73/2017/04/Mallampati-Scoring-and-Its-Relation-to-Obstructive-Sleep-Apnea-Korczak-Austin-2017.pdf>
261. Panhellenic Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Accessed May 10, 2021. Available from: <https://www.hellasorl.gr>
262. Hall, W.H., Ramachandran, R., Narayan, S., Jani, B.A. and Vijayakumar, S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 2004, 4:94.
263. Meulman, J.J. and Heiser W.J. (2004). *SPSS Categories 13.0*. Chicago: SPSS Inc. (ISBN 1-56827-351-7) Available from: https://nds.hmu.gr/wp-content/uploads/2020/05/tropos_grafis_kai_episimansis_vivliografias.pdf
264. TwoStep Cluster Analysis. IBM Statistics. Available from: https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SSLVMB_24.0.0/spss/base/idh_twostep_main.html
265. Theodoridis, S. and Koutroumbas, K. (2008). *Pattern recognition*. 4th Edition Academic Press, New York.
266. Fraley, C. and Raftery, A.E. How many clusters? Which clustering method? Answers via model-based cluster analysis. *Computer Journal*, 1998, 4 p. 578 -588.
267. Rousseeuw, P.J. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 1987, 20 :53 – 65.
268. Kaufman, L. and Rousseeuw, P.J. (1990) Partitioning around Medoids (Program PAM). In: Kaufman L. and Rousseeuw P.J., Eds., *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 68-125.
269. American College of Sport Medicine (ACSM). Available from: <https://www.acsm.org/>
270. Vavougiou D.G., Natsios G., Pastaka C., Pastaka, C., Zarogiannis, G.S. and Gourgoulialis, I.K. Phenotypes of comorbidity in ISAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res.*, 2016, 25:31- 38.
271. Lee, W., Nagubadi, S., Kryger, M.H. and Mokhlesi, B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population – based Perspective. *Expert Rev Respir Med.*, 2008, 2(3):349 – 364.
272. Hui, S.D. Craniofacial Profile Assessment in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 2009, 32(1):11 – 12.
273. Dudley, K.A. and Patel, S.R. Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2016:18:96 – 102.

274. Ralls, F.M., Damberger, G.M. Roles of gender, age, race / ethnicity, and residential socioeconomics in obstructive sleep apnea syndromes. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012, 18:568 – 73.
275. Savini, S., Ciorba, A., Bianchini, C., Stomeo, F., Corazzi, V., Vicini, C. and Pelucchi, S. Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2019, 39:289 - 297.
276. Beebe, W.D., Douglas, M.R., Kramer, E.M., Long, E. and Amin, R. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep*. 2010. 33(11):1447 - 56.
277. Ching - Hui, S. Hong, Y., Tan, W.L.L., van Dam, M.V., Chi - Hang, L. and Tan, A. Awareness and knowledge of obstructive sleep apnea among the general population. *Sleep Med.*, 2017, 36:10 - 17.
278. Alshehri, M.A., Alshehri, M., Alamri, M.O., Alshehri, S.F., Alshahrani, M., Alflan, A.M. and Alshahrani, S.M. Knowledge, Awareness, and Attitudes Toward Obstructive Sleep Apnea among the Population of the Asir Region of Saudi Arabia in 2019. *Cureus*, 2020, 12(3):e7254.
279. Luyster, S.F. Impact of Obstructive Sleep Apnea and Its Treatments on Partners: A Literature Review. *J Clin Sleep Med*. 2017:13(3): 467 – 477.
280. Gabbay, I.E., Lavie, P. Age and gender – related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012:16:453 – 460.
281. Bonsignore, R.M., Saaresranta, T. and Riha, L.R. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019. 28(154):190030.
282. McMillan, A. and Morrell, J.M. Sleep disordered breathing at the extremes of age: the elderly, *Breathe (Sheff)*, 2016, 12(1): 50 – 60.
283. Jordan, A.S., McSharry, D.G. and Malhotra, A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014. 383:736 – 747.
284. Vijayan, V.K. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2012. 6:557 – 566.
285. Shechter, A. Obstructive sleep apnea and energy balance regulation: A systematic review. *Sleep Med Rev.*, 2017, 34:59 - 69.
286. Knutson, K.L., Spiegel, K., Penev, P. and Van Cauter, E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev.*, 2007, 11(3):163 – 178.
287. Bonsignore, M.R., Borel, A.L., Machan, E. and Grustein, R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev.*, 2013, 22:353 – 364.
288. Qin, H., Keenan, B. T., Mazzotti, D. R., Vaquerizo - Villar, F., Kraemer, J. F., Wessel, N., Tufik, S., Bittencourt, L., Cistulli, P. A., Chazal, P., Sutherland, K., Singh, B., Pack, A. I., Chen, N. H., Fietze, I., Gislason, T., Holfinger, S., Magalang, U. J. and Penzel, T. Heart rate variability during wakefulness as a marker of obstructive sleep apnea severity. *Sleep*, 2021, 44(5).
289. Prabhakar, R.N., Peng, Y.J. and Nanduri, J. Hypoxia - inducible factors and obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.*, 2020, 130(10):5042 - 5051.
290. Javaheri, S., Barbe, F., Rodriguez, C.F., Dempsey, J.A., Khayat, R., Javaheri, S., Malhotra, A., Martinez – Garcia, M.A., Mehra, R., Pack, A.I., Polotsky, V.Y., Redline, S. and Somers, V.K. Sleep Apnea: Types, Mechanisms and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.*, 2017, 69:841 - 858.
291. Natsios, G., Pastaka, C., Vavougiou, G., Zarogiannis, S.G., Tsolaki, V., Dimoulis, A., Seitanidis, G. and Gourgoulis, K.I. Age, Body Mass Index, and Daytime and Nocturnal Hypoxia as Predictors of Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18:146 - 52.
292. Chen, X., Pensuksan, W. C., Lohsoonthorn, V., Lertmaharit, S., Gelaye, B. and Williams, A. M. Obstructive sleep apnea and multiple anthropometric

- indices of general obesity and abdominal obesity among young adults. *Int J Soc Sci Stud.*, 2014, 2(3):89 – 99.
293. Phillips, L. C. and O'Driscoll, M. D. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*, 2013, 5:43 – 52.
294. Wang, X., Ouyang, Y., Wang, Z., Zhao, G., Liu, L. and Bi, Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.*, 2013, 5:169(3):207 - 14.
295. Fanfulla, F., Grassi, M., Taurino, A. E., D'Artavilla Lupo, N. and Trentin, R. The Relationship of Daytime Hypoxemia and Nocturnal Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Sleep*, 2008, 31(2):249 – 255.
296. Bouscoulet, T.L., Maldonado, C.A., Ba-os-Flores R., Vázquez - García J.C., Meza - Vargas M.S. and Pérez - Padilla R. Agreement between oxygen desaturation index and apnea-hypopnea index in adults with suspected obstructive sleep apnea at an altitude of 2240 m. *Arch Bronconeumol.*, 2007,43:649 – 54.
297. Seda, G. and Han, S. T. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Performance. *Sleep Med Clin.*, 2020,15(1):77 - 85.
298. Yue, J.H., Bardwell, W., Ancoli-Israel, S., Lored, S.J. and Dimsdale, E.J. Arousal frequency is associated with increased fatigue in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2009, 13(4): 331 – 339.
299. Jordan, A., McSharry, D. and Malhotra, A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 2014, 22: 736 – 747.
300. Sforza, E., de Saint Hilaire, Z., Pelissolo, A., Rochat, T. and Ibanez, V. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. *Sleep Med.*, 2002, 3(2):139 – 145.
301. George, C.F. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2007, 176:954 - 956.
302. Accattoli, M.P., Muzi, G., dell'Omo, M., Mazzoli, M., Genovese, V., Palumbo, G. and Abbritti, G. Occupational accidents, work performance and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *G Ital Med Lav Ergon.*, 2008, 30(3): 297 - 303.
303. Wittmann, V. & Rodenstein, D. O. Health care costs and the sleep apnea syndrome. *Sleep Med. Rev.*, 2004, 8(4):269 – 279.
304. Tregear, S., Reston, J., Schoelles, K. and Phillips, B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta - analysis. *J Clin Sleep Med.*, 2009, 5(6):573 - 81.
305. Ing, A.J., Ngu, M.C. and Breslin. A.B. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med.*, 2000, 108 Suppl 4a:120S - 125S.
306. Shepherd, K. and Orr, W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *J Clin Sleep Med.*, 2016, 12(1):87 – 94.
307. Ejaz, S. M., Khawaja, I. S., Bhatia, S. and Hurwitz, T. D. Obstructive sleep apnea and depression: a review. *Innov Clin Neurosci.*, 2011, 8(8):17 – 25.
308. Peppard, P.E., Szklo – Cox, M., Hla, K.M. and Young, T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med.*, 2006, 166(16):1709 – 1715.
309. Ferketich, A.K., Schwartzbaum, J.A., Frid, D.J. and Moeschberger, M.L. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.*, 2000, 160(9):1261 – 1268.

310. Jehan, S., Auguste, E., Perumal, P.R.S., Kalinowski, J., Myers, K. A., Zizi, F., Rajanna, G. M., Louis, J.G. and McFarlane, I. S. Depression, Obstructive Sleep Apnea and Psychosocial Health. *Sleep Med Disord.*, 2017, 1(3):00012.
311. Lett, H. S., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Sherwood, A., Strauman, T., Robinw, C. and Newman, F. M. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 2004. 66(3):305 – 315.
312. Schwartz, D.J., Kohler, W.C. and Karatinos, G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 2005, 128(3):1304 – 1309.
313. Clifton, P.M., Bastiaans, K. and Keogh, J.B. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2009, 19(8):548 - 54.
314. Mora, S., Cook, N., Buring, J.E., Ridker, M.P. and Min – Lee, I. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 2007, 116:2110 – 2118.
315. Godos, J., Ferri, R., Caraci, F., Cosentino, F.I., Castellano, S., Galvano, F. and Grosso, G. Adherence to the Mediterranean Diet is Associated with Better Sleep Quality in Italian Adults. *Nutrients*, 2019, 11(5):976.
316. Simou, E., Britton, J. and Bee, J.L. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.*, 2018, 42: 38 – 46.
317. Georgoulis, M., Yiannakouris, N., Kechribari, I., Lamprou, K., Perraki, P., Vagiakis, E. and Kontogianni, D.M. The effectiveness of a weight-loss Mediterranean diet/lifestyle intervention in the management of obstructive sleep apnea: Results of the "MIMOSA" randomized clinical trial. *Clin Nutr.*, 2021, 40(3):850 - 859.
318. Saulle, R., Semyonov, L. and Torre, L.G. Cost and cost - effectiveness of the Mediterranean diet: results of a systematic review. *Nutrients*, 2013, 18;5(11):4566 - 86.
319. Bradley, A.,E., Bristow, C., O' Driscoll, M.D., Wong, A.M., Ghazi, L., Davidson, E.Z., Young, A., Truby, H., Haines, P.T. and Hamilton, S.G. Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: A systematic review and meta - analysis. *Respirology*, 2019, 24(8):740 - 751.
320. Gray, L.E., McKenzie, K.D. and Eckert, J.D. Obstructive Sleep Apnea without Obesity Is Common and Difficult to Treat: Evidence for a Distinct Pathophysiological Phenotype. *J Clin Sleep Med.*, 2017, 13:1.
321. Özdilekcan, Ç., Özdemir, T., Türkkanı, H.M., Sur, Y.H. and Katoue, G.M. The Association of Body Mass Index Values With Severity and Phenotype of Sleep - Disordered Breathing. *Tuberk Toraks*, 2019, 67(4):265-271.
322. Peppard, P.E., Young, T., Depmsey, J. and Skatrud, J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 2000, 284:3015 - 3021.
323. Ye, L., Pien G., Ratcliffe, S.J., Bjornsdottir, E., Arnardottir, S.E., Pack, I.A., Benediktsdottir, B. and Gislason, T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur. Respir. J.*, 2014, 44:1600 - 1617.
324. Pien, G.W., Ye, L., Keenan, T.B., Keenan, T.B., Maislin, G., Bjornsdottir, E., Arnardottir, S.E., Benediktsdottir, B., Gislason, T. and Pack, I.A. Changing faces of Obstructive Sleep Anea: Treatment Effects by Cluster designation in the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *SLEEP J.*, 2018, 1 - 13.
325. Keenan, T.B., Kim, J., Singh, B., Bittencourt, L., Chen, H.N., Cistulli, A.C., Magalang, J.U, McArdle, N., Mindel, W.J., Benediktsdottir, B., Arnasdottir, S.E., Prochnow, K.L., Penzel, T., Sanner, B., Schwab, J.R., Shin, C.,

- Sutherland, K., Tufik, S., Maislin, G, Gislason, T. and Pack, I.A. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. *SLEEP J.*, 2018, 1 - 14.
326. Saaresanta, T., Hedner, J., Bonsignore, R.M., Riha, L.R., McNicholas, T.W., Penzel, T., Anttalainen, U., Kvamme, A.J., Pretl, M., Sliwinski, P., Verbraecken, J. and Grote, L. (ESADA study group). Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLOS ONE*, 2016, 11(10):e0163439.
327. Bailley, S., Destors, M., Grillet, Y., Richard, P., Stach, B., Vivodtzev, I., Timsit, F.J., Levy, P., Tamisier, R. and Pepin L.J. Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLOS ONE*, 2016, 11(6):e0157318.
328. Lacedonia, D., Capragnano, E.G., Sabato, R., Storto, L.M.M., Palmiotti, A.G., Capozzi, V., Barbaro, F.P.M. and Gallo, C. Characterization of obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome (OSA) population by means of cluster analysis. *J Sleep Res.*, 2016, 25:724 - 730.
329. Cross, E.N., Harrison, M.C., Yee, J.B., Grunstein, R.R., Wong, K.H.K., Britt, C.H. and Marshall, S.N. Management of Snoring and Sleep Apnea in Australian Primary Care: The BEACH Study (2000-2014). *J Clin Sleep Med.*, 2016, 12(8):1167 - 1173.
330. Mayos, M., Peñacoba, P., Pijoan, P.M.A., Santiveri, C., Flor, X., Juvanteny, J., Sampol, G., Lloberes, P., Aoiz, I.J., Bayo, J., Grau, N., Fortuna, M.A., Plaza, V., Llauger, A.M. Coordinated program between primary care and sleep unit for the management of obstructive sleep apnea. *NPJ Prim Care Respir Med.*, 2019, 29(1):39.
331. Tarraubella, N., Battle, D.J., Nadal, N., Grattoni, C.L.A., Gomez, S., Sánchez-de-la-Torre, M., Barbé, F. GESAP trial rationale and methodology: management of patients with suspected obstructive sleep apnea in primary care units compared to sleep units. *NPJ Prim Care Respir Med.*, 2017, 27(1):8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Υπόδειγμα ESS

The Epworth Sleepiness Scale

The Epworth Sleepiness Scale is widely used in the field of sleep medicine as a subjective measure of a patient's sleepiness. The test is a list of eight situations in which you rate your tendency to become sleepy on a scale of 0, no chance of dozing, to 3, high chance of dozing. When you finish the test, add up the values of your responses. Your total score is based on a scale of 0 to 24. The scale estimates whether you are experiencing excessive sleepiness that possibly requires medical attention.

How Sleepy Are You?

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations? You should rate your chances of dozing off, not just feeling tired. Even if you have not done some of these things recently try to determine how they would have affected you. For each situation, decide whether or not you would have:

- No chance of dozing =0
- Slight chance of dozing =1
- Moderate chance of dozing =2
- High chance of dozing =3

Write down the number corresponding to your choice in the right hand column. Total your score below.

Situation	Chance of Dozing
Sitting and reading	•
Watching TV	•
Sitting inactive in a public place (e.g., a theater or a meeting)	•
As a passenger in a car for an hour without a break	•
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	•
Sitting and talking to someone	•
Sitting quietly after a lunch without alcohol	•
In a car, while stopped for a few minutes in traffic	•

Total Score = _____

Analyze Your Score

Interpretation:

0-7: It is unlikely that you are abnormally sleepy.

8-9: You have an average amount of daytime sleepiness.

10-15: You may be excessively sleepy depending on the situation. You may want to consider seeking medical attention.

16-24: You are excessively sleepy and should consider seeking medical attention.

Reference: Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-5.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Υπόδειγμα ΒQ

Berlin *Questionnaire*

© 1997 IONSLEEP

SLEEP EVALUATION IN PRIMARY CARE

Category 1

1. Complete the following:
Height _____ Age _____
Weight _____ Male/female _____

2. Do you snore?
 Yes
 No
 Don't know

If you snore:

3. Your snoring is?
 Slightly louder than breathing
 As loud as talking
 Louder than talking
 Very loud. Can be heard in adjacent rooms.

4. How often do you snore?
 Nearly every day
 3-4 times a week
 1-2 times a week
 1-2 times a month
 Never or nearly never

5. Has your snoring ever bothered other people?
 Yes
 No

6. Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep?
 Nearly every day
 3-4 times a week
 1-2 times a week
 1-2 times a month
 Never or nearly never

Category 2

7. How often do you feel tired or fatigued after your sleep?
 Nearly every day
 3-4 times a week
 1-2 times a week
 1-2 times a month
 Never or nearly never

8. During your waketime, do you feel tired, fatigued, or not up to par?
 Nearly every day
 3-4 times a week
 1-2 times a week
 1-2 times a month
 Never or nearly never

9. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?
 Yes
 No

If yes, how often does it occur?
 Nearly every day
 3-4 times a week
 1-2 times a week
 1-2 times a month
 Never or nearly never

10. Do you have high blood pressure?
 Yes
 No
 Don't know

BMI = _____

Scoring questions: Any answer within box outline is a positive response.

Scoring categories:

Category 1 is positive with 2 or more positive responses to questions 2-6

Category 2 is positive with 2 or more positive responses to questions 7-9

Category 3 is positive with 1 positive response and/or a BMI >30

Final result: 2 or more positive categories indicates a high likelihood of sleep disordered breathing.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

Υπόδειγμα MDS

Table 1 - The Mediterranean diet score						
How often do you consume	Frequency of consumption (servings/month)					
	Never	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Non-refined cereals (whole grain bread, pasta, rice, etc.)	0	1	2	3	4	5
Potatoes	0	1	2	3	4	5
Fruits	0	1	2	3	4	5
Vegetables	0	1	2	3	4	5
Legumes	0	1	2	3	4	5
Fish	0	1	2	3	4	5
Red meat and products	5	4	3	2	1	0
Poultry	5	4	3	2	1	0
Full fat dairy products (cheese, yoghurt, milk)	5	4	3	2	1	0
Use of olive oil in cooking (times/week)	Never	Rare	<1	1-3	3-5	Daily
	0	1	2	3	4	5
Alcoholic beverages (ml/day, 100 ml = 12 g ethanol)	<300	300	400	500	600	>700 or 0
	5	4	3	2	1	0

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

Υπόδειγμα Mallampati Score

The Mallampati Score



CLASS I
Complete
visualization of
the soft palate



CLASS II
Complete
visualization
of the uvula



CLASS III
Visualization
of only the
base of the uvula



CLASS IV
Soft palate
is not
visible at all

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V


Υπόδειγμα CCI

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI: ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΕ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Article

Obstructive Sleep Apnea Syndrome Comorbidity Phenotypes in Primary Health Care Patients in Northern Greece

Panagiota K. Ntenta¹, Georgios D. Vavougiou¹, Sotirios G. Zarogiannis^{1,2,*}  and Konstantinos I. Gourgoulis¹

¹ Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, 41500 Larissa, Greece; yiotantenta@gmail.com (P.K.N.); gvavougiou@uth.gr (G.D.V.); kgourg@uth.gr (K.I.G.)

² Department of Physiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, 41500 Larissa, Greece

* Correspondence: szarog@med.uth.gr

Abstract: Background: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a significant public health issue. In the general population, the prevalence varies from 10% to 50%. We aimed to phenotype comorbidities in OSAS patients referred to the primary health care (PHC) system. Methods: We enrolled 1496 patients referred to the PHC system for any respiratory- or sleep-related issue from November 2015 to September 2017. Some patients underwent polysomnography (PSG) evaluation in order to establish OSAS diagnosis. The final study population comprised 136 patients, and the Charlson comorbidity index was assessed. Categorical principal component analysis and TwoStep clustering was used to identify distinct clusters in the study population. Results: The analysis revealed three clusters: the first with moderate OSAS, obesity and a high ESS score without significant comorbidities; the second with severe OSAS, severe obesity with comorbidities and the highest ESS score; and the third with severe OSAS and obesity without comorbidities but with a high ESS score. The clusters differed in age ($p < 0.005$), apnea–hypopnea index, oxygen desaturation index, arousal index and respiratory and desaturation arousal index ($p < 0.001$). Conclusions: Predictive comorbidity models may aid the early diagnosis of patients at risk in the context of PHC and pave the way for personalized treatment.

Keywords: comorbidities; Greece; OSAS; phenotyping; primary health care



Citation: Ntenta, P.K.; Vavougiou, G.D.; Zarogiannis, S.G.; Gourgoulis, K.I. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Comorbidity Phenotypes in Primary Health Care Patients in Northern Greece. *Healthcare* **2022**, *10*, 338. <https://doi.org/10.3390/healthcare10020338>

Academic Editor: Izolde Bouloukaki

Received: 6 December 2021

Accepted: 7 February 2022

Published: 10 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disease characterized by recurrent episodes of partial or complete collapse of the upper airway. It occurs during sleep despite the documented ongoing effort to breathe. This leads to a partial reduction in airflow, followed by arousal, with an abrupt reduction in blood oxygen saturation (hypopneas). A complete cessation of airflow lasting at least 10 s during sleep is defined as apnea. This pattern can occur many times during the night [1].

OSAS prevalence is estimated to be approximately 5–10% in the general population, regardless of race and ethnicity, with certain subgroups of the population bearing higher risk [2]. An estimated 10% of middle-aged men and 3% of middle-aged women suffer from moderate/severe disease [3].

Early OSAS diagnosis can make a significant contribution to reducing comorbidity, healthcare costs, mortality rates and facilitating the reference for medical services. Still, few studies have investigated the early detection of OSAS in patients attending primary health care (PHC) services either due to snoring and/or sleep interruption and daytime sleepiness. Predictive comorbidity models enrich our knowledge about OSAS heterogeneity and aid in the early diagnosis of patients at risk, facilitating better individualized treatment approaches for patients. Some years ago, we were the first to employ, categorical principal component analysis (CATPCA) in combination with cluster analysis in an OSAS population

in order to detect comorbidity phenotypes [4]. Our scope was to identify the interplay between OSAS and its comorbidities, an approach that had served well in phenotyping in other areas and that also gained popularity after our study in the OSAS field [5–11].

The aim of the current study was to evaluate our previously published CATPCA and TwoStep cluster (TSC) predictive comorbidity phenotyping model in OSAS patients who underwent polysomnography (PSG) after referral from the Greek PHC services.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

We performed an epidemiological observational study to investigate the relationship between OSAS, concomitant diseases and the characteristics of the studied PHC population. We screened 1496 patients referred to the PHC system in the northern part of Greece for any respiratory or sleep problem from November 2015 to September 2017. The study population consisted of adults, 18 to 65 years of age, who had previously undergone a full standard PSG in the Sleep Unit of the “AGIOS PAVLOS” General Hospital. Patients previously diagnosed with respiratory failure were excluded from our study. We designed a database that included patient demographics and anthropometric and socio-economic data, along with behavioral characteristics, clinical history, and Epworth Sleepiness Scale and Berlin Questionnaire results, and all parameters were included in the patients’ overnight PSGs in the laboratory. From the initially screened population, 136 patients were included in the final analysis. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of the 4th HEALTH REGION–MACEDONIA & THRACE (21990/5 July 2016).

2.2. OSAS Definition Severity and Diagnosis

A common measurement of sleep apnea is the apnea–hypopnea index (AHI), which is the number of apneas and hypopneas that occur per hour of sleep, and it is used to grade the degree of OSAS severity [12]. In our study, the determination of AHI was achieved after a full-night PSG in the laboratory. According to the American Academy of Sleep Medicine (AASM), there are four types of OSAS [13,14]:

1. Normal (AHI < 5);
2. Mild (AHI \geq 5–14);
3. Moderate (AHI \geq 15–29);
4. Severe OSAS (AHI \geq 30).

2.3. Polysomnography (PSG)

PSG is considered the “gold-standard” for sleep disorder diagnosis and requires an overnight stay in a sleep laboratory. Laboratory-based full-night PSG was performed in the studied population and included the monitoring of sleep state through the use of electroencephalography (EEG), electrooculography (EOG), electromyography (EMG), electrocardiography (ECG), oral thermistor, sound probe around the neck for snoring measurement, pulse oximetry-determined changes in blood oxygen levels and body position, and the respiratory effort was measured with the use of abdominal and thoracic belts. Arousals were measured as sudden shifts in brain wave activity. Apnea was defined as a pause in respiration nasal airflow using pressure transducers for at least 10 s. Apneas were further classified as obstructive, central or mixed based on whether the effort to breath was present during the event. Hypopnea was defined as a reduction in ventilation of at least 30% from the baseline in airflow reduction for >10 s. This results in a decreased arterial saturation associated with at least 4% oxygen desaturation due to partial airway obstruction [15].

2.4. Questionnaires

In addition to PSG, screening tools, such as questionnaires, indicate the risk of patients for OSAS. They are simple, cost effective and validated tools recommended for the initial

screening of OSAS [15]. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) consists of eight different situations, and the questionnaire asks the subject to rate the probability of falling asleep in specific situations. Patients with scores ≥ 11 and experiencing involuntary sleepiness during activities that require more active attention, such as talking or driving, are suggested to have excessive daytime sleepiness [14,16]. The Berlin Questionnaire (BQ) has three parts. The survey items address the presence and frequency of snoring behavior, daytime sleepiness or fatigue and history of obesity or hypertension [15].

2.5. Comorbidity Assessment

Comorbidity assessment is an important component of health services research and an inevitable clinical prognostic factor. Comorbidity may impact treatment, prognosis and quality of care assessment. In our study, the severity of comorbidity was determined based on the adjusted Charlson comorbidity index (CCI) score. The CCI score was calculated for the studied population based on an algorithm formatted as a Microsoft Excel Macro, which provides a rapid method for calculating the CCI score. The CCI score was developed by Hall et al. in 1987 and predicts the one-year mortality for a patient who may have a range of comorbid conditions (index consists of 19 medical conditions). Each condition is assigned a score of 1, 2, 3, or 6, with total scores ranging from 0 to 37. Comorbidity, in our study, was defined in terms of the absence or presence of one or more conditions included in and scored by the CCI criteria [17].

2.6. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 21.0 software package. Data normality was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) for data with normal distribution, and as median with interquartile ranges in parenthesis for skewed data. Independent samples *t* test or Mann–Whitney U test was used where appropriate. Categorical variables are expressed as percentages, and the chi-square or Fischer’s exact test was used. Differences between clusters were tested by one-way ANOVA analysis with post-hoc Bonferroni correction. $p < 0.05$ is considered significant.

2.7. Categorical Principal Component Analysis (CATPCA)

CATPCA is a variant of the principal component analysis (PCA). This method is the nonlinear equivalent of the standard PCA and reduces the observed set of variables into a smaller set of uncorrelated variables called principal components, which represent most of the information found in the original variables. The most important advantages of nonlinear over linear PCA are that it incorporates multivariate variables and that it can handle and discover nonlinear relationships between variables [18]. The method is most useful when many variables prohibit an effective interpretation of the relationships between objects. It reduces the dimensionality of a set of variables while accounting for as much of the variation as possible, and this optimal scaling allows better performance. By reducing the dimensionality, the clustering process is facilitated. Categorical variables are optimally quantified in the specified dimensionality. As a result, nonlinear relationships between variables can be modeled. CATPCA maximizes the correlations of the object scores with each of the quantified variables for the number of components (dimensions) specified to be used as clustering variables. This method was used on the components of the CCI.

2.8. TwoStep Clustering

Subsequently, components extracted from the CATPCA were used as clustering variables along with the AHI. For this, the SPSS TwoStep cluster (TSC) method was used. TSC is a scalable cluster analysis algorithm designed to handle very large mixed datasets and to reveal data groups (clusters) within a dataset that would not otherwise be apparent. TSC integrates a hierarchical and partitioning clustering algorithm, adding attributes to cluster objects. This method defines the relationships among items and improves the weaknesses

of applying a single clustering algorithm. Clusters are categories of items with many features in common.

The TSC method is divided into the following two steps: Step 1: the pre-cluster step identifies regions with dense intercorrelations in the input variables and produces primary sub-clusters [19]. Step 2: these initial sub-clusters resulting from the first step are merged into the final clusters using the hierarchical agglomerative clustering method. Determining the optimal number of clusters in a data set is a fundamental issue in partitioning clustering; the TwoStep algorithm automatically incorporates the Bayesian information criterion (BIC) and the change in the distance measurement by also calculating the log likelihood ratio distance [20].

Finally, a post-hoc test provided by the TSC method is the average silhouette coefficient, which is a measure that indicates how similar an object is to its own cluster (cohesion) compared to other clusters (separation). The silhouette ranges from -1 (indicating a very poor model) to $+1$ (indicating that the object is well matched to its own cluster and poorly matched to neighboring clusters). An average silhouette greater than 0.5 indicates a reasonable partitioning of data [21]. In our study, the optimal cutoff was set at >0.85 when comparing the differentiation between clusters.

3. Results

3.1. Participant Characteristics

Among the 288 participants, 115 patients were diagnosed with other sleeping breathing disorders, 28 declined to undergo PSG, and 9 recordings were technically unacceptable. Thus, a total of 136 patients were included in our study. In Table 1, the demographics and the respiratory and sleep apnea characteristics of the study participants are shown.

Table 1. Sample demographics, questionnaires, and PSG results.

	All Sample	Gender		<i>p</i> Value
	<i>n</i> = 136	Females	Males	
Age (years)	48 (38, 57.75)	50 (36.8%) 45 (36, 54)	86 (63.2%) 45 (36, 54)	<i>p</i> < 0.001
Weight (kgr)	91.50 (84, 105)	88.27 ± 20.32	96.5 (86, 11.3)	<i>p</i> = 0.026
Height (cm)	172 ± 9.99	163.5 ± 7.70	176.8 ± 7.33	<i>p</i> < 0.001
Body Mass Index (BMI)	32.37 (28.10, 34.08)	32.73 ± 7.59	31.60 (28.03, 33.63)	<i>p</i> = 0.204
Low Epworth Sleepiness Scale (ESS)	68 (50%) 8 (6, 9)	29 (58%) 9 (7, 9)	39 (45.3%) 8 (6, 9)	<i>p</i> = 0.214
High ESS	68 (50%) 13 (11.25, 15.75)	21(42%) 13 (12, 14.5)	47 (54.7) 13 (11, 16)	<i>p</i> = 0.846
Low-Risk Berlin Questionnaire (BQ)	30 (22%)	8 (16%)	22 (25.6%)	
High-Risk BQ	106 (78%)	42 (84%)	64 (74.4%)	
Apnea Hypopnea Index (AHI) Mild	20 (14.7%) 11.70 (10.30, 13.38)	8 (16%) 10.70 (9.20, 13.85)	12 (13.9%) 11.70 (11.40, 13.38)	<i>p</i> = 0.333
Moderate AHI	34 (25%) 21.50 (19.85, 25.45)	14 (28%) 20.70 (18.68, 25.55)	20 (23.3%) 22.40 (20.03, 25.53)	<i>p</i> = 0.660
Severe AHI	74 (54.4%) 60.40 (41.33, 81.53)	23 (46%) 60.20 (38.30, 70.10)	51 (59.3%) 63.20 (44.70, 86.60)	<i>p</i> = 0.382
AHI	31.75 (18.43, 63)	26.55 (14.43, 52.43)	34.95 (20.70, 71.25)	<i>p</i> = 0.024
Obstructive Apnea Index (OAI)	7.6 (1.93, 25.33)	4.25 (0.98, 11.38)	10.30 (3.08, 40.43)	<i>p</i> = 0.001

Table 1. Cont.

	All Sample	Gender		<i>p</i> Value
	<i>n</i> = 136	Females	Males	
Oxygen Desaturation Index (ODI)	24.40 (12.40, 54.53)	19.40 (10.98, 42.43)	27.85 (14.25, 60.98)	<i>p</i> = 0.036
Respiratory Arousal Index (RAI)	7.10 (0.5, 28.43)	14.85 (3.55, 30)	4.40 (0.2, 23.85)	<i>p</i> = 0.016
Desaturation Arousal Index (DAI)	0.9 (0.3, 2.55)	1 (0.4, 2.33)	0.65 (0.2, 3.1)	<i>p</i> = 0.336
Arousal Index (AI)	18.75 (8.33, 36.78)	21.40 (11.15, 34.95)	14.75 (5.98, 45.75)	<i>p</i> = 0.228
Charlson Comorbidity Index (CCI)	1 (0, 1)	1 (0, 1)	0 (0,1)	<i>p</i> = 0.024

Data are presented as mean \pm SD for normally distributed data (height) or median (interquartile ranges) for skewed data (remaining data). Normally distributed data were analyzed by Student *t*-test and skewed data with Mann–Whitney U test.

3.2. Cluster Analysis

CATPCA produced three components (Table 2 represents Cronbach's alpha value) that were used with AHI staging as clustering variables in the TSC technique. Applying this method, three distinct clusters were identified from the analysis.

Table 2. Cronbach's alpha value.

Dimension	Cronbach's Alpha	Variance Accounted for Total (Eigenvalue)	Dimension	Cronbach's Alpha
1	0.729	1.946	1	0.729
2	−0.015	0.990	2	−0.015
Total	0.989	2.936	Total	0.989

Clusters can correspond to phenotypes. The first phenotype corresponds to moderate OSAS, obesity and a high ESS score without significant comorbidities; the second to severe OSAS, severe obesity with comorbidities and the highest ESS score; and the third to severe OSAS and obesity without comorbidities but with a high ESS score. The clusters differed significantly in age ($p < 0.005$), apnea–hypopnea index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), arousal index (AI) and respiratory and desaturation arousal index ($p < 0.001$) (Tables 3–5).

Table 3. Correlation-transformed variables.

	AHI	ODI	CCI (0–37)
AHI	1.000	0.934	0.047
ODI	0.934	1.000	0.100
CCI (0–37)	0.047	0.100	1.000
Dimension	1	2	3
Eigenvalue	1.946	0.990	0.064

Table 4. One-way analysis of variance (ANOVA) descriptives.

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	<i>p</i> -value
	<i>n</i> = 67 (49.3%)	<i>n</i> = 25 (18.4%)	<i>n</i> = 44 (32.4%)	
Males	37 (27.2%)	16 (11.76%)	33 (24.26%)	
Females	30 (22.05%)	9 (6.61%)	11 (8.08%)	
Age (males)	44.11 \pm 9.74	48.94 \pm 12.55	42.91 \pm 11.15	
Age (females)	49.43 \pm 12.54	57.00 \pm 7.87	55.64 \pm 8.29	
	<i>p</i> = 0.017	<i>p</i> = 0.96	<i>p</i> = 0.001	

Table 4. *Cont.*

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	<i>p</i> -value
	<i>n</i> = 67 (49.3%)	<i>n</i> = 25 (18.4%)	<i>n</i> = 44 (32.4%)	
BMI (males)	29.43 ± 4.76	33.42 ± 3.75	34.14 ± 6.04	
BMI (females)	30.71 ± 7.57	37.49 ± 6.80	35.77 ± 6.03	
	<i>p</i> = 0.25	<i>p</i> = 0.18	<i>p</i> = 0.46	
ESS (0–24)	10.09 ± 4.13	11.60 ± 3.99	11.23 ± 3.19	<i>p</i> = 0.146
AHI	20.08 ± 10.29	44.85 ± 31.08	73.42 ± 20.46	<i>p</i> = 0.001
ODI	14.50 ± 8.73	40.47 ± 31.31	61.46 ± 22.01	<i>p</i> = 0.001
AI	14.99 ± 10.60	32.69 ± 28.26	42.70 ± 31.58	<i>p</i> = 0.001
RAI	7.49 ± 9.01	25.42 ± 29.13	32.36 ± 32.22	<i>p</i> = 0.001
DAI	1.02 ± 1.31	1.85 ± 2.47	3.08 ± 3.69	<i>p</i> = 0.001
SAI	0.64 ± 1.01	0.81 ± 1.10	0.52 ± 1.04	<i>p</i> = 0.541

Data are presented as mean ± standard deviation (SD). ESS = Epworth Sleeping Scale; AHI = apnea index + hypopnea index/h; ODI = Oxygen Desaturation Index; AI = Arousal Index; RAI = Respiratory Arousal Index; DAI = Desaturation Arousal Index; SAI = Snore Arousal Index.

Table 5. CCI (0–37) TwoStep Cluster Number crosstabulation.

		TwoStep Cluster Number			Total	
		1	2	3		
CCI (0–37)	0	Count	40 _a	0 _b	23 _a	63
		Residual	9.0	−11.6	2.6	
		Std. Residual	1.6	−3.4	0.6	
		Adjusted Residual	3.1	−5.1	1.0	
	1	Count	27 _a	0 _b	21 _a	48
		Residual	3.4	−8.8	5.5	
		Std. Residual	0.7	−3.0	1.4	
		Adjusted Residual	1.2	−4.1	2.1	
	2	Count	0 _a	14 _b	0 _a	14
		Residual	−6.9	11.4	−4.5	
		Std. Residual	−2.6	7.1	−2.1	
		Adjusted Residual	−3.9	8.3	−2.7	
	3	Count	0 _a	8 _b	0 _a	8
		Residual	−3.9	6.5	−2.6	
		Std. Residual	−2.0	5.4	−1.6	
		Adjusted Residual	−2.9	6.1	−2.0	
	4	Count	0 _a	2 _a	0 _a	2
		Residual	−1.0	1.6	−6	
		Std. Residual	−1.0	2.7	−8	
		Adjusted Residual	−1.4	3.0	−1.0	
8	Count	0 _a	1 _a	0 _a	1	
	Residual	−5	8	−3		
	Std. Residual	−7	1.9	−6		
	Adjusted Residual	−1.0	2.1	−7		
Total	Count	67	25	44	136	

Each subscript letter denotes a subset of TwoStep Cluster Number categories, whose column proportions do not differ significantly from each other at the 0.05 level.

Total Cronbach’s alpha and total variance explained based on cumulative eigenvalue were determined for each scaled model in comparison to the previous model. The objective of this evaluation was to maintain internal consistency among comorbidity features, while aiming prospectively for an increase in variance explained by the scaled model.

4. Discussion

Although OSAS public awareness and its associated health consequences have increased, the prevalence of OSAS continues to rise, and a significant part of the affected population remains undiagnosed. Several studies have shown that a phenotyping approach is important in early detection and provides more adapted treatment to the patient's needs. The identification of subgroups based on comorbidities and symptoms is crucial to understand OSAS causality and to develop management strategies customized for each subgroup. Such approaches have not been validated in the context of a community-based population [22]. Our study aimed to apply an OSAS comorbidity phenotyping approach previously developed by our group in a sample of the primary health care population [4].

This study placed emphasis on the standardized definition of comorbidity and OSAS severity based on AHI. TSC revealed three distinct clusters referred to as moderate-to-severe OSAS in our study population. Comorbidity scores were segregated into the severe OSAS cluster without comorbidities and severe OSAS with comorbidities. Our results are in line with those of the study by Vavougiou et al. [4], although we found three distinct clusters out of six, which was maybe due to the lower number of patients. Specifically, Vavougiou et al. found six distinct clusters, where one corresponded to healthy subjects, one corresponded to mild OSAS without comorbidities, two corresponded to moderate OSAS with and without comorbidities and, finally, two corresponded to severe OSAS with and without comorbidities [4]. In both studies, clinical changes in age, BMI, ODI, AHI and AI were found to be associated with a higher risk of belonging to a more serious phenotype. Despite the strong association between OSAS and obesity, studies have shown that an important number of OSAS patients have a BMI within the normal range [23]. However, this relationship is reinforced by studies concluding that patients with a higher BMI experience frequent ODI periods, resulting in a higher AI and decreased sleep efficiency [24]. Moreover, a 10% increase in weight gain was associated with a huge probability of developing OSAS, and a 10% weight loss predicted a 26% decrease in AHI [25]. Furthermore, as others have noted, both the current study and the study by Vavougiou et al. discovered a nonlinear relationship between comorbidity and OSAS severity [26]. This recurrent finding indicates that moderate-to-severe OSAS patients can be furthermore stratified by resiliency against comorbidities [27], albeit studies determining the trajectory of exposure to moderate or severe untreated OSAS are understandably lacking.

There are important differences between the current study and the study by Vavougiou et al. that need to be addressed. The current study was a PHC population-based study, as opposed to a study involving OSAS patients recruited from a sleep clinic, where participants reported sleep-related disturbances without a diagnosis of OSAS or other sleeping breathing disorder. Furthermore, in the current study, there were different clinical features and criteria included in the analysis [4].

Few studies have formally characterized the distinct combinations of symptoms and comorbidities in OSAS patients. To our knowledge, the first study that applied cluster analysis and that identified distinct subgroups of OSAS patients was performed by Ye et al. (ISAC study), which only placed emphasis on patients with moderate-to-severe OSAS ($AHI \geq 15$ events/h) who were referred to a sleep clinic [28], whereas we also included patients with mild OSAS in a community-based study. The ISAC study was relatively consistent in the severity of the disease and the presence of symptoms, including comorbidities, as they distinguished them in their study population. In contrast to our study, the use of a predetermined definition of comorbidity, such as CCI, is considered a major difference, because CCI excludes hypertension, and cardiovascular disease (CVD) has several different aspects [28]. Recently, Pien GW et al. studied the follow-up data from the ISAC cohort to assess the differences in symptom responses after 2 years of CPAP treatment among the defined clusters. More specifically, they examined the relationship between OSAS clusters and successful CPAP treatment, and they concluded that the clusters with more severe OSAS were more likely to respond to treatment [29]. Keenan et al. (SAGIC study) studied OSAS patients who were middle aged and obese and had predominantly

severe OSAS. After using cluster analysis, they found five clusters, where three of them were similar to those of the ISAC study and the remaining two were less symptomatic [30].

The study by Saaresanta et al. studied a huge population in 18 countries who were referred to sleep centers. Four clinical phenotypes were reported based on daytime symptoms; insomnia; and comorbidities, including CVD and anatomical and psychological features. The results are in line with the findings of the ISAC study [31].

A recent clustering study studied a large French population of moderate-to-severe OSAS patients with the same inclusion criteria as in the SAGIC study. They assessed demographics, lifestyle factors, OSAS severity, comorbidities and environmental risk factors. They identified six clusters parallel to those of the SAGIC study, but the absence of insomnia-related symptoms was the key difference. However, the major difference with our study was that OSAS severity measurements (AHI/ODI) were not considered to define subgroups [32].

A smaller study in Italy (198 OSAS patients) identified three clusters in a sample referred to a sleep clinic that were similar to those of our study, and the differences between the clusters were a consequence of OSAS severity, BMI and ESS [33]. The first community-based study was the Wisconsin Sleep Cohort Study, with participants randomly selected from a working population. The study showed a high prevalence of SDB, using PSG in adults [34]. Moreover, a huge study from the Australian PHC system (BEACH) analyzed all adults for OSAS or snoring from 2000 to 2014; however, the data did not reveal if patients were formally tested for OSAS or which path they followed in doing so (direct referral for testing or only after seeing a specialist) [35]. Recently, two Spanish studies, PASHOS and GESAP, studied a program of the PHC system and a sleep unit for OSAS management. Although the protocol that both studies followed was similar to ours, PSG was not used as the standard test for OSAS diagnosis, and the upper age range was much larger in both studies than in our study [36,37].

5. Conclusions

The main strength of our study was that we studied a partnership of a PHC system and a sleep clinic to establish OSAS diagnosis and to evaluate the resulting OSAS clusters in the initial population. A potential limitation of our study was that it involved a small sample size, and our population was predominantly male. However, the design of our study was closely associated with clinical practice, and our findings indicate that PHC can be incorporated into the clinical management of OSAS patients in a similar way to that used for other chronic diseases. Our study also corroborated a nonlinear relationship between comorbidity and OSAS severity, indicating that moderate-to-severe OSAS patients can be further stratified by resiliency against comorbidities.

Author Contributions: Conceptualization, G.D.V., S.G.Z. and K.I.G.; methodology, G.D.V.; software, G.D.V.; validation, S.G.Z.; formal analysis, P.K.N.; investigation, P.K.N.; resources, P.K.N. and K.I.G.; data curation, P.K.N. and G.D.V.; writing—original draft preparation, P.K.N. and S.G.Z.; writing—review and editing, G.D.V. and K.I.G.; visualization, P.K.N.; supervision, S.G.Z.; project administration, P.K.N.; funding acquisition, P.K.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding. Panagiota Ntenta received a PhD fellowship from the Postgraduate Master Course in Primary Health Care of the Faculties of Medicine and Nursing of the School of Health Sciences of the University of Thessaly.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of the 4th Y.PE.–MACEDONIA & THRACE (21990/5 July 2016).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are available on reasonable request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors would like to thank Konstantina Tzereme for excellent administrative support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Marin, J.M.; Carrizo, S.J.; Vicente, E.; Agusti, A.G.N. Long term cardiovascular outcome in men with OSASS with or without treatment with CPAP: An observational study. *Lancet* **2005**, *365*, 1046–1053. [CrossRef]
2. Punjabi, N.M. The Epidemiology of Adult of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2008**, *5*, 136–143. [CrossRef] [PubMed]
3. Peppard, E.R.; Young, T.; Barnet, H.J.; Palta, M.; Hagen, E.W.; Jla, K.M. Increased Prevalence of Sleep-Disorders Breathing in Adults. *Am. J. Epidemiol.* **2013**, *177*, 1006–1014. [CrossRef] [PubMed]
4. Vavougiou, D.G.; Natsios, G.; Pastaka, C.; Zarogiannis, S.G.; Gourgoulialis, K.I. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: Combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J. Sleep Res.* **2016**, *25*, 31–38. [CrossRef] [PubMed]
5. Benassi, M.; Garofalo, S.; Ambrosini, F.; Sant'angelo, R.P.; Raggini, R.; De Paoli, G.; Ravani, C.; Giovagnoli, S.; Orsoni, M.; Piraccini, G. Using Two-Step Cluster Analysis and Latent Class Cluster Analysis to Classify the Cognitive Heterogeneity of Cross-Diagnostic Psychiatric Inpatients. *Front. Psychol.* **2020**, *11*, 1085. [CrossRef]
6. Kent, P.; Jensen, R.K.; Kongsted, A. A comparison of three clustering methods for finding subgroups in MRI, SMS or clinical data: SPSS TwoStep Cluster analysis, Latent Gold and SNOB. *BMC Med. Res. Methodol.* **2014**, *14*, 113. [CrossRef] [PubMed]
7. Costa, D.; Rodrigues, A.M.; Cruz, E.B.; Canhão, H.; Branco, J.; Nunes, C. Driving factors for the utilisation of healthcare services by people with osteoarthritis in Portugal: Results from a nationwide population-based study. *BMC Health Serv. Res.* **2021**, *21*, 1022. [CrossRef]
8. Mihaicuta, S.; Udrescu, M.; Topirceanu, A.; Udrescu, L. Network science meets respiratory medicine for OSAS phenotyping and severity prediction. *PeerJ* **2017**, *5*, e3289. [CrossRef]
9. Ma, E.Y.; Kim, J.W.; Lee, Y.; Cho, S.W.; Kim, H.; Kim, J.K. Combined unsupervised-supervised machine learning for phenotyping complex diseases with its application to obstructive sleep apnea. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 4457. [CrossRef]
10. Van Overstraeten, C.; Andreozzi, F.; Youssef, S.B.; Bold, I.; Carlier, S.; Gruwez, A.; Bruyneel, A.V.; Bruyneel, M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Phenotyping by Cluster Analysis: Typical Sleepy, Obese Middle-aged Men with Desaturating Events are a Minority of Patients in a Multi-ethnic Cohort of 33% Women. *Curr. Med. Sci.* **2021**, *41*, 729–736. [CrossRef]
11. Topirceanu, A.; Udrescu, L.; Udrescu, M.; Mihaicuta, S. Gender Phenotyping of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Using a Network Science Approach. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 4025. [CrossRef]
12. Olson, E.J.; Moore, W.R.; Morgenthaler, T.I.; Gay, P.C.; Staats, B.A. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Mayo Clin. Proc.* **2003**, *78*, 1545–1552. [CrossRef]
13. American Academy of Sleep Medicine (AASM). Available online: <https://www.aasm.org> (accessed on 5 May 2020).
14. Epstein, L.J.; Kristo, D.; Strollo, P.J., Jr.; Friedman, N.; Malhotra, A.; Patil, S.P.; Ramar, K.; Rogers, R.; Schwab, R.J.; Weaver, E.M. Clinical guideline for the evaluation, management, and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.* **2009**, *15*, 263–276.
15. Netzer, N.C.; Stoohs, R.A.; Netzer, C.M.; Clark, K.; Strohl, K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *5*, 485–491. [CrossRef]
16. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* **1991**, *14*, 540–545. [CrossRef]
17. Hall, W.H.; Ramachandran, R.; Narayan, S.; Jani, A.B.; Vijayakumar, S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* **2004**, *4*, 94. [CrossRef]
18. Meulman, J.J.; Heiser, W.J.; SPSS. *SPSS Categories 13.0*; SPSS: Chicago, IL, USA, 2004.
19. Theodoridis, S.; Koutroumbas, K. *Pattern Recognition*, 4th ed.; Academic Press: New York, NY, USA, 2008.
20. Fraley, C.; Raftery, A.E. How many clusters? Which clustering method? Answers via model-based cluster analysis. *Comput. J.* **1998**, *4*, 578–588. [CrossRef]
21. Kaufman, L.; Rousseeuw, P.J. Partitioning around Medoids (Program PAM). In *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*; Kaufman, L., Rousseeuw, P.J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1990; pp. 68–125.
22. Carberry, J.C.; Amatory, J.; Eckert, D.J. Personalized management approach for OSA. *Chest* **2018**, *153*, 744–755. [CrossRef]
23. Gray, L.E.; McKenzie, K.D.; Eckert, J.D. Obstructive Sleep Apnea without Obesity Is Common and Difficult to Treat: Evidence for a Distinct Pathophysiological Phenotype. *J. Clin. Sleep Med.* **2017**, *13*, 81–88. [CrossRef]
24. Özdilekcan, Ç.; Özdemir, T.; Türkkan, H.M.; Sur, H.Y.; Katoue, M.G. The Association of Body Mass Index Values with Severity and Phenotype of Sleep-Disordered Breathing. *Tuberk Toraks* **2019**, *67*, 265–271. [CrossRef]
25. Peppard, P.E.; Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* **2000**, *284*, 3015–3021. [CrossRef]
26. Zinck, A.V.; Gentry, M.J.; Concato, J.; Yaggi, H.K. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med. Rev.* **2017**, *35*, 113–123. [CrossRef]

27. Gagnadoux, F.; Le Vaillant, M.; Paris, A.; Pigeanne, T.; Leclair-Visonneau, L.; Bizieux-Thaminy, A.; Alizon, C.; Humeau, M.P.; Nguyen, X.L.; Rouault, B.; et al. Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes. *Chest* **2016**, *149*, 288–290. [[CrossRef](#)]
28. Ye, L.; Pien, G.; Ratcliffe, S.J.; Björnsdóttir, E.; Arnardóttir, E.S.; Pack, A.I.; Benediktsdóttir, B.; Gislason, T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: A cluster analysis. *Eur. Respir. J.* **2014**, *44*, 1600–1617. [[CrossRef](#)]
29. Pien, G.W.; Ye, L.; Keenan, T.B.; Maislin, G.; Björnsdóttir, E.; Arnardóttir, E.S.; Benediktsdóttir, B.; Gislason, T.; Pack, A.I. Changing faces of Obstructive Sleep Apnea: Treatment Effects by Cluster designation in the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep* **2018**, *41*, 1–13. [[CrossRef](#)]
30. Keenan, T.B.; Kim, J.; Singh, B.; Bittencourt, L.; Chen, N.-H.; Cistulli, A.P.; Magalang, U.J.; McArdle, N.; Mindel, J.W.; Benediktsdóttir, B.; et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: A cluster analysis. *SLEEP J.* **2018**, *41*, 1–14. [[CrossRef](#)]
31. Saaresanta, T.; Hedner, J.; Bonsignore, R.M.; Riha, R.L.; McNicholas, W.T.; Penzel, T.; Anttalainen, U.; Kvamme, J.A.; Pretl, M.; Sliwinski, P.; et al. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0163439.
32. Bailey, S.; Destors, M.; Grillet, Y.; Richard, P.; Stach, B.; Vivodtzev, I.; Timsit, J.-F.; Lévy, P.; Tamisier, R.; Pépin, J.-L.; et al. Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0157318. [[CrossRef](#)]
33. Lacedonia, D.; Capragnano, E.G.; Sabato, R.; Storto, M.M.L.; Palmiotti, G.A.; Capozzi, V.; Barbaro, M.P.F.; Gallo, C. Characterization of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA) population by means of cluster analysis. *J. Sleep Res.* **2016**, *25*, 724–730. [[CrossRef](#)]
34. Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J.; Weber, S.; Badr, S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 1230–1235. [[CrossRef](#)]
35. Nathan, E.C.; Harrison, M.C.; Yee, J.B.; Grunstein, R.R.; Wong, K.K.H.; Britt, H.V.C.; Marshall, N.S. Management of Snoring and Sleep Apnea in Australian Primary Care: The BEACH Study (2000–2014). *J. Clin. Sleep Med.* **2016**, *12*, 1167–1173.
36. Mayos, M.; Penacoba, P.; Ptro Pijoan, N.M.; Santiveri, C.; Flor, X.; Juvanteny, J.; Sampol, G.; Lioberes, P.; Aoiz, J.I.; Bayo, J.; et al. Coordinated program between primary care and sleep unit for the management of obstructive sleep apnea. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* **2019**, *29*, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Tarraubella, N.; Battle, J.; Nadal, N.; Castro-Grattoni, A.L.; Gomez, S.; Sanchez-de-la-Torre, M.; Barbe, F. GESAP trial rationale and methodology: Management of patients with suspected obstructive sleep apnea in primary care units compared to sleep units. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* **2017**, *27*, 8. [[CrossRef](#)]