



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**

**Διδακτορική Διατριβή**

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ**

**ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ**

**ΚΑΙ ΜΕ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ**

***GPR83, ATP2B4 ΚΑΙ ARRB1*»**

υπό

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γ. ΡΑΠΤΗ**

Ειδικευόμενου Ιατρού Καρδιολογίας, MSc

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2022

© 2022 ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΡΑΠΤΗΣ

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:**

<b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής (Επιβλέπων)</b>	<b>Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης</b> Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Γρηγόριος Γιαμούζης</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Γεωργία Ξηρομερήσιου</b> Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Ζωή Δανιήλ</b> Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Φωτεινή Μάλλη</b> Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Φροντίδας Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Ιωάννης Σκουλαρίγκης</b> Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
<b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>	<b>Ευθύμιος Δαρδιώτης</b> Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη συγκραφή της διδακτορικής μου διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, Καθηγητή Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την εμπιστοσύνη του, την τιμή που μου έκανε με την ανάθεση του ερευνητικού θέματος και την επίβλεψη της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Μέσα από την αέναη διδασκαλία και καθοδήγησή του άνοιξε τους ορίζοντές μου στην ιατρική έρευνα και συνεχίζει να με συμβουλεύει, να με ενθαρρύνει και να με στηρίζει ενεργά στις ερευνητικές αναζητήσεις μου και στην επίτευξη των στόχων μου.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την αμέριστη και πολύτιμη βοήθειά της στην επιτυχή περάτωση των διδακτορικών μου σπουδών με την παραχώρηση επιστημονικού υλικού και ερευνητικών δεδομένων και με τις σημαντικές υποδείξεις της και επισημάνσεις της και την εν γένει καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια τόσο της πειραματικής διαδικασίας όσο και της συγγραφής της παρούσας διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Γεωργία Ξηρομερήσιου, Επίκουρο Καθηγήτρια Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, η οποία στάθηκε καθοδηγήτρια και αρωγός μου τόσο στο σχεδιασμό της μελέτης όσο και στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων και την ερμηνία τους. Πάντα πρόθυμη να βοηθήσει, να στηρίζει και να δώσει απλόχερα τις ιδέες της για την εξέλιξη της έρευνας.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ζωή Δανιήλ, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τη συνεχή και πολύπλευρη υποστήριξη και καθοδήγησή της. Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον κύριο Γρηγόριο Γιαμούζη, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ουσιαστική βοήθειά του και το ενδιαφέρον του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Ιωάννη Σκουλαρίκη, Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κύριο Ευθύμιο Δαρδιώτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την συνεχή στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των διαδακτορικών μου σπουδών.

Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον κύριο Γεώργιο Βαβουγιό, Λέκτορα Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Κύπρου, για την ουσιαστική βοήθειά του, τις εξειδικευμένες γνώσεις και το ενδιαφέρον του για την εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Χάιδω Παστάκα, Διευθύντρια ΕΣΥ Πνευμονολόγο, που πάντα ήταν διαθέσιμη με χαρά να με βοηθήσει σε οτιδήποτε χρειαζόμουν.

Παράλληλα, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά τους κ.κ. Λαμπρινή Πούλιου, Ιωάννη Λαμπρόπουλο, Δήμητρα Σιαχαζίδου, Όλγα Σινάνη, Παρασκευή Κύργου, Γεώργιο Σεϊτανίδη, Μαρία Πινακά, Έλενα Σουλούκου, Άννα Τουτουδάκη, Κωνσταντίνα Τζερεμέ και όλους τους συνεργάτες της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την άριστη συνεργασία τους τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο.

Ακόμα, θα ήθελα να απευθύνω ένα ευχαριστώ στους συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης (ασθενείς και υγιείς εθελοντές) για την ευγενική διάθεση του χρόνου τους.

Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω ολόψυχα τους γονείς μου και την αδερφή μου, Γεωργία, Ειδικευόμενη Ιατρό Παιδιατρικής, που με παρότρυναν, με συμβούλευσαν και με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Δημήτριος Γ. Ράπτης

## Δημοσιεύσεις - Ανακοινώσεις

### που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη

- **Raptis DG**, Vavougiou GD, Siachpazidou DI, Pastaka C, Xiomerisiou G, Gourgoulisanis KI, Malli F. Intergenic SNPs in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Revealing Metabolic, Oxidative Stress and Immune-Related Pathways. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 24;11(10):1753. doi: 10.3390/diagnostics11101753. PMID: 34679450; PMCID: PMC8534397.
- **Raptis DG**, Sinani O, Rapti GG, Papanikolaou A, Dadouli K, Ntellas P, Kapsalaki EZ, Malli F, Gourgoulisanis KI, Xiomerisiou G. Clinically Silent Small Vessel Disease of the Brain in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 13;11(9):1673. doi: 10.3390/diagnostics11091673. PMID: 34574014; PMCID: PMC8469951.
- **Dimitrios Raptis**, Foteini Malli, Georgia Rapti, Dimitra Siachpazidou, Chrysoula Marogianni, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Gregory Giamouzis, Chaido Pastaka, Georgia Xiomerisiou, Konstantinos Gourgoulisanis. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with cardiovascular disease: a candidate gene association study. *European Respiratory Journal* 2020 56: 1337; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1337.
- **Dimitrios Raptis**, Foteini Malli, Georgia Rapti, Dimitra Siachpazidou, Chrysoula Marogianni, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Gregory Giamouzis, Chaido Pastaka, Georgia Xiomerisiou, Konstantinos Gourgoulisanis. (2020) Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with cardiovascular disease: a candidate gene association study. ERS 2020 International Congress (poster presentation).
- **Δημήτριος Ράπτης**, Όλγα Σινάνη, Χάιδω Παστάκα, Γεωργία Ράπτη, Αικατερίνη Παπανικολάου, Κατερίνα Δαδούλη, Παναγιώτης Ντέλλας, Ευτυχία Καψαλάκη, Φωτεινή Μάλλη, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης. (2021) Συσχέτιση του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Προφορική ανακοίνωση) (Βραβείο

καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο γνωστικό αντικείμενο Μελέτης Ύπνου).

- **Δημήτριος Ράπτης**, Φωτεινή Μάλλη, Γεωργία Ράπτη, Δήμητρα Σιαχπαζίδου, Ζωή Δανιήλ, Μαρία Πινακά, Χάιδω Παστάκα, Γρηγόριος Γιαμούζης, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2020) Συσχέτιση πολύμορφισμών των γονιδίων *GPR83*, *ATP2B4* και *ARRB1* με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με ή χωρίς συνύπαρξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και/ή πνευμονικής εμβολής. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αναρτημένη ανακοίνωση).



## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Απόκρυψη προσωπικών δεδομένων  
{Βιβλιοθήκη & Κέντρο Πληροφόρησης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας}

Όνοματεπώνυμο: Δημήτριος Γ. Ράπτης

Παρούσα Διεύθυνση: \*\*\*\*\*

Αριθμός τηλεφώνου: \*\*\*\*\*

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: \*\*\*\*\*@gmail.com

Ημερομηνία γέννησης: \*\*\*\*\*

Τόπος γεννήσεως: \*\*\*\*\*

Υπηκοότητα: \*\*\*\*\*

Απόκρυψη προσωπικών δεδομένων  
{Βιβλιοθήκη & Κέντρο Πληροφόρησης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας}

### ΣΠΟΥΔΕΣ

1. 2018 – Σήμερα: Υποψήφιος Διδάκτωρ, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
2. 2019 – 2020: Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, με βαθμό: «Άριστα». Θέμα Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας: «Επίπτωση Πνευμονικής Εμβολής στην Ελλάδα» (Επιβλέπουσα: Φ. Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια). Ολοκλήρωση του προγράμματος με υποτροφία.
3. 2011 – 2017: Πτυχίο Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, με βαθμό: «Λίαν καλώς». Εισαγωγή με πανελλήνιες εξετάσεις.
4. 2010: Απολυτήριο Γενικού Λυκείου «Κέντρο Ελληνικής Παιδείας», Γενικό Ιδιωτικό Λύκειο Μ. Ν. Ράπτου, Λάρισα, με γενικό βαθμό «Άριστα».

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ – ΕΡΓΑΣΙΑ

1. 2020: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαιθρου, Κέντρο Υγείας Ελασσόνας – Π. Ι. Πυθίου, από 20/01/2020 έως 19/12/2020 (Διευθύντρια: Γ. Καφφέ, Γενική Ιατρός). Μετακίνηση 2 ημέρες / εβδομάδα στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Διευθυντής: Κ. Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής).
2. 2017 – 2019: Ειδικευόμενος Ιατρός – Α Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, από 20/12/2017 έως 19/12/2019 (Διευθυντής: Άγγελος Β. Ζορμπάς, Παθολόγος).
3. 2013 – 2015: Παρακολούθηση κλινικών και εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τους θερινούς μήνες των ετών 2013, 2014, 2015 (Διευθυντής: Κ. Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής).
4. 2015: Εθελοντής Βοηθός Ιατρών στο Κέντρο Υγείας Ν. Μουδανίων, Χαλκιδική, Ελλάδα (Υπεύθυνη Ιατρός: Α. Θεοδορίδου, Γενική Ιατρός - Διευθύντρια), από τις 27-07-2015 έως και τις 02-08-2015, στο πλαίσιο του προγράμματος Ενίσχυση Κέντρων Υγείας Βορίου Ελλάδας – 2015 (ΕΚΥΒΕ – 2015), που διοργανώθηκε από την Επιστημονική Εταιρία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας – Παράρτημα Θεσσαλονίκης υπό την αιγίδα του Ιατρικού Τμήματος Α.Π.Θ. και της 4ης Υγειονομικής Περιφέρειας Μακεδονίας - Θράκης.

## ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ – ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ – ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

1. 1ο Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης για το γνωστικό αντικείμενο της Μελέτης Ύπνου, η οποία παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια του 30ου Πανελληνίου Πνευμονολογικού Συνεδρίου, 15-19 Δεκεμβρίου 2021 στο Athenaeum InterContinental Athens Hotel, Αθήνα, με θέμα: «ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ

ΤΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ». **Δημήτριος Ράπτης**, Όλγα Σινάνη, Χάιδω Παστάκα, Γεωργία Ράπτη, Αικατερίνη Παπανικολάου, Κατερίνα Δαδούλη, Παναγιώτης Ντέλλας, Ευτυχία Καψαλάκη, Φωτεινή Μάλλη, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης.

2. Ολοκλήρωση του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» με Υποτροφία για την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής.
3. 3<sup>ο</sup> Βραβείο Αναρτημένης Ανακοίνωσης η οποία παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια του 9<sup>ου</sup> Συνεδρίου Βιοχημείας & Φυσιολογίας της Άσκησης στη Θεσσαλονίκη με τίτλο: «Eight weeks of pulmonary rehabilitation in patient with pulmonary embolism: a preliminary report.» V. Stavrou, M. Griziotis, **D. Raptis**, F. Bardaka, E. Karetsi, A. Kiritsis, Z. Daniil, K. Tsarouchas, F. Triposkiadis, K.I. Gourgoulisanis, F. Malli.
4. Βραβείο απονεμήθηκε στον **Δημήτριο Ράπτη του Γεωργίου**, Γενικό Γραμματέα, για τη διακεκριμένη δράση του ως μέλος της ομάδας «Οργανωτική Επιτροπή 23<sup>ου</sup> Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος», Λάρισα, 19 Ιουλίου 2017, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Ο Πρόεδρος του Τμήματος: Καθηγητής, Ιωάννης Στεφανίδης και Ο Κοσμήτορας: Καθηγητής, Χαράλαμπος Μπιλλίνης).
5. 1<sup>ο</sup> Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ελεύθερης Ανακοίνωσης η οποία παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια του 22<sup>ου</sup> Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος & 10<sup>ου</sup> Διεθνούς Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών, 13-15 Μαΐου 2016 στο Συνεδριακό και Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, με θέμα: «Απομόνωση, χαρακτηρισμός και πολλαπλασιασμός αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Η επίδραση της νικαρδιπίνης.». **Ράπτης Δ.**, Σταματίου Ρ., Χατζηευθυμίου Α.
6. Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης η οποία παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια του 21<sup>ου</sup> Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος & 9<sup>ου</sup> Διεθνούς Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών, 15-17 Μαΐου 2015 στο Μέγαρον Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, με θέμα: «Μελέτη πολυμορφισμών επιδιορθωτικών ενζύμων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού». **Ράπτης Δ.**, Μοσχονάς Ε., Σαμαρά Μ., Παπαθανασίου Μ., Παπαχαλαράμπος Κ., Ιωακείμ Σ., Κουκούλης Γ.

1. Sinani O, Dadouli K, Ntellas P, Kapsalaki EZ, Vlychou M, **Raptis DG**, Marogianni C, Markou K, Dardiotis E, Xiomerisiou G. Association between white matter lesions and Parkinson's disease: an impact on Postural/Gait difficulty phenotype and cognitive performance. *Neurol Res.* 2022 Aug 22;1-10. doi: 10.1080/01616412.2022.2112378. Epub ahead of print. PMID: 35994524.
2. **Raptis DG**, Rapti GG, Papathanasiou IV, Papagiannis D, Gourgoulisanis KI, Malli F. Level of Knowledge About COPD Among Patients and Caregivers. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1337:299-305. doi: 10.1007/978-3-030-78771-4\_33. PMID: 34972917.
3. Stavrou VT, Griziotis M, Vavougios GD, **Raptis DG**, Bardaka F, Karetsi E, Kyritsis A, Daniil Z, Tsarouhas K, Triposkiadis F, Gourgoulisanis KI, Malli F. Supervised Versus Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Patients with Pulmonary Embolism: A Valuable Alternative in COVID Era. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021 Dec 3;6(4):98. doi: 10.3390/jfmk6040098. PMID: 34940507; PMCID: PMC8705387.
4. **Raptis DG**, Vavougios GD, Siachpazidou DI, Pastaka C, Xiomerisiou G, Gourgoulisanis KI, Malli F. Intergenic SNPs in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Revealing Metabolic, Oxidative Stress and Immune-Related Pathways. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 24;11(10):1753. doi: 10.3390/diagnostics11101753. PMID: 34679450; PMCID: PMC8534397.
5. **Raptis DG**, Sinani O, Rapti GG, Papanikolaou A, Dadouli K, Ntellas P, Kapsalaki EZ, Malli F, Gourgoulisanis KI, Xiomerisiou G. Clinically Silent Small Vessel Disease of the Brain in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 13;11(9):1673. doi: 10.3390/diagnostics11091673. PMID: 34574014; PMCID: PMC8469951.
6. Lampropoulos IC, **Raptis DG**, Daniil Z, Tasoulis SK, Plagianakos VP, Malli F, Gourgoulisanis KI. Temporal trends in pulmonary embolism prevalence in Greece during 2013-2017. *BMC Public Health.* 2021 Mar 21;21(1):559. doi: 10.1186/s12889-021-10621-2. PMID: 33743643; PMCID: PMC7981863.

7. Papagiannis D, Malli F, **Raptis DG**, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Daniil Z, Rachiotis G, Gourgoulisanis KI. Assessment of Knowledge, Attitudes, and Practices towards New Coronavirus (SARS-CoV-2) of Health Care Professionals in Greece before the Outbreak Period. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 8;17(14):4925. doi: 10.3390/ijerph17144925. PMID: 32650614; PMCID: PMC7400230.
8. **Raptis DG**, Gourgoulisanis KI, Daniil Z, Malli F. Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece. *Thromb J*. 2020 Jan 23;18:1. doi: 10.1186/s12959-020-0215-7. PMID: 31997942; PMCID: PMC6979064.

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Ioannis C Lampropoulos, Foteini Malli, Ilias Dimeas, **Dimitrios Raptis**, Garyfallia Perlepe, Zoe Daniil, Konstantinos I Gourgoulisanis. Effect of COVID 19 restrictive measures on tobacco, cigaretteore-cigarette consumption. *European Respiratory Journal* 2021 58: PA3201; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3201
2. Ioannis C Lampropoulos, **Dimitrios Raptis**, Garifallia Perlepe, Zoe Daniil, Ioanna V Papathanasiou, Konstantinos I Gourgoulisanis, Foteini Malli. Trends in mortality from lower respiratory tract infections in Greece (1998-2015). *European Respiratory Journal* 2021 58: PA1751; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1751
3. **Dimitrios Raptis**, Foteini Malli, Georgia Rapti, Dimitra Siachpazidou, Chrysoula Marogianni, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Gregory Giamouzis, Chaido Pastaka, Georgia Xiromerisiou, Konstantinos Gourgoulisanis. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with cardiovascular disease: a candidate gene association study. *European Respiratory Journal* 2020 56: 1337; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1337.
4. Ioannis Lampropoulos, Ilias Dimeas, **Dimitrios Raptis**, Foteini Malli, Eleftherios Aggelopoulos, Zoe Daniil, Konstantinos Gourgoulisanis. Estimating the cost of pulmonary embolism in Greece with the help of large data *European Respiratory Journal* 2020 56: 4814; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.4814.

5. Dimitrios Papagiannis, Foteini Malli, Ioanna Papathanasiou, **Dimitrios Raptis**, Ilias Dimeas, Evangelos C. Fradelos, Zoe Daniil, Georgios Rachiotis, Konstantinos I. Gourgoulisanis. Assessment of knowledge, attitude and practice towards 2019 novel coronavirus. *European Respiratory Journal* 2020 56: 2393; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2393.
6. Stavrou V, Griziotis M, **Raptis D**, Bardaka F, Karetsi E, Kiritsis A, Daniil Z, Tsarouhas K, Triposkiadis F, Gourgoulisanis KI, Malli F. Eight Weeks of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Pulmonary Embolism: A Preliminary Report. *Proceedings*. 2019; 25(1):37.
7. V. Simopoulos, P. Gionga, **D. Raptis**, A. Hatziefthimiou, I. Skoularigis, N. Tsanaxidis, N. Tsilimingas, I. Aidonidis. Postoperative atrial fibrillation in patients with reduced ejection fraction heart failure undergoing cardiac surgery: ranolazine shortens time to conversion when added to amiodarone. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl\_1, August 2017, ehx502.P2683, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2683>.

#### ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Συμμετοχή στη μετάφραση του βιβλίου «Oxford Handbook of Geriatric Medicine». Εγχειρίδιο Γηριατρικής, 2021 Εκδόσεις «Ροτόντα», ISBN 978-618-5288-53-2.

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Ourania Kotsiou, Konstantinos Turlakopoulos, Maria Tziraki, **Dimitrios Raptis**, Stylianos Boutlas, Georgia Rapti, Ioanna V Papathanasiou, Dimitrios Papagiannis, Zoe Daniil, Konstantinos I Gourgoulisanis, Foteini Malli. (2022) Investigation of the level of knowledge about Pulmonary Embolism in the general population.

ERS International Congress 2022, Barcelona (Spain), 4-6 September 2022 (poster presentation).

2. **Dimitrios G. Raptis**, Alexandra Virvili, Ioannis C. Lampropoulos, Giorgos Iatrou, Ourania S. Kotsiou, Fotini Bardaka, Evangelia Kotrotsiou, Evangelos C. Fradelos, Konstantinos I. Gourgoulisanis, Zoe Daniil, Foteini Malli. (2022) Health-related quality of life and dietary changes in patients with Pulmonary Embolism during the COVID19 pandemic. 1 st International Conference of Nutritional Sciences and Dietetics 27-29 May 2022, Thessaloniki, Greece (poster presentation).
3. Alexandra Virvili, **Dimitrios G Raptis**, Evangelos C Fradelos, Ioanna V Papathanasiou, Dimitrios Papagiannis, Konstantinos Gourgoulisanis, Foteini Malli. (2022) Assessment of changes in dietary habits during and after the COVID19 restrictive measures. 1 st International Conference of Nutritional Sciences and Dietetics 27-29 May 2022, Thessaloniki, Greece (poster presentation).
4. Ioannis C Lampropoulos, **Dimitrios Raptis**, Garifallia Perlepe, Zoe Daniil, Ioanna V Papathanasiou, Konstantinos I Gourgoulisanis, Foteini Malli. (2021) Trends in mortality from lower respiratory tract infections in Greece (1998-2015). ERS 2021 International Congress (poster presentation).
5. Ioannis C Lampropoulos, Foteini Malli, Ilias Dimeas, **Dimitrios Raptis**, Garyfallia Perlepe, Zoe Daniil, Konstantinos I Gourgoulisanis. (2021) Effect of COVID 19 restrictive measures on tobacco, cigarette or e-cigarette consumption. ERS 2021 International Congress (poster presentation).
6. **Dimitrios G. Raptis**, Georgia G. Rapti, Ioanna V. Papathanasiou, Dimitrios Papagiannis, Konstantinos I. Gourgoulisanis, Foteini Malli. (2020) Level of knowledge about COPD among patients and caregivers. World international conference GeNeDis 2020 (oral presentation).
7. **Dimitrios Raptis**, Foteini Malli, Georgia Rapti, Dimitra Siachpazidou, Chrysoula Marogianni, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Gregory Giamouzis, Chaido Pastaka, Georgia Xiromerisiou, Konstantinos Gourgoulisanis. (2020) Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with cardiovascular disease: a candidate gene association study. ERS 2020 International Congress (poster presentation).
8. Ilias Dimeas, Ioannis Lampropoulos, **Dimitrios Raptis**, Foteini Malli, Eleftherios Aggelopoulos, Zoe Daniil, Konstantinos Gourgoulisanis. (2020) Estimating the

cost of pulmonary embolism in Greece with the help of large data. ERS 2020 International Congress (poster presentation).

9. Ilias Dimeas, Dimitrios Papagiannis, Foteini Malli, Ioanna Papathanasiou, **Dimitrios Raptis**, Evangelos C. Fradelos, Zoe Daniil, Georgios Rachiotis, Konstantinos I. Gourgoulisanis. (2020) Assessment of knowledge, attitude and practice towards 2019 novel coronavirus. ERS 2020 International Congress (poster presentation).
10. **Raptis D.**, Bardaka F., Karetsi E., Stavrou V., Sicha L, Daniil Z., Tsarouchas K., Gourgoulisanis K.I., Malli F. (2019) Evidence of differences in cardiopulmonary exercise testing results between patients with history of pulmonary embolism and controls. 26<sup>th</sup> Anniversary International Congress on Thrombosis, Athens, Greece (poster presentation).
11. V. Simopoulos, P. Gionga, **D. Raptis**, A. Hatziefthimiou, I. Skoularigis, N. Tsanaxidis, N. Tsilimingas, I. Aidonidis (2017). Postoperative atrial fibrillation in patients with reduced ejection fraction heart failure undergoing cardiac surgery: ranolazine shortens time to conversion when added to amiodarone. ESC Congress 2017, 26-30 August, Barcelona, Spain (poster presentation).

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΕΘΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Δημήτριος Ράπτης**, Όλγα Σινάνη, Χάιδω Παστάκα, Γεωργία Ράπτη, Αικατερίνη Παπανικολάου, Κατερίνα Δαδούλη, Παναγιώτης Ντέλλας, Ευτυχία Καψαλάκη, Φωτεινή Μάλλη, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης. (2021) Συσχέτιση του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Προφορική ανακοίνωση) (Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο γνωστικό αντικείμενο Μελέτης Ύπνου).
2. **Δημήτριος Ράπτης**, Χρυσόστομος Ζιούδας, Γεωργία Ράπτη, Λαμπρινή Πούλιου, Ιωάννης Λαμπρόπουλος, Γεώργιος Βαβουγιός, Παρασκευή Κύργου, Ιωάννα Παπαθανασίου, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. (2021) Συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή ασθενών με πνευμονική εμβολή κατά την



- πανδημία Covid-19. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Προφορική ανακοίνωση).
3. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, **Δημήτριος Ράπτης**, Ιωάννα Παπαθανασίου, Ευάγγελος Φραδέλος, Δημήτριος Παπαγιάννης, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. (2021) Θνητότητα της πνευμονικής εμβολής για την Ελλάδα για μια περίοδο 18 ετών (1998-2015). 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Προφορική ανακοίνωση).
  4. Ιωάννης Χ. Λαμπρόπουλος, **Δημήτριος Ράπτης**, Ιωάννα Παπαθανασίου, Ευάγγελος Φραδέλος, Δημήτριος Παπαγιάννης, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. (2021) Θνητότητα των αναπνευστικών λοιμώξεων για την Ελλάδα (1998-2015). 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση)
  5. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, **Δημήτριος Ράπτης**, Σωτήριος Τασουλής, Δημήτριος Παπαγιάννης, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. Φαινοτυπική ανάλυση ως προς τον τρόπο ζωής και την πρόθεση εμβολιασμού κατά τη διάρκεια της πανδημίας Sars-Cov-2. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση)
  6. **Δ.Γ. Ράπτης**, Α.Ε. Πούλιου, Σ. Μπούτλας, Ι. Πανταζόπουλος, Χ. Βαρσαμάς, Ι. Παπαθανασίου, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Φ. Μάλλη. (2021) Πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με Covid-19: Δεδομένα από ένα κέντρο νοσηλείας Covid-19. 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτικής Αγωγής, Βόλος (Αναρτημένη ανακοίνωση).
  7. Α. Βιρβίλη, **Δ. Ράπτης**, Ι. Παπαθανασίου, Δ. Παπαγιάννης, Ε. Φραδέλος, Α. Κοντοπούλου, Ζ. Δανιήλ, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Φ. Μάλλη. (2021) Προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή και η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας κατά την διάρκεια των περιοριστικών μέτρων εξάπλωσης του Sars-Cov-2. 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη (Προφορική ανακοίνωση).
  8. Βαλαβάνη Ασπασία, Γκαραβέλα Ελευθερία, **Δημήτριος Ράπτης**, Ευάγγελος Χ. Φραδέλος, Ιωάννα Β. Παπαθανασίου, Δημήτριος Παπαγιάννης, Δημήτριος Μαντζάρης, Μάλλη Φωτεινή. (2021) Επαγγελματική εξουθένωση σε επαγγελματίες που αντιμετωπίζουν ασθενείς με Covid-19. 48<sup>ο</sup> Υβριδικό Πανελλήνιο Συνέδριο Εθνικού Συνδέσμου Νοσηλευτών Ελλάδος, Τήνος (Ελεύθερη Προφορική Ανακοίνωση).

9. **Δημήτριος Ράπτης**, Φωτεινή Μάλλη, Γεωργία Ράπτη, Δήμητρα Σιαχπαζίδου, Ζωή Δανιήλ, Μαρία Πινακά, Χάιδω Παστάκα, Γρηγόριος Γιαμούζης, Γεωργία Ξηρομερήσιου, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2020) Συσχέτιση πολύμορφισμών των γονιδίων *GPR83*, *ATP2B4* και *ARRB1* με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με ή χωρίς συνύπαρξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και/ή πνευμονικής εμβολής. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αναρτημένη ανακοίνωση).
10. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, Φωτεινή Μάλλη, **Δημήτριος Ράπτης**, Ελευθέριος Αγγελόπουλος, Ζωή Δανιήλ, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2020) Κόστος των φορολογηθεισών ποσοτήτων τσιγάρων και λεπτοκομμένου καπνού στην Ελλάδα για τα έτη 2008 – 2012. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αναρτημένη ανακοίνωση).
11. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, Φωτεινή Μάλλη, **Δημήτριος Ράπτης**, Ελευθέριος Αγγελόπουλος, Ζωή Δανιήλ, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2020) Κόστος των καπνικών προϊόντων που αποκτήθηκαν από τα νοικοκυριά. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αναρτημένη ανακοίνωση).
12. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, Φωτεινή Μάλλη, **Δημήτριος Ράπτης**, Ηλίας Δημέας, Ζωή Δανιήλ, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2020) Επίδραση των περιοριστικών μέτρων για τη Covid 19 στην κατανάλωση καπνού, τσιγάρων ή ml ατμίματος ηλεκτρονικών τσιγάρων. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο (Αναρτημένη ανακοίνωση).
13. **Δημήτριος Ράπτης**, Δήμητρα Ακρίβου, Λάιλα Σίχα, Δέσποινα Κυριάκου, Ιωάννα Παπαθανασίου, Ασπασία Τσέζου, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. (2020) Διερεύνηση κληρονομικής θρομβοφιλίας σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή. 41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
14. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, **Δημήτριος Ράπτης**, Ζωή Δανιήλ, Σωτήριος Τασουλής, Βασίλειος Π. Πλαγιανάκος, Φωτεινή Μάλλη, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2019) Επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής στην Ελλάδα: Big data analysis. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
15. Ιωάννης Λαμπρόπουλος, **Δημήτριος Ράπτης**, Φωτεινή Μάλλη, Ελευθέριος Αγγελόπουλος, Ζωή Δανιήλ, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης. (2019) Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής της πνευμονικής εμβολής στην Ελλάδα. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).

16. Βασίλειος Σταύρου, Μιχαήλ Γκριζιώτης, Ηλίας Δημέας, **Δημήτριος Ράπτης**, Φωτεινή Μπαρδάκα, Αθανάσιος Κυρίτσης, Ελένη Καρέτση, Κωνσταντίνος Τσαρούχας, Ζωή Δανιήλ, Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. (2019) Η επίδραση 8 εβδομάδων πνευμονικής αποκατάστασης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή: προκαταρκτικά αποτελέσματα. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
17. V. Stavrou, M. Griziotis, **D. Raptis**, F. Bardaka, E. Karetsi, A. Kiritsis, Z. Daniil, K. Tsarouchas, F. Triposkiadis, K.I. Gourgoulisanis, F. Malli. (2019) Eight weeks of pulmonary rehabilitation in patient with pulmonary embolism: a preliminary report. 9<sup>ο</sup> Συνέδριο Βιοχημείας & Φυσιολογίας της Άσκησης, Θεσσαλονίκη (Αναρτημένη Ανακοίνωση) (3<sup>ο</sup> Βραβείο Αναρτημένης Ανακοίνωσης).
18. **Δημήτριος Ράπτης**, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Ζωή Δανιήλ, Φωτεινή Μάλλη. (2019) Επίπτωση Πνευμονικής Εμβολής στην Ελλάδα. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτικής Αγωγής, Ερέτρια (Προφορική ανακοίνωση).
19. Βασίλειος Σταύρου, Μιχαήλ Γκριζιώτης, **Δημήτριος Ράπτης**, Φωτεινή Μπαρδάκα, Ελένη Καρέτση, Αθανάσιος Κυρίτσης, Ζωή Δανιήλ, Κωνσταντίνος Τσαρούχας, Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Κωνσταντίνος Ι Γουργουλιάνης, Φωτεινή Μάλλη. (2019) Μικρής διάρκειας πνευμονική αποκατάσταση σε ασθενείς με Πνευμονική Εμβολή – Προκαταρκτικά αποτελέσματα. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτικής Αγωγής, Ερέτρια (Προφορική ανακοίνωση).
20. **Ράπτης Δ.**, Λάιλα Σ., Δανιήλ Ζ., Γουργουλιάνης Κ.Ι., Μάλλη Φ. (2018) Περιγραφή ασθενών με απρόκλητη πνευμονική εμβολή: δεδομένα από το ιατρείο πνευμονικής εμβολής. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Προφορική ανακοίνωση).
21. **Ράπτης Δ.**, Μπαρδάκα Φ., Καρέτση Ε., Σταύρου Β., Λάιλα Σ., Δανιήλ Ζ., Τσαρούχας Κ., Γουργουλιάνης Κ.Ι., Μάλλη Φ. (2018) Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
22. Maria Samara, Maria Papathanassiou, Maria Ioannou, Roidoula Papamichali, Konstantina Papacharalampous, Xrisostomos Zioudas, Aspasia Kyritsaka, **Dimitrios Raptis**, George K. Koukoulis (2016) Impact of Clotting Factor Gene Polymorphisms in Colon Cancer Risk. 67<sup>th</sup> Panhellenic Conference of the

Hellenic Society for Biochemistry and Molecular Biology (HSBMB), Ioannina (Poster presentation).

23. **Ράπτης Δημήτριος**, Μάλλη Φωτεινή, Βαβουγιός Γεώργιος, Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος (2016) Μέτρηση του επιπέδου των γνώσεων για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε νοσηλευόμενους πνευμονολογικής κλινικής και συνοδούς. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
24. Μαλαβάκη Χ., Σταματίου Ρ., **Ράπτης Δ.**, Χατζηευθυμίου Α. (2016) Ο ρόλος των τασσο-εξαρτώμενων διαύλων  $\text{Na}^+$  στην ανταποκρισιμότητα και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. 38<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιολογικών Επιστημών, Καβάλα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
25. **Ράπτης Δ.**, Σταματίου Ρ., Χατζηευθυμίου Α. (2016) Απομόνωση, χαρακτηρισμός και πολλαπλασιασμός αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Η επίδραση της νικαρδιπίνης. 22<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 10<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Πάτρα (Προφορική ανακοίνωση). (Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης).
26. **Ράπτης Δ.**, Καμαριώτου Ε., Ράπτη Γ., Ζιούδας Χ., Καρδάση Χ., Μαλοντζίκη Α., Παπαθανασίου Μ., Ιωάννου Μ., Σαμαρά Μ., Κουκούλης Γ. (2016) Γενετικοί πολυμορφισμοί των παραγόντων πήξης: Συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου στον Ελληνικό πληθυσμό. 22<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 10<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Πάτρα (Προφορική ανακοίνωση).
27. Ράπτη Γ., Μαλοντζίκη Α., **Ράπτης Δ.**, Ζιούδας Χ., Καμαριώτου Ε., Καρδάση Χ., Παπαθανασίου Μ., Ιωάννου Μ., Σαμαρά Μ., Κουκούλης Γ. (2016) Γενετικοί πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν επιδιορθωτικά ένζυμα: Εκτίμηση πιθανής συσχέτισης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. 22<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 10<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Πάτρα (Προφορική ανακοίνωση).
28. Maria Samara, Maria Papathanasiou, Vasileios Tzortzis, Panagiotis Liakos, Maria Ioannou, Stamatia Ioakeim, **Dimitris Raptis**, Chrysostomos Zioudas and George Koukoulis. (2015) Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of DNA repair genes and bladder cancer risk in Greek population. Is there a connection?. 66<sup>th</sup> Congress

of the Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, Athens (Oral presentation).

29. **Ράπτης Δ.**, Μοσχονάς Ε., Σαμαρά Μ., Παπαθανασίου Μ., Παπαχαλαράμπος Κ., Ιωακείμ Σ., Κουκούλης Γ. (2015) Μελέτη πολυμορφισμών επιδιορθωτικών ενζύμων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 9<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Αθήνα (Προφορική ανακοίνωση). (Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης)
30. **Ράπτης Δ.**, Σγάντζος Μ. (2015) Καρδιολογική αποκατάσταση. 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 9<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
31. **Ράπτης Δ.**, Μπαλτήρα Χ., Χατζηευθυμίου Α. (2015) Οι υποδοχείς του γλουταμινικού ως πιθανοί φαρμακευτικοί στόχοι στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας. 21<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 9<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Αθήνα (Αναρτημένη ανακοίνωση).
32. Μοσχονάς Ε., Ζιούδας Χ., **Ράπτης Δ.**, Σαμαρά Μ., Κουκούλης Γ. (2014) Μελέτη των πολυμορφισμών του γονιδίου MTHFR σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο. Συσχέτιση με κλινικο/ιστολογικές παραμέτρους. 20<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 8<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Θεσσαλονίκη (Αναρτημένη ανακοίνωση).
33. Μοσχονάς Ε., Ζιούδας Χ., **Ράπτης Δ.**, Πατσιαλός Η., Σαμαρά Μ., Ιωάννου Μ., Κουκούλης Γ. (2014) Ο ρόλος του γονιδίου ALK στην πρόγνωση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. 20<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας & 8<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, Θεσσαλονίκη (Αναρτημένη ανακοίνωση).

#### ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΘΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΤΟΠΙΝ ΠΡΟΣΚΛΗΣΗΣ

1. 3<sup>rd</sup> International Scientific Conference «ICOHEMA 2022», «Current trends in Strategic Health Management, Leadership and Business Intelligence». Στρογγυλή

τράπεζα με θέμα «The unknown landscape of prematurity and its long term complications» (Προεδρείο: Ourania S. Kotsiou, Marie-Claude Esculier, Livia Nagy Bonnard, Asta Radzevičienė.). Online, 18– 20 Μαρτίου 2022. Ομιλία με θέμα: «Impact of preterm birth on future cardiovascular health».

2. 23<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος & 11<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος. Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα «Καρδιοχειρουργική: από τη Ρουτίνα στην Καινοτομία» (Προεδρείο: Τσιλιμίγκας Ν., Σιμόπουλος Β., Ράπτης Δ.). Λάρισα, 12 - 14 Μαΐου 2017. Ομιλία με θέμα: «Στεφανιαία Νόσος – Σύγχρονη Αντιμετώπιση».

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. Συμμετοχή σε Προεδρείο, Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα: «Καρδιοχειρουργική: από τη Ρουτίνα στην Καινοτομία», Προεδρείο: Τσιλιμίγκας Ν., Σιμόπουλος Β., **Ράπτης Δ.** 23<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος & 11<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Λάρισα, 12 14 Μαΐου 2017.
2. Συμμετοχή στο Προεδρείο Ελεύθερων Ανακοινώσεων Καρδιολογίας, Προεδρείο: Παπαμιχάλης Μιχαήλ, **Ράπτης Δημήτριος**. 23<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος & 11<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Λάρισα, 12 14 Μαΐου 2017.

#### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

1. 2021 – Σήμερα: Συμμετοχή ως μέλλος της Ερευνητικής Ομάδας. Φορέας Χρηματοδότησης: Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή. Χρηματοδότηση: 5.000 €. Επιστημονικά Υπεύθυνη: Μάλλη Φωτεινή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τίτλος

Έργου: «Clinically Silent small vessel disease of the brain in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)».

2. 2018 – 2020: Συμμετοχή ως μέλλος της Ερευνητικής Ομάδας. Φορέας Χρηματοδότησης: Ειδικός Λογαριασμός Κονδυλίων Έρευνας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Χρηματοδότηση: 4.000 €. Επιστημονικά Υπεύθυνη: Ξηρομερήσιου Γεωργία, Επ. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Τίτλος Έργου: «Γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, καρδιαγγειακά νοσήματα και πνευμονική εμβολή».

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

1. International Society on Thrombosis and Haemostasis (I.S.T.H.)
2. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (Ε.Π.Ε.)
3. Επιστημονική Εταιρεία Αναπνευστικών Διαταραχών και Βαρείας Νόσου
4. Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (European Respiratory Society, E.R.S.)
5. Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή (Ι.Μ.Ε.Θ.Α.)

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ  
ΤΟΝ ΥΠΝΟ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ  
ΚΑΙ ΜΕ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ  
*GPR83, ATP2B4 ΚΑΙ ARRB1*»**

υπό

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γ. ΡΑΠΤΗ**

Ειδικευόμενου Ιατρού Καρδιολογίας, MSc

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 2022

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, (Επιβλέπων),** Καθηγητής Πνευμονολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Γρηγόριος Γιαμούζης,** Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Γεωργία Ξηρομερίσιου,** Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	30
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	33
Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ).....	33
1.1. Παθοφυσιολογία.....	35
1.2. Επιδημιολογία.....	37
1.3. Παράγοντες κινδύνου .....	38
1.4. Κλινική εικόνα.....	40
1.5. Ερωτηματολόγια Ανίχνευσης.....	41
1.6. Διάγνωση .....	42
1.7. Αντιμετώπιση .....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	49
ΣΑΑΥ και καρδιαγγειακή συννοσηρότητα .....	49
2.1. Μεταβολικές διαταραχές.....	50
2.2. Αρτηριακή Υπέρταση.....	52
2.3. Κολπική μαρμαρυγή.....	53
2.4. Άλλες καρδιακές αρρυθμίες .....	55
2.5. Καρδιακή ανεπάρκεια .....	56
2.6. Στεφανιαία νόσος .....	57
2.7. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	58

2.8. Πνευμονική υπέρταση .....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	62
ΣΑΑΥ και γενετική.....	62
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....	66
Πρωτόκολλο 1 <sup>ο</sup> : Συσχέτιση του ΣΑΑΥ με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου .....	66
4.1. Εισαγωγή – Σκοπός .....	66
4.2. Υλικό και μέθοδος.....	67
4.3. Αποτελέσματα .....	74
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....	86
Πρωτόκολλο 2 <sup>ο</sup> : Συσχέτιση του ΣΑΑΥ με πολυμορφισμούς των γονιδίων <i>GPR83</i> , <i>ATP2B4</i> και <i>ARRB1</i> . .....	86
5.1. Εισαγωγή – Σκοπός .....	86
5.2. Υλικό και Μέθοδος .....	87
5.3. Αποτελέσματα .....	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 .....	100
Συζήτηση.....	100
Συμπεράσματα .....	109
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	110
Συντομογραφίες .....	140

Περίληψη .....	142
Abstract .....	144
Παράρτημα .....	146

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΑΑΥ ενηλίκων από τη Διεθνή Ταξινόμηση Διαταραχών Ύπνου, 3η έκδοση.

Πίνακας 2: Δεδομένα από τη μελέτη ύπνου και χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΑΑΥ.

Πίνακας 3: Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ και στην ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 4: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου σε σχέση με την CSVD στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου.

Πίνακας 6: Βιοχημικοί δείκτες και παράμετροι της μελέτης ύπνου ασθενών με ΣΑΑΥ και μαρτύρων.

Πίνακας 7: Μοντέλο δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης (Binary logistic regression model (BLRM)) με G/A ως την ομάδα αναφοράς για το rs999944.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα GeneCARDS για ψευδογονικούς στόχους και τοποθεσίες δέσμευσης μεταγραφικών παραγόντων.

Πίνακας 9: Τα 10 πρώτα μονοπάτια που σχετίζονται με το ΙΑ – WikiPathways.

Πίνακας 10: Τα 10 πρώτα μονοπάτια που σχετίζονται με το ΙΑ – KEGG.

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Απόφραξη ανώτερου αεραγωγού στο ΣΑΑΥ. Μεταφρασμένη και τροποποιημένη εικόνα [17].

Εικόνα 2: Συχνότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΑΑΥ.

Εικόνα 3: Καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΑΑΥ.

Εικόνα 4: Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΑΑΥ.

Εικόνα 5: Σχεδιασμός της μελέτης και συμμετοχή ασθενών και μαρτύρων.

Εικόνα 6: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου για την ύπαρξη CSVD στη DWM.

Εικόνα 7: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου για την ύπαρξη CSVD στη PVWM.

Εικόνα 8: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου για την ύπαρξη CSVD στη B-WMH.

Εικόνα 9: Στεφανιαία νόσος και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

Εικόνα 10: Σακχαρώδης διαβήτης και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

Εικόνα 11: Αρτηριακή υπέρταση και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

Εικόνα 12: Διάρκεια του ΣΑΑΥ (μήνες) και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

Εικόνα 13: Στεφανιαία νόσος και παρουσία CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία.

Εικόνα 14: Αρτηριακή υπέρταση και παρουσία CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία.

Εικόνα 15: Διάρκεια του ΣΑΑΥ (μήνες) και παρουσία CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία.

## Περίληψη

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) είναι μια αναπνευστική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το ΣΑΑΥ πιστεύεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες συνδέονται στενά με καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, το μεταβολικό σύνδρομο, η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που υποστηρίζουν τη συμβολή γενετικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου (CSVD) και του ΣΑΑΥ. Επιπλέον, στην τρέχουσα μελέτη αναλύσαμε τόσο σε μελέτη κλινικής κοόρτης όσο και σε μελέτη προσομοίωσης με τη βοήθεια του υπολογιστή (*in silico*) τέσσερις μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs), rs999944, rs75108997, rs35329661 και rs116133558 που έχουν συσχετιστεί με το ΣΑΑΥ.

Όσον αφορά το πρώτο ερευνητικό ερώτημα, η μελέτη περιελάμβανε 24 ασθενείς με μέτριου και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και 34 υγιείς εθελοντές, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου, προκειμένου να αναζητηθεί η ύπαρξη της CSVD. Συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν βλάβες στην περικολιακή λευκή ουσία (periventricular white matter, PVWM), στην εν τω βάθει λευκή ουσία (deep white matter, DWM) και στη λευκή ουσία του εγκεφαλικού στελέχους (brainstem – white matter hyperintensities, B-WMH). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ, το 79,1% είχε CSVD (βαθμός 1–3, βαθμολογία κλίμακας Fazekas) στην DWM και 91,7% στην PVWM, ενώ το 22,4% στην B-WMH. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν πολύ υψηλότερο βαθμό CSVD στην DWM και στην PVWM σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ). Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την CSVD (DWM και PVWM) ( $p = 0,033$ , OR95% CI: 8,66 (1,19–63,08) και  $p = 0,002$ , OR 95% CI: 104,98 (5,15–2141)). Η ίδια ανάλυση έδειξε μέτρια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την B-WMH ( $p = 0,053$ , OR 15,07 (0,97–234,65)).

Αναφορικά με το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα, σε 102 ασθενείς με ΣΑΑΥ και 50 υγιείς εθελοντές, έγινε γενετικός έλεγχος των παραπάνω πολυμορφισμών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι πολυμορφισμοί rs116133558 και rs75108997 ήταν αμετάβλητοι στον πληθυσμό της μελέτης μας, ενώ ο πολυμορφισμός rs35329661 ήταν περισσότερο από 95% αμετάβλητο. Ο πολυμορφισμός rs999944 εμφάνισε σημαντική (>5%) διακύμανση στον πληθυσμό της μελέτης μας και χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης. Οι *In silico* αναλύσεις του μηχανισμού με τον οποίο τα SNPs μπορεί να επηρεάσουν την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ αποκάλυψαν ένα μεταγραφικό δίκτυο αποτελούμενο από 274 γονίδια. Αυτό το δίκτυο συμμετείχε σε πολλαπλές γονιδιακές «υπογραφές», όπως αυτές που σχετίζονται με τον καρκίνο, καθώς και στο μονοπάτι της λιπογένεσης.

Η μελέτη μας απέδειξε την ύπαρξη ανεξάρτητης στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του ΣΑΑΥ με την CSVD υποδηλώνοντας ότι οι αγγειακοί παράγοντες θα μπορούσαν να εμπλέκονται τόσο στην παθογένεση της CSVD όσο και στο ΣΑΑΥ. Επίσης, βρέθηκε μέτρια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την B-WMH, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου, δεδομένου ότι το εγκεφαλικό στέλεχος διαδραματίζει μείζονα ρόλο στον έλεγχο της αναπνοής. Επιπλέον, η μελέτη μας αποκάλυψε ένα ρυθμιστικό δίκτυο στο ΣΑΑΥ χρησιμοποιώντας μεταγραφικούς στόχους των διαγονιδιακών SNPs που χαρτογραφούν τη συμβολή τους στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου και την αλληλεπίδραση μεταξύ της σηματοδότησης της λιποκυτοκίνης και της μεταγραφικής δυσρύθμισης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Τα ευρήματά μας χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί η σχέση του ΣΑΑΥ με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και συγκεκριμένα με την CSVD αλλά και να επιτευχθεί η πλήρης αποσαφήνιση της γενετικής βάσης του ΣΑΑΥ.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ)

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) είναι μια αναπνευστική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού έχει ως αποτέλεσμα τη πλήρη διακοπή (άπνοια) ή τη μείωση (υπόπνοια) της ροής του αέρα, ακολουθούμενη από παροδική αφύπνιση, που οδηγεί στην αποκατάσταση της διαπερατότητας των ανώτερων αεραγωγών [1 - 4]. Οι παραπάνω μεταβολές στη ροή του αέρα οδηγούν σε αποκορεσμό αιμοσφαιρίνης, υποξαιμία διαλείποντος χαρακτήρα, μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης και κατακερματισμένο και ανεπαρκή ύπνο, με άμεσο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής καθώς και στη σωματική και ψυχική υγεία [1 - 4].

Η Αμερικανική Ένωση Ιατρικής Ύπνου (American Association of Sleep Medicine, AASM) περιέγραψε τα κλινικά κριτήρια για το ΣΑΑΥ στην τρίτη έκδοση της Διεθνούς Ταξινόμησης των Διαταραχών Ύπνου (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) [5].

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΑΑΥ ενηλίκων από τη Διεθνή Ταξινόμηση Διαταραχών Ύπνου, 3η έκδοση [6].

<p>A. Η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα:</p> <p>α. Ο ασθενής αναφέρει</p> <p>(i) Υπνηλία, μη αναζωογονητικό ύπνο, κόπωση ή αϋπνία</p> <p>(ii) Αφύπνιση με δύσπνοια, λαχάνιασμα ή αίσθημα πνιγμού</p> <p>β. Ένας παρατηρητής αναφέρει έντονο ροχαλητό, διακοπές αναπνοής ή και τα δύο κατά τη διάρκεια του ύπνου του ασθενούς</p> <p>γ. Ο ασθενής έχει διαγνωστεί με αρτηριακή υπέρταση, διαταραχή της διάθεσης, γνωστική διαταραχή, στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.</p>
<p>B. Η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (Polysomnography, PSG) ή η μελέτη ύπνου εκτός εργαστηρίου (out-of-center sleep test, OCST) αναδεικνύει:</p> <p>5 ή περισσότερα αποφρακτικά αναπνευστικά συμβάντα (άπνοιες, υπόπνοιες, αφυπνίσεις) ανά ώρα ύπνου που συνοδεύονται από αναπνευστική προσπάθεια.</p>
<p>Γ. Η PSG ή η OCST αναδεικνύει:</p> <p>15 ή περισσότερα αποφρακτικά αναπνευστικά συμβάντα (άπνοιες, υπόπνοιες, αφυπνίσεις) ανά ώρα ύπνου που συνοδεύονται από αναπνευστική προσπάθεια.</p>

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ τίθεται όταν ισχύει το Α και το Β ή το Γ.

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με τον μέσο αριθμό των αναπνευστικών συμβάντων, απνοιών και υποπνοιών, ανά ώρα ύπνου (δείκτης άπνοιας – υπόπνοιας, Apnea – Hypopnea Index, AHI). Η ταξινόμηση διαμορφώνεται ως εξής: ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ (AHI 5–14,9 επεισόδια/ώρα), μέτριου βαθμού ΣΑΑΥ (AHI 15–29,9 επεισόδια/ώρα) και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (> 30 επεισόδια/ώρα) [7]. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι, με τη χρήση του αριθμού των αναπνευστικών συμβάντων ως μεθόδου ταξινόμησης της βαρύτητας της νόσου, υπονοείται ότι η υψηλότερη συχνότητα απνοιών και υποπνοιών συνεπάγεται βαρύτερη συμπτωματολογία και κλινικά αποτελέσματα του ΣΑΑΥ. Ωστόσο, αυτό είναι μια υπεραπλούστευση της παθοφυσιολογίας του ΣΑΑΥ [8, 9]. Στην πραγματικότητα, ο προσδιορισμός της σοβαρότητας της νόσου προτάθηκε αρχικά από την ομάδα εργασίας της AASM για το ΣΑΑΥ το 1999 ως κατευθυντήρια γραμμή μόνο για ερευνητικούς σκοπούς και όχι για κλινική χρήση, [7, 10] και ως εκ τούτου, πρόσφατες αναφορές έχουν ζητήσει να επανεκτιμηθεί η αξία του AHI στην πρόβλεψη της σοβαρότητας της νόσου [9].

### **1.1. Παθοφυσιολογία**

Από ανατομικής άποψης η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ μπορεί να ερμηνευτεί από ένα στενό και με τάση για σύμπτωση ρινοφάρυγγα. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός άλλων παραγόντων μπορεί να συντελέσει στη μεταβολή της διαμέτρου του οδηγώντας σε διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των ανατομικών και μη ανατομικών παραγόντων είναι η υποτροπιάζουσα απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού που οδηγεί σε κυκλική υποξαιμία, διακυμάνσεις ενδοθωρακικής πίεσης, κατακερματισμό του ύπνου και επακόλουθο φλεγμονώδη καταρράκτη, που θεωρείται ότι είναι η βάση για τις δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία που παρατηρούνται στο ΣΑΑΥ [11].

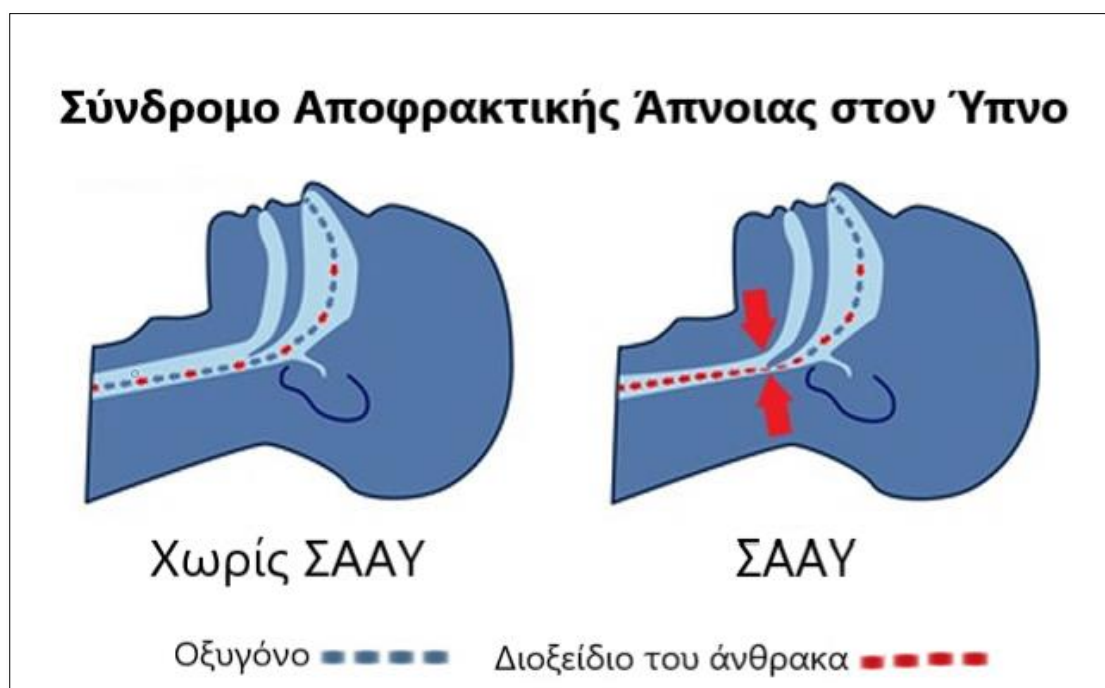
Οι ανατομικοί παράγοντες είναι γνωστό ότι αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ. Ο ανθρώπινος αεραγωγός έχει υποστεί πολλαπλές εξελικτικές ανατομικές αλλαγές διατηρώντας παράλληλα τις λειτουργίες κατάποσης και αγωγιμότητας του αέρα. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μια προδιάθεση για αποφρακτικά συμβάντα κατά τη διάρκεια του ύπνου [12]. Τέτοιες ανατομικές

αλλαγές επιδεινώνονται από παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η γήρανση και οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (μικρό εύρος φάρυγγα, εναπόθεση λιπώδους ιστού στο τοίχωμα του φάρυγγα, αδενοειδής εκβλαστήσεις και υπερτροφικές αμυγδαλές, μακρογλωσσία, μικρογναθία και απισθογναθία) [13].

Επιπλέον, σημαντική στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ είναι και η συμμετοχή διαφόρων νευρομυϊκών παραγόντων. Διάφοροι παράγοντες καθορίζουν την πίεση κλεισίματος του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου, ιδιαίτερα ο μυϊκός τόνος των ανώτερων αεραγωγών ή η μυϊκή ανταπόκριση. Ο μυϊκός τόνος των ανώτερων αεραγωγών καθορίζεται κυρίως από δύο αντανακλαστικούς μηχανισμούς ανάδρασης: 1) μηχανικοί υποδοχείς αεραγωγών που ανιχνεύουν την αρνητική πίεση στο φάρυγγα και 2) περιφερειακοί και κεντρικοί χημειούποδοχείς που ενεργοποιούν το σύμπλεγμα Pre-Bötzinger, ένα σύμπλεγμα μυελικών νευρώνων που χρησιμεύει ως γεννήτρια του αναπνευστικού ρυθμού [14]. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, συγκριτικά με την αφύπνιση, ο μυϊκός τόνος των ανώτερων αεραγωγών είναι ελαττωμένος και ιδιαίτερα στη φάση του ύπνου REM με συνέπεια τα αποφρακτικά συμβάντα να είναι πιο σοβαρά και μεγαλύτερης διάρκειας κατά τη διάρκεια του ύπνου REM έναντι του ύπνου NREM [15, 16].

Πρακτικά, μέχρι σήμερα, γνωρίζουμε δύο κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ. Αρχικά, κυρίαρχο ρόλο κατέχει η ανατομία του ανώτερου αεραγωγού, η οποία, με βάση τα παραπάνω δεδομένα, μπορεί να οδηγήσει κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες σε απόφραξη και, άρα, στην εμφάνιση του συνδρόμου. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο έχει ο νευρομυϊκός έλεγχος της αναπνοής, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει τόσο σε καταστολή των αντανακλαστικών διάνοιξης του ανώτερου αεραγωγού όσο και σε μείωση του τόνου των διαστολέων μυών, οπότε να οδηγηθούμε σε απόφραξη του αεραγωγού και επομένως στο ΣΑΑΥ. Βέβαια, τα τελευταία χρόνια, γίνεται λόγος για διάφορους άλλους μηχανισμούς που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ΣΑΑΥ, κυρίως μέσα από την ύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και με παράγοντες που έχουν γενετική βάση, κάτι που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Εικόνα 1: Απόφραξη ανώτερου αεραγωγού στο ΣΑΑΥ. Μεταφρασμένη και τροποποιημένη εικόνα [17].



## 1.2. Επιδημιολογία

Το ΣΑΑΥ, ενώ αποτελεί τη συχνότερη αναπνευστική διαταραχή κατά τον ύπνο, ωστόσο, ακόμα και σε χώρες όπου το σύνδρομο είναι ευρέως αναγνωρισμένο, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παραμένει αδιάγνωστο. Υπολογίζεται ότι, τουλάχιστον στο 20% του γενικού πληθυσμού, παρατηρούνται συμπτώματα συμβατά με ΣΑΑΥ, τα οποία όμως δεν είναι κλινικά σημαντικά, οπότε το σύνδρομο παραμένει αδιάγνωστο, ενώ μόνο στο 10% του πληθυσμού γίνεται επαρκής έλεγχος για την διάγνωση του συνδρόμου [18].

Ο επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, καθώς αντικατοπτρίζει τις τάσεις για παχυσαρκία, τη βελτιωμένη ευαισθησία στα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό του συνδρόμου και τις αλλαγές στα κριτήρια βαθμολόγησης [19, 20]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε

επιπολασμό 9% έως 38% του ΣΑΑΥ στο γενικό πληθυσμό με  $AHI \geq 5$  επεισοδίων/ώρα και επιπολασμό 6% έως 17% με  $AHI \geq 15$  επεισοδίων/ώρα [21].

### 1.3. Παράγοντες κινδύνου

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου καθώς και η κατανόησή τους είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, το φύλο, την ηλικία, την κρανιοπροσωπική ανατομία, όπως η οπισθογναθία και η μικρογναθία, την εθνικότητα και την κατανάλωση καπνού και αλκοόλ. Ο κυριότερος παράγοντας εξ αυτών είναι ίσως η παχυσαρκία κατά την οποία ελαττώνεται η διάμετρος του ανώτερου αναπνευστικού αεραγωγού μέσω της εναπόθεσης λίπους στα τοιχώματα του φάρυγγα και τη γλώσσα. [22, 23]. Επιπλέον, οι ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία αναπτύσσουν αυξημένη κοιλιακή πίεση, με αποτέλεσμα τη μείωση του τελικού εκπνευστικού όγκου των πνευμόνων και την αύξηση της συρρίκνωσης των ανώτερων αεραγωγών [24]. Αξίζει να αναφερθεί ότι 58% των ασθενών με ΣΑΑΥ με  $AHI \geq 15$  επεισόδια/ώρα έχει δείκτη μάζας σώματος ( $\Delta M \Sigma$ )  $> 25 \text{ kg/m}^2$ . Η πρόσληψη βάρους σχετίζεται άμεσα με την υπνική άπνοια, όπως αποδεικνύεται από επιδημιολογικές μελέτες [25, 26]. Η μελέτη Wisconsin Sleep Cohort διαπίστωσε ότι μια αύξηση 10% στο σωματικό βάρος προέβλεπε εξαπλάσια αύξηση στην πιθανότητα ανάπτυξης μέτριου έως και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ [27]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, ενώ η απώλεια βάρους μπορεί να συμβάλλει στην ελάττωση της βαρύτητας της νόσου, ποτέ δεν παρατηρείται πλήρης ύφεση. [28].

Το ανδρικό φύλο είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το ΣΑΑΥ με εκτιμώμενο επιπολασμό μεταξύ ανδρών γυναικών 1,5:1 [29]. Ο υψηλότερος επιπολασμός οφείλεται αφενός σε ανατομικές διαφορές, όπως η αυξημένη συρρίκνωση των αεραγωγών [30] και η υψηλότερη εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα και τον αυχένα σε άνδρες ασθενείς, [31] και αφετέρου στην προστατευτική δράση των γυναικείων ορμονών, όπως η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα [32].

Αναφορικά με τον παράγοντα κινδύνου της ηλικίας υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την αύξηση της συχνότητας με την ηλικία με μείωση ωστόσο της

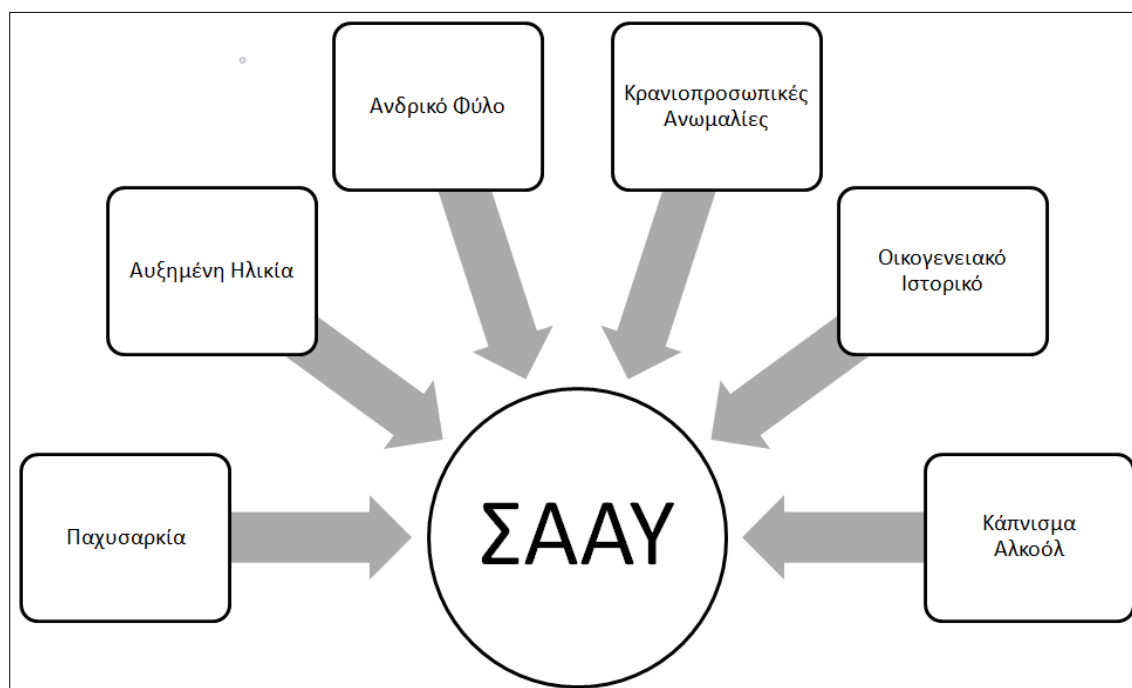
βαρύτητας [33]. Συγκεκριμένα, έχουν εντοπιστεί ορισμένοι πιθανοί παράγοντες, όπως η στένωση του ανώτερου αεραγωγού που σχετίζεται με την ηλικία, τη μυϊκή δραστηριότητα του ανώτερου αεραγωγού, τις αλλαγές στον όγκο των πνευμόνων, τα όρια διέγερσης και τη σταθερότητα του αναπνευστικού ελέγχου [33].

Ορισμένα χαρακτηριστικά του προσώπου έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για το ΣΑΑΥ [34]. Μια μελέτη, που χρησιμοποίησε μαγνητική τομογραφία για να αξιολογήσει τις διαστάσεις συγκεκριμένων δομών του προσώπου, βρήκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ του όγκου της γλώσσας, του πλάτους του μέσου προσώπου και του πλάτους του κάτω μέρους του προσώπου με την νόσο [35]. Μια άλλη μελέτη χρησιμοποίησε τρισδιάστατη απεικόνιση για τον εντοπισμό ανατομικών παραγόντων κινδύνου που προβλέπουν την εμφάνιση του ΣΑΑΥ, με αναλογα αποτελέσματα [34].

Η εθνικότητα είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του ΣΑΑΥ στους Αφροαμερικανούς, τους Λατινοαμερικανούς και τους Ασιάτες. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι Νοτιοαμερικανοί και οι Ασιάτες είναι πιο ευαίσθητοι από τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας και στη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ, ενώ οι Αφροαμερικανοί επηρεάστηκαν λιγότερο [36].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, τα αναπνευστικά νοσήματα, η σχετική αντίσταση στην ινσουλίνη, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η παχυσαρκία, η κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, η γνωστική διαταραχή και οι πονοκέφαλοι είναι υψηλότερες σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [37 - 51].

Εικόνα 2: Συχνότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΑΑΥ.



#### 1.4. Κλινική εικόνα

Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να εμφανίζονται τόσο κατά τη διάρκεια της νύκτας όσο και την ημέρα, και περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, κόπωση, δυσκολίες συγκέντρωσης και μείωση της γνωστικής απόδοσης [1, 52]. Τα νυχτερινά συμπτώματα περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενη διέγερση κατά τη διάρκεια του ύπνου, ροχαλητό [53] και άπνοιες που γίνονται αντιληπτές από τους οικείους. Η νόσος έχει διαφορετική κλινική εκδήλωση ανάλογα με το φύλο [54]. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι οι άνδρες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ροχαλητό και άπνοιες από τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με άπνοια στον ύπνο [55]. Αντίθετα, τα δεδομένα μιας άλλης μελέτης υποδηλώνουν ότι στις γυναίκες με υπνική άπνοια είναι πιο συχνές οι άτυπες εκδηλώσεις, όπως η αυπνία, η κατάθλιψη, οι ψευδαισθήσεις και η ταχυκαρδία, κατά τις νυχτερινές ώρες συγκριτικά με τους άνδρες [56]. Νυχτερινές εφιδρώσεις και νυκτουρία αποτελούν



επίσης συχνά συμπτώματα, πιθανώς λόγω αύξησης των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου δευτερογενώς στο πλαίσιο υποξυγοναιμίας [57].

### **1.5. Ερωτηματολόγια Ανίχνευσης**

Ο στόχος της ανάπτυξης των ερωτηματολογίων ανίχνευσης του ΣΑΑΥ είναι ο εντοπισμός ασθενών υψηλού κινδύνου που μπορεί να επωφεληθούν από μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση ύπνου. Η χρήση τους ίσως είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις που η διενέργεια μελέτης ύπνου ή η δυνατότητα παραπομπής σε εξειδικευμένα κέντρα είναι περιορισμένη. Ενώ η US Preventative Services Task Force (Ειδική Ομάδα Υπηρεσιών Πρόληψης των ΗΠΑ) υποστηρίζει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον έλεγχο όλων των ασυμπτωματικών ενήλικων ασθενών για ΣΑΑΥ [58], το εγχειρίδιο βαθμολόγησης AASM (Scoring Manual – American Academy of Sleep Medicine) συνιστά τον έλεγχο ορισμένων ασυμπτωματικών πληθυσμών υψηλού κινδύνου που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για υπνική άπνοια, χρησιμοποιώντας σταθμισμένα ερωτηματολόγια ειδικά για το ΣΑΑΥ [59]. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να είναι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, νυχτερινές αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση και πληθυσμοί υψηλού κινδύνου, όπως οδηγοί φορτηγών [59].

Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι το STOP-BANG [60], το ερωτηματολόγιο του Βερολίνου [61] και η κλίμακα υπνηλίας Epworth [62]. Μια μετα-ανάλυση που συνέκρινε τα παραπάνω ερωτηματολόγια διαπίστωσε σημαντική ετερογένεια αναφορικά με τη διαγνωστική τους ακρίβεια, με μεγαλύτερη υπεροχή του STOP-BANG, ιδίως στο ΣΑΑΥ μέτριου βαθμού [63]. Επιπλέον, μια ομάδα εργασίας του εγχειριδίου βαθμολόγησης AASM του 2018 για την αξιολόγηση των διαθέσιμων εργαλείων κλινικού προσυμπτωματικού ελέγχου και αξιολόγησης δεν εντόπισε ούτε ένα εργαλείο που να πληρεί τα κριτήριά της για την κλινική εγκυρότητα (ευαισθησία και ειδικότητα) [64].

## 1.6. Διάγνωση

Αυτό το σύνδρομο μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα και η σωστή διάγνωση εξαρτάται κυρίως από το σωστό ιατρικό ιστορικό [3]. Σε ασθενείς με συμβατό ιστορικό ή / και χαρακτηριστικά φυσικής εξέτασης που είναι συμβατά για ΣΑΑΥ, συνιστάται η διενέργεια ολονύκτιας πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Τα διάφορα εργαλεία ανίχνευσης ή τα ερωτηματολόγια από μόνα τους, χωρίς τη διενέργεια μελέτης ύπνου, δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση ή να αποκλείσουν την υπνική άπνοια, λόγω χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας [65].

Η ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PSG) θεωρείται το κατάλληλο εργαλείο για τη διάγνωση ύποπτων αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με την άπνοια στον ύπνο. Κατά τη διάρκεια μιας PSG στο εργαστήριο, ο ασθενής περνά τη νύχτα σε ένα εργαστήριο ύπνου όπου παρακολουθείται από έναν εξειδικευμένο τεχνικό στην ιατρική του ύπνου. Εφαρμόζεται ο ακόλουθος εξοπλισμός παρακολούθησης ύπνου και οι αντίστοιχες παράμετροι ή σήματα επιτρέπουν την πλήρη παρακολούθηση του ύπνου: (1) Για τον προσδιορισμό των σταδίων ύπνου και της αφύπνισης, χρησιμοποιείται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG) αριστερού και δεξιού οφθαλμού και ηλεκτρομυογράφημα (EMG) του υπογενειδίου μυός. (2) Η αναπνοή κατά τον ύπνο αξιολογείται με συνεχή παλμική οξυμετρία για τη μέτρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης, τα σήματα ροής του αέρα (στη μύτη και στο στόμα) μετρώνται με την χρήση θερμίστορα και οι θωρακικές και κοιλιακές κινήσεις υπολογίζονται μέσω επαγωγικής πληθυσμογραφίας. (3) Η κίνηση των άκρων ανιχνεύεται με ηλεκτρομαγνητικό σήμα του πρόσθιου κνημιαίου μυός. (4) Ο καρδιακός ρυθμός αξιολογείται με ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα μίας απαγωγής. Επιπλέον, γίνεται καταγραφή της θέσης του σώματος κατά τον ύπνο και της παρουσίας ροχαλητού με τη χρήση μικροφώνου. Η εξέταση χρησιμοποιεί επίσης συνεχείς καταγραφές ως προς τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης, την κατανομή των σταδίων ύπνου, τον αριθμό αφυπνίσεων και τον δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας [66].

Το εγχειρίδιο βαθμολόγησης AASM Scoring Manual – American Academy of Sleep Medicine περιγράφει με λεπτομέρειες τις προτεινόμενες παραμέτρους της PSG [66]. Ο AHI εκφράζει τη μέση συχνότητα των αναπνευστικών συμβάντων (άπνοια και υπόπνοια) ανά ώρα ύπνου. Η ανίχνευση των αποφρακτικών συμβάντων γίνεται

από την παρατήρηση ελαττωμένης ροής σε συνδυασμό με συνεχιζόμενη θωρακοκοιλιακή δραστηριότητα, που ενίοτε συνοδεύονται από αποκορεσμό οξυγόνου. Εάν μία PSG δεν δείξει σημαντική αναπνευστική διαταραχή του ύπνου, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της PSG [65]. Εναλλακτικά, αντί για επανάληψη της PSG, μια μελέτη ύπνου στο σπίτι μπορεί να πραγματοποιηθεί ως δεύτερη εξέταση σε επιλεγμένους ασθενείς [67].

Η ενδοεργαστηριακή PSG είναι μια δαπανηρή διαδικασία, η οποία μπορεί να είναι άβολη για ασθενείς, ιδιαίτερα για εκείνους που δεν ζουν κοντά σε εργαστήριο ύπνου ή που μπορεί να έχουν ιατρικές συννοσηρότητες που δυσκολεύουν την κινητικότητά τους. Από την άλλη πλευρά, η αξιολόγηση της υπνικής άπνοιας έχει το πλεονέκτημα διενέργειας της παρακολούθησης του ύπνου στο σπίτι, αλλά με ορισμένους περιορισμούς [68]. Το 2007, το εγχειρίδιο βαθμολόγησης AASM δημοσίευσε κατευθυντήριες γραμμές που συνιστούν εξέταση στο σπίτι για τη διάγνωση ασθενών με μεγάλη πιθανότητα μέτριας έως σοβαρής υπνικής άπνοιας (υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας που εμφανίζεται τις περισσότερες ημέρες και τουλάχιστον δύο από τα τρία συμπτώματα: ροχαλητό, άπνοιες / λαχάνιασμα / αίσθημα πνιγμού ή υπέρταση) [65]. Η κατ'οίκον εξέταση δεν συνίστατο για τη διάγνωση σε ασθενείς με σοβαρή καρδιοπνευμονική νόσο ή συνοδές διαταραχές ύπνου όπως η αϋπνία [69]. Παρόλα αυτά, η εξέταση στο σπίτι έχει μελετηθεί και επικυρωθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πιθανότητα νόσου [70], καρδιακή ανεπάρκεια [71], χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [72] και νοσογόνο παχυσαρκία [73]. Επιπλέον, η πανδημία του COVID-19 και η αναστολή λειτουργίας πολλών εργαστηριακών εγκαταστάσεων επέκτειναν τα όρια της χρήσης της εξέτασης κατ'οίκον για τη διάγνωση ασθενών με διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο.

Η εξέταση για την υπνική άπνοια κατ'οίκον συνήθως επιτυγχάνεται με τη χρήση μιας τροποποιημένης φορητής συσκευής για την εξέταση της υπνικής άπνοιας που μετρά τη ροή του αέρα, την αναπνευστική προσπάθεια, τον κορεσμό οξυγόνου και τον καρδιακό ρυθμό. Για τον προσδιορισμό της συχνότητας των αναπνευστικών συμβάντων χρησιμοποιείται ο δείκτης αναπνευστικών συμβάντων (respiratory event index, REI), δεδομένου ότι χρησιμοποιείται ο συνολικός χρόνος καταγραφής και όχι ο συνολικός χρόνος ύπνου. Η χρήση του συνολικού χρόνου καταγραφής συχνά οδηγεί σε υποεκτίμηση της σοβαρότητας ή της παρουσίας διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [74]. Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα της εξέτασης κατ'οίκον θεωρούνται αποδεκτές. Σε μια μετα-ανάλυση 8 μελετών που χρησιμοποίησαν

εξέταση για την υπνική άπνοια στο σπίτι, όταν χρησιμοποιήθηκε όριο  $REI \geq 15/\text{ώρα}$ , διαπιστώθηκε ευαισθησία 79 % και ειδικότητα 79 % [75]. Η ύπαρξη σημαντικής μεταβλητότητας της βαρύτητας των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ από τη μια νύχτα στην άλλη μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ, με βάση τα δεδομένα που θα αντληθούν από τη μελέτη κατ' οίκον για χρονικό διάστημα ενός μόνο βραδιού [76]. Ως αποτέλεσμα αυτών των περιορισμών, το ψευδώς αρνητικό ποσοστό της εξέτασης ύπνου κατ' οίκον αναφέρεται ότι φτάνει το 17% [69]. Ως εκ τούτου, συνιστάται διενέργεια επαναληπτικής εξέτασης PSG, η οποία αποτελεί πιο ευαίσθητη εξέταση, σε περίπτωση που η κατ' οίκον εξέταση δεν καταδεικνύει σημαντική αναπνευστική διαταραχή κατά τον ύπνο ή είναι ασαφής ή παρουσιάζει τεχνικά προβλήματα [65].

### **1.7. Αντιμετώπιση**

Η εξάλειψη των απνοϊκών επεισοδίων και της διαλείπουσας υποξυγοναιμίας κατά την διάρκεια του ύπνου αποτελούν βασική προϋπόθεση για τον αποτελεσματικό έλεγχο του ΣΑΑΥ. Μέχρι σήμερα, η αντιμετώπιση της νόσου επικεντρώθηκε στη χρήση συσκευών χορήγησης συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (συσκευές CPAP-Positive Airway Pressure) για όλους σχεδόν τους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Εκτός από τις συσκευές CPAP υπάρχουν κι άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για το ΣΑΑΥ με ποικίλα αποτελέσματα, όπως η χειρουργική θεραπεία, η απώλεια βάρους, η βαριατρική θεραπεία και η εκπαιδευτική και συμπεριφορική παρέμβαση. Ωστόσο, επειδή η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ γίνεται όλο και πιο κατανοητή, καθίσταται αναγκαία η ύπαρξη εξατομικευμένης προσέγγισης που λαμβάνει υπόψη υποτύπους του ΣΑΑΥ [8].

Λαμβάνοντας υπόψη τους υπότυπους καθώς και τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένες θεραπευτικές στρατηγικές για τους ασθενείς (ιατρική ακριβείας) με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ασθενή [77, 78]. Ωστόσο, η δυνατότητα εφαρμογής μιας τέτοιας εξατομικευμένης αντιμετώπισης του ΣΑΑΥ είναι περιορισμένη.

Η θεραπεία εκλογής του ΣΑΑΥ σήμερα είναι η εφαρμογή θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (CPAP) [6]. Σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν καλή συμμόρφωση στη CPAP ή αναζητούν εναλλακτική θεραπεία για το σύνδρομο, η συσκευή μετατόπισης της κάτω γνάθου σε πρόσθια θέση (Mandibular Advancement Device (MAD) αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή [79]. Επιπρόσθετα των CPAP και MAD αποτελεί η θεραπεία θέσης, όπου οι νέας γενιάς συσκευές έχουν καλή βραχυπρόθεσμη συμμόρφωση αλλά προσφέρουν και ανατροφοδότηση σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών. Επιπλέον, σε όλους τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΣΑΑΥ συνίσταται η απώλεια βάρους έχοντας πολύ καλά αποτελέσματα. Μία άλλη εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ, που απέτυχαν στη θεραπεία με CPAP, αποτελεί ο διεγέρτης υπογλώσσιου νεύρου. Τέλος, στη θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ υπάρχει και η χειρουργική αντιμετώπιση του ανώτερου αεραγωγού. Η τελευταία αποτελεί πρωτογενή θεραπεία για ασθενείς με ΣΑΑΥ και σοβαρή αποφρακτική ανατομία που θεωρείται χειρουργικά διορθώσιμη, αλλά και εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς που απέτυχαν στη CPAP ή MAD και συμπληρωματική θεραπεία με μαζί με τις CPAP ή MAD [6].

### 1.7.1. Θεραπεία με θετική πίεση στους αεραγωγούς

Η θεραπεία με CPAP θεωρείται θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με ΣΑΑΥ επειδή είναι αποτελεσματική, οικονομική και μη επεμβατική [80]. Η CPAP αντιμετωπίζει άμεσα την παθολογία (ανατομία) του στοματοφάρυγγα με την παροχή πίεσης μέσα στους αεραγωγούς της περιοχής του φάρυγγα μέσω μιας ρινικής ή στοματορινικής μάσκας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η CPAP μπορεί να παρέχεται με τρεις τρόπους: συνεχής CPAP, όπου εφαρμόζεται μία σταθερή πίεση, διβάθμια CPAP, όπου εφαρμόζονται δύο διαφορετικές πιέσεις κατά την εισπνοή και την εκπνοή και αυτορυθμιζόμενη CPAP, όπου η πίεση που παρέχεται μεταβάλλεται ανάλογα με την ανατροφοδότηση του μηχανήματος [81]. Προκειμένου να προσδιοριστεί η ιδανική πίεση που απαιτείται για την αποφυγή της στοματοφαρυγγικής κατάρρευσης, οι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε περαιτέρω παρακολούθηση στο εργαστήριο μελέτης ύπνου. Εάν η υπνική άπνοια έχει ήδη διαγνωστεί, τότε ο ασθενής περνά όλη τη νύχτα σε CPAP με ποικίλες ρυθμίσεις πίεσης. Εάν χρειάζεται να διαγνωστεί η υπνική άπνοια, τότε κατά το πρώτο μισό της νύχτας αφιερώνεται αποκλειστικά στην παρακολούθηση για σκοπούς διάγνωσης και το δεύτερο μισό της νύχτας για εφαρμογή CPAP. Για ασθενείς με μέτριου και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κεντρική άπνοια ύπνου ή υποαερισμό, θεωρείται κατάλληλη μια εναλλακτική κατ' οίκον προσέγγιση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μια αυτορυθμιζόμενη CPAP, η οποία μεταβάλλει την παρεχόμενη πίεση με βάση την ανατροφοδότηση από τις μετρήσεις της ροής του αέρα, των μεταβολών της πίεσης και της αντίστασης των αεραγωγών [82]. Ενώ η CPAP είναι μια αποτελεσματική μορφή θεραπείας για πολλούς ασθενείς, δεν είναι πάντα καλά ανεκτή και ως εκ τούτου, η μη συμμόρφωση αποτελεί τον σημαντικότερο περιορισμό της καθώς η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται αυστηρά από τη συνεχή χρήση της και από ότι τα συμπτώματα τείνουν να υποτροπιάσουν 1-3 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας [83]. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που εξέτασε δεδομένα είκοσι ετών διαπίστωσε ότι πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών χρησιμοποιούσαν την CPAP λιγότερο από 7 ώρες ανά νύχτα [80]. Μια άλλη μελέτη που εξέτασε τη μακροπρόθεσμη συμμόρφωση διαπίστωσε ότι μόνο το 54% των ασθενών με ΣΑΑΥ χρησιμοποιούσαν την CPAP κατά μέσο όρο 64 μήνες μετά τη

διάγνωση. Η βελτίωση της συμμόρφωσης είναι σημαντική επειδή ο αντίκτυπος της χρήσης της CPAP σε συγκεκριμένους τομείς όπως η υπνηλία και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη [84]. Οι στρατηγικές για τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών με την CPAP περιλαμβάνουν την εκπαίδευση ασθενών και φροντιστών, την αυξημένη ύγρανση και τη χρήση εναλλακτικών συστημάτων παροχής πίεσης [85, 86].

#### 1.7.2. Συσκευή μετατόπισης της κάτω γνάθου προς τα εμπρός

Μια εναλλακτική θεραπεία για το ΣΑΑΥ είναι η MAD [87]. Αυτές οι συσκευές τοποθετούνται στα άνω και κάτω οδοντικά τόξα προκειμένου να προωθηθεί η γνάθος και να διατηρηθεί σε πρόσθια θέση. Αυτό θα αυξήσει την πλάγια διάμετρο του αεραγωγού, κυρίως λόγω μετατόπισης της γλώσσας και αύξησης του χώρου μεταξύ της μαλθακής υπερώας και της σταφυλής και θα βελτιώσει τη λειτουργία των μυών που τον διατηρούν βατό [88]. Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με περισσότερους από 400 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MAD διαπίστωσε ότι το 37% είχε πλήρη υποχώρηση του ΣΑΑΥ ( $AHI < 5$ ), το 52% είχε μείωση του  $AHI$  σε  $< 10$  και το 64% είχε μείωση περισσότερο από το μισό του αρχικού  $AHI$  [89]. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι το MAD μειώνει περισσότερο την αρτηριακή πίεση συγκριτικά με τη θεραπεία CPAP [90]. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της θεραπείας MAD είναι η δυσκολία στην πρόβλεψη της επιτυχίας της θεραπείας. Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν τη συμμόρφωση χρησιμοποιώντας μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. βάρος, ηλικία ή φύλο), καθώς και δομικά χαρακτηριστικά (κρανιοπροσωπικές μετρήσεις, θέση στοματοφαρυγγικής κατάρρευσης) ή χαρακτηριστικά της μελέτης ύπνου αλλά τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα ήταν ασυνεπή ή μη πρακτικά να εφαρμοστούν στην πράξη [88].

#### 1.7.3. Διεγέρτης υπογλώσσιου νεύρου

Σε ασθενείς που αποτυγχάνουν στη μη επεμβατική διαχείριση, μπορούν να εξεταστούν χειρουργικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένου του διεγέρτη του

υπογλωσσικού νεύρου. Η μέθοδος αυτή δρα ενεργοποιώντας τον γενειογλωσσικό μυ μέσω της διέγερσης του υπογλωσσίου νεύρου με αποτέλεσμα τη διατήρηση ανοιχτού αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε μια πολυκεντρική μελέτη που συμμετείχαν ασθενείς που είχαν αποτύχει ή δεν είχαν ανεχτεί τη μη επεμβατική αντιμετώπιση του μέτρια έως σοβαρού ΣΑΑΥ, διαπιστώθηκε ότι στους 12 μήνες ο μέσος ΑΗΙ μειώθηκε από 29,3 σε 9 επεισόδια ανά ώρα. Παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις στην κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth (ESS) και στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τον ύπνο, όπως μετρήθηκαν από το ερωτηματολόγιο λειτουργικών αποτελεσμάτων ύπνου [91]. Μια μετα-ανάλυση τεσσάρων μεγάλων μελετών για την συγκεκριμένη μέθοδο θεραπείας διαπίστωσε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μετεγχειρητική μείωση του ΑΗΙ: υψηλότερο προεγχειρητικό ΑΗΙ, μεγαλύτερη ηλικία ασθενών και χαμηλότερος δείκτης μάζας σώματος [92].

#### 1.7.4. Απώλεια βάρους και σωματική άσκηση

Οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΑΑΥ θα πρέπει να τους συστήνεται η απώλεια βάρους ως συμπλήρωμα σε άλλες θεραπείες για την υπνική άπνοια [93]. Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό μέσο απώλειας βάρους, αλλά θα πρέπει να συνδιάζεται πάντα και με άλλες μεθόδους θεραπείας του ΣΑΑΥ [94]. Ένας συνδυασμός άσκησης και απώλειας βάρους κρίνεται σημαντικός. Σε περίπτωση χρήσης της άσκησης ως αποκλειστικού μέτρου, η βαρύτητα του ΣΑΑΥ παρουσιάζει βελτίωση, αλλά ενδεχομένως μόνο σε μέτριο βαθμό [95]. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια, η άσκηση από μόνη της συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ΑΗΙ και η άσκηση με CPAP συσχετίστηκε με ακόμη μεγαλύτερη μείωση του ΑΗΙ [96].



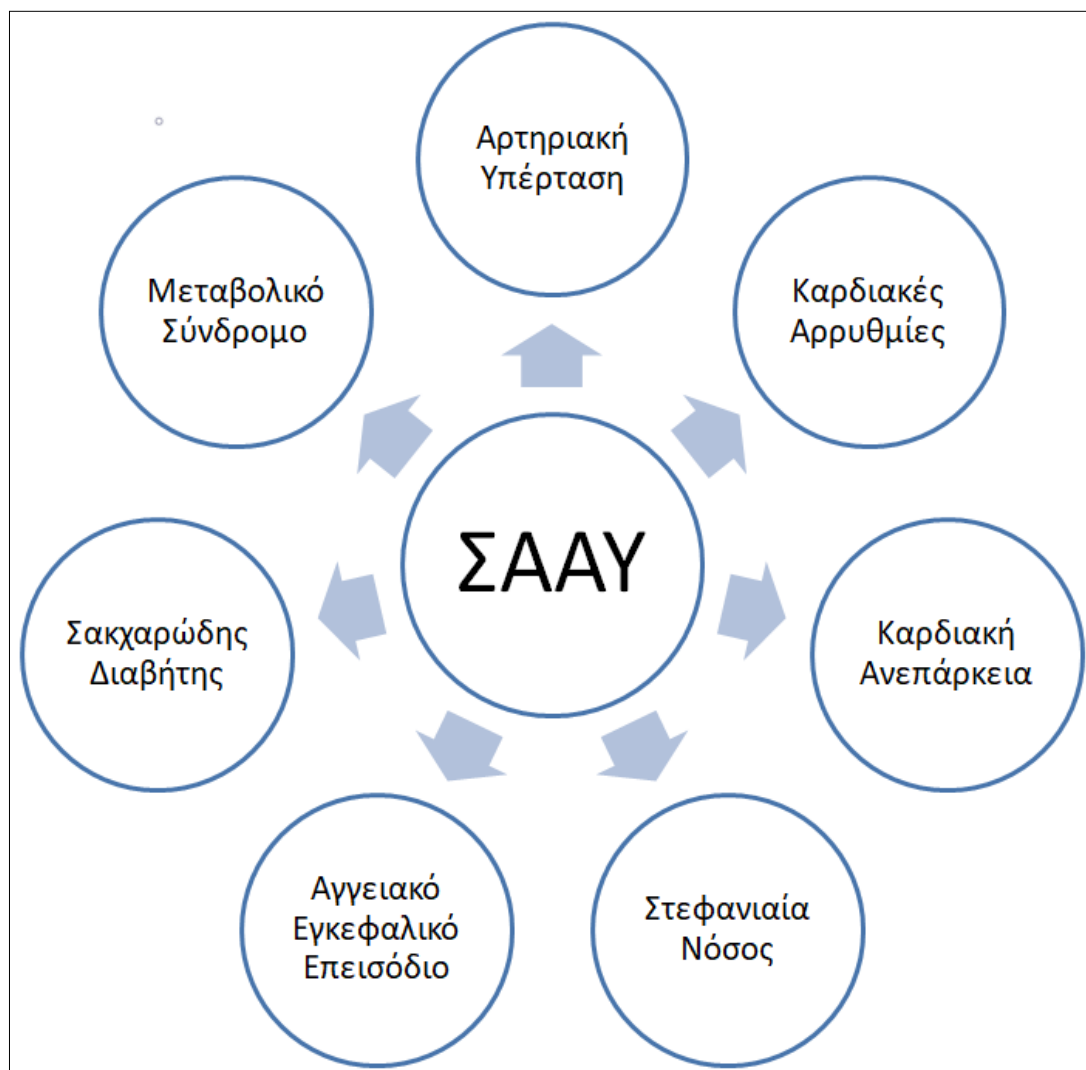
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΣΑΑΥ και καρδιαγγειακή συννοσηρότητα

Το ΣΑΑΥ πιστεύεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες συνδέονται στενά με καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και άλλες καρδιακές αρρυθμίες, η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η πνευμονική υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα [97, 98]. Ενώ ο διαταραγμένος και διακοπτόμενος νυχτερινός ύπνος καθώς και οι αναπνευστικές προσπάθειες είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ, αρκετές κλινικές μελέτες συσχετίζουν τον ΑΗΙ με καρδιαγγειακά συμβάντα.

Δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες σε πειραματόζωα, πρότεινουν ως κύριο μηχανισμό πρόκλησης καρδιαγγειακών και μεταβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με την υπνική άπνοια τη διαλείποντος χαρακτήρα υποξαιμία. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το ΣΑΑΥ αυξάνει τη ρύθμιση δεικτών συστηματικής φλεγμονής και προθρομβωτικών δεικτών, των ίδιων δεικτών που μπορούν να αυξήσουν τον καρδιαγγειακό ή αθηρογόνο κίνδυνο [99 - 103]. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ΣΑΑΥ είναι μια κατάσταση με δυνατότητα αρνητικής ανατροφοδότησης, κατά την οποία επιδεινώνει καταστάσεις που με τη σειρά τους μπορεί να επιδεινώσουν το ίδιο το σύνδρομο, για παράδειγμα το ΣΑΑΥ οδηγεί στην εμφάνιση ΑΥ και η ΑΥ επιδεινώνει το ΣΑΑΥ. Αυτά είναι παθοφυσιολογικά μονοπάτια που οδηγούν σε αθηρογένεση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [104].

Εικόνα 3: Καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΑΑΥ



## 2.1.Μεταβολικές διαταραχές

Το μεταβολικό σύνδρομο συνδυάζει μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, με καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση ή η στεφανιαία νόσος. Είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένο ότι οι διαταραχές ύπνου, και ιδιαίτερα το ΣΑΑΥ, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου [105].

Το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από το

σωματικό βάρος [98]. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπάρχει αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος [106]. Η νυχτερινή υποξία σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος συνδέεται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη [107]. Η κεντρική παχυσαρκία, μέσω του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας καθώς και άλλων κοινών παθοφυσιολογικών μεταβολών, συμμετέχει στην ανάπτυξη τόσο της υπνικής άπνοιας όσο και του μεταβολικού συνδρόμου [97]. Επιπλέον, η διαλείπουσα υποξία του λιπώδους ιστού, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού, η επαγωγή των λιποκυτταροκινών και το οξειδωτικό στρες μπορεί να προάγουν την ανάπτυξη παραγόντων μεταβολικού κινδύνου [97]. Παρά την ευεργετική δράση της χρήσης της CPAP στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και της εν γένει ενεργοποίησης του συμπαθητικού, δεν παρατηρείται παρόμοια δράση στην ελάττωση στις τιμές των λιπιδίων, του σακχάρου ή στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη.

Σε ένα πειραματικό μοντέλο, φάνηκε ότι έκθεση δύο εβδομάδων σε διαλείπουσα υποξία προκάλεσε συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με διαταραχή της κανονικής οδού σηματοδότησης της ινσουλίνης στο ήπαρ, τον λιπώδη ιστό και τους γραμμωτούς σκελετικούς μύες σε ποντίκια [108].

Επίσης, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ διαπιστώνονται διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, που χαρακτηρίζονται από υπερχοληστερολαιμία, αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και υπεροξείδωση των λιπιδίων. Σύμφωνα με τον υψηλό επιπολασμό των μεταβολικών διαταραχών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, οι αρρυθμίες και η καρδιακή ανεπάρκεια. Αναδείχθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ (του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας) και της αγγειακής βλάβης, της στεφανιαίας νόσου, των αρρυθμιών και της καρδιακής ανεπάρκειας [109].

## 2.2.Αρτηριακή Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζονα τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, με σημαντική συμμετοχή στην αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας [110]. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης, η ΑΥ ορίζεται ως τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερες ή ίσες με 140 mmHg ή/και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερες ή ίσες με 90 mmHg [111]. Η ΑΥ, ανάλογα με την αιτιολογία της, ταξινομείται σε πρωτοπαθή, που αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων και δευτεροπαθή, στην οποία ανευρίσκεται συγκεκριμένο αίτιο και η οποία συνήθως εμφανίζεται με τυπικά συνοδά συμπτώματα, ενίοτε σε νέα άτομα με θετικό οικογενειακό αναμνηστικό υπέρτασης και κάποιες φορές υπό τη μορφή ανθεκτικής υπέρτασης [110]. Είναι γνωστό ότι το ΣΑΑΥ είναι ιδιαίτερα συχνό σε υπερτασικούς ασθενείς, συγκεκριμένα το 30% έως 50% ασθενών με ΑΥ έχει συννοσηρότητα με ΣΑΑΥ [112]. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην κατηγορία της ανθεκτικής υπέρτασης, όπου το ΣΑΑΥ ανευρίσκεται σε ποσοστό έως και 80% [113]. Τα δύο αυτά νοσήματα μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η μεγάλη ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και το αλκοόλ. Οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αρτηριακή Υπέρταση επισημαίνουν τον σημαντικό ρόλο του ΣΑΑΥ ως αίτιο της ΑΥ [114].

Πολλοί πιστεύουν ότι η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Υπάρχουν πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το ΣΑΑΥ οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι διαταραχές του ύπνου που προκαλούνται από το διακοπτόμενο και ανεπαρκή ύπνο και την διαλείπουσα υποξαιμία οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής και τον περιφερικό αγγειόσπασμο που οδηγούν σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, η υποξαιμία οδηγεί σε αύξηση της φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία, μέσω της παραγωγής της ενδοθηλίνης -1 και της ελάττωσης της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου, αυξάνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και κατ' επέκταση την αρτηριακή πίεση. Ακόμη, σε άτομα με ΣΑΑΥ παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ρενίνης λόγω συμπαθητικής ενεργοποίησης, και ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενίνης II - αλδοστερόνης με τελική συνέπεια την αγγειοσύσπαση και την

κατακράτηση νατρίου και ύδατος. Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στο γεγονός ότι η επίπτωση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε άτομα με ΣΑΑΥ, ενώ σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται αυξημένη επίπτωση ανθεκτικής υπέρτασης [115].

Αν και το σύνδρομο θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αρτηριακή υπέρταση και την ανθεκτική υπέρταση, τα αποτελέσματα της θεραπείας με συνεχή θετική πίεση των αεραγωγών στους ασθενείς με ΣΑΑΥ και ΑΥ φαίνονται να είναι ασυνεπή, με μια μετα-ανάλυση να δείχνει μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μεταξύ 2 και 3 mmHg [116]. Η τήρηση της συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης. Ακόμη και σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και ανθεκτική υπέρταση, μια τρίμηνη θεραπεία με CPAP μείωσε τη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά  $\approx 3$  mmHg, με σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ωρών χρήσης του CPAP και της μείωσης της αρτηριακής πίεσης [117]. Άλλες θεραπείες για το ΣΑΑΥ, όπως είναι οι στοματικές συσκευές (π.χ. συσκευές ανύψωσης της μαλθακής υπερώας, και συσκευές ώθησης της κάτω γνάθου), μπορούν και αυτές να συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ [118]. Η χειρουργική θεραπεία του ΣΑΑΥ (π.χ. σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπλαστική) μπορεί να είναι ευεργετική σε επιλεγμένους ασθενείς, με σημαντικές μειώσεις από 4 έως 9 mm Hg στους 6 και 24 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση [119]. Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη απέδειξε την επωφελή δράση του διουρητικού και αντιυπερτασικού φαρμάκου σπειρονολακτόνη στην υποομάδα της ανθεκτικής υπέρτασης [120].

### **2.3.Κολπική μαρμαρυγή**

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ορίζεται ως μια υπερκοιλιακή αρρυθμία με ασυντόνιστη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα και αναποτελεσματική κολπική συστολή, η οποία χαρακτηρίζεται ηλεκτροκαρδιογραφικώς από άρρυθμα R-R διαστήματα, απουσία διακριτών επαναλαμβανόμενων κυμάτων P και ακανόνιστες κολπικές διεγέρσεις [121]. Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία. Έχει ιδιαίτερη σημασία διότι η παρουσία συμπτωμάτων οδηγεί σε επιδείνωση της λειτουργικότητας του ατόμου, της ποιότητας ζωής και της καρδιακής απόδοσης. Επιπλέον, οδηγεί σε αύξηση των δαπανών της υγείας και της θνητότητας.

Αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αυξάνοντας έως και 5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισής τους. Επιπλέον, ο κίνδυνος εμφάνισης της ΚΜ αυξάνεται με την ηλικία [122].

Το ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΚΜ σε ασθενείς χωρίς άλλες υποκείμενες καρδιακές παθήσεις [123]. Συγκεκριμένα, το ΣΑΑΥ και η ΚΜ μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως το αρσενικό φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, η μεγάλη ηλικία, και η καρδιακή ανεπάρκεια, και συνδέονται ανεξάρτητα με παρόμοια αρνητικά αποτελέσματα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί οριστικά ότι το ΣΑΑΥ προκαλεί την ΚΜ.

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την πρόκληση της ΚΜ σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Ένας από αυτούς είναι ότι τα οξέα απνοϊκά επεισόδια οδηγούν σε υποξία και υπερκαπνία, μεταβολή της ενδοθωρακικής πίεσης και διέγερση του συμπαθητικού. Οι χρόνιες υποτροπές και οι απότομες μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης μπορεί να οδηγήσουν σε δομική και λειτουργική κολπική αναδιαμόρφωση και να προκαλέσουν κολπική ίνωση με αποτέλεσμα ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές [124]. Η αυξημένη δράση των δεικτών φλεγμονής και το οξειδωτικό στρες στο χρόνιο ΣΑΑΥ, συμβάλλουν επίσης στην κολπική ίνωση και στη δομική αναδιαμόρφωση, ενώ η διέγερση του συμπαθητικού εκτός από τη συμβολή του στην ίνωση, έχει επίδραση και στη δημιουργία αρρυθμιολογικού υποστρώματος [125]. Δεδομένα από τη Μελέτη Sleep Heart Health δείχνουν πολύ ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ κολπικών και κοιλιακών καρδιακών αρρυθμιών και υπνικής άπνοιας με διπλάσιες έως πενταπλάσιες πιθανότητες αρρυθμιών σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ακόμη και αφού ληφθούν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες όπως η παχυσαρκία [123].

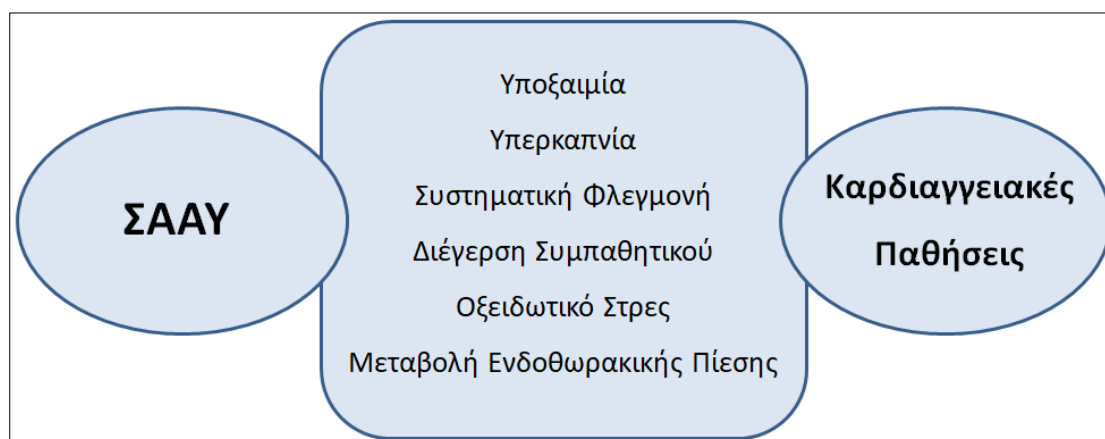
Πολλές αναδρομικές μελέτες αξιολόγησαν την ικανότητα της συνεχούς θετικής πίεσης να μειώσει την επανεμφάνιση ΚΜ μετά από κατάλυση με καθετήρα (ablation) ή ισόχρονη καρδιοανάταξη [124]. Οι μελέτες αυτές παρά τους μεθοδολογικούς περιορισμούς, υποστηρίζουν σε μεγάλο βαθμό την άποψη ότι η θεραπεία συνεχούς θετικής πίεσης βελτιώνει το φορτίο της ΚΜ ανεξάρτητα από τον τρόπο ελέγχου του ρυθμού, συμπεριλαμβανομένης της αντιαρρυθμικής φαρμακευτικής θεραπείας, της ισόχρονης καρδιοανάταξης ή της κατάλυσης με καθετήρα. Σε μια μελέτη κοόρτης με 10.132 ασθενείς με ΚΜ και ΣΑΑΥ, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνεχούς θετικής πίεσης είχαν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν μόνιμη ΚΜ από τους ασθενείς χωρίς θεραπεία με CPAP [126]. Στις

στρατηγικές αντιμετώπισης της ΚΜ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν συνοδές αναπνευστικές διαταραχές στον ύπνο. Απαιτούνται κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθεί η επίδραση του ΣΑΑΥ στο φορτίο και τα αποτελέσματα της ΚΜ και να αποσαφηνιστούν τα οφέλη της θεραπείας του ΣΑΑΥ.

## 2.4. Άλλες καρδιακές αρρυθμίες

Εκτός από την ΚΜ, το ΣΑΑΥ σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα καρδιακών αρρυθμιών αλλά και με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Εκτιμάται ότι το 50% των ασθενών παρουσιάζουν έκτακτες κολπικές συστολές, έκτακτες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία και κολποκοιλιακό αποκλεισμό [127]. Οι μεγάλες παύσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και η βραδυκαρδία είναι επίσης συχνές σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Σε μια μελέτη παρατηρήθηκε ότι το 58% των ασθενών με βηματοδότη για σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου είχαν και ΣΑΑΥ [128]. Βέβαια, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσίασαν μείωση των καρδιακών αρρυθμιών όταν έλαβαν θεραπεία με CPAP [129]. Έχει αναφερθεί επίσης, αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ. Σε μια προοπτική μελέτη για 15 έτη 10.071 ατόμων, το ΣΑΑΥ φαίνεται να σχετίστηκε με περιστατικά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, με προγνωστικούς παράγοντες την ηλικία >60 ετών, το μέσο νυχτερινό κορεσμό οξυγόνου < 78% και τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας >20 [130].

Εικόνα 4: Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΑΑΥ



## 2.5.Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από συμπτώματα (όπως δύσπνοια και κόπωση) και σημεία (όπως περιφερικό οίδημα και διάταση σφαγίτιδων) που οφείλονται σε δομική ή λειτουργική καρδιακή νόσο, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη καρδιακή παροχή ή/και τις αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις κατά την ηρεμία ή την κόπωση [131].

Το ΣΑΑΥ σχετίζεται με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας συμπεριλαμβανομένης της αρνητικής εξέλιξης των συμπτωμάτων, της νοσηλείας και της θνησιμότητας [132]. Επίσης, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κεντρική άπνοια κατά τον ύπνο και άρα την εμφάνιση ΣΑΑΥ [133]. Ο συνολικός επιπολασμός της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο μεταξύ των ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια είναι 40% έως 60%, με το ΣΑΑΥ να αποτελεί περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων [133]. Οι παθοφυσιολογικές επιδράσεις του ΣΑΑΥ που σχετίζονται με την ΚΑ καθορίζονται από διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της νευροορμονικής ενεργοποίησης, του αυξημένου οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής αλλά και της οξείας αύξησης του προφορτίου και του μεταφορτίου που σχετίζονται με μεγάλες διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης και της επιδείνωσης της συστηματικής υπέρτασης. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου μηχανικής παρεμπόδισης της αναπνοής κατά τον ύπνο προκαλείται αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια, με αποτέλεσμα την υπερβολική πτώση της ενδοθωρακικής πίεσης, τη διέγερση και την υποξία. Η πτώση της ενδοθωρακικής πίεσης οδηγεί αφενός στην αύξηση του μεταφορτίου και αφετέρου στην αυξημένη φλεβική επιστροφή με συνακόλουθη διάταση της δεξιάς κοιλίας, παρεκτόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και επομένως ελαττωμένη πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Η τελευταία, σε συνδιασμό με το αυξημένο μεταφορτίο οδηγεί σε ελαττωμένο όγκο παλμού [134].

Ορισμένοι ασθενείς, όπως αυτοί με παχυσαρκία και ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, μπορεί να έχουν μικτή εικόνα υπνικής άπνοιας και κεντρικής άπνοιας για τους οποίους απαιτείται πλήρης ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου [135]. Η κατάλληλη διάγνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης δεδομένων των ανησυχιών για την ασφάλεια που σχετίζεται με τη θεραπεία θετικής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλο που η



κατάλληλη θεραπεία της κεντρικής υπνικής άπνοιας σε ασθενείς με ΚΑ παραμένει κάπως ασαφής, οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η διαφραγματική διέγερση και η οξυγονοθεραπεία, είναι πολλά υποσχόμενες και εξελίσσονται με ταχείς ρυθμούς. Στο πλαίσιο αυτό, για τους ασθενείς με ΚΑ, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των θεραπειών θετικής πίεσης των αεραγωγών διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με κυρίαρχη κεντρική υπνική άπνοια και εκείνων με ΣΑΑΥ [135]. Η έρευνα σχετικά με τις επιδράσεις της θεραπείας θετικής πίεσης των αεραγωγών στην έκβαση της ΚΑ για τους ασθενείς με ΣΑΑΥ είναι περιορισμένη.

Παρόλο που αρκετές μικρές μελέτες έχουν αναφέρει οφέλη που σχετίζονται με την θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, της μείωσης του συμπαθητικού τόνου και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο και των χαμηλότερων ποσοστών νοσηλείας και θνησιμότητας της καρδιακής ανεπάρκειας, μια μετα-ανάλυση ασθενών με ΣΑΑΥ αναφέρει ότι η θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών δεν είχε σημαντικές επιδράσεις ούτε στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ούτε στα ποσοστά νοσηλείας [136]. Οι κατευθυντήριες γραμμές για την καρδιακή ανεπάρκεια από το American Heart Association / American College of Cardiology του 2017 αναγνώρισαν τη θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών ως μια πιθανώς λογική στρατηγική θεραπείας (κατηγορία IIb) για τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και της ημερήσιας υπνηλίας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και κεντρική υπνική άπνοια [137].

## **2.6.Στεφανιαία νόσος**

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί μία παθολογική οντότητα κατά την οποία πραγματοποιείται συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας στις επικαρδιακές αρτηρίες, η οποία μπορεί να είναι αποφρακτική ή μη αποφρακτική. Είναι μια δυναμική νόσος που χαρακτηρίζεται από σταθερές περιόδους εναλασσόμενες από περιόδους αστάθειας και αποτελεί εξελικτική και σοβαρή κατάσταση [138].

Αρκετές μελέτες δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ΣΝ ενώ ο επιπολασμός του συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΝ φαίνεται να είναι περίπου 30% [139]. Το ΣΑΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων, καθώς η επαναλαμβανόμενη υποξαιμία και επαναιμάτωση που προκαλεί μπορεί να οδηγήσει

σε συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, που συμβάλλουν στη αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων και στα οξέα στεφανιαία επεισόδια. Επίσης, το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, την ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών, την ευάλωτη πλάκα αλλά και με διπλάσια αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων ή θανάτου [140]. Ο Kent και οι συνεργάτες του υπολόγισαν το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας των στεφανιαίων αγγείων και διαπίστωσαν ότι ο όγκος των αθηρωματικών πλακών ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα ασθενών με υψηλό ΑΗΙ και υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του όγκου των αθηρωματικών πλακών με το ΑΗΙ [141]. Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα έρχονται τα αποτελέσματα μιας συγχρονικής (cross-sectional) μελέτης, η οποία υποστηρίζει ότι η σοβαρότητα και η έκταση της στεφανιαίας νόσου δεν συσχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ, όπως αυτό καθορίζεται από το ΑΗΙ. Το ΣΑΑΥ επηρεάζει την παθογένεση της ΣΝ αλλά όχι με δοσοεξαρτώμενο τρόπο [142]. Επίσης, ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που έχουν και ΣΑΑΥ έχουν χαμηλότερη των 18 μηνών επιβίωση [143]. Το ΣΑΑΥ μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς καρδιαγγειακού συμβάντος μετά από αγγειοπλαστική. Τέλος, παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενο αν η θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών μειώνει τον κίνδυνο του εμφράγματος του μυοκαρδίου [144].

## **2.7.Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί νευρολογικό έλλειμμα εξ' αιτίας οξείας εστιακής βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος από αγγειακή αιτία και περιλαμβάνει το εγκεφαλικό έμφρακτο, την ενδοκράνια και την υπαρραχνοειδή αιμορραγία [145]. Ο όρος εγκεφαλικό προέρχεται από την ελληνική λέξη αποπληξία [146].

Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για τη διερεύνηση ύπαρξης αιτιολογικής σχέσης μεταξύ του ΣΑΑΥ και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, χωρίς ωστόσο να υπάρχει ακόμη αποδεκτή παθοφυσιολογική συσχέτιση. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπίστωσε επικράτηση του ΣΑΑΥ μετά το ΑΕΕ σε ποσοστό 71%, με παρόμοια ευρήματα στην οξεία, υποξεία και χρόνια φάση του ΑΕΕ [147]. Σε μια μελέτη, η συχνότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου φάνηκε να αυξάνεται με τη σοβαρότητα της υπνικής άπνοιας [148]. Αυτά τα ευρήματα ήταν πιο έντονα

στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν έχει καταγράψει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μελέτη των αποτελεσμάτων των διαταραχών ύπνου σε ηλικιωμένους άνδρες διαπίστωσε ότι η σοβαρή υποξία αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και ότι η υποξία μπορεί να είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που διαγνώστηκε πρόσφατα σε ηλικιωμένους άνδρες [149]. Το ΣΑΑΥ δεν αποτελεί μόνο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για το ΑΕΕ [150], αλλά και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την υποτροπή του εγκατεστημένου ΑΕΕ [151], τη θνησιμότητα και τις λειτουργικές και γνωστικές επιπλοκές του εγκεφαλικού επεισοδίου [152]. Η συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και ΑΕΕ δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την ύπαρξη ΑΥ ή από άλλους παραδοσιακούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου ενώ έχει διατυπωθεί η άποψη ότι σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες, την υπερπηκτικότητα του αίματος, την αιμοδυναμική των εγκεφαλικών αγγείων και τη φλεγμονή.

Οι μελέτες με θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μετά από ΑΕΕ, έχουν δείξει σημαντική ανάρρωση από το ΑΕΕ και δευτερογενή πρόληψη [153]. Αρκετές μελέτες που αναζήτησαν τη σχέση μεταξύ της θεραπείας του ΣΑΑΥ με το ΑΕΕ, δεν έχουν οδηγήσει σε αποδεκτό επίπεδο δεδομένων που να υποστηρίζουν τα οφέλη της θεραπείας θετικής πίεσης των αεραγωγών για την πρωτογενή πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [144, 154, 155].

Τα τελευταία χρόνια γίνεται μεγάλη συζήτηση σχετικά με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου και τη σχέση της με το ΣΑΑΥ. Η νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου (cerebral small vessel disease, CSVD) προκαλεί έως και το ένα τέταρτο όλων των ΑΕΕ και είναι μία από τις κύριες αιτίες της αγγειακής άνοιας [156]. Η εμφάνιση της CSVD κυμαίνεται από ασυμπτωματικούς ασθενείς με ευρήματα στη νευροαπεικόνιση, όπως βλάβες λευκής ουσίας (white matter hyperintensities (WMH)), ορατοί περιαγγειακοί χώροι (perivascular spaces (PVS)), μικροαιμορραγίες εγκεφάλου (cerebral microbleeds (CMBs)) και εγκεφαλική ατροφία έως συμπτωματικό ΑΕΕ και άνοια [157, 158]. Αν και η κλινική σημασία της CSVD με υποκλινικές βλάβες δεν είναι καλά εδραιωμένη, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, γνωστικής εξασθένησης, άνοιας, προβλημάτων βάδισης, ουροποιητικών προβλημάτων, διαταραχών της διάθεσης και θανάτου [159 - 164]. Καθώς η CSVD είναι μια βραδέως εξελισσόμενη νόσος είναι σημαντικό σε πρώιμο στάδιο να γίνεται ανίχνευση της νόσου και έγκαιρη αντιμετώπιση στο

ασυμπτωματικό της στάδιο για την πρόληψη εμφάνισης μελλοντικών συμπτωματικών εκδηλώσεων όπως το AEE [156]. Προς το παρόν, το ΣΑΑΥ είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου αρκετών καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως ΣΝ, ΚΜ, AEE [165]. Ωστόσο, η σχέση του συνδρόμου με την CSVD δεν είναι αποσαφηνισμένη. Τα τελευταία χρόνια, με τη μεγάλη διαθεσιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, αρκετές μελέτες έχουν αρχίσει να διερευνούν τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την CSVD, ειδικά με ευρήματα από την νευροαπεικόνιση της CSVD, όπως το WMH, PVS ή CMBs, προκειμένου να ανιχνευθεί η CSVD στο υποκλινικό της στάδιο. Μέχρι στιγμής, τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες εξακολουθούν να είναι ασαφή, αν και φαίνεται να υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και CSVD [166 - 168].

## **2.8.Πνευμονική υπέρταση**

Πνευμονική υπέρταση ονομάζεται η αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας σε επίπεδα ίσα ή μεγαλύτερα από 25 mmHg, όπως αυτή υπολογίζεται κατόπιν διενέργειας δεξιού καρδιακού καθετηριασμού [169].

Έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και πνευμονικής υπέρτασης, με αναφερόμενο επιπολασμό που φτάνει το 70% έως 80% μεταξύ των ασθενών που διαγιγνώσκονται με πνευμονική υπέρταση με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό [170]. Ο πρωταρχικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με το ΣΑΑΥ θεωρείται ότι είναι η επαγόμενη υποξική πνευμονική αρτηριακή αγγειοσύσπαση μέσα από σηματοδοτικά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένου του μονοξειδίου του αζώτου, της ενδοθηλίνης, της αγγειοποιητίνης-1, της σεροτονίνης και της NADPH-οξειδάσης [171]. Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και ΣΑΑΥ έχουν αυξημένη πνευμονική αγγειακή αντιδραστικότητα που προκαλείται από την υποξία ενώ η θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών μειώνει αυτή την υποξική αγγειακή αντιδραστικότητα [172]. Η μη αναστρέψιμη αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και κατ' επέκταση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας μπορεί να εξηγηθεί παθοφυσιολογικά από την αγγειακή αναδιαμόρφωση που συντελείται λόγω φλεγμονής στο έδαφος της χρόνιας και παρατεταμένης υποξίας.

Η σχετιζόμενη με το ΣΑΑΥ πνευμονική υπέρταση, όταν δεν συνυπάρχει καρδιοπνευμονική παθολογία, είναι ήπια με μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας

μεταξύ 25 και 30 mmHg, ενώ σπάνια υπερβαίνει τα 35 mmHg [171]. Σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε άλλη πρωτογενή αιτία, το συνυπάρχον ΣΑΑΥ μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο και να αυξήσει τη θνητότητα. Οι ασθενείς με σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερκαπνία σε εγρήγορση ( $P_{aCO_2} > 45$  mmHg) και παχυσαρκία, αναπτύσσουν συνήθως μέτρια έως σοβαρή πνευμονική υπέρταση και υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών συνεπειών, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής καρδιάς (υπερτροφία ή ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, εξαιτίας διαταραχών του αναπνευστικού συστήματος) και του θανάτου [173]. Μελέτες έχουν διαπιστώσει συνεχείς αλλά μέτριες μειώσεις της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας ( $\approx 5$  mmHg) και της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης μεταξύ των ασθενών με πνευμονική υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών [172].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΣΑΑΥ και γενετική

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι το ΣΑΑΥ είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο με πολλούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως το αρσενικό φύλο, η μεγάλη ηλικία, το αυξημένο βάρος σώματος και οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, κατά συνέπεια όλα αυτά τα χαρακτηριστικά είναι πιθανό να έχουν και γενετική προδιάθεση [174]. Βέβαια, κάνοντας αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed αλλά και στη βάση δεδομένων Public Health Genomics Knowledge Base (διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>) βρέθηκαν περισσότερα από 120 γονίδια που φαίνεται να σχετίζονται με το ΣΑΑΥ χωρίς ωστόσο να έχει επιβεβαιωθεί συσχέτιση του συνδρόμου με κάποιο γονίδιο. Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ανατομικών ανωμαλιών και της παχυσαρκίας έχουν και γενετική βάση.

Οι γενετικές μελέτες του ΣΑΑΥ ξεκίνησαν με τη μελέτη των οικογενειών των ατόμων με υπνική άπνοια. Ο επιπολασμός σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενή με ΣΑΑΥ κυμαίνεται μεταξύ 21% και 84% [174, 175]. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ και οι ανατομικοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι κληρονομήσιμοι στις οικογένειες ασθενών με ΣΑΑΥ [175]. Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για το ΣΑΑΥ και εμφανίζει υψηλή συχνότητα στις οικογένειες αυτές. Ο ΔΜΣ παρουσιάζεται με εκτιμώμενη κληρονομικότητα 50 – 90% και 20 – 80%, αντίστοιχα σε μελέτες διδύμων και μελέτες οικογενειών με ΣΑΑΥ [176]. Σε μια μελέτη οικογένειας, όπου οι συμμετέχοντες είχαν ΔΜΣ < 30, φάνηκε ότι τα γναθοπροσωπικά χαρακτηριστικά μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στην οικογενειακή συσσώρευση του ΣΑΑΥ [177]. Οι εκτιμήσεις για τη γενετική μεταβίβαση του ΔΜΣ ήταν 52,8% για τη καυκάσια φυλή και το 53,7% για τους Αφροαμερικανούς [178].

Παρά την υψηλή κληρονομικότητα, που πιστεύεται ότι υπάρχει, καμία μελέτη δεν μπόρεσε να αποδείξει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΣΑΑΥ σε

επίπεδο γονιδιώματος [175, 176]. Παρ' όλα αυτά, έχουν αναφερθεί αρκετοί υποψήφιοι γενετικοί τόποι ή/και πολυμορφισμοί γονιδίων σε μεμονωμένες μελέτες μερικοί από τους οποίους είναι οι: απολιποπρωτεΐνη E (APOE), C - αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τα νευρογλοιακά κύτταρα (GDNF), σεροτονινεργικός υποδοχής 2a (HTR2A), υποδοπροσταγλανδίνη E2 υποτύπος υποδοχέα EP3 (PTGER3), πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον λιπώδη ιστό και την παχυσαρκία (FTO), υποδοχέας λεπτίνης (LEPR) και παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) [174 - 176, 179, 180]. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες ήταν ελλιπείς, κυρίως λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος ενώ τα αποτελέσματά τους δεν είχαν επαναληψιμότητα. Προκειμένου να ξεπεραστεί το μικρό μέγεθος των δειγμάτων, πραγματοποιήθηκαν μετα-αναλύσεις οι οποίες φάνηκε να αναγνωρίζουν ορισμένους γενετικούς τόπους [181 - 185], αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική ισχύ σε επίπεδο γονιδιώματος.

Μέχρι στιγμής έχουν πραγματοποιηθεί δύο GWAS (Genome-wide association study) για το ΣΑΑΥ [180, 186]. Το πρώτο GWAS εντόπισε διαφορετικές γενετικές περιοχές που σχετίζονται με την εμφάνιση του ΣΑΑΥ και το ΑΗΙ για Αφροαμερικανούς και άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, αν και καμία συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε επίπεδο γονιδιώματος. Το δεύτερο GWAS που δημοσιεύθηκε το 2016, ανέφερε σημαντικά ευρήματα σε επίπεδο γονιδιώματος για χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το ΣΑΑΥ [180]. Ήταν η μεγαλύτερη γενετική ανάλυση του ΣΑΑΥ μέχρι σήμερα και χρησιμοποίησε δεδομένα σε όλο το γονιδίωμα, εστιάζοντας αποκλειστικά στους ισπανόφωνους/Λατινοαμερικανούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετά γονίδια φάνηκε να συνδέονται με το ΣΑΑΥ, τα οποία εμπλέκονται στην εμφάνιση φλεγμονής, στη σηματοδότηση της υποξίας και σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του ύπνου [180].

Ένα άλλο μη επιβεβαιωμένο ερώτημα είναι οι σχέσεις των γενετικών παραγόντων με την εμφάνιση των επιπλοκών του ΣΑΑΥ. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει διαφορετικές σχέσεις μεταξύ του ΣΑΑΥ και των καρδιαγγειακών επιπλοκών του συνδρόμου ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές [176]. Μια ανάλυση με δεδομένα από το National Health and Nutrition Examination Survey έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την αρτηριακή υπέρταση σε υπέρβαρους Αφροαμερικανούς από ό,τι σε υπέρβαρους Ισπανόφωνους/Λατίνους ή υπέρβαρους της λευκής φυλής [187]. Αυτές οι φυλετικές διαφορές υποδηλώνουν τη γενετική επίδραση του ΣΑΑΥ στην πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, παρόλο που δεν υπάρχουν

προοπτικές μελέτες κοόρτης που να αξιολογούν τη σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων μεταξύ διαφορετικών φυλών [176].

Το ΣΑΑΥ είναι μια συχνή και πολύπλοκη διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με διαφορετικούς φαινότυπους [188]. Λαμβάνοντας υπόψη το ευρύ φάσμα των παραγόντων που φαίνεται να επηρεάζουν την εμφάνιση του ΣΑΑΥ αλλά και τις επιπλοκές του συνδρόμου, περαιτέρω έρευνα για την αποκάλυψη της υποκείμενης γενετικής βάσης είναι απαραίτητη για την ολοκληρωμένη κατανόηση της παθογένεσης και της παθοφυσιολογίας του ΣΑΑΥ. Αν και οι GWAS έχουν ρίξει λίγο φως στις γενετικές πτυχές του ΣΑΑΥ, οι περισσότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί μέχρι σήμερα. Περαιτέρω γενετική έρευνα είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη νέων προληπτικών στρατηγικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά του ΣΑΑΥ.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Πρωτόκολλο 1<sup>ο</sup>: Συσχέτιση του ΣΑΑΥ με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου

#### 4.1.Εισαγωγή – Σκοπός

Το ΣΑΑΥ επηρεάζει περίπου το 5 - 10% του γενικού πληθυσμού. Η βαρύτητα του συνδρόμου καθορίζεται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και πρωτίστως από τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, δηλαδή τον αριθμό των απνοιών και των υποπνοιών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μιας ώρας ύπνου [189, 190]. Η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται τόσο σε γενετικό υπόβαθρο, όσο και σε διάφορους παράγοντες, όπως η παχυσαρκία [189].

Η επίπτωση του ΣΑΑΥ σε ασθενείς με εγκατεστημένο ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι αρκετά υψηλότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Φαίνεται επίσης ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί έναν παράγοντα που επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση ενός ΑΕΕ και τη λειτουργική αποκατάσταση μετά το ΑΕΕ [191, 192]. Μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησε ότι σε ασθενείς που βρίσκονται στη νοσηλεία φάση των ΑΕΕ παρατηρείται υψηλός επιπολασμός διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο [193]. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και αγγειακής νόσου του εγκεφάλου δεν έχει μελετηθεί εκτενώς και πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, όπως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που τους συνδέει. Φαίνεται ότι ο παθοφυσιολογικός καταρράκτης που προκαλείται από το ΣΑΑΥ, περιλαμβάνει οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, ενεργοποίηση συμπαθητικού συστήματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μεταβολικό σύνδρομο (αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχή λιπιδίων), τα οποία οδηγούν σε βλάβη των μικρών αγγείων του εγκεφάλου [194].

Η νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου προκύπτει από τη βλάβη που συμβαίνει στα διεισδυτικά μικρά αγγεία του εγκεφάλου (τριχοειδή αγγεία και φλεβίδια) που βλάπτουν τον υποκείμενο ιστό, τη λευκή και τη φαιά ουσία του εγκεφάλου. Η λειτουργικότητα του εγκεφάλου και πρωτίστως των εγκεφαλικών πυρήνων, που αποτελούν δομές αυξημένων μεταβολικών αναγκών και των πολύπλοκων δικτύων της λευκής ουσίας, διατηρείται κατά μεγάλο βαθμό από τα διεισδυτικά αγγεία [195]. Η ανίχνευση της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου είναι σημαντική λόγω της συσχέτισής της με κλινικά σημαντικά ΑΕΕ και της πιθανής συμβολής της στη γνωστική εξασθένηση. Η συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στην τρέχουσα βιβλιογραφία.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της παρουσίας της νόσου των μικρών του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ στον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον, στοχεύουμε στην αξιολόγηση της επίδρασης του ΣΑΑΥ στο εγκεφαλικό στέλεχος, βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφαλικού στελέχους (brainstem - white matter hyperintensities, B-WMH) αφού λίγα είναι γνωστά για την B-WMH

## **4.2.Υλικό και μέθοδος**

### **4.2.2. Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης**

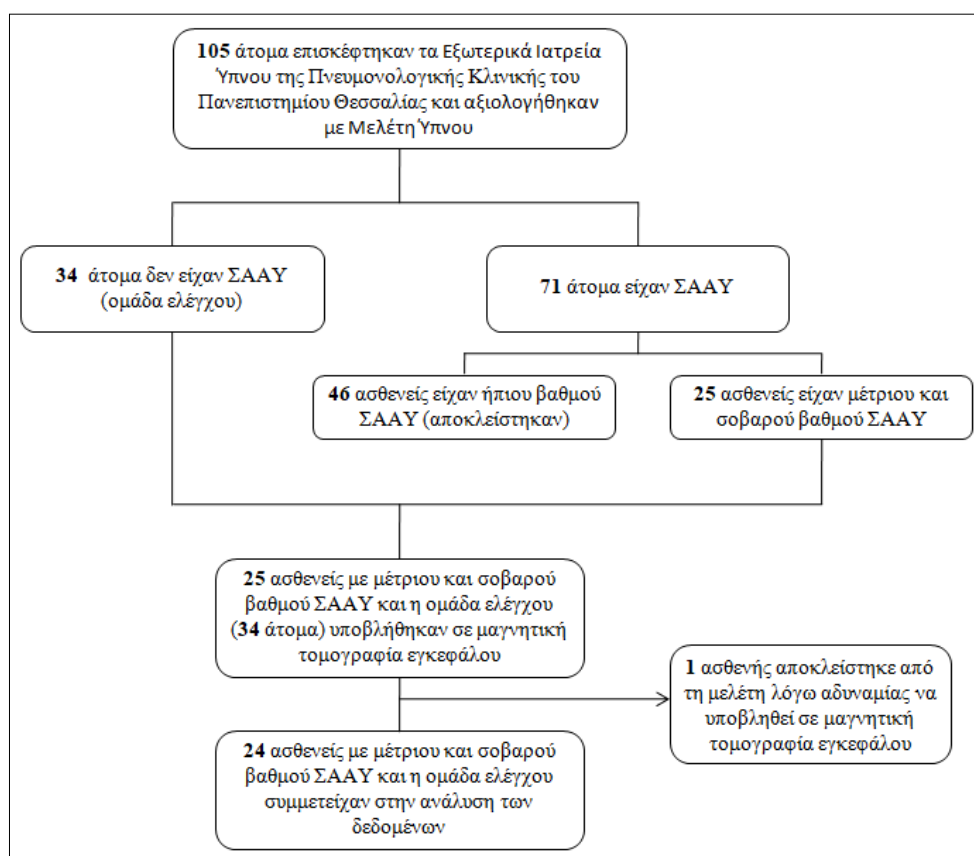
Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν 105 άτομα, τα οποία επισκέφτηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας), με αναφερόμενη συμπτωματολογία συμβατή με παρουσία διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (Εικόνα 5), στους οποίους λήφθηκε πλήρες ιατρικό ιστορικό. Οι ασθενείς αυτοί αξιολογήθηκαν με την κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth (Παράρτημα 1). Όλοι οι συμμετέχοντες, αφού ενημερώθηκαν πλήρως για την μελέτη, έδωσαν έντυπη υπογεγραμμένη συγκατάθεση. Οι 105 συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν για πιθανή ύπαρξη του ΣΑΑΥ με πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο

εργαστήριο διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας) από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM) [189]. Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ύπνου οι συμμετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες (ασθενείς με ήπιο ΣΑΑΥ, ασθενείς με μετρίου βαθμού ΣΑΑΥ, ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και άτομα που δεν είχαν ΣΑΑΥ και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου της μελέτης). Στη συνέχεια οι ασθενείς μέτριου και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ καθώς και η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου προκειμένου να αξιολογηθεί η παρουσία CSVD. Συγκεκριμένα, αναζητήσαμε αγγειακές βλάβες στην περικολιακή λευκή ουσία (periventricular white matter, PVWM), στην εν τω βάθει λευκή ουσία (deep white matter, DWM), στον μεσεγκέφαλο, στη γέφυρα και στον προμήκη μυελό. Καταγράφηκαν όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα σωματομετρικά δεδομένα, λήφθηκε πλήρες ατομικό ιστορικό, όπου ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις καρδιαγγειακές παθήσεις, και πραγματοποιήθηκε πλήρης κλινική εξέταση.

Σχετικά με τις συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις, αυτές ορίστηκαν όπως παρουσιάζεται παρακάτω. Η ΑΥ ορίστηκε όταν η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν μεγαλύτερη ή ίση από 140 mmHg ή/και η τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν μεγαλύτερη ή ίση από 90 mmHg [111]. Στεφανιαία νόσος (ή ισχαιμική καρδιοπάθεια) ορίστηκε ως η κατάσταση ανεπαρκούς παροχής αίματος στο μυοκάρδιο λόγω απόφραξης των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, συνήθως λόγω αθηροσκλήρωσης [138]. Η ΚΜ ορίστηκε ως υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία με μη οργανωμένη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα και κατά συνέπεια αναποτελεσματική κολπική συστολή, με βασικά ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά να είναι: αρρυθμία με ακανόνιστα διαστήματα R-R, απουσία διακριτών κυμάτων P και ακανόνιστη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα [121]. Η δυσλιπιδαιμία (ΔΛΔ) περιελάμβανε αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein, LDL) ή ολικής χοληστερόλης ή/και μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein, HDL). Συγκεκριμένα, η ΔΛΔ ορίστηκε ως παρουσία αυξημένης συνολικής χοληστερόλης (> 200 mg/dL) ή αυξημένης LDL (> 100 mg/dL), ή χαμηλά επίπεδα HDL (< 50 mg/dL) [196]. Η περιφερική αρτηριακή νόσος ορίστηκε ως αθηροσκληρωτική νόσος που οδηγεί σε στενώσεις ή αποφράξεις της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας [197].

Ο σακχαρώδης διαβήτης αναφέρεται στο σύνολο των μεταβολικών ασθενειών με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, ως αποτέλεσμα ελαττωματικής έκκρισης της ινσουλίνης, ελαττωμένης δράσης της ινσουλίνης ή και των δύο [198]. Συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκε ως γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dL, ή γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά τη διάρκεια φόρτισης με γλυκόζη 75 γρ.)  $\geq 200$  mg/dL, ή τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL σε άτομο με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμική κρίση, ή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  [199].

Εικόνα 5: Σχεδιασμός της μελέτης και συμμετοχή ασθενών και μαρτύρων



#### 4.2.3. Ηθική και Δεοντολογία της μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τους κανονισμούς βιοηθικής που διέπουν τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki) και τη σύμβαση για τη Βιοϊατρική του Συμβουλίου της Ευρώπης. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες, αφού ενημερώθηκαν πλήρως για την μελέτη, παρείχαν έντυπη ενυπόγραφη συγκατάθεση. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Αρ. Πρωτ.: 13-12/02/2019).

#### 4.2.4. Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ύπνου πραγματοποιήθηκαν ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα και χρησιμοποιήθηκαν ρινική κάνουλα και στοματορινικοί θερμίστορες. Στο θωρακικό κλωβό και στην κοιλιακή χώρα πραγματοποιήθηκε σύνδεση πιεζοηλεκτρικών ζωνών, για την παρακολούθηση των αναπνευστικών κινήσεων. Το ροχαλητό αποτυπώθηκε χρησιμοποιώντας ειδικό αισθητήρα-μικρόφωνο. Ο κορεσμός οξυγόνου παρακολουθήθηκε με παλμικό οξύμετρο. Ως άπνοια ορίστηκε η μείωση της ροής του αέρα κατά 90% με διάρκεια τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Ως υπόπνοια ορίστηκε η μείωση της ροής αέρα κατά 30% με διάρκεια τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και πτώση τουλάχιστον κατά 3% (ή αφύπνιση) στο κορεσμό του οξυγόνου. Η βαθμολογία του AHI υπολογίστηκε ως ο μέσος αριθμός των απνοιών και των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Σύμφωνα με το AASM [189] το ΣΑAY ταξινομήθηκε με βάση το AHI ως ήπιο ( $5 \leq \text{AHI} \leq 15$ ), μέτριο ( $15 < \text{AHI} \leq 30$ ) και σοβαρό ( $\text{AHI} > 30$ ).

#### 4.2.5. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε όλους τους συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας ένα τυπικό πρωτόκολλο. Χρησιμοποιήθηκε μαγνητικός τομογράφος 3.0 Tesla (GE HDx, Milwaukee, WI, USA). Το απεικονιστικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει τις εξής ακολουθίες και χαρακτηριστικά: whole-brain T2-weighted, T1-weighted, και T2\*-weighted gradient-recalled echo, FLAIR, καθώς και αλληλουχίες διάχυσης. Η αξιολόγηση των εικόνων από τις μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε από έναν έμπειρο νευροακτινοδιαγνώστη, ο οποίος δεν είχε πρόσβαση στα κλινικά δεδομένα των συμμετεχόντων.

Οι βλάβες της λευκής ουσίας ορίστηκαν ως εξής: οποιαδήποτε ανωμαλία σήματος, ανεξαρτήτως μεγέθους, που βρίσκεται στη λευκή ουσία και εμφανίζεται ως

υπερένταση σε εικόνες T2 ακολουθίας, όπως στην ακολουθία FLAIR, και δεν παρουσιάζει κοιλοποίηση [158].

Χρησιμοποιήσαμε την κλίμακα Fazekas (Fazekas score, FS) για να αξιολογήσουμε το WMH στις ακολουθίες T2 και FLAIR [200]. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την FS στα ακόλουθα στάδια: 0 (χωρίς αλλοιώσεις), 1 (μη συρρέουσες βλάβες), 2 (συρρέουσες βλάβες) και 3 (διάχυτες βλάβες). Επιπρόσθετα, αξιολογήσαμε μικροαιμορραγίες σε αλληλουχίες βαθμίδωσης σταθμισμένες με T2\* με διχοτομημένη ταξινόμηση (δηλαδή ως παρούσες ή απούσες).

Επιπλέον, αξιολογήσαμε την ύπαρξη του B-WMH. Ορίσαμε το B-WMH ως περιοχές υπερέντασης χωρίς την παρουσία διακριτών περιγραμμάτων σε εικόνες FLAIR, που παρουσιάζονται με μικρή ή απουσία αντίστοιχης υποένταση σε εικόνες T1 στο μεσεγκέφαλο, γέφυρα ή/και προμήκη μυελό. Οι βλάβες αξιολογήθηκαν από έμπειρο νευροακτινοδιαγνώστη με διχοτομημένο σύστημα ταξινόμησης, δηλαδή, ως παρούσες ή απούσες. Βλάβες με σαφή οριοθετημένη υπερένταση που εντοπίζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος που συσχετίστηκαν με αντίστοιχη υπερένταση DWI ή υποένταση διαφυγής στη T1 θεωρήθηκαν έμφρακτα και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Δεδομένου ότι οι περιοχές με WMH που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος είναι πολύ μικρές, δεν μπορούμε επαρκώς να διακρίνουμε το B-WMH ανάλογα με την ένταση όπως πραγματοποιήσαμε στην περικοιλιακή και στην εν τω βάθει WMH. Τέλος, χρησιμοποιήσαμε την κλίμακα Microbleed Anatomical Rating για τον εντοπισμό εν τω βάθει μικροαιμορραγιών [201]. Τα κλινικά δεδομένα των ασθενών της μελέτης δεν ήταν διαθέσιμα στον εξειδικευμένο νευροακτινοδιαγνώστη που αξιολόγησε τις μαγνητικές τομογραφίες.



#### 4.2.6. Στατιστική ανάλυση

Περιγραφικές μέθοδοι στατιστικής χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών και υγιών μαρτύρων που συμμετείχαν στη μελέτη.

##### Συνεχείς μεταβλητές

Μέτρα θέσης και διασποράς όπως μέση τιμή, ελάχιστη και μέγιστη τιμή, τυπική απόκλιση χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών. Συγκεκριμένα για μεταβλητές των οποίων η κατανομή των τιμών προσεγγίζει ικανοποιητικά την κανονική, τα αποτελέσματα θα εκφράζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση (mean, standard deviation) ενώ για μεταβλητές των οποίων τα δεδομένα δεν κατανέμονται κανονικά, τα αποτελέσματα θα εκφράζονται ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median, IQR). Οι συνεχείς μεταβλητές θα ελέγχθούν για απόκλιση από την κανονική κατανομή με στατιστικό έλεγχο Kolmogorov - Smirnov για ένα δείγμα, όσο και με γραφικό έλεγχο (ιστόγραμμα, P-P plots, Q-Q plots) και για παραβίαση της υπόθεσης ομοιογένειας της διακύμανσης (δοκιμή Levene) για κάθε σύγκριση. Αναλόγως θα πραγματοποιηθούν το Student's T-Test και το Welch τεστ για συνεχή δεδομένα.

##### Κατηγορικές μεταβλητές

Για τη περιγραφή κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα (%). Για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος  $\chi^2$ .

Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με τη μορφή δυαδικής και πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση, περιλαμβάνονται παράγοντες με τιμή  $p < 0,10$  στη μονομεταβλητή ανάλυση.).

Όλοι οι υπολογισμοί για την πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης  $H_0$  (p-value) βασίστηκαν σε δοκιμασίες δύο κατευθύνσεων, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το όριο του 5%.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας IBM SPSS Statistics for Windows, Version.26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ΗΠΑ).

### 4.3.Αποτελέσματα

Εκατόν πέντε (105) συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν με πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου για πιθανή ύπαρξη ΣΑΑΥ. Σαράντα έξι (46) συμμετέχοντες είχαν ήπιο ΣΑΑΥ ( $5 \leq \text{AHI} \leq 15$ ) οπότε δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Τριάντα τέσσερις (34) ασθενείς δεν είχαν ΣΑΑΥ ( $\text{AHI} < 5$ ) οπότε αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Οι υπόλοιποι 25 συμμετέχοντες διαγνώστηκαν με μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ ( $15 < \text{AHI} \leq 30$  και  $\text{AHI} > 30$ , αντίστοιχα). Οι 24 συμμετέχοντες (ένας από τους παραπάνω 25 ασθενείς αποκλείστηκε από τη μελέτη, επειδή δεν μπορούσε να υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία) με μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ και η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου προκειμένου να αξιολογηθεί η παρουσία CSVD του εγκεφάλου.

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν 24 άτομα (το 62,5% ήταν άντρες) με μέση ηλικία $\pm$ SD  $58\pm 11,9$  έτη. Από τους 24 ασθενείς με ΣΑΑΥ, οι 16 είχαν σοβαρού βαθμού σύνδρομο και 8 είχαν μέτριου βαθμού. Ο μέσος AHI ήταν  $40,4\pm 21,2$  επεισόδια/ώρα. Ο μέσος δείκτης άπνοιας (apnea index, AI) ήταν  $16,3\pm 17,3$  επεισόδια/ώρα και ο μέσος δείκτης υπόπνοιας (hypopnea index, HI) ήταν  $24,1\pm 13,4$  επεισόδια/ώρα. Ο δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου (Oxygen desaturation index, ODI) ήταν  $41,2\pm 23,2$ , ο χρόνος με κορεσμό αιμοσφαιρίνης  $< 90\%$  (time with hemoglobin saturation  $< 90\%$ , T  $< 90\%$ ) ήταν  $36,8\pm 65,6$  λεπτά και ο ελάχιστος κορεσμός αιμοσφαιρίνης κατά τον ύπνο ήταν  $76,5\pm 12,8\%$ . Οι 24 ασθενείς με ΣΑΑΥ της μελέτης είχαν βαθμολογία στην κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth  $8,5\pm 4,9$ . Δεδομένα από τη μελέτη ύπνου και χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΑΑΥ παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 34 συμμετέχοντες (58,82% ήταν άντρες) με μέση ηλικία  $57,6\pm 10,8$  έτη και είχαν βαθμολογία στην κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth  $9,5\pm 4,3$ .

Η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα των ασθενών με ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό 50%, ΔΛΔ στο 58,3%, ενώ οι μάρτυρες σε ποσοστό 20,6% και 8,8% αντίστοιχα. Στεφανιαία νόσο είχαν το 16,7% και κολπική μαρμαρυγή το 8,3% των ασθενών με ΣΑΑΥ, έναντι του 2,9% που είχαν και για τα δύο νοσήματα η ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, πνευμονική εμβολή, ιστορικό ΑΕΕ και περιφερική αρτηριακή

νόσο είχαν 4,2%, 12,5% και 4,2% των ασθενών με ΣΑΑΥ αντίστοιχα ενώ κανένας από τους μάρτυρες δεν έπασχε από τα συγκεκριμένα νοσήματα. Από σακχαρώδη διαβήτη έπασχε το 16,7% των ασθενών με ΣΑΑΥ και καπνιστές ήταν το 41,7%. Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη είχαν διαβήτη τύπου 2 και δεν παρουσίασαν κανένα σύμπτωμα περιφερικής ή κεντρικής νευροπάθειας. Οι ασθενείς με ΑΥ βρίσκονταν υπό θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) (ραμιπρίλη και εναλαπρίλη). Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο βρίσκονταν υπό θεραπεία με στατίνες, αντιαιμοπεταλιακά, αΜΕΑ και β-αναστολείς. Οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, όπως και οι ασθενείς με πνευμονική εμβολή λάμβαναν αμέσως δρώντα από το στόμαος αντιπηκτικά (direct-oral anticoagulants, DOACs). Η ΔΛΔ αντιμετωπιζόνταν με στατίνες. Οι ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά ή/και DOACs και οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο βρίσκονταν σε αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Πίνακας 2: Δεδομένα από τη μελέτη ύπνου και χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΑΑΥ.

Παράμετροι ύπνου και χαρακτηριστικά	Ασθενείς με ΣΑΑΥ (n=24)
Ηλικία (Ετη)	58 ± 11,9
Φύλο (Αντρες)	15 (62,5%)
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> )	31,4 ± 6,2
ESS	9,9 ± 4,3
Ώρες Ύπνου	7,3 ± 1,2
S1 (%)	4,9 ± 2,6
S2 (%)	63,3 ± 11,6
S3-4 (%)	10,1 ± 8,5
REM (%)	17,5 ± 28,4
AI (Επεισόδια/Ωρα)	16,3 ± 17,3
HI (Επεισόδια/Ωρα)	24,1 ± 13,4
AHI (Επεισόδια/Ωρα)	40,4 ± 21,1
ODI (Επεισόδια/Ωρα)	41,2 ± 23,2
MinSpO <sub>2</sub> (%)	76,5 ± 12,8
T < 90% (Λεπτά)	36,8 ± 65,6
Καρδιακές Σφίξεις (Σφίξεις/Λεπτό)	68,1 ± 9,7

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση και ως συχνότητες (ποσοστά). Συντομογραφίες: AHI: Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, AI: Δείκτης Άπνοιας, HI: Δείκτης Υπόπνοιας, MinSpO<sub>2</sub>: Ελάχιστος κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης, ODI: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, REM%: Στάδιο REM ύπνου, S1%: Στάδιο 1 ύπνου, S2%: Στάδιο 2 ύπνου, S3-4%: Στάδιο ύπνου 3-4, T <90%: Χρόνος με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <90%, ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ESS:Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth.

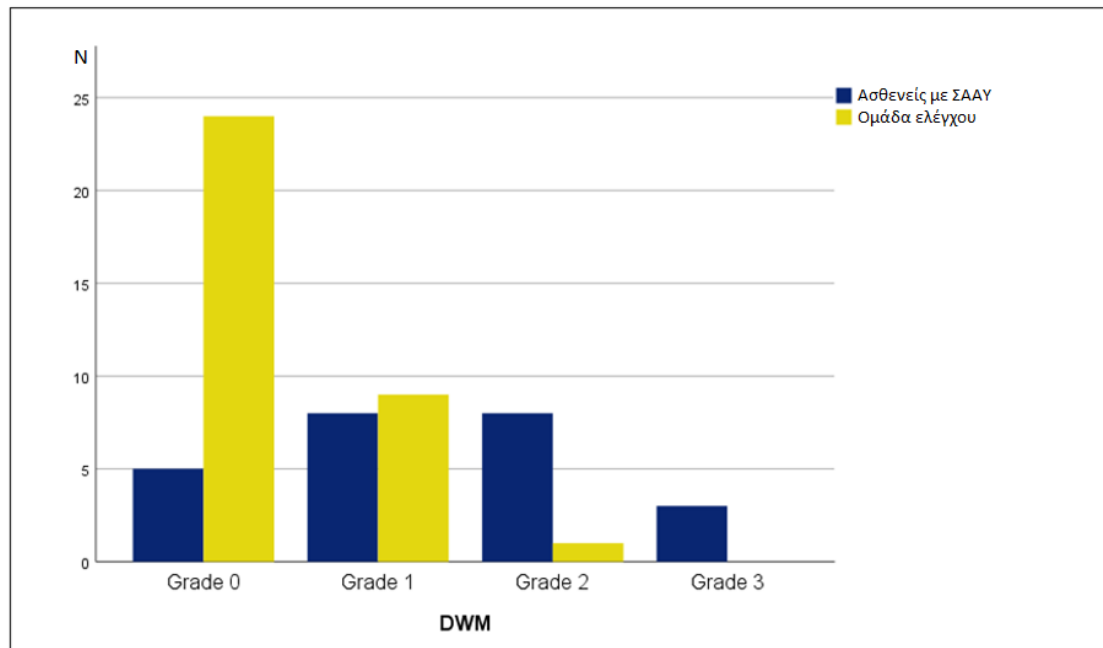
Πίνακας 3: Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ και στην ομάδα ελέγχου.

<b>Καρδιαγγειακές Παθήσεις</b>	<b>Ασθενείς με ΣΑΑΥ (n=24) N(%)</b>	<b>Ομάδα Ελέγχου (n=34) N(%)</b>
Αρτηριακή Υπέρταση	12 (50%)	7 (20,6%)
Στεφανιαία Νόσος	4 (16,7%)	1 (2,9%)
Κολπική Μαρμαρυγή	2 (8,3%)	1 (2,9%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	4 (16,7%)	0 (0%)
Πνευμονική Εμβολή	1 (4,2%)	0 (0%)
Δυσλιπιδαιμία	14 (58,3%)	3 (8,8%)
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	3 (12,5%)	0 (0%)
Περιφερική Αρτηριακή Νόσο	1 (4,2%)	0 (0%)

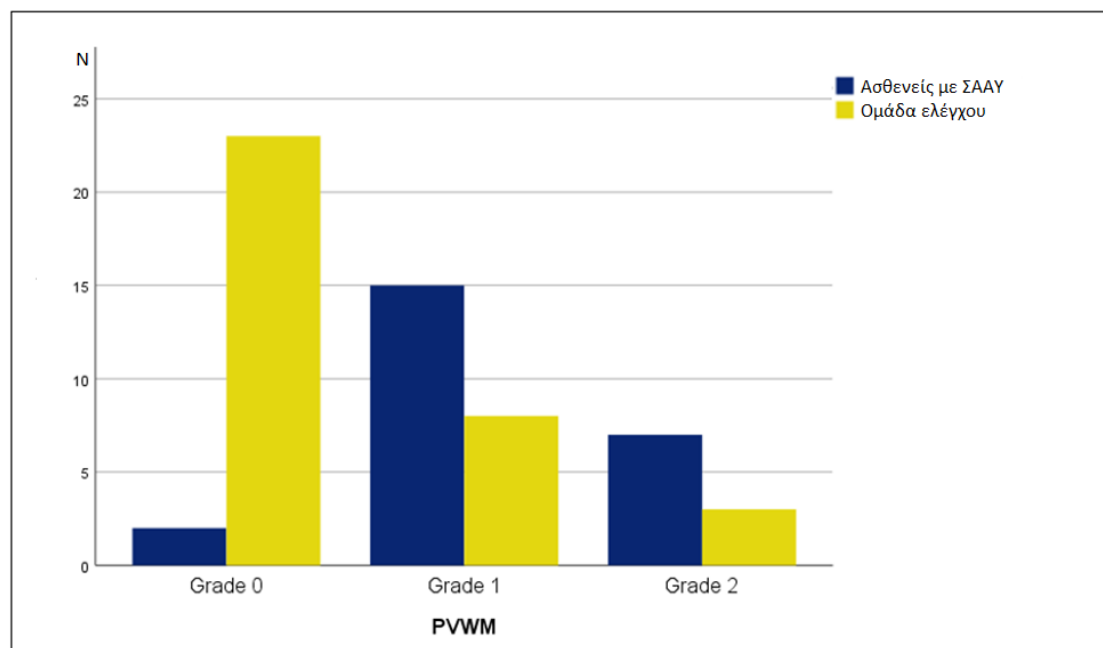
#### Αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου

Μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ, το 79,1% είχε CSVD (βαθμός 1–3, κλίμακα Fazekas) στη DWM και 91,7% στη PVWM ενώ είχε 22,4% στη B-WMH. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν πολύ υψηλότερη βαθμολογία (κλίμακα Fazekas) στην ύπαρξη CSVD στην DWM και την PVWM σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ) (Εικόνες 6 και 7). Κατά τη σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου για την παρουσία B-WMH, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν στατιστικά σημαντικές περισσότερες βλάβες ( $p < 0,001$ ) (OR: 33 (3,87–281,70) (Εικόνα 8).

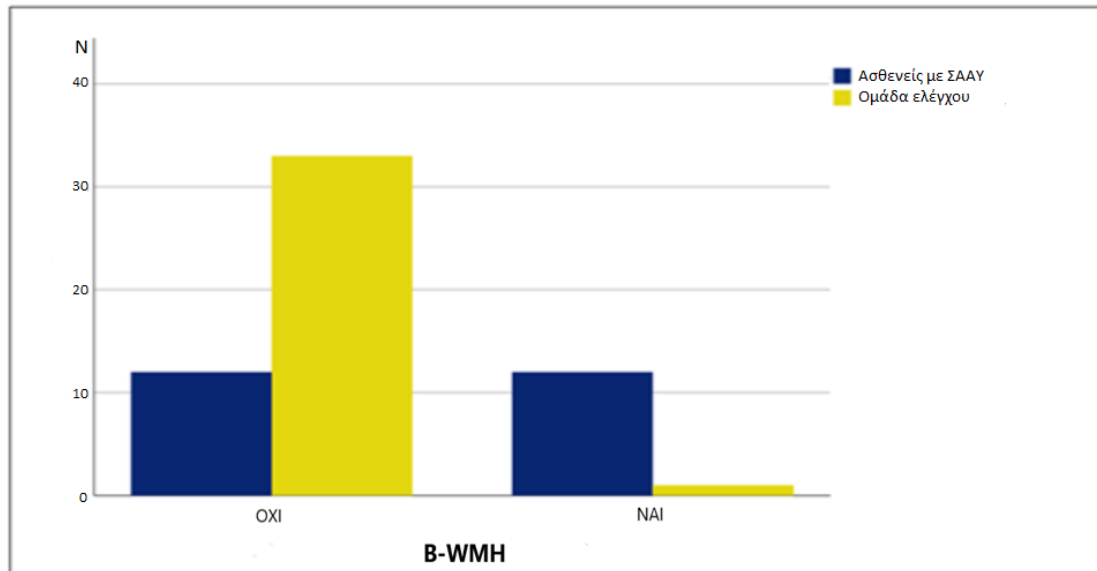
Εικόνα 6: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου για την ύπαρξη CSVD στη DWM.



Εικόνα 7: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου για την ύπαρξη CSVD στη PVWM.

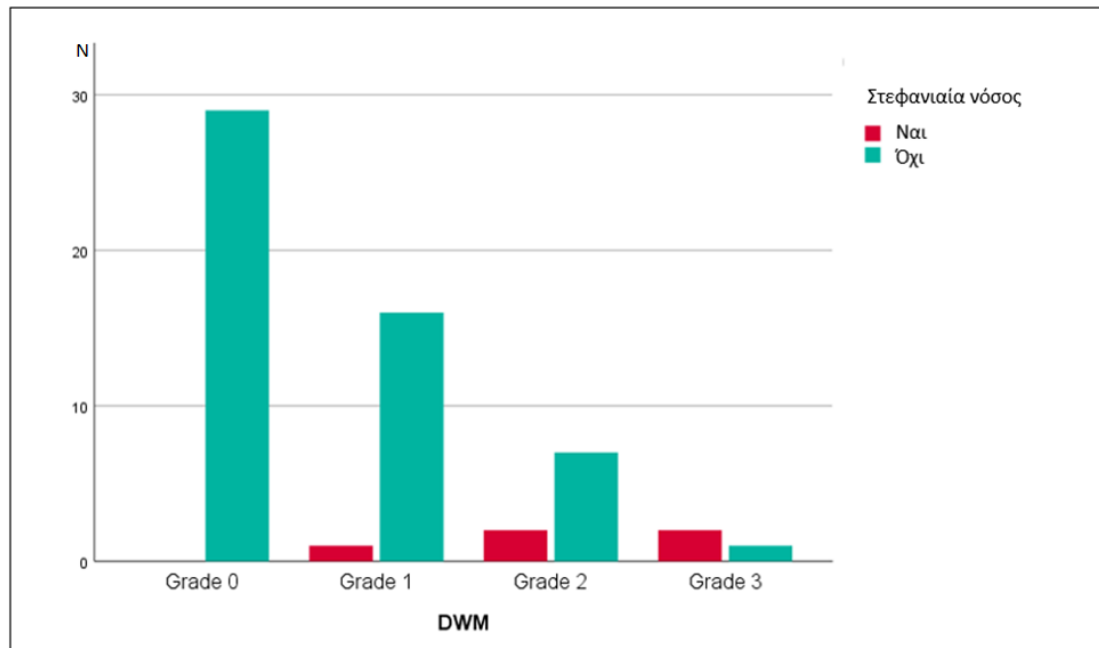


Εικόνα 8: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου για την ύπαρξη CSVD στη B-WMH.

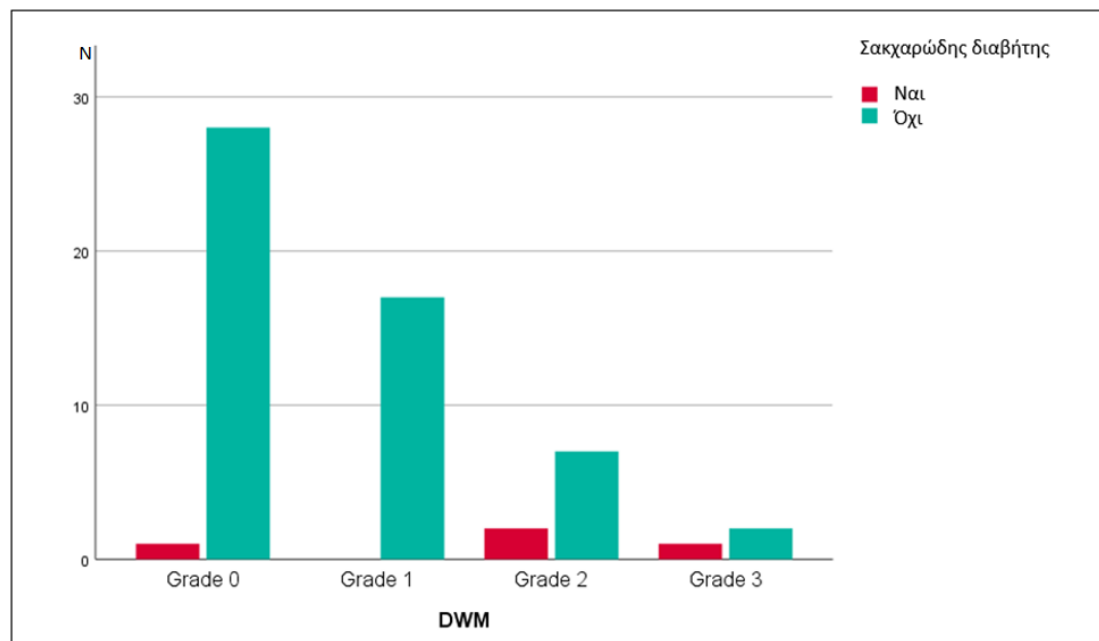


Σύμφωνα με τη μονομεταβλητή ανάλυση, οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την παρουσία της CSVD στη εν τω βάθει λευκή ουσία είναι η στεφανιαία νόσος ( $p < 0,001$ ), η αρτηριακή υπέρταση ( $p < 0,001$ ) και ο σακχαρώδης διαβήτης ( $p = 0,039$ ), ενώ το φύλο φαίνεται να έχει τάση για συσχέτιση με τους άντρες να επηρεάζονται περισσότερο από τις γυναίκες ( $p = 0,097$ ). Η διάρκεια της ύπαρξης του ΣΑΑΥ είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την παρουσία του CSVD ( $p < 0,001$ ) (Εικόνες 9-12).

Εικόνα 9: Στεφανιαία νόσος και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

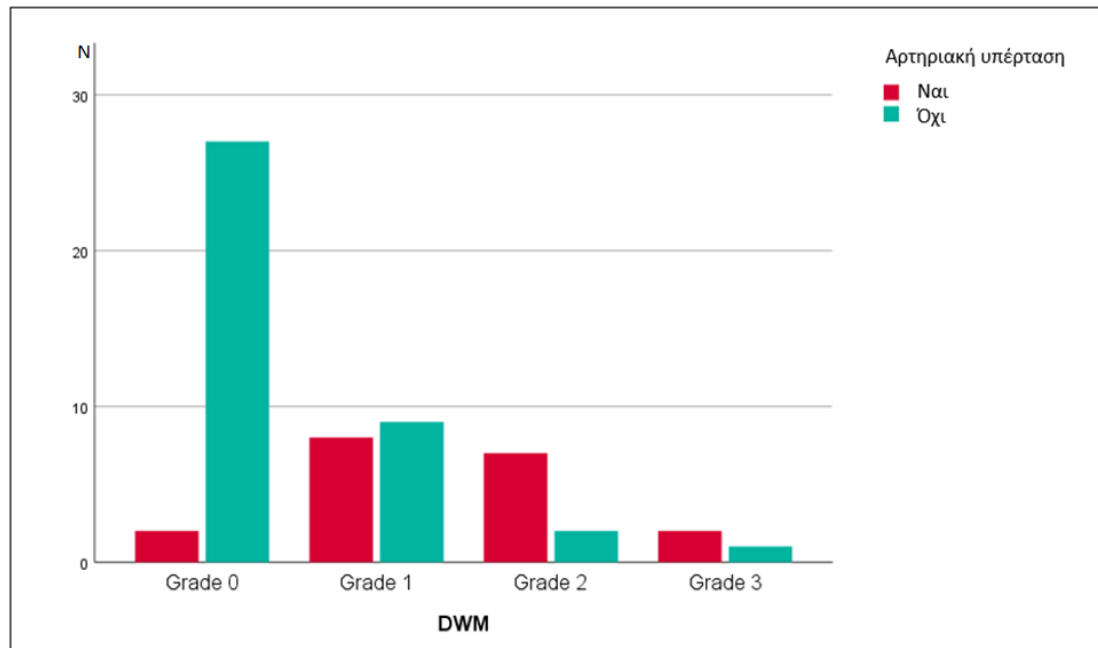


Εικόνα 10: Σακχαρώδης διαβήτης και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

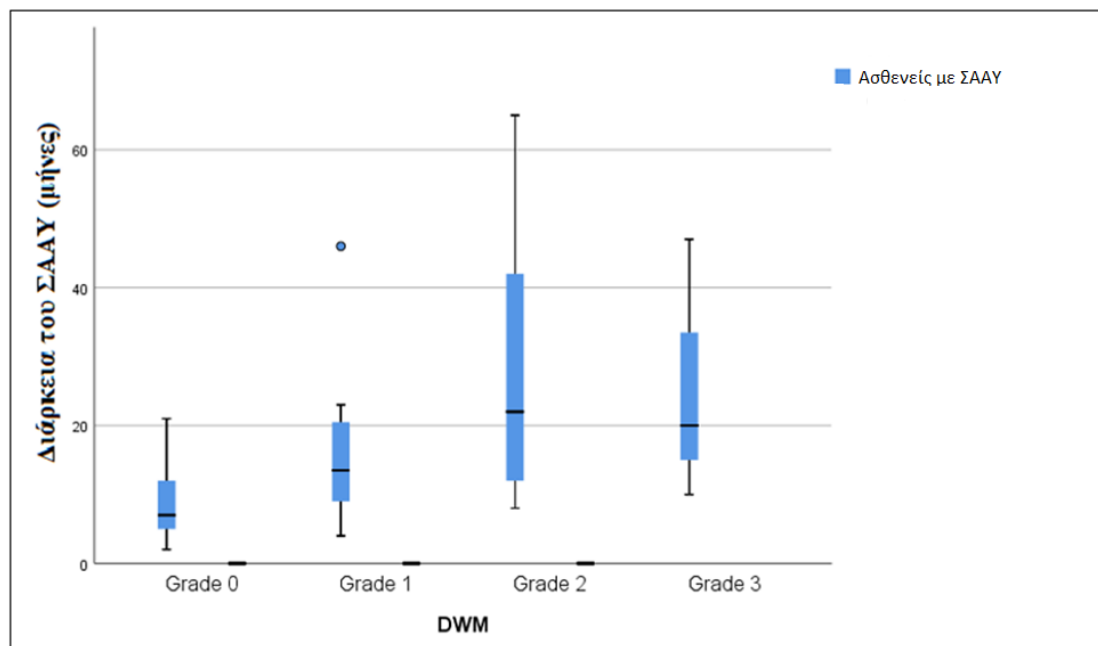




Εικόνα 11: Αρτηριακή υπέρταση και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

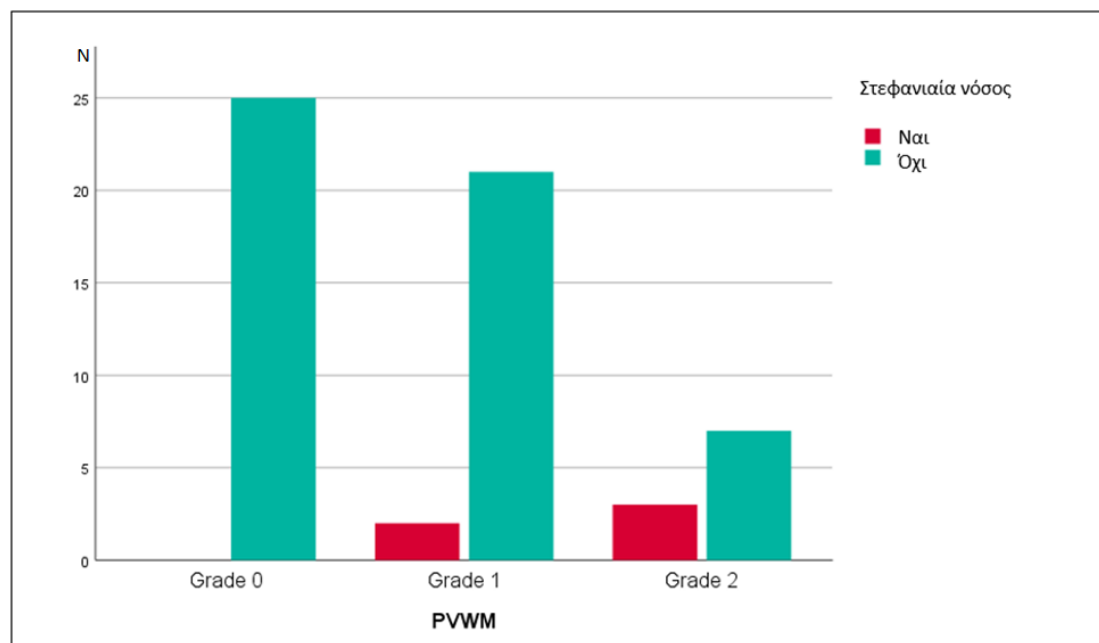


Εικόνα 12: Διάρκεια του ΣΑΑΥ (μήνες) και παρουσία CSVD στην εν τω βάθει λευκή ουσία.

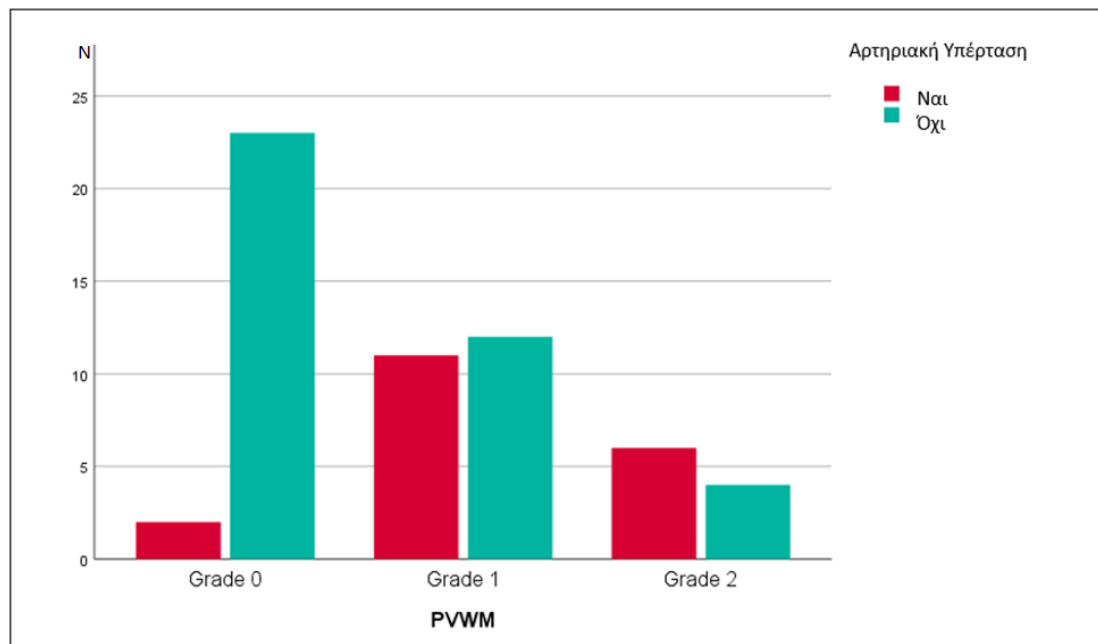


Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι το φύλο, με τους άντρες να επηρεάζονται περισσότερο από γυναίκες ( $p = 0,035$ ), η στεφανιαία νόσος ( $p = 0,017$ ) και η αρτηριακή υπέρταση ( $p = 0,002$ ), να αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες που επηρεάζουν την παρουσία της CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία, σύμφωνα με τη μονομεταβλητή ανάλυση. Η διάρκεια της διάγνωσης του ΣΑΑΥ είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την παρουσία της CSVD ( $p < 0,001$ ) (Εικόνες 13-15).

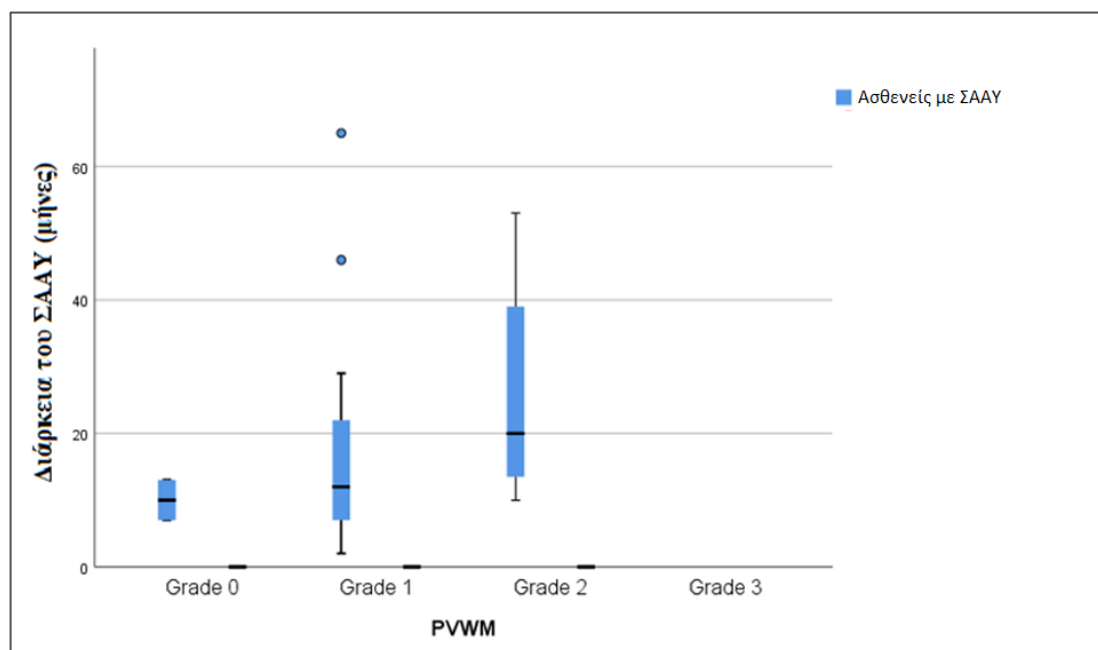
Εικόνα 13: Στεφανιαία νόσος και παρουσία CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία.



Εικόνα 14: Αρτηριακή υπέρταση και παρουσία CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία.



Εικόνα 15: Διάρκεια του ΣΑΑΥ (μήνες) και παρουσία CSVD στην περικοιλιακή λευκή ουσία.



Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε μια ανεξάρτητη σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ με την CSVD (DWM και PVWM) ( $p = 0,033$ , OR 95% CI: 8,66 (1,19–63,08) και  $p = 0,002$ , OR 95% CI: 104,98 (5,15–2141), αντίστοιχα) (Πίνακας 4). Η ίδια ανάλυση έδειξε οριακά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την CSVD στο B-WMH ( $p = 0,053$ , OR 15,07 (0,97–234,65) (Πίνακας 4).

Οι μικροαιμορραγίες δεν συσχετίστηκαν με το ΣΑΑΥ. Δεν βρήκαμε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων ύπνου και των χαρακτηριστικών του ΣΑΑΥ με την CSVD.

Πίνακας 4: Σύγκριση ασθενών με ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου σε σχέση με την CSVD στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	ΣΑΑΥ	Sig	aOR 95% CI	Adjusting (univariate analysis $p<0,1$ )
Εξαρτημένη μεταβλητή	DWM	Grade:0	ref	Ηλικία, Φύλο, ΣΔ, ΔΛΔ, ΑΥ, ΣΝ, ΚΜ.
		Grade:1	0,033	
		Grade:2	0,862	
		Grade:3	0,999	
	PVWM	Grade:0	ref	Ηλικία, Φύλο, ΔΛΔ, ΑΥ, ΣΝ, ΚΜ, ΠΑΝ.
		Grade:1	0,002	
		Grade:2	0,006	
		Grade:2	0,979	
		Grade:3	0,440	
	B – WMH	Ναι/ Όχι	0,053	Ηλικία, Φύλο, ΔΛΔ, ΑΥ, ΣΝ.

Συντομογραφίες: PVWM: Περικοιλιακή λευκή ουσία (periventricular white matter), DWM: Εν τω βάθει λευκή ουσία (deep white matter), B – WMH: Εγκεφαλικό στέλεχος - βλάβες της λευκής ουσίας, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΔΛΔ: Δυσλιπιδαιμία, ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΚΜ: Κολπική μαρμαρυγή, ΠΑΝ: Περιφερική αρτηριακή νόσος.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### Πρωτόκολλο 2<sup>ο</sup>: Συσχέτιση του ΣΑΑΥ με πολυμορφισμούς των γονιδίων *GPR83*, *ATP2B4* και *ARRB1*.

#### 5.1.Εισαγωγή – Σκοπός

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) είναι μία κοινή διαταραχή που εμφανίζεται με επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών η οποία προκαλεί διαταραχή του ύπνου και διαλείπουσα υποξαιμία με διάφορο βαθμό σοβαρότητας. Σε μοριακό επίπεδο, η παθοφυσιολογία του συνδρόμου συνδέεται με το οξειδωτικό στρες, με ευαισθησία σε μονοπάτια που οδηγούν σε υποξία. Τα παραπάνω αλληλοεπιδρούν με υφιστάμενους πολυμορφισμούς ευεπιφορίας, προς την διαμόρφωση ενός τελικού φαινοτύπου ΣΑΑΥ [202].

Τα άτομα με ΣΑΑΥ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές νόσους, σακχαρώδη διαβήτη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, γνωστική έκπτωση και πολλές άλλες διαταραχές [203, 204], καθώς και αυξημένο βαθμό νοσηρότητας και θνησιμότητας [205].

Όπως προαναφέρθηκε, η αιτιολογία του ΣΑΑΥ είναι πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης μεταξύ παχυσαρκίας, της ανατομικής δομής κρανίου-προσώπου, του νευρωνικού ελέγχου των ανώτερων αεραγωγών, του ελέγχου της αναπνοής και της φλεγμονής [206 - 208, 180].

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που στηρίζουν την συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ [209]. Πρόσφατες μελέτες ολόκληρου του γονιδιώματος αποκάλυψαν πολλά μονοπάτια σηματοδότησης της υποξίας και του ύπνου [202]. Μελέτες GWAS στο ΣΑΑΥ έχουν αποκαλύψει την ύπαρξη γονιδιακών περιοχών που έχουν αιτιώδη σχέση με την εμφάνιση του συνδρόμου αλλά και περιοχών που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων που πιθανώς οδηγούν

στο ΣΑΑΥ (π.χ. ενισχυτές) [180]. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος διαγονιδιακών περιοχών, ψευδογονιδίων αλλά και πολλών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένος σε αρκετές ασθένειες, συμπεριλαμβανόμενου και του ΣΑΑΥ [210].

Στην παρούσα μελέτη στοχεύσαμε στο να διερευνήσουμε τον ρόλο τεσσάρων SNPs που επιλέχθηκαν από την μελέτη των Cade et al. [180]: rs999944 (σε γονιδιακό επίπεδο – συσχέτιση με τον AHI), rs75108997 (συσχέτιση με τον κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης (SpO<sub>2</sub>) κατά τον ύπνο), rs35329661 (συσχέτιση με την διάρκεια της υπνικής άπνοιας στις γυναίκες) και rs116133558 (συσχέτιση με τον SpO<sub>2</sub> κατά τον ύπνο) και προηγουμένως ταυτοποιήθηκαν από τους Cade et al. [180] σε μια μελέτη κοορτής και μέσω μίας ανάλυσης προσομοίωσης με τη βοήθεια του υπολογιστή (insilico).

## 5.2.Υλικό και Μέθοδος

### 5.2.1. Πληθυσμός Μελέτης

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν 152 άτομα, τα οποία επισκέφτηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας), με αναφερόμενη συμπτωματολογία συμβατή με παρουσία διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι 152 συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν για πιθανή ύπαρξη του ΣΑΑΥ με πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου στο εργαστήριο διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας) από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM). Σύμφωνα με το AASM το οι συμμετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν με βάση το AHI ως μη ύπαρξη ΣΑΑΥ ( $AHI < 5$ ), ήπιο ΣΑΑΥ ( $5 \leq AHI \leq 15$ ), μέτριο ΣΑΑΥ ( $15 < AHI \leq$

30) και σοβαρό ΣΑΑΥ (AHI > 30), οπότε στη μελέτη συμμετείχαν 102 ασθενείς με ΣΑΑΥ και 50 άτομα τα οποία αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

#### 5.2.2. Ηθική και Δεοντολογία της μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τους κανονισμούς βιοηθικής που διέπουν τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki) και τη σύμβαση για τη Βιοϊατρική του Συμβουλίου της Ευρώπης. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες, αφού ενημερώθηκαν πλήρως για την μελέτη, παρείχαν έντυπη ενυπόγραφη συγκατάθεση. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Αρ. Πρωτ.: 13-12/02/2019) και από το επιστημονικό συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (No: 63569-24/12/2018).

#### 5.2.3. Λήψη DNA και γονοτύπηση

Σε όλα τα άτομα της μελέτης μετά από την ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, διενεργήθηκε πρωινή αιμοληψία. Από το περιφερικό αίμα που λήφθηκε, ένα μέρος της ποσότητάς του (δείγμα ορού νηστείας) χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση βιοχημικών παραμέτρων (γλυκόζη, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, CRP) και το υπόλοιπο αποθηκεύτηκε στους -80°C μέχρι την συγκέντρωση ικανού αριθμού δειγμάτων για να πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός των πολυμορφισμών.

Το DNA απομονώθηκε από το ολικό περιφερικό αίμα των συμμετεχόντων μέσω Kit απομόνωσης DNA, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ο ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του DNA πραγματοποιήθηκε με φωτομέτρηση των δειγμάτων (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), με το λόγο της τιμής της οπτικής απορρόφησης στα 260 nm προς την τιμή της οπτικής απορρόφησης στα 280 nm να κυμαίνεται από 1,8 έως 2,0. Η γονοτύπηση των SNPs



rs999944, rs75108997, rs35329661 και rs116133558 έγινε χρησιμοποιώντας την τεχνική γονοτύπησης TaqMan single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping technique on an ABI PRISM® 7900 HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA).

#### 5.2.4. Αναλύσεις ομόλογων αλληλουχιών μέσω του προγράμματος BLAST

Αρχικά, καθορίσαμε την θέση των πολυμορφισμών υπό μελέτη και συγκεκριμένα την χαρτογράφησή τους σε διαγονιδιακές περιοχές (λ.χ. 5',3' UTR, μεταγραφικοί παράγοντες, ψευδογονίδια κ.ο.κ.). Πληροφορίες για τους εν λόγω πολυμορφισμούς αναζητήθηκαν από την βάση δεδομένων του οργανισμού National Human Genome Research Institute (NHGRI), διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.ebi.ac.uk/gwas>, ανάκτηση 16 Σεπτεμβρίου 2021) [211]. Η συγκεκριμένη βάση μας επιτρέπει την ενοποίηση τόσο των SNPs και όσο και των χαρακτηριστικών φαινοτυπικών γνωρισμάτων, καθώς επίσης και την ενσωμάτωση δεδομένων SNP από πολλαπλές άλλες μελέτες. Ως επόμενο βήμα, το Basic Local Alignment Sequence Tool (BLAST) [212] χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνευθεί η ομολογία μίας περιοχής  $\pm 100$  kb [213, 214] εκατέρωθεν έκαστου πολυμορφισμού με άλλες αλληλουχίες. Η εν λόγω διαδικασία είχε ως στόχο τον προσδιορισμό, μέσω ad-hoc pattern recognition, τον ενδεχόμενο ρυθμιστικό ρόλο αυτών των περιοχών επάνω σε άλλα γονίδια. Στη συνέχεια, η βάση δεδομένων GeneCards (Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.genecards.org/>, ανάκτηση 16 Σεπτεμβρίου 2021) [215] ερευνήθηκε για γνωστές συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών ενδιαφέροντος και άλλων ρυθμιστικών περιοχών, λ.χ. τόπων δέσμευσης μεταγραφικών παραγόντων.

#### 5.2.5. Καθορισμός αλληλεπιδράσεων των SNP και των βιολογικών δικτύων σχετιζόμενων γονιδίων.

Για να αναγνωρίσουμε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των SNPs, και να ταυτοποιηθούν οι κοινές βιολογικές τους λειτουργίες χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο SNPSnap (Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://data.broadinstitute.org/mpg/snpssnap/>, ανάκτηση 16 Σεπτεμβρίου 2021) [216].

Βασισμένοι στις παραπάνω αναλύσεις και τα αποτελέσματα από την βάση δεδομένων GeneCards, κατασκευάσαμε ένα δίκτυο υποθετικών αλληλεπιδράσεων από (α) συσχετιζόμενων παραγόντων μεταγραφής SNP (β) γονίδια σε γειννία με τους πολυμορισμούς ενδιαφέροντος (γ) ARBB1, το γονίδιο που χαρτογραφήθηκε το rs35329661 SNP (3' UTR variant). Αυτή η πλήρης ομάδα (set) αλληλεπιδράσεων που περιελάμβανε ένα σύνολο από 274 γονίδια ονομάστηκε IA. Μετά την εξαγωγή της αλληλεπίδρασης IA, διενεργήσαμε μια σειρά αναλύσεων μέσω της διαδικτυακής υπηρεσίας Enrichr (Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://maayanlab.cloud/Enrichr/>, ανάκτηση 16 Σεπτεμβρίου 2021), με σκοπό να προβλέψουμε τις βιολογικές της λειτουργίες [217].

#### 5.2.6. Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±απόκλιση και οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες ή/και αναλογίες. Η απόκλιση από την Hardy–Weinberg equilibrium αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το chi-square ( $\chi^2$ ) test. Η στατιστική σημαντικότητα για τις κατηγορικές μεταβλητές αξιολογήθηκε από το chi-square test ή το Fisher's exact test. Ο κίνδυνος εμφάνισης και η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ που συσχετίζονταν με τα SNPs εκτιμήθηκαν υπολογίζοντας το odds ratios (ORs) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) μέσω λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης, προσαρμόζοντάς την για ηλικία, φύλο και δείκτη μάζας σώματος. Οι αναλύσεις έγιναν πρώτα ανά αλληλόμορφο γονίδιο (allelic model) και κατόπιν ανά γονότυπο (additive model). Επίσης, πραγματοποιήθηκε Post-hoc power analysis μέσω του Bioinformatics Institute's Online Sample Size Estimator (OSSE)

(διαθέσιμο στον ιστότοπο: <http://osse.bii.a-star.edu.sg/calculation2.php>, ανάκτηση 16 Σεπτεμβρίου 2021) [218]. Όλες οι αναλύσεις δεδομένων πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του SPSS 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Η τιμή  $p < 0,05$  θεωρήθηκε σαν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας.

### 5.3.Αποτελέσματα

#### 5.3.1. Δημογραφικά, κλινικά, βιοχημικά χαρακτηριστικά και αποτελέσματα από της μελέτης ύπνου.

Τα κύρια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 102 ασθενών με ΣΑΑΥ και των 50 ατόμων που αποτελούν την ομάδα ελέγχου και υποβλήθηκαν σε πλήρη ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου παρουσιάζονται στους Πίνακες 5 και 6. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ και των μαρτύρων σε σχέση με την ηλικία και το φύλο ( $p > 0.05$ ).

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη είναι 102 (72,5% ήταν άντρες) με μέση ηλικία $\pm$ SD 56,99 $\pm$ 13,1 έτη. Ο μέσος AI ήταν 15,78 $\pm$ 20,26 επεισόδια/ώρα και ο μέσος AHI ήταν 42,57 $\pm$ 24,38 επεισόδια/ώρα. Από τους 102 ασθενείς με ΣΑΑΥ οι 41 ήταν καπνιστές, οι 61 είχαν αρτηριακή υπέρταση, το 51% δυσλιπιδαιμία, το 10,8% σακχαρώδη διαβήτη και το 16,7% στεφανιαία νόσο. Η ομάδα ελέγχου της μελέτης αποτελείται από 50 άτομα (38% ήταν άντρες) με μέση ηλικία 53,5 $\pm$ 9,64 έτη. Ο μέσος AI ήταν 0,67 $\pm$ 0,53 επεισόδια/ώρα και ο μέσος AHI ήταν 3,48 $\pm$ 0,63 επεισόδια/ώρα. Από τους 50 μάρτυρες, οι 10 ήταν καπνιστές, οι 9 είχαν αρτηριακή υπέρταση, το 18% δυσλιπιδαιμία, το 2% στεφανιαία νόσο και κανένα άτομο από την ομάδα ελέγχου δεν είχε σακχαρώδη διαβήτη.

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ διέφεραν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και ως προς κάποιους βιοχημικούς δείκτες που υπολογίστηκαν από το ολικό αίμα που λήφθηκε από τους συμμετέχοντες της μελέτης. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν μέση γλυκόζη 100,42 $\pm$ 18,82 mg/dL, μέση χοληστερόλη 171,84 $\pm$ 35,03 mg/dL, μέση τιμή τριγλυκεριδίων 142,46 $\pm$ 54,74 mg/dL, μέση HDL

46,25±8,44 mg/dL, μέση LDL 113,704±35,40 mg/dL και μέση CRP 0,87±0,92 mg/dL. Οι μάρτυρες της μελέτης είχαν μέση γλυκόζη 93,08±10,41 mg/dL, μέση χοληστερόλη 168,56±61,80 mg/dL, μέση τιμή τριγλυκεριδίων 140±85,41 mg/dL, μέση HDL 51,50±10,22 mg/dL, μέση LDL 119,124±33,86 mg/dL και μέση CRP 0,26±0,24 mg/dL.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΑΑΥ και ομάδας ελέγχου.

	ΣΑΑΥ (N=102)	Μάρτυρες (N=50)	p-Value
Ηλικία (έτη)	56,99±13,1	53,5±9,6	>0,05
Αντρες/Γυναίκες	74 (72,5%) / 28 (27,5%)	19 (38%) / 31 (62%)	NS
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	32,83±7,16	26,56±3,6	< 0,001
ΑΗΙ (Επεισόδια/Ωρα)	42,57±24,38	3,48±0,63	< 0,001
Καπνιστές	41 (40,2%)	10 (20%)	< 0,001
Σακχαρώδης Διαβήτης	11 (10,8%)	0 (0%)	< 0,001
Δυσλιπιδαιμία	52 (51%)	9 (18%)	< 0,001
Αρτηριακή Υπέρταση	61 (59,8%)	9 (18%)	< 0,001
Στεφανιαία Νόσος	17 (16,7%)	1 (2%)	< 0,001

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση και ως συχνότητες (ποσοστά). Συνοτομογραφίες: ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΑΗΙ: Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας.

Πίνακας 6: Βιοχημικοί δείκτες και παράμετροι της μελέτης ύπνου ασθενών με ΣΑΑΥ και μαρτύρων.

	<b>Μάρτυρες (n = 50)</b>	<b>ΣΑΑΥ (n = 102)</b>	<b>p-Value</b>
Γλυκόζη (mg/dL)	93,08 ± 10,41	100,42 ± 18,82	0,531
Χοληστερόλη (mg/dL)	168,56 ± 61,80	171,84 ± 35,03	0,728
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	140 ± 85,41	142,46 ± 54,74	0,830
HDL (mg/dL)	51,50 ± 10,22	46,25 ± 8,44	0,001
LDL (mg/dL)	119,124 ± 33,86	113,704 ± 35,40	0,370
CRP (mg/L)	0,26 ± 0,24	0,87 ± 0,92	<0,001
AHI (Επεισόδια/Ωρα)	3,48 ± 0,63	42,57 ± 24,38	<0,001
ODI (Επεισόδια/Ωρα)	2,80 ± 1,17	40,89 ± 30,71	<0,001
TST (Ωρες)	7,44 ± 1,50	7,21 ± 1,15	0,334
T<90% (Λεπτά)	0,61 ± 0,76	29,67 ± 44,49	<0,001
AI (Επεισόδια/Ωρα)	0,67 ± 0,53	15,78 ± 20,26	<0,001

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. Συντομογραφίες: HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein), LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactiveprotein), TST: Συνολικός χρόνος ύπνου, AHI: Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, AI: Δείκτης Άπνοιας, ODI: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου, T <90%: Χρόνος με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <90%.

### 5.3.2. Μεταβλητότητα SNP και πολυμεταβλητές αναλύσεις συσχέτισης SNP - ΣΑΑΥ.

Οι πολυμορφισμοί rs116133558, rs75108997 ήταν αμετάβλητοι τόσο στους ασθενείς με ΣΑΑΥ όσο και στους μάρτυρες, ενώ ο πολυμορφισμός rs35329661 ήταν αμετάβλητος κατά περισσότερο από 95% (C/C: 95,4%; C/T: 1,3;T/C:3,3%). Ο πολυμορφισμός rs999944 έδειξε σημαντική (>5%) διακύμανση στον πληθυσμό της μελέτης (A/G:20%;G/G:20%) και χρησιμοποιήθηκε στο δυαδικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Το δυαδικό λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης για φύλο, δείκτη μάζας σώματος, ηλικία και λιπιδαιμικό προφίλ δεν εντόπισε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ συχνότητας γονότυπου για τον SNP rs999944 μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ και της ομάδας ελέγχου (Πίνακας 7). Οι Post-hoc αναλύσεις μέσω του OSSE για κάθε ένα SNP αποκάλυψαν ότι η μελέτη μας ήταν ανεπαρκής (power < 50%).

Πίνακας 7: Μοντέλο δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης (Binary logistic regression model (BLRM)) με G/A ως την ομάδα αναφοράς για το rs999944

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95% C.I.for EXP(B)</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
Φύλο	-1,019	0,521	3,826	1	0,050	0,361	0,130	1,002	
Ηλικία	0,027	0,021	1,615	1	0,204	1,027	0,986	1,070	
ΔΜΣ	0,001	0,042	0,001	1	0,978	1,001	0,922	1,087	
Ασθενείς με ΣΑΑΥ			3,091	3	0,378				
Ομάδα Ελέγχου	0,310	0,710	0,191	1	0,662	1,364	0,339	5,485	
Μικρού – Μετρίου βαθμού ΣΑΑΥ	1,011	0,974	1,077	1	0,299	2,747	0,407	18,526	
Σοβαρό ΣΑΑΥ	1,261	0,784	2,588	1	0,108	3,530	0,759	16,413	
Γλυκόζη	0,040	0,017	5,352	1	0,021	1,041	1,006	1,077	
Χολιστερόλη	-0,004	0,007	0,288	1	0,592	0,996	0,983	1,010	
Τριγλυκερίδια	0,002	0,004	0,193	1	0,660	1,002	0,994	1,010	
HDL	0,008	0,029	0,074	1	0,785	1,008	0,952	1,068	
LDL	0,007	0,009	0,654	1	0,419	1,007	0,990	1,024	
CRP	-,196	0,351	0,311	1	0,577	0,822	0,413	1,636	
Constant	-3,280	2,752	1,421	1	0,233	0,038			

Συντομογραφίες: HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein), LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive protein), ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΑΥ: Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

### 5.3.3. Αναλύσεις In Silico.

#### 5.3.3.1. Αναλύσεις BLAST.

Η ανάλυση BLAST περιοχής  $\pm 100$  kb που περιέχει τον rs116133558 αποκάλυψε μία συσχέτιση με το ψευδογονίδιο AC114402.

Η ανάλυση BLAST του rs75108997 αποκάλυψε συσχέτιση και ομοιότητα αλληλουχίας με το ψευδογονίδιο AL663058.5. Η GeneCards Query που ακολούθησε δεν αποκάλυψε σημαντικούς τύπους δέσμευσης μεταγραφικών παραγόντων ή αντίστοιχα γονίδια στόχους. Ο rs999944 αποκάλυψε συσχέτιση και αλληλουχία παρόμοια με το ψευδογονίδιο C007880.2.

#### 5.3.3.2. Ταυτοποίηση γονιδίων στόχων του SNP και παράγοντες μεταγραφής μέσω GeneCards και SNPSEA

Αρκετά γονίδια στόχους και τύπους δέσμευσης μεταγραφικών παραγόντων (TFBS) για τους rs11613358 και rs999944 αποκαλύφθηκαν από την αναζήτηση στην βάση δεδομένων GeneCards αποκάλυψε (Πίνακας 8). Συλλογικά, μεταγραφικοί παράγοντες (ως γονίδια) και γονίδια στόχοι χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργήσουν μια υπογραφή 274 γονιδίων που αποτέλεσε την αλληλεπίδρασηA (I<sub>A</sub>), το θεωρητικό λειτουργικό δίκτυο των δύο αυτών SNPS. Η SNPSEA δεν αποκάλυψε καμία απευθείας αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο SNPS (Παράρτημα 2).

Κατόπιν, το δίκτυο I<sub>A</sub> (Παράρτημα 3) χρησιμοποιήθηκε για GSEA έτσι ώστε να αναγνωριστούν τα σημαντικά βιολογικά μονοπάτια.

Οι πίνακες 9 και 10 αναφέρουν τα 10 πρώτα μονοπάτια (ταξινομημέας βάση τιμής σημαντικότητας - adj. *p*-value) που προκύπτουν από τη GSEA πάνω στην I<sub>A</sub> μέσω Enrichr.



Πίνακας 8: Αποτελέσματα GeneCARDS για ψευδογονικούς στόχους και τοποθεσίες δέσμησης μεταγραφικών παραγόντων.

SNP (RSID)	Pseudogene Accession	GH Type	BLAST % Identity	Gene Targets	TFBS	GH Score
rs1161335 58	AC114402.1	Enhancer	100%	ENSG00000227417, LOC100420338, SNRPE, LAX1, ZBED6, ZC3H11A, ENSG00000223505	CEBPB, FOS, JUND, RAD21	0.6
rs999944	AC007880.2	Promoter, Enhancer	100%	Inc-SLC1A4-5, VPS54, SERTAD2, RN7SL211P, LINC02576, SLC1A4, RAB1A, LINC01800, ACTR2, AFTPH, ENSG00000199964	256 TFs	1.8

Πίνακας 9: Τα 10 πρώτα μονοπάτια που σχετίζονται με το ΙΑ – WikiPathways.

Index	Pathway	<i>p</i> -value	Adj. <i>p</i> -value
1	Μονοπάτι Νόσου Prion WP3995	3.815e-18	1.026e-15
2	Μονοπάτι σηματοδότησης ανδρογονικών υποδοχέων WP138	4.897e-15	6.587e-13
3	Λιπογένεση WP236	2.142e-13	1.887e-11
4	Μονοπάτι σηματοδότησης TGF-beta WP366	2.806e-13	1.887e-11
5	Σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (SIDS) Οδοί ευπάθειας WP706	6.118e-13	3.292e-11
6	Επίδραση της προγερίνης στα εμπλεκόμενα γονίδια στο σύνδρομο Hutchinson-Gilford WP4320	1.628e-12	7.299e-11
7	Γονίδια που σχετίζονται με τον κερκάδιο ρυθμό WP3594	5.297e-12	2.036e-10
8	Οδός καρκίνου του μαστού WP1984	3.026e-11	1.017e-9
9	Πυρηνικοί υποδοχείς WP170	6.664e-11	1.992e-9
10	Ρύθμιση γονιδίου αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων από το σύμπλοκο GABP alpha/beta WP3657	1.224e-10	3.292e-9

Πίνακας 10: Τα 10 πρώτα μονοπάτια που σχετίζονται με το ΙΑ – KEGG.

Index	Pathway	p-value	Adj.p-value
1	Λανθασμένη μεταγραφική ρύθμιση στον καρκίνο	6.270e-19	8.652e-17
2	Μονοπάτια (pathways) στον καρκίνο	1.167e-9	8.053e-8
3	Διαφοροποίηση οστεοκλαστών	2.292e-9	1.054e-7
4	Λοίμωξη από τον ανθρώπινο λεμφοτροπικό ιό T-κυττάρων	9.866e-9	3.404e-7
5	Ιογενής καρκινογένεση	1.898e-8	5.237e-7
6	Οξεία μυελοειδής λευχαιμία	2.789e-7	0.000005499
7	Διαφοροποίηση κυττάρων Th17	2.530e-7	0.000005499
8	Καρκίνος θυρεοειδούς	6.078e-7	0.00001048
9	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	0.000003648	0.00005594
10	Οδός σηματοδότησης θυρεοειδικών ορμονών	0.000004501	0.00005647

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### Συζήτηση

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκαν η συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και συγκεκριμένα με την νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου και ο πιθανός ρόλος των γονιδίων *GPR83*, *ATP2B4* και *ARRB1* στο ΣΑΑΥ. Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό, που περιγράφει νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της CSVD που σχετίζονται με την εμφάνιση και την βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Ακόμη, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία ποσοτικοποιήσαμε τις B-WMH αποκαλύπτοντας τη σημαντική συσχέτισή τους με τους ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, διερευνήσαμε τον πιθανό ρόλο τεσσάρων SNPs στην παθογένεια της άπνοιας στην ύπνο, και σε κλινική κοόρτη και σε *insilico* μελέτη, ανακαλύπτοντας ότι ο rs999944 διαφέρει σημαντικά στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΑΑΥ. Οι *in silico* αναλύσεις των μηχανισμών που τα παραπάνω SNPs μπορεί να επηρεάσουν την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ, αποκάλυψαν ένα δίκτυο 274 γονιδίων, το οποίο εμπλέκεται σε πολλαπλές γονιδιακές περιοχές που σχετίζονται με την καρκινογένεση και με το μονοπάτι λιπογένεσης.

Μελέτες επιπολασμού του ΣΑΑΥ δείχνουν ότι διαταραχές του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας στέρησης ύπνου και του κατακερματισμού του ύπνου λόγω διαφόρων περιβαλλοντικών και βιολογικών παραγόντων, οδηγούν σε διαταραχές διάθεσης, αγχώδεις διαταραχές, κακή γνωστική λειτουργία, ανεπάρκεια μνήμης, και μειωμένη απόδοση στον ακαδημαϊκό και στον εργασιακό χώρο [219 - 221]. Το ΣΑΑΥ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας, αυξάνοντας την εμφάνιση παθήσεων όπως η αρτηριακή υπέρταση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι διαταραχές ρυθμού. [222, 112]. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν τις συσχετίσεις μεταξύ του ΣΑΑΥ και των καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για το ΣΑΑΥ είναι η

παχυσαρκία, οι κρανιοπροσωπικές ή οι στοματοφαρυγγικές ανατομικές ανωμαλίες, το ανδρικό φύλο και το κάπνισμα [112]. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπάρχει μείωση του τόνου των εμπλεκόμενων διαστολέων μυών στη διατήρηση της βατότητας των αεραγωγών. Η παχυσαρκία, επίσης, οδηγεί σε σχετική στένωση του αεραγωγού και αυξάνει την πιθανότητα απόφραξης [112]. Μπορεί να υπάρχουν διάφορες ενδιάμεσες οδοί που εμπλέκονται, αυτές περιλαμβάνουν παρατεταμένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού, μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης, και το οξειδωτικό στρες [223]. Πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στο ΣΑΑΥ, μεταξύ των οποίων η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οι διαταραχές παραγόντων πήξης, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η αύξηση των φλεγμονοδών μεσολαβητών [223, 224]. Το ΣΑΑΥ αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ανεξαρτήτως φυλής και εθνικότητας [225]. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις το ΣΑΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας κατά 140%, τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 60% και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 30% [226].

Η νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου είναι γενικά ασυμπτωματική και συνήθως σχετίζεται με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και με εμφάνιση κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα [227 - 229]. Η CSVD μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί εκτενώς στη νόσο Alzheimer και έχει βρεθεί ότι συμβάλλει έως και 45% στην εμφάνιση άνοιας [194, 230]. Οι μελέτες σχετικά με την CSVD στο ΣΑΑΥ είναι λίγες αλλά αναδεικνύουν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη, η παρουσία της CSVD αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας Fazekas. Επιπλέον, ποσοτικοποιήσαμε για πρώτη φορά το B-WMH αναδεικνύοντας σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και στους μάρτυρες. Μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί η σχέση του ΣΑΑΥ με την CSVD, αναδεικνύοντας σημαντική συσχέτιση [231, 232, 167], χωρίς όμως να έχει ποτέ αναζητηθεί η ύπαρξη CSVD στο εγκεφαλικό στέλεχος και η συσχέτισή του με το σύνδρομο. Στη μελέτη μας, ποσοτικοποιήσαμε τις βλάβες της CSVD στον μεσεγκέφαλο, στη γέφυρα και στον προμήκη μυελό του εγκεφάλου ως παρούσες ή απούσες. Κατά την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των βλαβών των βλαβών στο εγκεφαλικό στέλεχος με το ΣΑΑΥ, κάτι που χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση, καθώς γνωρίζουμε τον σημαντικό ρόλο του εγκεφαλικού στελέχους στον έλεγχο της αναπνοής.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες [231, 232, 167] που δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της CSVD και του ΣΑΑΥ, υποδηλώνοντας

επίσης ότι οι αγγειακοί παράγοντες θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην παθογένεση της CSVD. Οι μικροαιμορραγίες δεν συσχετίστηκαν με το ΣΑΑΥ κάτι που επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία [231, 232]. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, που περιλαμβάνει 14 μελέτες και 4.335 ασθενείς, η οποία προσπάθησε να αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της CSVD, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με το ΣΑΑΥ και τις μικροαιμορραγίες, πιθανόν λόγω των τεχνικών νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιήθηκαν στην ανίχνευση των μικροαιμορραγιών είτε δυνητικά σε διαφορετική παθογένεση αυτών [231]. Ομοίως στην μετα-ανάλυση των Huang Y. και συν. με 20 μελέτες και 6.036 ασθενείς δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και μικροαιμορραγιών του εγκεφάλου [232]. Το B-WMH συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την ύπαρξη του ΣΑΑΥ, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου δεδομένου ότι το εγκεφαλικό στέλεχος διαδραματίζει μείζονα ρόλο στον έλεγχο της αναπνοής. Καμία άλλη μελέτη έως σήμερα δεν έχει επιβεβαιώσει το αποτέλεσμα μας, οπότε χρειάζονται κι άλλες μελέτες για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των B-WMH στο ΣΑΑΥ.

Παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν αυξημένο επιπολασμό παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Συγκεκριμένα, δυσλιπιδαιμία είχαν το 58,3% των ασθενών με ΣΑΑΥ έναντι του 8,8% των μαρτύρων, οι μισοί από τους ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν ΑΥ ενώ οι μάρτυρες είχαν στο 20,6%, το 16,7% των ασθενών με ΣΑΑΥ είχαν στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη έναντι 2,9% και 0% οι μάρτυρες αντίστοιχα, κολπική μαρμαρυγή είχε το 8,3% των ασθενών και το 2,9% των μαρτύρων, ιστορικό ΑΕΕ είχαν τρεις ασθενείς με ΣΑΑΥ και κανένας από την ομάδα ελέγχου και πνευμονική εμβολή και περιφερική αρτηριακή νόσο είχαν το 4,2% των ασθενών με ΣΑΑΥ και κανένας από τους μάρτυρες. Οι Wang και συν. [233] έχουν αποδείξει ότι η δυτική διατροφή, το μεταβολικό σύνδρομο, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία, που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τις μικροαγγειακές παθήσεις, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο ΣΑΑΥ, υπογραμμίζοντας τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου και της εμφάνισης της CSVD. Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να προκύπτουν από τη μελέτη των Chokesuwattanaskul και συν., οι οποίοι παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ασθενών με ΣΑΑΥ υπήρχαν ευρήματα WMH και ALI (asymptomatic lacunar infarction - ασυμπτωματικά κενотоπιώδη έμφρακτα), σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΣΑΑΥ [231].

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει ότι το μέτριο και σοβαρό βαθμού ΣΑΑΥ σχετίζεται θετικά με το WMH και το σιωπηλό αγγειακό έμφρακτο του εγκεφάλου (silent brain infarction, SBI), το οποίο υποδηλώνει ότι το ΣΑΑΥ παίζει πιθανώς σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου [232]. Σε μια μελέτη που διερεύνησε την πιθανή σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και εγκεφαλικής CSVD διαπιστώθηκε ότι το μέτριο και σοβαρό ΣΑΑΥ συσχετίζονται με πολλαπλούς δείκτες εγκεφαλικής CSVD, συμπεριλαμβανομένων των WMH, εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών, και παθολογικά ευρήματα στους περιαγγειακούς χώρους. Επιπλέον, η CSVD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο AHI, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτριο και σοβαρό βαθμού ΣΑΑΥ [167].

Η σοβαρότητα της υπνικής άπνοιας μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση της CSVD σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Μελέτες έχουν δείξει ότι βλάβες που υπάρχουν στον εγκέφαλο και φαίνονται στην MRI σε άτομα με CSVD, χρησιμεύουν ως απεικονιστικοί δείκτες της πρώιμης εγκεφαλικής ισχαιμικής βλάβης, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, γνωστικών διαταραχών, καρδιαγγειακής νόσου ή και θάνατο [234 - 237]. Στην μετα-ανάλυση των Bos και συν., παρατηρήθηκε ότι το WMH συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο άνοιας (αναλογία κινδύνου = 1,39) αλλά ότι όχι το CMB [235]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση προοπτικών μελετών κοόρτης έδειξε ότι οποιοδήποτε χαρακτηριστικό της CSVD συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, άνοιας, κατάθλιψης, καθώς και με αυξημένη θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου = 1,22 – 2,72) [234]. Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου για CSVD είναι η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα [227]. Ωστόσο, αυτοί οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου δεν εξηγούν πλήρως την εμφάνιση της CSVD [238]. Είναι απαραίτητη η αναζήτηση επιπλέον πιθανών παραγόντων κινδύνου για την CSVD καθώς μπορεί βοηθούν στη μείωση της επιβάρυνσης της CSVD και του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, γνωστικού ελλείμματος και θανάτου.

Η συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και CSVD μπορεί να είναι αμφίδρομη [166], όμως δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αξιολογούν τη σύνθετη παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και CSVD. Το ΣΑΑΥ πυροδοτεί συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία και την εξέλιξη της CSVD. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF) είναι αυξημένοι στους ασθενείς με ΣΑΑΥ [239, 240]. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερη αρτηριακή πίεση

που οδηγεί σε υπέρταση, η οποία συμβάλλει στην ανάπτυξη CSVD [241, 242]. Ασθενείς με διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο έχουν συχνά ορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της CSVD [166]. Οι Wang και συν. έδειξαν ότι το ΣΑΑΥ οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και αύξηση της αρτηριακής ακαμψίας [243]. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, κατά τη διάρκεια του ύπνου, μπορεί να εμφανιστούν αιμοδυναμικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης και μπορεί να παρουσιαστεί διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας των αγγείων του εγκεφάλου. Η μη φυσιολογική εγκεφαλοαγγειακή λειτουργία και τα συνεχή επεισόδια υποξίας μπορούν να οδηγήσουν σε διάχυτη υποφλοιώδη βλάβη [166]. Αυτές οι αλλαγές σχετίζονται με τη CSVD [244, 245]. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω δεδομένα, ο κίνδυνος εμφάνισης CSVD είναι πιθανώς αυξημένος όταν υπάρχει ένας ή περισσότεροι από τους παραπάνω μηχανισμούς.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, εξερευνήσαμε τον πιθανό ρόλο τεσσάρων SNPs στην παθογένεια της άπνοιας στην ύπνο, και σε κλινική κοόρτη και σε *insilico* μελέτη. Μεταξύ των τεσσάρων πολυμορφισμών που επελέγησαν, μόνον ο rs999944 έδειξε σημαντική μεταβολή στον πληθυσμό της μελέτης. Ένας πιθανός λόγος είναι διότι το δείγμα των ασθενών ήταν σχετικά μικρό, αλλά και διότι το ΣΑΑΥ έχει αρκετούς παράγοντες κινδύνου, συχνότερος εκ των οποίων είναι το αυξημένο βάρος σώματος, ο οποίος μεταξύ των άλλων επηρεάζεται και από διάφορα γονιδιακά αίτια, και έτσι αποτελεί ένα συγχυτικό παράγοντα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γονιδιακές μελέτες για το ΣΑΑΥ [246]. Δεν ανιχνεύτηκαν σημαντικοί συσχετισμοί μεταξύ της γονοτυπικής συχνότητας rs999944 και των βιολογικών παραμέτρων του ΣΑΑΥ. Οι αναλύσεις προσομοίωσης (*in silico*) των μηχανισμών με τους οποίους αυτά τα SNPs μπορεί να επηρεάσουν την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ αποκάλυψαν ένα μεταγραφικό δίκτυο 274 γονιδίων. Το δίκτυο αυτό εμπλέκεται τόσο σε πολλαπλές γονιδιακές «υπογραφές» που συσχετίζονται με τον καρκίνο, όσο και στο μονοπάτι λιπογένεσης.

Η έκθεση λιπώδους ιστού σε διαλείπουσα υποξία (intermittent hypoxia, IH) είναι ένας γνωστός παράγοντας διαταραχής στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ [247]. Σε έρευνες σε πειραματόζωα με έκθεση σε IH, η IH έχει φανεί ότι ενεργοποιεί τα λιποκύτταρα μέσω των C/EBP (CCAAT/enhancer - binding protein, πρωτεΐνες σύνδεσης), διαταράσσοντας την σηματοδότηση του ενεργοποιημένου υποδοχέα



PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) και της αδιποδεκτίνης μέσω απελευθέρωσης λιποκυτοκίνης [248]. Η μοναδική μελέτη μεταγραφής σπλαχνικού λίπους από ασθενείς με ΣΑΑΥ έχει επιβεβαιώσει αυτό το μοντέλο σε ανθρώπους. Συγκεκριμένα, το σύστημα PPAR και οι καταρράκτες σηματοδότησης αδιπονεκτίνης διαταράχθηκαν με την ρύθμιση αυξημένης προφλεγμονώδους σηματοδότησης (κυτοκίνες) [249].

Τα ευρήματά μας ενισχύουν τα ευρήματα αυτών των μελετών και σε επίπεδο γονιδίων και σε επίπεδο μηχανισμών. Στο επίπεδο μηχανισμών, ο TNFα, «υπογραφές» λιπογένεσης και λιποκυττάρων που πιθανόν ανιχνεύσαμε, αντανακλούν διατάραξη σηματοδότησης της αδιπονεκτίνης η οποία έχει συσχετιστεί με τον όγκο των λιποκυττάρων [247]. Στο επίπεδο των γονιδίων, στόχοι κλειδιά των rs116133558 και rs999944 σχετιζομένων ψευδογονιδίων έχουν προηγουμένως αναφερθεί ως διαφορικά εκφραζόμενα γονίδια σε μοντέλα ΙΗ [247] και ΣΑΑΥ [249], συμπεριλαμβανομένων των PPARG, CEPA, CEPB, STAT3, RXRA και RXRB. Είναι ενδιαφέρον ότι, η συχνότητα γονότυπου του rs999944 σχετίστηκε ανεξαρτήτως με τα επίπεδα της γλυκόζης στην κλινική μας κοορτή, μία σχέση που θα μπορούσε να αντανακλά μειωμένη σηματοδότηση αδιπονεκτίνης.

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε συσχέτιση της HDL και της CRP με την εμφάνιση του ΣΑΑΥ, γεγονός που μας κάνει να αναζητάμε πιθανή σύνδεση του ΣΑΑΥ με μεταβολικούς παράγοντες. Σύμφωνα με κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό, αποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο [250], αν και από πολλούς αμφισβητείται ακόμα ο ακριβής ορισμός του. Το μεταβολικό σύνδρομο υπάρχει συχνά σε ασθενείς με ΣΑΑΥ [251]. Ωστόσο, ο ρόλος που διαδραμάτισε το ΣΑΑΥ και η παχυσαρκία στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου παραμένει αβέβαιος. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ΣΑΑΥ από τον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη [252]. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, οι δείκτες άπνοιας ή/και αποκορεσμού έδειξαν ισχυρότερη συσχέτιση με την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους παρά με τους δείκτες παχυσαρκίας, όπως ο ΔΜΣ [253], που οδηγεί ορισμένους να θεωρούν ότι το ΣΑΑΥ θα πρέπει να θεωρηθεί ως παράγοντας για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου [254]. Ωστόσο, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που πιθανώς συσχετίζονται το ΣΑΑΥ με το μεταβολικό σύνδρομο είναι ακόμη ασαφής. Επίσης, αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι δεν είναι όλοι οι ασθενείς

με ΣΑΑΥ παχύσαρκοι και δεν αναπτύσσουν όλα τα παχύσαρκα άτομα ΣΑΑΥ. Οπότε, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες με προσεκτική αξιολόγηση της ποσότητας και της κατανομής του σωματικού λίπους για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του λιπώδους ιστού και την αλληλεπίδρασή του με ΣΑΑΥ.

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι ο μηχανισμός με τον οποίο και οι δύο διαγονιδιακοί πολυμορφισμοί συμβάλουν στο ΣΑΑΥ βρίσκεται σε αλληλεπίδραση με μεταγραφικούς παράγοντες και φαινόμενα δεύτερης τάξης, όπως η διατάραξη ρυθμιστικών δικτύων [248], σε αντίθεση με άλλους πολυμορφισμούς όπως παραλλαγές με λάθος νόημα, όπου η νόσος θα μπορούσε να προσεγγιστεί με λογική knock-out μοντέλου αντί για wild type.

Η επιδημιολογική σύνδεση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του καρκίνου είναι πολύπλοκη και πιθανά περιέχει και κλινικούς και βιοχημικούς συγχυτικούς παράγοντες [255]. Το βασικό πρόβλημα με τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ και του καρκίνου είναι πως και οι δύο ασθένειες είναι πολυπαραγονικές και μοιράζονται και κοινούς μηχανισμούς [256] και συννοσηρότητες [257]. Σε γονιδιωματικό επίπεδο η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να διερευνηθεί περεταίρω σε συσχετίσεις μεταξύ ΣΑΑΥ και καρκίνου σε σχέση το φύλο και το σημείο συσχέτισης [258]. Μία από τις ελάχιστες μελέτες που αξιολογούν τα γενετικά το ΣΑΑΥ καθόρισε ότι τα σχετικά με τον καρκίνο μονοπάτια επηρεάζονταν από θεραπεία με CPAP [259].

Επομένως, η τελευταία μελέτη τόσο σε επίπεδο γονιδίων και σε επίπεδο μονοπατιών επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματά μας. Συγκεκριμένα, σημαντικά εμπλουτισμένες «υπογραφές» που αλληλεπικαλύπτονται μεταξύ των μελετών μας συμπεριλάμβαναν μονοπάτια σχετιζόμενα με σηματοδότηση ανδρογόνου, με καρκίνο του στήθους και λευχαιμία [248]. Επιπλέον, βασικοί ρυθμιστές των νεοπλασματικών διεργασιών και η μεταγραφική απορρύθμιση συμπεριλάμβαναν γονίδια όπως τα JUN, SMAD3, MYC, HDAC1 και BRCA1 τα οποία ήταν επίσης μέρος των ρυθμιστικών δικτύων σχετιζόμενων με τον rs999944.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν ένα μοντέλο μακροπρόθεσμης ρύθμισης από μη-γονιδιακά SNPs [247], και πιθανά προσθέτουν στην εξελισσόμενη έννοια της μεταγραφικής ρύθμισης από διαγονιδιακές περιοχές και διαταραχές που εισάγονται από τους πολυμορφισμούς τους [259].

Η σηματοδότηση αδιποκυτοκινών και καρκίνου, όπως προκύπτουν στις αναλύσεις μας και επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες [247 - 249, 259], θα

πρέπει να θεωρηθούν σαν διασταυρούμενα παθοφυσιολογικά υποστρώματα, που ενισχύονται περεταίρω από το ΣΑΑΥ. Η σχέση ανάμεσα στο ΣΑΑΥ και τις αδιποκίνες μπορεί να προκύπτει από ένα κοινό γενετικό υπόστρωμα, όπως έχει δείξει η πρόσφατα ανακαλυφθείσα αλληλεπίδραση μεταξύ ΣΑΑΥ και υπερτριγλυκεριδαϊμίας [260].

Οι καταρράκτες αδιποκίνης έχουν καλά περιγεγραμμένη κλινική συσχέτιση με τον καρκίνο [259], με πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την παχυσαρκία γενικώς και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες [261]. Στο πλαίσιο αυτό, η σηματοδότηση της αδιποκυτοκίνης και η υποξία σε συνδυασμό με την σύνθεση ενός μεταβολικά ενεργού λιπώδη ιστού, δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες για καρκινογένεση, συμπεριλαμβανομένων της παρατεταμένης προ-φλεγμονώδους σηματοδότησης και της αναδιαμόρφωσης του εξωκυτταρικού υποστρώματος [262].

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Όσον αφορά το πρώτο πρωτόκολλο, η εργασία μας συμπεριέλαβε ένα σχετικά μικρό αριθμό συμμετεχόντων. Μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, μπορεί να μας επιτρέψει να αποσαφηνίσουμε καλύτερα την πιθανή συσχέτιση και την αιτιότητα μεταξύ CSVD και ΣΑΑΥ, πιθανώς συμπεριλαμβάνοντας τόσο ιστοπαθολογικά δείγματα όσο και βιοδείκτες. Η έγκαιρη αναγνώριση των βλαβών CSVD θα μπορούσε να επιτρέψει την εφαρμογή πιθανών προληπτικών μέτρων. Επομένως, καλό θα ήταν όλοι οι ειδικοί που εμπλέκονται στη διαχείριση ασθενών με ΣΑΑΥ να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν και να αξιολογούν την CSVD. Τα ευρήματά μας θα πρέπει να ερμηνευτούν εντός του εννοιολογικού πλαισίου των περιορισμών και των δυνατών σημείων της παρούσας μελέτης.

Και το δεύτερο πρωτόκολλο έχει κάποιους περιορισμούς. Η κλινική κοόρτη δεν είχε ικανοποιητικό μέγεθος δείγματος, πράγμα που αντανάκλαται στην αμεταβλητότητα των rs116133558 και rs75108997 και αυτό αποτελεί ένα σημαντικό περιορισμό της μελέτης μας. Λόγω αυτού του γεγονότος, δεν μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε επαρκώς συσχετισμούς μεταξύ συχνότητας γονότυπων και παραμέτρων του ΣΑΑΥ σε κλινικό επίπεδο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η συμμετοχή των ατόμων στη μελέτη επηρεάστηκε σε μεγάλο βαθμό από την πρόσφατη πανδημία, το εμπόδιο αυτό δεν μπόρεσε να ξεπεραστεί μέσα στο χρονικό πλαίσιο διεξαγωγής της εργασίας μας. Άλλος ένας περιορισμός αναφορικά με την κλινική κοορτή είναι ότι ως ένθετη μελέτη, ο πληθυσμός είναι περιορισμένος οπότε δεν μπορούμε να γενικεύσουμε στον

γενικό πληθυσμό οποιοδήποτε εύρημα θα μπορούσαμε να αποκομίσουμε. Επιπλέον, ενώ περιγράψαμε ένα ρυθμιστικό γονιδιακό δίκτυο από δύο διαγονιδιακά SNPs, δεν μπορούμε να επιβεβαιώσουμε τα ευρήματά μας σε μια προοπτική κοόρτη. Όμως, ξεπεράσαμε αυτόν τον περιορισμό συγκρίνοντας τα ευρήματά μας με δύο από τις πιο περιεκτικές μελέτες πάνω στο ΣΑΑΥ και καταφέραμε να επικυρώσουμε τα βασικά μας ευρήματα και σε γονιδιωματικό επίπεδο και σε επίπεδο μονοπατιών.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε μια ανεξάρτητη σημαντική συσχέτιση του ΣΑΑΥ με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου. Επιπλέον, τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν για πρώτη φορά μια μέτρια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με το B-WMH. Επιπρόσθετα, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αποκαλύπτει ένα ρυθμιστικό δίκτυο στο ΣΑΑΥ χρησιμοποιώντας μεταγραφικούς στόχους των διαγονιδιακών SNPs που χαρτογραφούν τη συμβολή τους στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου και την αλληλεπίδραση μεταξύ της σηματοδότησης της λιποκυτοκίνης και της μεταγραφικής δυσρύθμισης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επέκταση αυτής της έννοιας σε άλλα διαγονιδιακά SNP και να αποκαλύψουν τα μη γενετικά δίκτυα που διέπουν τη μεταγραφική ρύθμιση μεγάλης εμβέλειας στο ΣΑΑΥ.

## Συμπεράσματα

- Η μελέτη μας έδειξε ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΣΑΑΥ με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου.
- Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν για πρώτη φορά μια μέτρια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με το B-WMH.
- Δεν αποδείχθηκε συσχέτιση με το ΣΑΑΥ και τις μικροαιμορραγίες του αγγείων του εγκεφάλου.
- Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, αλλά και δεδομένα από τη βιβλιογραφία, φαίνεται να υπάρχει παθοφυσιολογική σχέση του ΣΑΑΥ και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.
- Κατά την αναζήτηση της σχέσης του ΣΑΑΥ με το μεταβολικό σύνδρομο, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους.
- Εξερευνήσαμε τον πιθανό ρόλο των τεσσάρων SNPs (rs116133558, rs75108997, rs35329661 και rs999944), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, στην παθογένεια της άπνοιας στον ύπνο τόσο σε κλινική κοορτή όσο και σε *in silico* μελέτη, ανακαλύπτοντας ότι ο rs999944 διαφέρει σημαντικά στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΑΑΥ.
- Οι *in silico* αναλύσεις των μηχανισμών που τα παραπάνω SNPs μπορεί να επηρεάσουν την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ, αποκάλυψαν για πρώτη φορά, ένα ρυθμιστικό δίκτυο 274 γονιδίων, το οποίο εμπλέκεται σε πολλαπλές γονιδιακές περιοχές που σχετίζονται με την καρκίνο και με το μονοπάτι λιπογένεσης.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. **Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G.** Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol.* 2015;64(2):97-109. English, Italian.
2. **Zhang W, Si LY.** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci.* 2012;117(4):370-82.
3. **Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E.** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(6):e925-9.
4. **Faber J, Faber C, Faber AP.** Obstructive sleep apnea in adults. *Dental Press J Orthod.* 2019;24(3):99-109.
5. American Academy of Sleep Medicine (2014) International classification of sleep disorders, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL
6. **Lee JJ, Sundar KM.** Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung.* 2021;199(2):87-101.
7. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
8. **Edwards BA, Redline S, Sands SA, Owens RL.** More Than the Sum of the Respiratory Events: Personalized Medicine Approaches for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):691-703.
9. **Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Arnardottir ES.** On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13066.
10. **Young T, Evans L, Finn L, Palta M.** Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997;20(9):705-6.
11. **Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP.** Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.

12. **Davidson TM.** The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2003;4(3):185-94.
13. **Horner RL.** Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(5):289-98.
14. **Grace KP, Hughes SW, Horner RL.** Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):311-9.
15. **Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A.** Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):996-1004.
16. **Sands SA, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Owens RL, Butler JP, Schwab RJ, Loring SH, Malhotra A, White DP, Wellman A.** Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):930-7.
17. **Sleep Apnea Matters.** <https://sleepapneamatters.com/apnea-vs-hypopnea-vs-rera/>. Ανάκτηση 1/6/2022
18. **Punjabi NM.** The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
19. **Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM.** Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
20. **Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J.** Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
21. **Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC.** Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
22. **Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, Torigian DA, Williams N, Pack AI, Schwab RJ.** Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(6):718-727.

23. **Joosten SA, Hamilton GS, Naughton MT.** Impact of Weight Loss Management in OSA. *Chest*. 2017;152(1):194-203.
24. **Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, Catcheside PG.** Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2009;32(12):1579-87.
25. **Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T.** Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005 Nov;165(20):2408-13.
26. **Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S.** Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2003;289(17):2230-7.
27. **Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J.** Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
28. **Joosten SA, Khoo JK, Edwards BA, Landry SA, Naughton MT, Dixon JB, Hamilton GS.** Improvement in Obstructive Sleep Apnea With Weight Loss is Dependent on Body Position During Sleep. *Sleep*. 2017;40(5).
29. **Theorell-Haglöw J, Miller CB, Bartlett DJ, Yee BJ, Openshaw HD, Grunstein RR.** Gender differences in obstructive sleep apnoea, insomnia and restless legs syndrome in adults - What do we know? A clinical update. *Sleep Med Rev*. 2018;38:28-38.
30. **Mohsenin V.** Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(6):523-9.
31. **Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A.** Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
32. **Laouafa S, Ribon-Demars A, Marcouiller F, Roussel D, Bairam A, Pialoux V, Joseph V.** Estradiol Protects Against Cardiorespiratory Dysfunctions and Oxidative Stress in Intermittent Hypoxia. *Sleep*. 2017;40(8).
33. **Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A.** Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(5):618-33.



34. **Eastwood P, Gilani SZ, McArdle N, Hillman D, Walsh J, Maddison K, Goonewardene M, Mian A.** Predicting sleep apnea from three-dimensional face photography. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(4):493-502.
35. **Lee RW, Sutherland K, Chan AS, Zeng B, Grunstein RR, Darendeliler MA, Schwab RJ, Cistulli PA.** Relationship between surface facial dimensions and upper airway structures in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2010;33(9):1249-54.
36. **Sutherland K, Keenan BT, Bittencourt L, Chen NH, Gislason T, Leinwand S, Magalang UJ, Maislin G, Mazzotti DR, McArdle N, Mindel J, Pack AI, Penzel T, Singh B, Tufik S, Schwab RJ, Cistulli PA; SAGIC Investigators.** A Global Comparison of Anatomic Risk Factors and Their Relationship to Obstructive Sleep Apnea Severity in Clinical Samples. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(4):629-639.
37. **Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KB, Chirinos JA.** The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(1):1.
38. **Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, Jean-Louis G.** Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath.* 2014;18(1):13-8.
39. **Robichaud-Hallé L, Beaudry M, Fortin M.** Obstructive sleep apnea and multimorbidity. *BMC Pulm Med.* 2012;12:60.
40. **Khatri SB, Ioachimescu OC.** The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(2):127-40.
41. **Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS.** Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-6.
42. **Barone DA, Krieger AC.** Stroke and obstructive sleep apnea: a review. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(7):334.
43. **Lipford MC, Park JG, Ramar K.** Sleep-disordered breathing and stroke: therapeutic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(2):431.
44. **Cass AR, Alonso WJ, Islam J, Weller SC.** Risk of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus. *Fam Med.* 2013;45(7):492-500.

45. **Morgenstern M, Wang J, Beatty N, Batemarco T, Sica AL, Greenberg H.** Obstructive sleep apnea: an unexpected cause of insulin resistance and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):187-204.
46. **Sabaté JM, Jouët P, Merrouche M, Pouzoulet J, Maillard D, Harnois F, Msika S, Coffin B.** Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? *Obes Surg.* 2008;18(11):1479-84.
47. **Shoib S, Malik JA, Masoodi S.** Depression as a Manifestation of Obstructive Sleep Apnea. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(3):346-351.
48. **Cai L, Xu L, Wei L, Sun Y, Chen W.** Evaluation of the risk factors of depressive disorders comorbid with obstructive sleep apnea. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:155-159.
49. **Naqvi HA, Wang D, Glozier N, Grunstein RR.** Sleep-disordered breathing and psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(12):519.
50. **Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A, Castronovo C.** Effects of continuous positive airway pressure on cognition and neuroimaging data in sleep apnea. *Int J Psychophysiol.* 2013;89(2):203-12.
51. **Rains JC, Poceta JS.** Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. *Headache.* 2006;46(9):1344-63.
52. **Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ.** Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2005;28(4):472-7.
53. **Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL.** Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2013;310(7):731-41.
54. **Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S.** Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev.* 2008;12(6):481-96.
55. **Nigro CA, Dibur E, Borsini E, Malnis S, Ernst G, Bledel I, González S, Arce A, Nogueira F.** The influence of gender on symptoms associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2018;22(3):683-693.
56. **Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P.** Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the sleep disorders questionnaire. *Sleep.* 2007;30(3):312-9.

57. **Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC.** Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2006;7(4):362-7.
58. **US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Herzstein J, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Silverstein M, Tseng CW.** Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(4):407-414.
59. **Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD;Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine.** 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.
60. **Chung F, Abdullah HR, Liao P.** STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016;149(3):631-8.
61. **Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP.** Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.
62. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
63. **Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C.** Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:57-70.
64. **Gamaldo C, Buenaver L, Chernyshev O, Deroose S, Mehra R, Vana K, Walia HK, Gonzalez V, Gurubhagavatula I; OSA Assessment Tools Task Force of the American Academy of Sleep Medicine.** Evaluation of Clinical Tools to Screen and Assess for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(7):1239-1244.
65. **Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG.** 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.

66. American Academy of Sleep Medicine (2020) Rules, terminology and technical specifications. In: Berry R (ed) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL
67. **Zeidler MR, Santiago V, Dzierzewski JM, Mitchell MN, Santiago S, Martin JL.** Predictors of Obstructive Sleep Apnea on Polysomnography after a Technically Inadequate or Normal Home Sleep Test. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(11):1313-8.
68. **Kundel V, Shah N.** Impact of Portable Sleep Testing. *Sleep Med Clin.* 2017;12(1):137-147.
69. **Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine.** Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47.
70. **Guerrero A, Embid C, Isetta V, Farre R, Duran-Cantolla J, Parra O, Barbé F, Montserrat JM, Masa JF.** Management of sleep apnea without high pretest probability or with comorbidities by three nights of portable sleep monitoring. *Sleep.* 2014;37(8):1363-73.
71. **Aurora RN, Patil SP, Punjabi NM.** Portable Sleep Monitoring for Diagnosing Sleep Apnea in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Chest.* 2018;154(1):91-98.
72. **Jen R, Orr JE, Li Y, DeYoung P, Smales E, Malhotra A, Owens RL.** Accuracy of WatchPAT for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD.* 2020;17(1):34-39.
73. **Oliveira MG, Treptow EC, Fukuda C, Nery LE, Valadares RM, Tufik S, Bittencourt L, Togeiro SM.** Diagnostic accuracy of home-based monitoring system in morbidly obese patients with high risk for sleep apnea. *Obes Surg.* 2015;25(5):845-51.
74. **Bianchi MT, Goparaju B.** Potential Underestimation of Sleep Apnea Severity by At-Home Kits: Rescoring In-Laboratory Polysomnography Without Sleep Staging. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(4):551-555.

75. **El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D.** Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(1):E25-51.
76. **Punjabi NM, Patil S, Crainiceanu C, Aurora RN.** Variability and Misclassification of Sleep Apnea Severity Based on Multi-Night Testing. *Chest*. 2020;158(1):365-373.
77. **Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ.** Personalized Management Approach for OSA. *Chest*. 2018;153(3):744-755.
78. **Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Barbé F, Gozal D, Agustí A.** Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):456-464.
79. **Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, Chervin RD.** Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
80. **Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP.** Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45(1):43.
81. **Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG.** Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-343.
82. **Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ; Standards of Practice Committee of the AASM; American Academy of Sleep Medicine.** Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008;31(1):141-7.
83. **Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G.** Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(5):273-85.

84. **Masa JF, Corral-Peñafiel J.** Should use of 4 hours continuous positive airway pressure per night be considered acceptable compliance? *Eur Respir J.* 2014;44(5):1119-20.
85. **Benjafield AV, Pépin JL, Valentine K, Cistulli PA, Woehrle H, Nunez CM, Armitstead J, Malhotra A.** Compliance after switching from CPAP to bilevel for patients with non-compliant OSA: big data analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000380.
86. **Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ.** Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):706-12.
87. **Marklund M, Verbraecken J, Randerath W.** Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1241-7.
88. **Sutherland K, Cistulli PA.** Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnoea: State of the Art. *J Clin Med.* 2019;8(12):2121.
89. **Sutherland K, Takaya H, Qian J, Petocz P, Ng AT, Cistulli PA.** Oral Appliance Treatment Response and Polysomnographic Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(8):861-8.
90. **Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M.** CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;314(21):2280-93.
91. **Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group.** Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(2):139-49.
92. **Kent DT, Carden KA, Wang L, Lindsell CJ, Ishman SL.** Evaluation of Hypoglossal Nerve Stimulation Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(11):1044-1052.
93. **Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.** Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline

- from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159(7):471-83.
94. **Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, Pancer J, Swick T; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine.** Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(8):1031-5.
  95. **Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F, Mookadam M.** Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2016;116:85-92.
  96. **Servantes DM, Javaheri S, Kravchychyn ACP, Storti LJ, Almeida DR, de Mello MT, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L.** Effects of Exercise Training and CPAP in Patients With Heart Failure and OSA: A Preliminary Study. *Chest.* 2018;154(4):808-817.
  97. **Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G.** Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):569-76.
  98. **Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q.** The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015;15:105.
  99. **Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R.** Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(10):1003-12.
  100. **Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, Redline S.** Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):826-33.
  101. **Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, Redline S.** Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1725-31.
  102. **Paz Y Mar HL, Hazen SL, Tracy RP, Strohl KP, Auckley D, Bena J, Wang L, Walia HK, Patel SR, Mehra R.** Effect of Continuous Positive

- Airway Pressure on Cardiovascular Biomarkers: The Sleep Apnea Stress Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2016;150(1):80-90.
103. **Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y.** Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14(11):1139-50.
  104. **Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E.** Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350-358.
  105. **Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH.** Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(7):H1101-11.
  106. **Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, Kent BD, Tambuwala MM, Fabre A, Pepin JL, Roche HM, Arnaud C, Ryan S.** Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1601731.
  107. **Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Baguet JP, Faure P, Levy P, Halimi S, Pépin JL.** The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PLoS One*. 2013;8(8):e71000.
  108. **Thomas A, Belaidi E, Moulin S, Horman S, van der Zon GC, Viollet B, Levy P, Bertrand L, Pepin JL, Godin-Ribuot D, Guigas B.** Chronic Intermittent Hypoxia Impairs Insulin Sensitivity but Improves Whole-Body Glucose Tolerance by Activating Skeletal Muscle AMPK. *Diabetes*. 2017;66(12):2942-2951.
  109. **Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK.** Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-858.
  110. **Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM.** Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-261.
  111. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T,**



- Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group.** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
112. **Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians Y.** Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):e010440.
  113. **Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD.** High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7.
  114. **European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee.** 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(6):1011-53.
  115. **Cai A, Wang L, Zhou Y.** Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res.* 2016;39(6):391-5.
  116. **Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P.** Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014;145(4):762-771.
  117. **Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, González M, Sacristán L, Barbé F, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Mañas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrián JJ, de la Peña M, García-Río F, Maimó A, Zapater J, Hernández C, Grau SanMarti N, Montserrat JM; Spanish Sleep Network.** Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(22):2407-15.
  118. **Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK.** Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(2):165-74.

119. **Fehrm J, Friberg D, Bring J, Browaldh N.** Blood pressure after modified uvulopalatopharyngoplasty: results from the SKUP<sup>3</sup> randomized controlled trial. *Sleep Med.* 2017;34:156-161.
120. **Yang L, Zhang H, Cai M, Zou Y, Jiang X, Song L, Liang E, Bian J, Wu H, Hui R.** Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(5):464-8.
121. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
122. **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-5.
123. **Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study.** Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-6.
124. **Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N.** Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967-970.
125. **Huang B, Liu H, Scherlag BJ, Sun L, Xing S, Xu J, Luo M, Guo Y, Cao G, Jiang H.** Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Neural mechanisms and emerging therapies. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(2):127-132.

126. **Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ; ORBIT-AF Investigators.** Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2015;169(5):647-654.e2.
127. **Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA.** Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):490-4.
128. **Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, Lévy P.** High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007;115(13):1703-9.
129. **Anter E, Di Biase L, Contreras-Valdes FM, Gianni C, Mohanty S, Tschabrunn CM, Viles-Gonzalez JF, Leshem E, Buxton AE, Kulbak G, Halaby RN, Zimetbaum PJ, Waks JW, Thomas RJ, Natale A, Josephson ME.** Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(11):e005407.
130. **Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK.** Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):610-6.
131. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.

132. **Holt A, Bjerre J, Zareini B, Koch H, Tønnesen P, Gislason GH, Nielsen OW, Schou M, 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.
133. **Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V.** Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-7.
134. **Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK.** Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J.* 2018;45(3):151-161.
135. **Veasey SC, Rosen IM.** Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1442-1449.
136. **Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG.** Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):301-334.
137. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C.** 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161.
138. **Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuiisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.

139. **Peker Y, Carlson J, Hedner J.** Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006;28(3):596-602.
140. **Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V.** Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010;14(2):131-6.
141. **Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT.** Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1263-70.
142. **Rivera-Pérez SJ, Martinez D, Araujo GN, Goncalves SC, Lazzaretti LK, Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP.** Severity of obstructive sleep apnea and extension of coronary artery disease. *Sleep Breath.* 2019;23(3):747-752.
143. **Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, Richards AM, Tan HC, Yeo TC.** Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(6):616-21.
144. **Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E.** Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):613-20.
145. **Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism.** An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the

- American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
146. **Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH.** The definition of stroke. *J R Soc Med*. 2017;110(1):9-12.
  147. **Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, Egger M, Bassetti CL.** Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019;92(7):e648-e654.
  148. **Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM.** Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.
  149. **Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Bauer DC, Cauley JA, Ensrud KE, Hoffman AR, Mehra R, Stefanick ML, Varosy PD, Yaffe K, Redline S; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group.** Sleep Disordered Breathing and Risk of Stroke in Older Community-Dwelling Men. *Sleep*. 2016;39(3):531-40.
  150. **Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK.** Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):720-8.
  151. **Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, Yadollahi A, Tower S, Lisabeth LD.** Sleep-Disordered Breathing Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(3):571-576.
  152. **Lisabeth LD, Sánchez BN, Lim D, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, Tower S, Brown DL.** Sleep-disordered breathing and poststroke outcomes. *Ann Neurol*. 2019;86(2):241-250.
  153. **Brill AK, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott SR, Egger M, Bassetti CL.** CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology*. 2018;90(14):e1222-e1230.
  154. **Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, Garcia-Rio F, Diaz de Atauri J, Terán J, Mayos M, de la Peña**

- M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM; Spanish Sleep And Breathing Network.** Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-8.
155. **McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS; SAVE Investigators and Coordinators.** CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
  156. **Pantoni L.** Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701.
  157. **Shi Y, Wardlaw JM.** Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1(3):83-92.
  158. **Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1).** Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.
  159. **MacLullich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ.** Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1519-23.
  160. **Pantoni L.** Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke*. 2008;39(5):1401-3.
  161. **Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, Hirotsu T, Uchino A, Nakajima J, Eriguchi M, Nanri Y, Hara M, Horikawa E, Kuroda Y.** Brain

- microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008;39(12):3323-8.
162. **Zhu YC, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C.** High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(2):663-72.
  163. **Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A.** Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(3):33.
  164. **Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS.** Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMANeurol*. 2019;76(1):81-94.
  165. **Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin JL.** Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
  166. **Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR.** Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project. *Sleep Med*. 2017;37:10-12.
  167. **Song TJ, Park JH, Choi KH, Chang Y, Moon J, Kim JH, Choi Y, Kim YJ, Lee HW.** Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease. *Sleep Med*. 2017;30:36-42.
  168. **Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K.** Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):242-7.
  169. **Humbert M, Montani D, Evgenov OV, Simonneau G.** Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:3-29.
  170. **Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G.** High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47-55.
  171. **Kholidani C, Fares WH, 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.



172. **Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD.**Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):152-8.
173. **Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ.**Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180097.
174. **Parish JM.** Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. *Chest.* 2013;143(5):1489-1499.
175. **Gehrman PR, Keenan BT, Byrne EM, Pack AI.** Genetics of Sleep Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38(4):667-81.
176. **Dudley KA, Patel SR.** Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2016;18:96-102.
177. **Mathur R, Douglas NJ.** Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1995;122(3):174-8.
178. **Patel SR, Frame JM, Larkin EK, Redline S.** Heritability of upper airway dimensions derived using acoustic pharyngometry. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1304-8.
179. **Winkelmann J, Schormair B, Xiong L, Dion PA, Rye DB, Rouleau GA.** Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2017;31:18-22.
180. **Cade BE, Chen H, Stilp AM, Gleason KJ, Sofer T, Ancoli-Israel S, Arens R, Bell GI, Below JE, Bjornnes AC, Chun S, Conomos MP, Evans DS, Johnson WC, Frazier-Wood AC, Lane JM, Larkin EK, Loredó JS, Post WS, Ramos AR, Rice K, Rotter JI, Shah NA, Stone KL, Taylor KD, Thornton TA, Tranah GJ, Wang C, Zee PC, Hanis CL, Sunyaev SR, Patel SR, Laurie CC, Zhu X, Saxena R, Lin X, Redline S.** Genetic Associations with Obstructive Sleep Apnea Traits in Hispanic/Latino Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(7):886-897.
181. **Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN.**A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep.* 2011;34(11):1461-8.
182. **Xu H, Guan J, Yi H, Yin S.** A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome. *PLoS One.* 2014;9(1):e86460.

183. **Qin B, Sun Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R.** The association of 5-HT2A, 5-HTT, and LEPR polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95856.
184. **Sun J, Hu J, Tu C, Zhong A, Xu H.** Obstructive Sleep Apnea Susceptibility Genes in Chinese Population: A Field Synopsis and Meta-Analysis of Genetic Association Studies. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135942.
185. **Lv D, Tan L, Wu Y, Cao C, Deng Z.** Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in obstructive sleep apnea: a HuGE review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19(3):1073-8.
186. **Patel SR, Goodloe R, De G, Kowgier M, Weng J, Buxbaum SG, Cade B, Fulop T, Gharib SA, Gottlieb DJ, Hillman D, Larkin EK, Lauderdale DS, Li L, Mukherjee S, Palmer L, Zee P, Zhu X, Redline S.** Association of genetic loci with sleep apnea in European Americans and African-Americans: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *PLoS One*. 2012;7(11):e48836.
187. **Sands-Lincoln M, Grandner M, Whinnery J, Keenan BT, Jackson N, Gurubhagavatula I.** The association between obstructive sleep apnea and hypertension by race/ethnicity in a nationally representative sample. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(8):593-9.
188. **Edwards BA, Eckert DJ, McSharry DG, Sands SA, Desai A, Kehlmann G, Bakker JP, Genta PR, Owens RL, White DP, Wellman A, Malhotra A.** Clinical predictors of the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1293-300.
189. **Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine.** Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.

190. **Lévy P, Tamisier R, Minville C, Launois S, Pépin JL.** Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. *Eur Respir Rev.* 2011;20(121):134-46.
191. **Durgan DJ, Bryan RM Jr.** Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(4):e000091.
192. **Kepplinger J, Barlinn K, Boehme AK, Gerber J, Puetz V, Pallesen LP, Schrempf W, Dzialowski I, Albright KC, Alexandrov AV, Reichmann H, von Kummer R, Bodechtel U.** Association of sleep apnea with clinically silent microvascular brain tissue changes in acute cerebral ischemia. *J Neurol.* 2014;261(2):343-9.
193. **Riglietti A, Fanfulla F, Pagani M, Lucini D, Malacarne M, Manconi M, Ferretti G, Esposito F, Cereda CW, Pons M.** Obstructive and Central Sleep Apnea in First Ever Ischemic Stroke are Associated with Different Time Course and Autonomic Activation. *Nat Sci Sleep.* 2021;13:1167-1178.
194. **Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M.** Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483-97.
195. **Bullmore E, Sporns O.** The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(5):336-49.
196. **Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
197. **Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group.** 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering

- atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
198. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
  199. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον σακχαρώδη διαβήτη (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία), Ιατρικές Εκδόσεις «ΣΕΛΙΔΑ», Αθήνα, 2022.
  200. **Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA.** MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6.
  201. **Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, Werring DJ.** The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009;73(21):1759-66.
  202. **Farias Tempaku P, Leite Santoro M, Bittencourt L, D'Almeida V, Iole Belangero S, Tufik S.** Genome-wide association study reveals two novel risk alleles for incident obstructive sleep apnea in the EPISONO cohort. *Sleep Med*. 2020;66:24-32.
  203. **Vavougiou GD, George D G, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulidis KI.** Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res*. 2016;25(1):31-8.
  204. **He Y, Chen R, Wang J, Pan W, Sun Y, Han F, Wang Q, Liu C.** Neurocognitive impairment is correlated with oxidative stress in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respir Med*. 2016;120:25-30.
  205. **Dodds S, Williams LJ, Roguski A, Vennelle M, Douglas NJ, Kotoulas SC, Riha RL.** Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):00057-2020.

206. **Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG.** Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
207. **Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E.** Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
208. **Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS.** Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):218-25.
209. **Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F.** Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics*. 2009;10(2):119-26.
210. **Innocenti F.** Moving away from candidate genes: a 'genome-wide' discovery of gemcitabine myelotoxicity. *Pharmacogenomics*. 2012;13(10):1113-4.
211. **Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, McMahon A, Morales J, Mountjoy E, Sollis E, Suveges D, Vrousitou O, Whetzel PL, Amode R, Guillen JA, Riat HS, Trevanion SJ, Hall P, Junkins H, Flicek P, Burdett T, Hindorff LA, Cunningham F, Parkinson H.** The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D1005-D1012.
212. **Zhang Z, Schwartz S, Wagner L, Miller W.** A greedy algorithm for aligning DNA sequences. *J Comput Biol*. 2000;7(1-2):203-14.
213. **Kumar SP, Dalai V, Singh NK, Sharma TR.** Comparative analysis of the 100 kb region containing the Pi-k(h) locus between indica and japonica rice lines. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2007;5(1):35-44.
214. **Lanzer M, de Bruin D, Ravetch JV.** Transcription mapping of a 100 kb locus of *Plasmodium falciparum* identifies an intergenic region in which transcription terminates and reinitiates. *EMBO J*. 1992;11(5):1949-55.

215. **Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Stein TI, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan-Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, Lancet D.** The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2016;54:1.30.1-1.30.33.
216. **Pers TH, Timshel P, Hirschhorn JN.** SNPsnap: a Web-based tool for identification and annotation of matched SNPs. *Bioinformatics*. 2015;31(3):418-20.
217. **Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, Koplev S, Jenkins SL, Jagodnik KM, Lachmann A, McDermott MG, Monteiro CD, Gundersen GW, Ma'ayan A.** Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(W1):W90-7.
218. **Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Morkunaite G, Glebauskiene B, Kriauciuniene L.** SIRT1 (rs3740051) role in pituitary adenoma development. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):185.
219. **Drummond SP, Brown GG.** The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5 Suppl):S68-73.
220. **Killgore WD.** Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*. 2010;185:105-29.
221. **Gupta MA, Simpson FC.** Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(2):165-75.
222. **Urbanik D, Martynowicz H, Mazur G, Poręba R, Gać P.** Environmental Factors as Modulators of the Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Lesions in the Circulatory System. *J Clin Med*. 2020;9(3):836.
223. **Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):261-72.
224. **Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ.** Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(6):529-34.

225. **Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S.** Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath.* 2017;21(1):181-189.
226. **Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.** 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.
227. **Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, Greenberg SM, Higashida RT, Kasner SE, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension.** Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(2):e44-e71.
228. **Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P.** Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(2):246-257.
229. **Das AS, Regenhardt RW, Vernooij MW, Blacker D, Charidimou A, Viswanathan A.** Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. *J Stroke.* 2019;21(2):121-138.
230. **Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia.** Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-713.

231. **Chokesuwattanaskul A, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Bathini T, Sharma K, Mao MA, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul R.** Impact of obstructive sleep apnea on silent cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020;68:80-88.
232. **Huang Y, Yang C, Yuan R, Liu M, Hao Z.** Association of obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2020;43(4):zsz264.
233. **Wang M, Norman JE, Srinivasan VJ, Rutledge JC.** Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline. *Am J Neurodegener Dis.* 2016;5(5):171-177.
234. **Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA.** Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:164-173.
235. **Bos D, Wolters FJ, Darweesh SKL, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, Hofman A.** Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1482-1492.
236. **Liu Y, Braidly N, Poljak A, Chan DKY, Sachdev P.** Cerebral small vessel disease and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2018;47:41-48.
237. **Norrving B.** Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke.* 2015;17(2):94-100.
238. **Kovács KR, Czuriga D, Bereczki D, Bornstein NM, Csiba L.** Silent brain infarction--a review of recent observations. *Int J Stroke.* 2013;8(5):334-47.
239. **van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM.** C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation.* 2005;112(6):900-5.
240. **Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R.** Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2010;33(3):319-25.



241. **Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W.** Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405.
242. **Lombardi C, Pengo MF, Parati G.** Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 34):S4231-S4243.
243. **Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, Wei Y.** Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002454.
244. **Jennum P, Børgesen SE.** Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1989;95(2):279-83.
245. **Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Variszegi M, Rütger E, Conrad B.** Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke*. 1992;23(10):1427-33.
246. **Gkouskou K, Vlastos IM, Chaniotis D, Markaki A, Choulakis K, Prokopakis E.** Nutrigenetic genotyping study in relation to Sleep Apnea Clinical Score. *Sleep Breath*. 2019;23(2):659-663.
247. **Chen J, Tian W.** Explaining the disease phenotype of intergenic SNP through predicted long range regulation. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(18):8641-8654.
248. **Gharib SA, Hayes AL, Rosen MJ, Patel SR.** A pathway-based analysis on the effects of obstructive sleep apnea in modulating visceral fat transcriptome. *Sleep*. 2013;36(1):23-30.
249. **Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I.** Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11.
250. **Ford ES.** Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769-78.
251. **Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP.** Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(9):735-41.

252. **Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes.** The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-304.
253. **Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP.** Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1151-8.
254. **Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP.** Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005;9(3):211-24.
255. **Sillah A, Watson NF, Schwartz SM, Gozal D, Phipps AI.** Sleep apnea and subsequent cancer incidence. *Cancer Causes Control*. 2018;29(10):987-994.
256. **Gozal D, Farré R, Nieto FJ.** Putative Links Between Sleep Apnea and Cancer: From Hypotheses to Evolving Evidence. *Chest*. 2015;148(5):1140-1147.
257. **Brzecka A, Sarul K, Dyla T, Avila-Rodriguez M, Cabezas-Perez R, Chubarev VN, Minyaeva NN, Klochkov SG, Neganova ME, Mikhaleva LM, Somasundaram SG, Kirkland CE, Tarasov VV, Aliev G.** The Association of Sleep Disorders, Obesity and Sleep-Related Hypoxia with Cancer. *Curr Genomics*. 2020;21(6):444-453.
258. **Hunyor I, Cook KM.** Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: molecular pathways and their contribution to cancer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(4):R669-R687.
259. **Fagny M, Platig J, Kuijjer ML, Lin X, Quackenbush J.** Nongenetic cancer-risk SNPs affect oncogenes, tumour-suppressor genes, and immune function. *Br J Cancer*. 2020;122(4):569-577.
260. **Meszaros M, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs DT, Forgo B, Lee J, Sung J, Vestbo J, Müller V, Kunos L, Bikov A.** Obstructive sleep apnea and hypertriglyceridaemia share common genetic background: Results of a twin study. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e12979.

261. **Diao S, Wu X, Zhang X, Hao Y, Xu B, Li X, Tian L, Miao Y, Zhao X, Ye F, Li J.** Obesity-related proteins score as a potential marker of breast cancer risk. *Sci Rep.* 2021;11(1):8230. \
262. **Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A.** Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer.* 2016;7(15):2346-2359.

## Συντομογραφίες

AASM: Αμερικανική Ένωση Ιατρικής Ύπνου (American Association of Sleep Medicine)

AHI: δείκτη άπνοιας - υπόπνοιας (Apnea – Hypopnea Index)

AI: Δείκτης Άπνοιας (apnea index)

B-WMH: Βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφαλικού στελέχους (brainstem - white matter hyperintensities)

CMBs: Μικροαιμορραγίες εγκεφάλου (cerebral microbleeds)

CPAP: Συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (Positive Airway Pressure)

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactiveprotein)

CSVD: Νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου (cerebral small vessel disease)

DOACs: Αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (direct-oral anticoagulants)

DWM: Βλάβες στην εν τω βάθει λευκή ουσία (deep white matter)

ESS: κλίμακα υπνηλίας Epworth

FS: Κλίμακα Fazekas (Fazekas score)

HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein)

HI: Δείκτης Υπόπνοιας (hypopnea index)

LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein)

MAD: Συσκευές επανατοποθέτησης της κάτω γνάθου σε πρόσθια θέση (Mandibular Advancement Device)

MinSpO2: Ελάχιστος κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης

MRI: Μαγνητική τομογραφία

OCST: εξέταση ύπνου εκτός εργαστηρίου (out-of-center sleep test)

ODI: Δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου (Oxygen desaturation index)

PSG: ολονύκτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (Polysomnography)

PVS: Ορατοί περιαγγειακοί χώροι (perivascular spaces)

PVWM: Βλάβες στην περικοιλιακή λευκή ουσία (periventricular white matter)

REI: δείκτης αναπνευστικών συμβάντων (respiratory event index)

REM%: Στάδιο REM ύπνου

S1%: Στάδιο 1 ύπνου

S2%: Στάδιο 2 ύπνου

S3-4%: Στάδιο ύπνου 3-4

SNPs: Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms)

TST: Συνολικός χρόνος ύπνου

WMH: Βλάβες λευκής ουσίας του εγκεφάλου (white matter hyperintensities)

AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

αMEA: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

AY: Αρτηριακή υπέρταση

ΔΛΔ: Δυσλιπιδαιμία

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΜ: Κολπική μαρμαρυγή

ΠΑΝ: Περιφερική αρτηριακή νόσος

ΣΑΑΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

ΣΔ: Στεφανιαία Νόσος

T <90%: Χρόνος με κορεσμό αιμοσφαιρίνης <90%

## Περίληψη

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) είναι μια αναπνευστική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το ΣΑΑΥ πιστεύεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες συνδέονται στενά με καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, το μεταβολικό σύνδρομο, η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που υποστηρίζουν τη συμβολή γενετικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της νόσου των μικρών αγγείων του εγκεφάλου (CSVD) και του ΣΑΑΥ. Επιπλέον, στην τρέχουσα μελέτη αναλύσαμε τόσο σε μελέτη κλινικής κοόρτης όσο και σε μελέτη προσομοίωσης με τη βοήθεια του υπολογιστή (*in silico*) τέσσερις μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs), rs999944, rs75108997, rs35329661 και rs116133558 που έχουν συσχετιστεί με το ΣΑΑΥ.

Όσον αφορά το πρώτο ερευνητικό ερώτημα, η μελέτη περιελάμβανε 24 ασθενείς με μέτριου και σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ και 34 υγιείς εθελοντές, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου, προκειμένου να αναζητηθεί η ύπαρξη της CSVD. Συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν βλάβες στην περικολιακή λευκή ουσία (periventricular white matter, PVWM), στην εν τω βάθει λευκή ουσία (deep white matter, DWM) και στη λευκή ουσία του εγκεφαλικού στελέχους (brainstem – white matter hyperintensities, B-WMH). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ, το 79,1% είχε CSVD (βαθμός 1–3, βαθμολογία κλίμακας Fazekas) στην DWM και 91,7% στην PVWM, ενώ το 22,4% στην B-WMH. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν πολύ υψηλότερο βαθμό CSVD στην DWM και στην PVWM σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ). Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την CSVD (DWM και PVWM) ( $p = 0,033$ , OR95% CI: 8,66 (1,19–63,08) και  $p = 0,002$ , OR 95% CI: 104,98 (5,15–2141)). Η ίδια ανάλυση έδειξε μέτρια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την B-WMH ( $p = 0,053$ , OR 15,07 (0,97–234,65)).

Αναφορικά με το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα, σε 102 ασθενείς με ΣΑΑΥ και 50 υγιείς εθελοντές, έγινε γενετικός έλεγχος των παραπάνω πολυμορφισμών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι πολυμορφισμοί rs116133558 και rs75108997 ήταν αμετάβλητοι στον πληθυσμό της μελέτης μας, ενώ ο πολυμορφισμός rs35329661 ήταν περισσότερο από 95% αμετάβλητο. Ο πολυμορφισμός rs999944 εμφάνισε σημαντική (>5%) διακύμανση στον πληθυσμό της μελέτης μας και χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο δυαδικής λογιστικής παλινδρόμησης. Οι In silico αναλύσεις του μηχανισμού με τον οποίο τα SNPs μπορεί να επηρεάσουν την παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ αποκάλυψαν ένα μεταγραφικό δίκτυο αποτελούμενο από 274 γονίδια. Αυτό το δίκτυο συμμετείχε σε πολλαπλές γονιδιακές «υπογραφές», όπως αυτές που σχετίζονται με τον καρκίνο, καθώς και στο μονοπάτι της λιπογένεσης.

Η μελέτη μας απέδειξε την ύπαρξη ανεξάρτητης στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του ΣΑΑΥ με την CSVD υποδηλώνοντας ότι οι αγγειακοί παράγοντες θα μπορούσαν να εμπλέκονται τόσο στην παθογένεση της CSVD όσο και στο ΣΑΑΥ. Επίσης, βρέθηκε μέτρια συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την B-WMH, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου, δεδομένου ότι το εγκεφαλικό στέλεχος διαδραματίζει μείζονα ρόλο στον έλεγχο της αναπνοής. Επιπλέον, η μελέτη μας αποκάλυψε ένα ρυθμιστικό δίκτυο στο ΣΑΑΥ χρησιμοποιώντας μεταγραφικούς στόχους των διαγονιδιακών SNPs που χαρτογραφούν τη συμβολή τους στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου και την αλληλεπίδραση μεταξύ της σηματοδότησης της λιποκυτοκίνης και της μεταγραφικής δυσρύθμισης που σχετίζεται με τον καρκίνο. Τα ευρήματά μας χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί η σχέση του ΣΑΑΥ με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και συγκεκριμένα με την CSVD αλλά και να επιτευχθεί η πλήρης αποσαφήνιση της γενετικής βάσης του ΣΑΑΥ.

## Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a common disorder presenting with recurrent episodes of partial or complete upper airway obstruction that result in sleep disruption and intermittent hypoxemia with variable severity. OSAHS is believed to be an independent risk factor for cardiovascular disease as it is associated with metabolic disorders that are closely linked to cardiovascular complications such as arterial hypertension, heart failure, metabolic syndrome, coronary heart disease and ischemic stroke. On the genomic level, this pathophysiological substrate is linked with chronic upregulation of oxidative stress and hypoxia-responsive pathways and genes.

The objective of the present study was to investigate the association between the presence of cerebral small vessel disease (CSVD) in patients with OSAHS in a Greek population. Furthermore, we aim to evaluate the impact of OSAHS in brainstem—white matter hyperintensities (B-WMH) since little is known regarding B-WMH topography. In addition, we aimed to elucidate the role of four intergenic SNPs: rs999944, rs75108997, rs35329661 and rs116133558 in a clinical cohort and via a standalone in silico workflow.

Regarding the first research question, the study included 24 patients with moderate and severe OSAHS and 34 healthy volunteers, who were the control group. All participants underwent brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) to look for the presence of CSVD. Specifically, lesions were looked for in periventricular white matter (PVWM), deep white matter (DWM) and brain stem-white matter hyperintensities (B-WMH). The results showed that among patients with OSAHS, 79.1% had CSVD (grade 1-3, Fazekas scale score) in DWM and 91.7% in PVWM, while 22.4% in B-WMH. Also, patients with OSAHS had a much higher degree of CSVD in DWM and PVWM compared to the control group ( $p < 0.001$ ). Multivariate analysis showed an independent statistically significant association between OSAHS and CSVD (DWM and PVWM) ( $p = 0.033$ , OR95% CI: 8.66 (1.19-63.08) and  $p = 0.002$ , OR 95% CI: 104.98 (5.15-2141)). The same analysis showed a moderate correlation of the OSAHS with B-WMH ( $p = 0.053$ , OR 15.07 (0.97-234.65)).

Subsequently, in 102 patients with OSAHS and 50 healthy volunteers, genetic testing of the above polymorphisms was performed. The results showed that



rs116133558 and rs75108997 polymorphisms were invariant in our study population, while rs35329661 polymorphism was more than 95% invariant. Polymorphism rs999944 showed significant (>5%) variance in our study population and was used in the binary logistic regression model. In silico analyses of the mechanism by which these SNPs may influence the pathophysiology of OSAHS revealed a transcriptional network consisting of 274 genes. This network was involved in multiple gene 'signatures'/subtypes, such as those associated with cancer, as well as in the lipogenesis pathway.

Our study demonstrated the existence of an independent statistically significant association of OSAHS with CSVD suggesting that vascular factors could be involved in both CSVD and OSAHS pathogenesis. We also found a moderate association of OSAHS with B-WMH, which is particularly relevant to the pathophysiology of the syndrome given that the brainstem plays a major role in respiratory control. Furthermore, our study revealed a regulatory network in OSAHS using transcriptional targets of transgenic SNPs and mapped their contribution to the pathophysiology of the syndrome and the interplay between lipocytokine signaling and cancer-associated transcriptional dysregulation. Our findings warrant further investigation in order to confirm both the association of OSAHS with cardiovascular diseases, specifically CSVD, and to fully elucidate the genetic basis of OSAHS.

## **Παράρτημα**

## Παράρτημα 1

### Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth (ESS)

Πιθανότητα να σε πάρει ο ύπνος

Κατάσταση	1.Καμία	2.Μικρή	3.Μέτρια	4.Μεγάλη
1.Διαβάζοντας καθισμένος				
2.Βλέποντας τηλεόραση				
3.Καθισμένος και αδρανής σε δημόσιο χώρο (π.χ. θέατρο)				
4.Επιβάτης σε αυτοκίνητο για μια ώρα χωρίς στάση				
5.Ξαπλωμένος το απόγευμα για ξεκούραση όταν οι περιστάσεις το επιτρέπουν				
6.Καθήμενος και συνομιλώντας με κάποιον				
7.Καθήμενος σε ήσυχο περιβάλλον μετά το μεσημεριανό χωρίς να έχετε καταναλώσει αλκοόλ				
8.Στο αυτοκίνητο ενώ είστε σταματημένος για λίγα λεπτά λόγω κίνησης				
ΣΥΝΟΛΟ				

SNPsnap



BROAD  
INSTITUTE

- [Home](#)
- [About](#)
- [Match SNPs](#)
- [Download](#)
- [FAQ](#)
- [Documentation](#)
- [Contact](#)
- [Feedback](#)

## SNPsnap is now matching your SNPs

Please remember to [cite SNPsnap](#)

An email will be sent to [dantevavougios@hotmail.com](mailto:dantevavougios@hotmail.com) when the job is completed. You will be able to download the results as soon your job finish. You can download the results from the bottom of this page or via the below link.

### Results

URL: [https://www.broadinstitute.org/mpg/snp snap/results/7de582dfc4bbfc77ef8dea443f383560/SNP snap\\_test\\_run.zip](https://www.broadinstitute.org/mpg/snp snap/results/7de582dfc4bbfc77ef8dea443f383560/SNP snap_test_run.zip)

*If you browse back you will not be able to retrieve this site again. However, you will still receive an email notification about your job completion. Do not refresh this page, as it will duplicate your job. That is, you will submit an additional identical job.*

You may experience that SNPsnap is 'hanging' in the initialization phase of a job. Please allow a few minutes for the job to get started before you submit a new one. Typical jobs finish within 10-60 minutes after which the download link becomes active and you can download the results.

[Job Parameters](#)

[Job Status](#)

### Matching SNPs

complete

100%

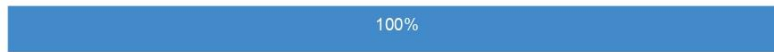
### Calculating match bias

complete

100%

#### Annotating Matched SNPs

complete



#### Annotating Inputs SNPs

complete



#### Clumping Input SNPs

complete



[SNPsnap Scores](#)

SNPsnap score	Value	Rating				
Insufficient-matches	50.00%	Very Poor	Poor	Ok	Good	Very Good
Match-size	16.99%	Very Poor	Poor	Ok	Good	Very Good

You may safely ignore the *Match-size* rating if the *Insufficient-matches* rating is better than Ok. See the [documentation](#) for more information.

[Matching Bias](#)

Genetic property	Mean input	Mean matched	Ratio (%)*
Minor Allele Frequency	7.50	7.44	100.75%
Gene density	4.50	3.94	114.12%
Distance to nearest gene	2842.00	2821.44	100.73%
LD buddies	14.50	13.51	107.34%

\*Ratio defined as *Mean input*/*Mean matched*.

Requesting a large number of SNPs may lead to a systematic difference between genetic properties of input and matched SNPs indicated by a ratio deviating from 100%. In order to obtain a ratio close to 100%, lessen the number of requested SNPs or tighten

the matching criteria.  
See the [documentation](#) for more information.

#### [Input Loci Independence](#)

Number of Loci	
<b>Input Loci*</b>	2
<b>Clumped Loci**</b>	2

\*Number of *valid* user input SNPs found in SNPsnap's SNP database.

\*\*Number of loci after clumping based on user-specified parameters.

#### Your input SNPs are independent

See the file [input\\_snps\\_clumped.txt](#) for details on the clumped loci.

### **Παράρτημα 3**

#### **Gene Signature (Genes and TFs)**

1. VPS54
2. SERTAD2
3. RN11P4
4. LIN576
5. SLC1A4
6. RAB1A
7. LINC01800
8. ACTR2
9. AFTPH
10. LOC100420338
11. SNRPE
12. LAX1
13. ZBED6
14. ZC3H11A
15. ARRB1
16. CEBPB
17. FOS
18. JUND
19. RAD21
20. HNRNPL
21. GATAD2A
22. CTCF
23. ZBTB33
24. PRDM10
25. ZNF629
26. TFE3
27. RFX1
28. LEF1
29. IKZF1
30. NFKBIZ
31. ZNF692
32. RCOR2
33. BACH1
34. JUND
35. LARP7
36. MTA2
37. ZNF143

38. RELA  
39. ZIC2  
40. PKNX1  
41. ZNF24  
42. RXRB  
43. MTA1  
44. PATZ1  
45. REST  
46. NR2C1  
47. RAD21  
48. IRF2  
49. IKZF2  
50. ZNF740  
51. BRD9  
52. TRIM22  
53. DPF2  
54. HDAC1  
55. GABPA  
56. YY1  
57. SOX6  
58. CEBPA  
59. EP300  
60. BRCA1  
61. KMT2B  
62. MNT  
63. EED  
64. NRF1  
65. SOX13  
66. CEBPB  
67. KLF9  
68. MGA  
69. ZBTB20  
70. ETS1  
71. GTF2E2  
72. CBX3  
73. SP1  
74. UBTF  
75. ZNF766  
76. HMBOX1  
77. RELB  
78. SMARCC1  
79. CHD2  
80. POLR2A  
81. MTA3



82. EGR1  
83. CTBP1  
84. TAF9B  
85. GATAD2B  
86. ZBTB2  
87. NFE2  
88. HES1  
89. RNF2  
90. HDGF  
91. ZKSCAN8  
92. ATF3  
93. HDAC2  
94. FOS  
95. ZSCAN29  
96. ZNF316  
97. BCLAF1  
98. NFRKB  
99. CBFEB  
100. JUN  
101. NR2C2  
102. ZBTB11  
103. MEF2D  
104. CREB1  
105. ZNF318  
106. ZNF592  
107. SMC3  
108. E2F6  
109. AFF1  
110. ELK4  
111. MBD1  
112. MYC  
113. ZKSCAN1  
114. ZNF205  
115. SMARCB1  
116. TEAD1  
117. ZNF423  
118. EP400  
119. MYRF  
120. SIX5  
121. TFDPI  
122. KDM6A  
123. NCOR1  
124. FOSL1  
125. MAFG  
126. BCL11A  
127. MAX

128. EHMT2  
129. MAZ  
130. CREM  
131. MXI1  
132. GTF2A2  
133. MBD2  
134. FOXP1  
135. TBX3  
136. NBN  
137. ZSCAN9  
138. CUX1  
139. ZFHX2  
140. FOSL2  
141. ZNF792  
142. SIN3A  
143. MYNN  
144. SAP130  
145. TBP  
146. ZNF644  
147. ZNF189  
148. NR2F1  
149. JUNB  
150. ZNF207  
151. HDAC8  
152. ZNF335  
153. MIER3  
154. BHLHE40  
155. STAT1  
156. GABPB1  
157. ZNF395  
158. SPI1  
159. STAT3  
160. RCOR1  
161. ZNF511  
162. ZGPAT  
163. MXD4  
164. SMARCA5  
165. IRF4  
166. ZFP69B  
167. ELF1  
168. ZNF584  
169. DNMT3B  
170. BATF  
171. TCF7L2  
172. GATAD1

173. SKIL  
174. EBF1  
175. KLF17  
176. ZNF654  
177. DRAP1  
178. USF2  
179. PHF20  
180. HIC1  
181. SMAD4  
182. NR2F6  
183. RB1  
184. BCL6  
185. NFE2L2  
186. ADNP  
187. ZNF589  
188. HOMEZ  
189. CHD4  
190. KLF11  
191. VEZF1  
192. BRD4  
193. TBL1XR1  
194. FOXK2  
195. ZFP64  
196. NFIL3  
197. IKZF5  
198. ATF2  
199. THAP11  
200. ETV1  
201. RARA  
202. ID3  
203. DMAP1  
204. ZNF660  
205. GLIS1  
206. THRB  
207. ARID4B  
208. KDM1A  
209. ETV4  
210. KLF10  
211. KLF16  
212. ATF7  
213. DDO1  
214. ZHX1  
215. TEAD3  
216. HMG20A  
217. IRF9

218. SMARCA4  
219. MITF  
220. SP3  
221. ZNF48  
222. KLF1  
223. GTF3C2  
224. SMARCE1  
225. MXD3  
226. SOX5  
227. TCF7  
228. HSF1  
229. ZHX2  
230. ZNF580  
231. NFYC  
232. HBP1  
233. RLF  
234. L3MBTL2  
235. RBPJ  
236. ZNF354B  
237. NR4A1  
238. ELF3  
239. FOXA3  
240. MLX  
241. ZNF687  
242. MIXL1  
243. ZFX  
244. ZNF148  
245. TRIM24  
246. CAVIN1  
247. PPARG  
248. CBFA2T3  
249. ARID1B  
250. ZBTB40  
251. ZNF384  
252. SP7  
253. CC2D1A  
254. BCL3  
255. NR3C1  
256. GLIS2  
257. SP5  
258. EMSY  
259. ZNF639  
260. RXRA  
261. ZBTB8A  
262. ETV6

263. XRCC5  
264. PTTG1  
265. ERF  
266. GMEB1  
267. RAD51  
268. KAT8  
269. ATF1  
270. RERE  
271. AHR  
272. ZEB2  
273. ERRA  
274. ERRB

