



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ»**

**ΠΑΥΛΙΝΑ Δ. ΑΛΜΠΑΝΙΔΟΥ
ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΛΑΡΙΣΑ 2008

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ
Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ (Επιβλέπων)
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ, Καθηγητής Νευρολογίας, Π.Θ.

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Π.Θ.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΑΤΖΟΥΛΗΣ, Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Π.Θ.

ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Π.Θ.

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Π.Θ.

ΧΑΤΖΗΕΥΘΥΜΙΟΥ ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Π.Θ.

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ, Επίκουρος Καθηγητής Βιομαθηματικών –Βιομετρίας, Π.Θ.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)

Στους γονείς μου, Δημήτρη και Στέλλα,
για την παιδεία και την υποστήριξη που μου πρόσφεραν

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
Abstract.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΥ)	10
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΑΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥ).....	14
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ	15
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΔΥΝΑΜΕΩΝ ΣΤΟ ΣΑΑΥ.....	17
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	21
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	23
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	31
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	35
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	37
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ.....	42
ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ.....	43
TNF- α	46
IL-1 β	54
IL-6	64
ΣΧΕΣΗ TNF- α , IL-1 β και IL-6	68
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ TNF- α , IL-1 β και IL-6	71
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	74
ΣΚΟΠΟΣ	75
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	77
ΤΕΧΝΙΚΕΣ	80
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	87
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	88
ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	109
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	113
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	113
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	138
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	140

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ) είναι μία παθολογική κατάσταση που διαταράσσει το βιολογικό φαινόμενο του ύπνου και είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Το ΣΑΥ αφορά το 5-6% του ενήλικου πληθυσμού του δυτικού κόσμου και ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι 2-3 φορές μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη του συνδρόμου είναι η παχυσαρκία, ενώ το κάπνισμα, το αλκοόλ και η ρινική συμφόρηση λειτουργούν επιβαρυντικά. Απαραίτητη για τη διάγνωση είναι η πλήρης πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου και ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών που λαμβάνεται δείχνει τη βαρύτητα της πάθησης. Οι σημαντικότερες επιπτώσεις του συνδρόμου είναι η ημερήσια υπνηλία, ο αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ πολλές φορές είναι η κρυφή αιτία αιφνίδιων θανάτων, ανερμήνευτης υπερτάσεως ή ακόμα και ανεξήγητων τροχαίων ατυχημάτων.

Στον ορό των ασθενών με ΣΑΥ η συγκέντρωση κάποιων κυτταροκινών και συγκεκριμένα του TNF- α , της IL-1 β και της IL-6 έχει βρεθεί αυξημένη. Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να μελετηθεί για πρώτη φορά σε Έλληνες ασθενείς με ΣΑΥ η γενετική συσχέτιση πολυμορφισμών σε γονίδια προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ασθενών με ΣΑΥ.

Μελετήθηκαν συνολικά 539 άτομα και το 43,4% αυτών βρέθηκαν να πάσχουν από ΣΑΥ. Η μελέτη του πολυμορφισμού G/A στη θέση -308 του γονιδίου του TNF- α ανέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των πασχόντων από ΣΑΥ και των μη πασχόντων, με τις πιο σημαντικές να αφορούν την παρουσία του γονότυπου AA. Επίσης βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού C/T στη θέση +3953 του γονιδίου της IL-1 β με το ΣΑΥ. Τέλος δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση του πολυμορφισμού G/C στη θέση -174 του γονιδίου της IL-6 με το ΣΑΥ.

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a pathological condition which disturbs the biological phenomenon of sleep and is the leading cause of breathing sleep disordered breathing. Obstructive sleep apnea syndrome is present in 5-6% of the general adult population of the Western world and the risk of developing the disease is 2-3 times greater in men compared to women and increases progressively with age. The most important predisposing factor for developing the syndrome is obesity, whereas smoking, alcohol consumption and congestion of the nasal cavity has been reported as further risk factors.

OSAS is diagnosed by a polysomnographic study of nocturnal sleep and the resulting apnea hypopnea index indicates the severity of the syndrome. The most serious implications of OSAS are daytime sleepiness, the increased risk of cardiovascular disease, whilst the disorder is many times the hidden cause of sudden death, unexplainable hypertension or even inexplicable road accidents.

Some cytokines, and in particular TNF- α , IL-1 β and IL-6 have been observed to be increased in OSAS patient's plasma.

The aim of the present thesis was, for the first time in Greek OSAS patients, to study the association of genes and OSAS.

Five hundred and thirty nine individuals participated in this study, of which 43.4% were OSAS patients. The investigation of the single nucleotide polymorphism (SNP) at position -308 of the TNF- α gene demonstrated significant differences between the OSAS patients and the healthy controls, with the most important being the presence of the AA genotype. In addition, a statistically significant association was observed between the SNP C/T at +3953 of IL-1 β and OSAS. Finally, no association was observed for the G/C (position -174) polymorphism of the IL-6 gene and OSAS.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ύπνος είναι βιολογικό φαινόμενο απαραίτητο για την συνέχιση της ζωής. Καταλαμβάνει το 1/3 του συνολικού χρόνου της ζωής του ανθρώπου και αποτελεί μια βασική λειτουργική κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η στέρηση του οδηγεί σε σοβαρές διαταραχές της αντίληψης, της σκέψης και του προσανατολισμού (Johnson,1973,Naitoh,1976).

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, με κυριότερο εκπρόσωπο το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, είναι πολλές φορές η κρυφή αιτία αιφνίδιων θανάτων, απρόβλεπτων καρδιαγγειακών επεισοδίων, ανερμήνευτης υπερτάσεως ή ακόμα και ανεξήγητων τροχαίων ατυχημάτων (Home,1995). Με την εφαρμογή της πολυμετρικής μεθοδολογίας κατά την διάρκεια του ύπνου παρατηρήθηκαν διαταραχές του αερισμού των πνευμόνων, με συνοδό υποξυγοναιμία ή και υπερκαπνία, οι οποίες ενσωματώθηκαν στο καλούμενο σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο.

Οι διαταραχές του ύπνου, που ευθύνονται για πληθώρα παθήσεων, έχουν αυξήσει το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από αυτόν κατά τις τελευταίες δεκαετίες (Pack,1994,Young,2002).

Ιστορική αναδρομή

Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο βρίσκεται στην επικαιρότητα της έρευνας και της κλινικής πράξης γιατί αποτελεί μεγάλο πρόβλημα της δημόσιας υγείας (Young 1993, Villaneuva,2005).

Η έναρξη της νόσου χάνεται στα βάθη της ιστορίας. Αναφορές γίνονται στην Ελληνική ιστορία, όπου ο Διονύσιος, μονάρχης της Ηράκλειας (350 π.Χ.) έπασχε από σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (Kryger,1985) και μέλη της βασιλικής οικογένειας των Πτολεμαίων (305-30 π.Χ.) υπέφεραν από παχυσαρκία και διαταραχές αναπνοής στον ύπνο (Athenaeos,1863,Wells,1967). Μεταγενέστερες αναφορές περιγράφουν τα συμπτώματα του συνδρόμου (Dickens,1836,Broadbent,1877, Morison,1889), αλλά πολλοί ερευνητές (Burwell,1956) αναγνωρίζουν ως πρώτη ιατρική περιγραφή του συνδρόμου αυτή του Άγγλου χειρουργού Wadd (1829). Σύγχρονες έρευνες περιέγραψαν τις πρώτες παρατηρημένες άπνοιες αποφρακτικού τύπου (Gastaut,1965,Jung,1965) και καθόρισαν το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο ως παθολογική οντότητα (Guilleminault,1976).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΥ)

Ο όρος σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ) δηλώνει ότι πρόκειται για μια παθολογική οντότητα, η οποία μπορεί να εκφραστεί κλινικά από ένα σύνολο σημείων και συμπτωμάτων που αποτελούν την άμεση ή έμμεση συνέπεια των αναπνευστικών γεγονότων κατά την διάρκεια του ύπνου, όταν αυτά συμβαίνουν σε ικανοποιητικό αριθμό και συχνότητα και τελειώνουν με την έγερση εντός δευτερολέπτων.

Η θεμελιώδης διαταραχή του ΣΑΥ είναι η μείωση του μυϊκού τόνου των διασταλτικών μυών του φάρυγγα, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαμέτρου των ανώτερων αναπνευστικών οδών με παράλληλη αύξηση της αντίστασης. Η αύξηση της αντίστασης των ανωτέρων αναπνευστικών οδών κατά τον ύπνο είναι φυσιολογική (Jung,1965), όμως σε ορισμένους ασθενείς όταν η μείωση της διαμέτρου είναι μεγάλη και η αύξηση της αντίστασης αυξηθεί σημαντικά, τα φαρυγγικά τοιχώματα μπορούν να υποστούν μία ταλάντωση. Αυτή ακριβώς η ταλάντωση είναι υπεύθυνη για το ροχαλητό. Με την περαιτέρω επιδείνωση της μείωσης της διαμέτρου η αντίσταση των ανώτερων αναπνευστικών οδών αυξάνεται και άλλο, και παρά την αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας τελικά ο αερισμός ελαττώνεται έως ότου να καταλήξει εξ ορισμού σε υπόπνοια και τελικά στη χειρότερη περίπτωση σε άπνοια.

Για να περιγραφεί και να γίνει κατανοητό το ΣΑΥ κρίνεται απαραίτητο να οριστούν τα παρακάτω αναπνευστικά γεγονότα (American Academy of Sleep Medicine,2005).

Άπνοια

Ορίζεται στους ενήλικες ως μια αναπνευστική παύση, δηλαδή διακοπή της ρινοστοματικής ροής αέρα 10 δευτερολέπτων (Guilleminault,1976). Υπάρχουν όμως άπνοιες μικρότερης διάρκειας ευθυνόμενες επίσης για αποκορεσμό σε οξυγόνο (O₂) που καταλήγουν σε μία έγερση με την ίδια κλινική σημασία.

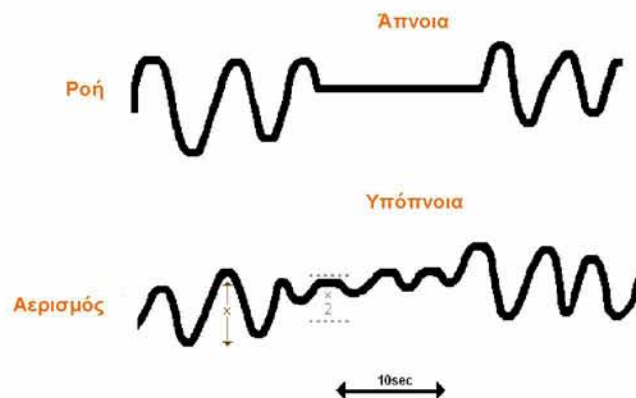
Υπόπνοια

Χαρακτηρίζεται το αναπνευστικό συμβάν στο οποίο παρατηρείται:

- μείωση της ροής του αέρα >50% (Caterall,1985, West,1983)
- μείωση της ροής του αέρα <50% με εμφάνιση αποκορεσμού >3% του αρχικού κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SaO₂) (Gould,1988)
- μείωση της ροής του αέρα <50% με ηλεκτροεγκεφαλογραφική εμφάνιση αφύπνισης (Berry,1988, Thorpy,1990)

Οι άπνοιες και οι υπόπνοιες (Σχήμα 1) χαρακτηρίζονται ως **κεντρικές** όταν η διακοπή της ροής του αέρα συνοδεύεται από έλλειψη αναπνευστικών κινήσεων του θώρακος και της κοιλίας και **αποφρακτικές** όταν υπάρχει αναπνευστική δραστηριότητα, είτε του θώρακος είτε της κοιλίας. Υπάρχει και η ενδιάμεση κατάσταση, της **μικτής** άπνοιας κατά την οποία η άπνοια αρχίζει ως κεντρική και συνεχίζεται ως αποφρακτική.

Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση άπνοιών και υποάπνοιών



Δείκτης Απνοιών (AI-Apnea Index) και Απνοϊκός/Υποπνοϊκός Δείκτης (AHI-Apnea Hypopnea Index)

Ως δείκτης απνοιών (AI) ορίζεται ο αριθμός των απνοιών ανά ώρα ύπνου. Το όριο του AI για να είναι διαγνωστικό του ΣΑΥ θεωρήθηκαν οι 5 άπνοιες ανά ώρα ύπνου (Guilleminault,1985). Αργότερα διαπιστώθηκε ότι και οι υπόπνοιες θα μπορούσαν να έχουν τις ίδιες συνέπειες στην αποδιοργάνωση του ύπνου και ως εκ τούτου ο δείκτης των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (AHI) χρησιμοποιείται πολύ συχνότερα (Gould,1988). Λόγω της ανάγκης για διεθνή συνεννόηση και για διευκόλυνση της έρευνας θεωρήθηκε ότι πάνω από 5 άπνοιες ανά ώρα ύπνου ή πάνω από 10 άπνοιες και υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου είναι παθολογική κατάσταση (Schmidt-Nowara,1990).

Αφυπνίσση (Arousal)

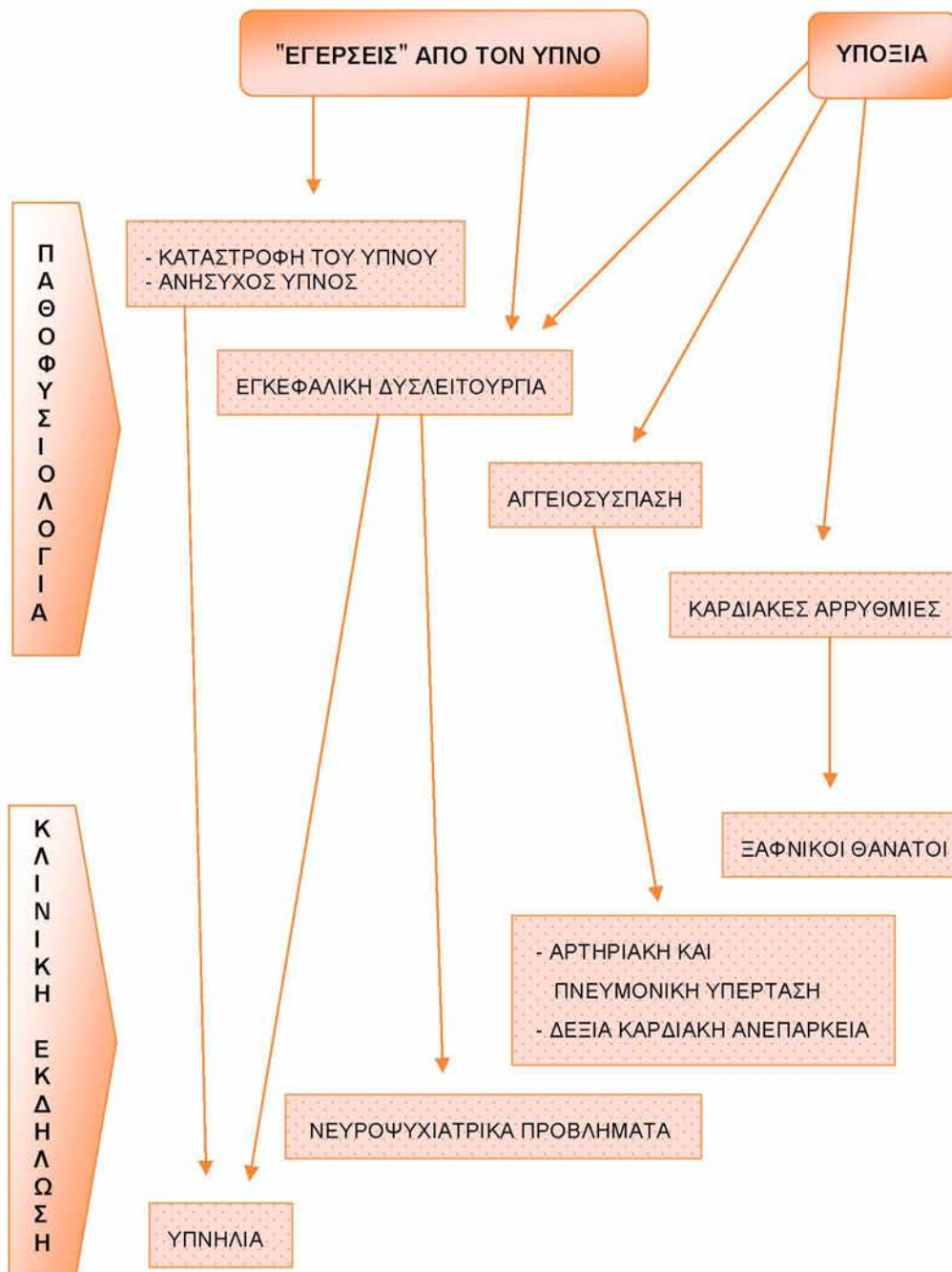
Η Αμερικάνικη Εταιρία Μελέτης Διαταραχών του Ύπνου (ASDA) σύστησε την προσθήκη της έννοιας της αφυπνίσεως στον ορισμό της άπνοιας, δηλαδή της μεταπτώσεως σε ελαφρότερο στάδιο ύπνου ή σε εγρήγορση. Η αφυπνίσση αυτή στη συνήθη πολυπαραμετρική καταγραφή του ύπνου αναγνωρίζεται ως αιφνίδια μεταβολή της συχνότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) και του δυναμικού του ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) (ASDA,1992). Κριτήριο για τον ορισμό της αφυπνίσεως είναι η διάρκεια της μεταβολής, η οποία θα πρέπει να υπερβαίνει τα 3 δευτερόλεπτα. Αποτέλεσμα αυτών είναι η κατάτμηση της συνέχειας του ύπνου (Σχήμα 2) ο οποίος χάνει την αναζωογονητική του επίδραση στον οργανισμό με επακόλουθο την ημερήσια υπνηλία (Engleman,1999) και την άνοδο της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να συντελέσει σε αυξημένο καρδιαγγειακό και εγκεφαλικό κίνδυνο των ασθενών με ΣΑΑΥ (Davies,1994).

Ύπνος REM (Rapid Eye Movements)

Είναι το στάδιο του ύπνου το οποίο συνοδεύεται από ταχείες κινήσεις των οφθαλμών και συνδέεται με αυξημένη ονειρική δραστηριότητα (Aserinsky,1953). Χαρακτηρίζεται επίσης από έλλειψη του μυϊκού τόνου θέσης και από μεταβολή των αυτόνομων λειτουργιών (Morales,1978). Οι περίοδοι του ύπνου REM εμφανί-

ζονται κάθε 90 λεπτά σε όλη την διάρκεια του ύπνου, διαρκούν 20-30 λεπτά και συνδέονται με αξιοσημείωτα αβαθείς και μεταβαλλόμενες αναπνοές (Gould,1988, Siddiqui,2006).

Σχήμα 2. Επίδραση της διάσπασης του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ (ΣΑΑΥ)

Ως σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) ορίζεται η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών με συχνό αποτέλεσμα τον αποκορεσμό του οξυγόνου και την εμφάνιση αφυπνίσεων. Η τυπική εκδήλωση κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι η υπερβολική υπνηλία, αλλά αναφέρονται και άλλα συμπτώματα όπως ύπνος που δεν ξεκουράζει, έλλειψη συγκέντρωσης και κόπωση (Aloia,2004,Saunamaki 2006).

Η σοβαρότητα της αποφρακτικής άπνοιας εκτιμάται με τον δείκτη απνοιών - υποπνοιών (AHI). Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από $AHI > 5$ ανά ώρα ύπνου (ASDA, 1999) και συνυπάρχει με κλινική συμπτωματολογία (Πίνακας 1) που αφορά καρδιαγγειακές ή/και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις.

Αναφορικά με τη διαβάθμιση της σοβαρότητας του συνδρόμου, ως **ήπιου βαθμού** χαρακτηρίζεται το ΣΑΑΥ όταν $5 < AHI < 15$, **μέτριου βαθμού** όταν $15 < AHI < 30$ και **σοβαρού βαθμού** όταν $AHI > 30$.

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΑΑΥ

A. Υπερβολική ημερήσια υπνηλία που δεν εξηγείται από άλλους παράγοντες

B. Δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα που δεν εξηγούνται από άλλους παράγοντες:

- σταμάτημα της αναπνοής κατά τη διάρκεια της νύχτας
- επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις
- ύπνος που δεν ξεκουράζει
- ημερήσια κόπωση
- διαταραχή συγκέντρωσης

Γ. Ολονύχτια καταγραφή που δείχνει 5 ή περισσότερα επεισόδια αποφραχθείσας αναπνοής ανά ώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Αυτά τα επεισόδια ίσως περιλαμβάνουν οποιονδήποτε συνδυασμό της αποφρακτικής άπνοιας/ υπόπνοιας ή αναπνευστική προσπάθεια σχετιζόμενη με αφυπνίσεις

* Θα πρέπει να πληρούνται το κριτήριο A ή B μαζί με το Γ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ, αν και αποτελεί μέχρι σήμερα πεδίο έρευνας, έχει αποκαλύψει πολλά στοιχεία της παθογένειας του συνδρόμου (White,2006). Τα αίτια του συνδρόμου είναι πολυπαραγοντικά, ενδεχομένως με διαφορετικό κυρίαρχο παράγοντα σε κάθε ασθενή ή ομάδα ασθενών. Ανεξάρτητα όμως του υπεύθυνου αιτίου το κύριο πρόβλημα στους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια είναι η επαναλαμβανόμενη απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών, πλήρης ή μερική, κατά την διάρκεια του ύπνου. Για την κατανόηση των συνθηκών που επικρατούν στην περιοχή της απόφραξης υπάρχει το μοντέλο της "ισορροπίας των δυνάμεων" (Malhotra,2002).

"Ισορροπία δυνάμεων"

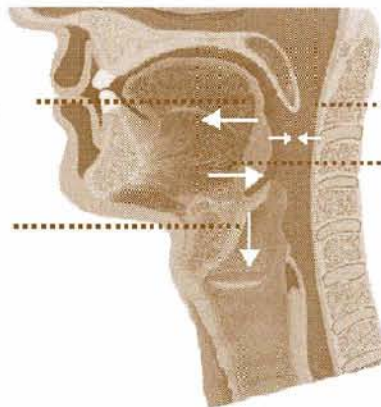
Για τη διατήρηση της διαβατότητας του φαρυγγικού αυλού απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ισορροπία των δυνάμεων σύγκλεισης και διαστολής (Remmers,1978) που επιδρούν σε αυτόν (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Ισορροπία δυνάμεων

Δυνάμεις σύγκλεισης

Αρνητική πίεση στην εισπνοή

Ενδοαυλική θετική πίεση
Εναπόθεση λίπους
Μικρογναθία



Δυνάμεις διαστολής

Σύσπαση μυών που διατείνουν τον αεραγωγό
(γενειογλωσσικός μυς)

Όγκος πνευμόνων
(επιμήκης έλξη)

Δυνάμεις σύγκλεισης του αυλού (Mahotra,2002), δηλαδή που τείνουν να συγκλίνουν τον αεραγωγό, είναι:

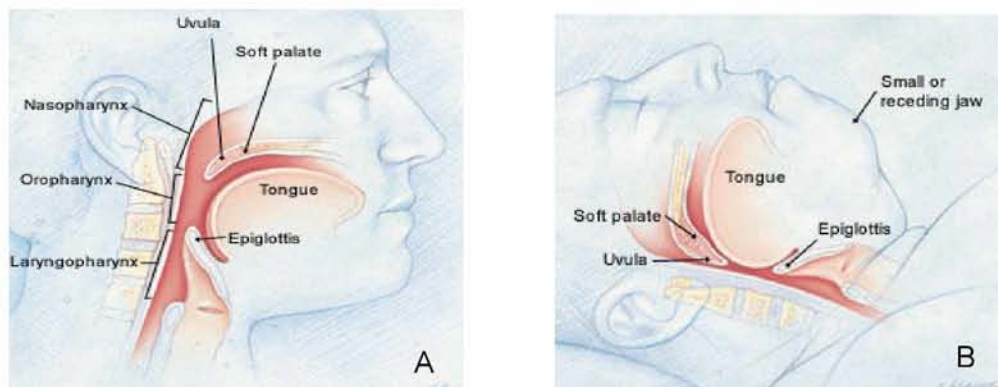
- η εξωαυλική θετική πίεση, με φορά δηλαδή από έξω προς τον αυλό και οφείλεται κυρίως σε ανατομικά αίτια, όπως εναπόθεση λίπους, οπισθογναθία κ.α.
- η ενδοαυλική αρνητική πίεση στην εισπνοή

Δυνάμεις διαστολής του αυλού (Van de Graff,1988,1991,Kobayashi,1996), δηλαδή που τείνουν να διευρύνουν τον αεραγωγό, είναι:

- η σύσπαση των μυών που διατείνουν τον αεραγωγό με κύριο εκπρόσωπο τον γενειογλωσσικό μυ
- η αύξηση του πνευμονικού όγκου μέσω άσκησης επιμήκους έλξεως στον αεραγωγό

Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν υπάρχει ισορροπία δυνάμεων, αλλά υπερτερούν οι δυνάμεις σύγκλεισης κατά την διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα την αποφρακτική άπνοια (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Α. Φυσιολογικός αερισμός
Β. Μη φυσιολογικός αερισμός κατά την διάρκεια του ύπνου



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΔΥΝΑΜΕΩΝ ΣΤΟ ΣΑΑΥ

Ανατομικά αίτια

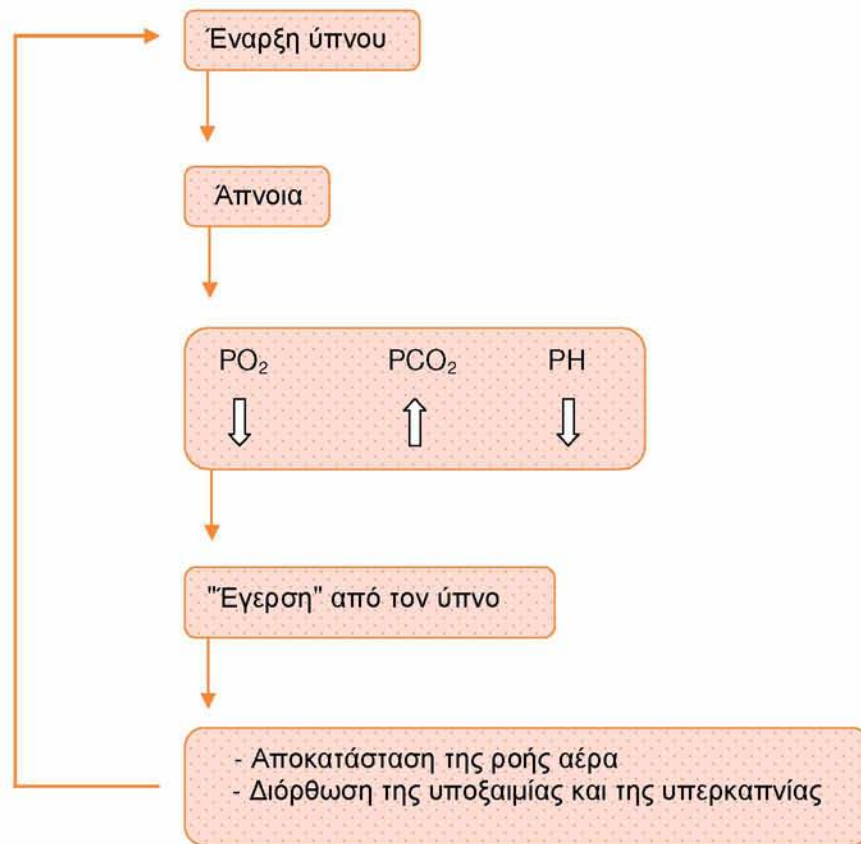
Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερο ανώτερο αεραγωγό σε σχέση με φυσιολογικά άτομα όταν προσδιορίζεται σε ύπτια θέση με ανάλυση υπολογιστικής τομογραφίας (CT) (Haronik,1983,Suratt,1983), ή σε καθιστή θέση με ακουστική αντανάκλαση (Rivlin,1984,Martin,1995). Τα ανατομικά αίτια που προκαλούν στένωση στον αεραγωγό είναι:

- Στο ρινοφάρυγγα: σκολίωση ρινικού διαφράγματος, χρόνια ρινίτιδα, τοπικές μάζες, οίδημα και υπερτροφία της σταφυλής ή της υπερώας (Ryan,1995, Mortimore,1996).
- Στο στοματοφάρυγγα: διόγκωση και φλεγμονή αμυγδαλών, αδενοειδών εκβλαστήσεων, σταφυλής ή υπερώας καθώς και μακρογλωσσία (Kushida,1997, Mathur,1995).
- Στον υποφάρυγγα: μακρογλωσσία, οπισθογναθία και μικρογναθία καθώς και προς τα άνω και πίσω μετατόπιση του υοειδούς οστού και των πέριξ αυτού ιστών (Stauffer,1989).

Υπάρχουν όμως και συστηματικές παθήσεις που δημιουργούν τοπικά προβλήματα, όπως η παχυσαρκία με εναπόθεση λίπους στα πλάγια του φάρυγγα (Horner,1989,Mortimore,1998), η μεγαλακρία, τα λεμφώματα με ανάπτυξη λεμφικής μάζας στο φάρυγγα, ο έκτοπος θυρεοειδής, η παράλυση των φωνητικών χορδών, οι γλωσσικές κύστες κ.α.

Με την έναρξη του ύπνου οι ανώτεροι αεραγωγοί συμπιπτούν και η ροή αέρα σταματά παρά την αυξανόμενη αναπνευστική προσπάθεια. Η άπνοια οδηγεί σε προοδευτική ασφυξία μέχρι που η αφύπνιση αποκαθιστά τη βατότητα των αεραγωγών και διακόπτει την άπνοια. Η σύντομη αυτή αφύπνιση είναι συνήθως μετάπτωση από ένα βαθύ στάδιο ύπνου σε ένα ελαφρότερο και σπάνια πλήρες ξύπνημα. Με την ανακούφιση από την ασφυξία ο ασθενής γρήγορα επιστρέφει στον ύπνο για να επαναληφθεί η άπνοια (Σχήμα 3).

Σχήμα 3. Ο φαύλος κύκλος των γεγονότων στο ΣΑΑΥ



Μύες του ανώτερου αεραγωγού

Ο ύπνος επηρεάζει τη δραστηριότητα των μυών του φάρυγγα και κατά την διάρκεια του παρατηρείται μείωση των διαφόρων αντανακλαστικών κυρίως της αρνητικής πίεσης των ανώτερων αεραγωγών, η οποία είναι απαραίτητη για την διατήρηση της διαβατότητας του φαρυγγικού αυλού.

Η αναπνευστική λειτουργία επιτυγχάνεται με τη βοήθεια 24 ζευγών μυών, οι οποίοι διεγείρονται από ερεθίσματα που προέρχονται από το προμηκικό αναπνευστικό κέντρο ώστε να διατηρούν ρυθμική δραστηριότητα. Οι περισσότεροι κατά τη φάση της εισπνοής συσπώνται έντονα για να διατείνουν και να ισχυροποιήσουν τους ανώτερους αεραγωγούς (Wiegand,1990,Tangel,1992). Σκοπός τους είναι να εξισορροπήσουν την τάση για σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα που δημιουργείται κατά την εισπνοή, λόγω αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης (Mathew,1982, Van der Touw,1994).

Οι μύες που διεγείρονται και λειτουργούν κατά την εισπνοή ονομάζονται εισπνευστικοί φασικοί μύες και εκπροσωπούνται κυρίως από το γενειογλωσσικό και το γενειοϋοειδή και τονικοί μύες όπως ο ανελητήρας της υπερώας και ο διατείνων τη μαλακή υπερώα.

Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ χάνεται το αντανακλαστικό της αρνητικής πίεσης και η τονική δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών (Wheatley,1993,Horner,1993). Κατά την εγρήγορση στο ΣΑΑΥ οι φαρυγγικοί μύες βρίσκονται σε συνεχή δραστηριότητα προκειμένου να διατηρήσουν ανοικτό το ήδη στενό στόμιο του αυλού (Mezzanotte,1992). Ιδιαίτερα ο γενειογλωσσικός λειτουργεί κατά 40% περίπου της μέγιστης αποδόσεως του ενώ στους υγιείς φτάνει μόλις το 12% (Woodson,1991). Όμως η φασική δραστηριότητα των μυών δεν επαρκεί για να διατηρήσει ανοικτό το φαρυγγικό αυλό, ειδικά αν προϋπάρχει ανατομική στένωση, με αποτέλεσμα την πλήρη ή μερική απόφραξη του κατά την εισπνοή και την εμφάνιση αντίστοιχα απνοιών και υποπνοιών.

Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της άπνοιας

Η αύξηση των *πνευμονικών όγκων* ασκεί προστατευτική επίδραση στη σύγκλειση των ανωτέρων αεραγωγών (Van de Graff,1988,1991). Η δράση αποδίδεται

πιθανόν σε απ' ευθείας μετάδοση μηχανικών ερεθισμάτων (ύπαρξη μηχανο-
υποδοχέων) και σε νευρομυϊκά αντανάκλαστικά. Μάλιστα σε μεγάλους πνευ-
μονικούς όγκους η διάμετρος του φαρυγγικού αυλού αυξάνεται (Young,2002,
Fogel,2004).

Ο *τοπικός τραυματισμός* και το *οίδημα του φάρυγγα* λόγω του ροχαλητού προ-
καλεί ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού στα μαλακά μόρια του φάρυγγα,
βλάβη των τελικών νευρικών απολήξεων της περιοχής και κόπωση των φαρυγ-
γικών μυών (Friberg,1997, Kimoff,2001). Επίσης στους απνοϊκούς ασθενείς υπάρχει
φλεγμονή του βλεννογόνου των ανώτερων αναπνευστικών οδών με αποτέλεσμα
μείωση της διαμέτρου τους ειδικά όταν αυξάνει ο μυϊκός τόνος (Wasiko,1990,
Series,1998).

Η *διαταραχή στο χρονισμό της διέγερσης των φαρυγγικών μυών και του*
διαφράγματος στους απνοϊκούς ασθενείς έχει σαν αποτέλεσμα να προπορεύεται
η σύσπαση των μυών του θωρακικού τοιχώματος, με συνέπεια να υπάρχει
έντονη αρνητική πίεση στο φαρυγγικό αυλό και σύγκλειση των τοιχωμάτων του
(Hudgel,1990).

Συμπερασματικά το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας είναι πολυπαρα-
γοντικό και όλοι οι προαναφερθέντες μηχανισμοί συμβάλλουν σε διαφορετικό
βαθμό ο καθένας για κάθε ασθενή.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Η συχνότητα του ΣΑΑΥ στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 2-4% (Young,1993, 2002,Davies,1996), ενώ ο επιπολασμός του αδιάγνωστου ΣΑΑΥ είναι 5-6% (Lindberg,2000). Πολλές μελέτες υπολογίζουν ότι το ήπιας μορφής ΣΑΑΥ έχει συχνότητα 3-28% και το μέτριας 1-14% (Kripke,1997,Duran,2001). Επίσης ασθενείς με $AHI > 5$ παρατηρείται στο 20% του πληθυσμού, ροχαλητό εμφανίζει το 35% και ημερήσια υπνηλία το 18% (Bearpark,1993,Young,1993).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι 2-3 φορές μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία (Ware,2000). Επιπρόσθετα επιδημιολογικές μελέτες σε παιδιά παρουσιάζουν επικράτηση των ηλικιών 2 και 5 ετών (Brouillette,1982) λόγω υπερτροφίας των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων (Jeans,1981).

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει επιδημιολογική μελέτη στη γενικό πληθυσμό, αλλά από πρόσφατες μελέτες (Karsimalis,2008) φαίνεται ότι το 39% των ατόμων που επισκέπτονται κέντρα μελέτης ύπνου χαρακτηρίζονται από μέτριας μορφής ΣΑΑΥ ($AHI > 5-30/h$), 39% από βαριάς μορφής ΣΑΑΥ ($AHI > 30/h$) ενώ 22% δεν πάσχουν από ΣΑΑΥ ($AHI < 5/h$).

Πρόσφατες έρευνες από νοσοκομεία της Ελλάδος έχουν δείξει ότι το ποσοστό των ανδρών (13,7%) που εμφανίζουν ΣΑΑΥ είναι συνολικά μεγαλύτερο σε σχέση με τις γυναίκες (7,1%) σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες (Karachaliou,2007). Επιπλέον οι άντρες εμφανίζουν το ΣΑΑΥ σε μικρότερη ηλικία ($50,6 \pm 11,7$ έτη) σε σχέση με τις γυναίκες ($56,9 \pm 10,6$ έτη) (Vagiakis,2006). Επίσης φαίνεται ότι στην Ελλάδα (Vagiakis,2006) οι άντρες και οι γυναίκες που πάσχουν από ΣΑΑΥ εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως ο BMI ($31,6 \pm 5,5$ στους άντρες και $32,5 \pm 8,1$ στις γυναίκες), αλλά διαφέρουν αρκετά στα επεισόδια άπνοιας ($AHI = 42,4 \pm 28,2$ επεισόδια/h στους άνδρες και $AHI = 32,6 \pm 28,7$ επεισόδια/h στις γυναίκες) και στο ότι οι άντρες εμφανίζουν τα περισσότερα επεισόδια κατά την διάρκεια του μη-REM ύπνου ($42,9 \pm 28,9$ επεισόδια/h στους άντρες έναντι $32,6 \pm 28,7$ επεισόδια/h στις γυναίκες).

Εκτός από τους παραγόντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ πρόσφατη έρευνα έχει δείξει ότι στην Ελλάδα υπάρχουν και κοινωνικοί παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΑΑΥ. Οι Charokoros et al (2007) δείξαν ότι οι έγγαμοι ($OR = 2,3$), οι ασχολούμενοι με ιδιωτική εργασία

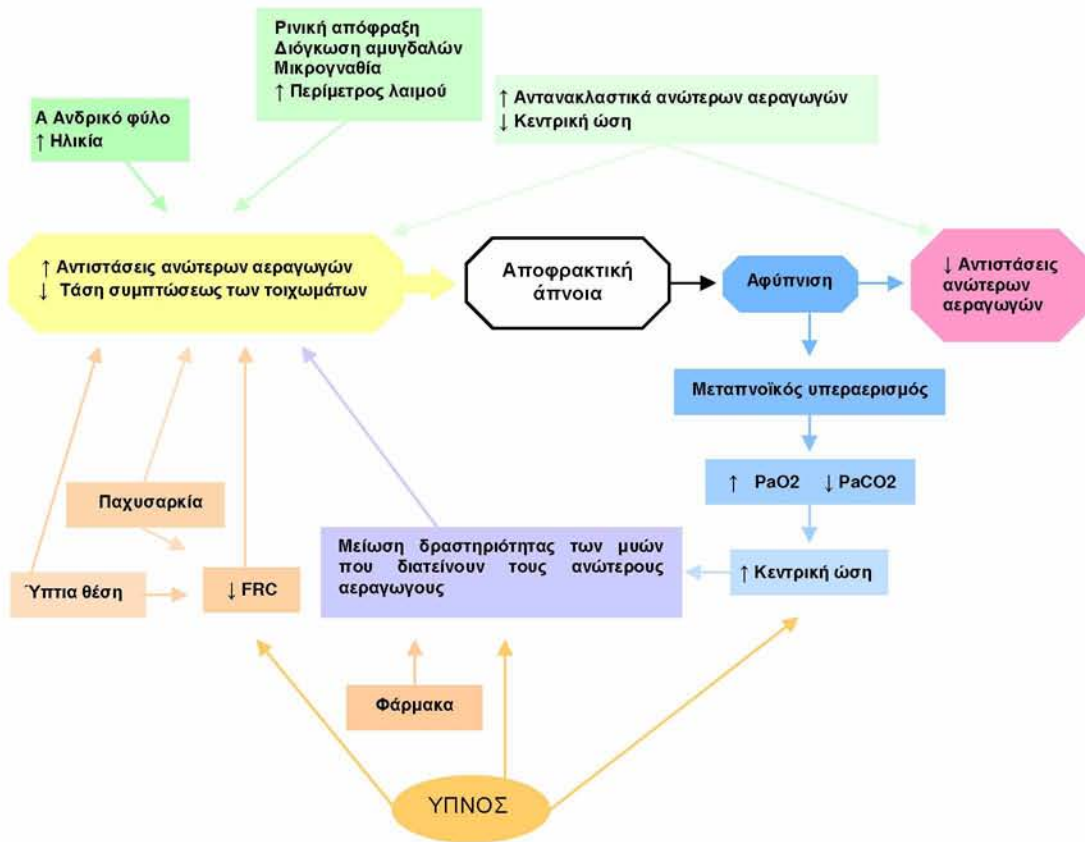
(OR=1,7) καθώς και οι άνεργοι (OR=3,85) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μέτριου ή σοβαρού ΣΑΑΥ.

Τέλος, ανησυχητικά είναι και τα ποσοστά των Ελλήνων παιδιών που πάσχουν από επεισόδια άπνοιας. Χαρακτηριστικό είναι ότι σχεδόν 2% του δείγματος των παιδιών ηλικίας από 1-6 ετών στην Κεντρική Ελλάδα παρουσίαζαν επεισόδια άπνοιας (Kaditis,2004).

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εκτός από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναφέρθηκαν υπάρχουν και προδιαθεσικοί παράγοντες (Σχήμα 4), οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν απνοϊκά επεισόδια ή να επιδεινώσουν τα ήδη υπάρχοντα.

Σχήμα 4. Μηχανισμοί δημιουργίας και άρσεως των αποφρακτικών απνοιών



1. Φυλή

Υπάρχουν φυλετικές διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου λόγω των ανατομικών διαφορών στην κατασκευή των ανώτερων αναπνευστικών οδών. Το ΣΑΑΥ είναι συχνότερο στους Αμερικανούς αφρικανικής προέλευσης από αυτούς με καυκάσια καταγωγή, εμφανίζουν σοβαρότερου βαθμού ΣΑΑΥ

(Bruxbaum,2002), ενώ ο AHI είναι 2,5 φορές μεγαλύτερος (Ancoli-Israel,1995). Επιπλέον οι μαύροι εμφανίζουν ΣΑΑΥ σε μικρότερη ηλικία (περίπου 8,5 έτη) από τους λευκούς (Redline,1997).

Διεθνείς μελέτες αναφέρουν φυλετικές και εθνικές διαφορές στο ΣΑΑΥ (Cakirer, 2001,Villaneuva,2005) όμως τα στοιχεία πιθανώς να επηρεάζονται και από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες, αλλά και διαφορές στην σωματική κατανομή του λίπους και την παχυσαρκία (Balwin,1996). Έτσι στις Ασιατικές χώρες σημειώνονται μικρά ποσοστά εμφάνισης του ΣΑΑΥ, αφού η παχυσαρκία που είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου στα δυτικά έθνη, είναι σχετικά ασυνήθιστη (Li,2000,Ip,2001, Khoo,2004).

2. Φύλο

Η επικράτηση των ανδρών στο ΣΑΑΥ ήταν εμφανής από τις πρώτες μελέτες (Block,1979). Οι άνδρες έχουν AHI μεγαλύτερο από το αντίστοιχο των γυναικών (Ware,2000,O'Connor,2000,Dancey,2003) και 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΑΑΥ (Malhotra,2002).

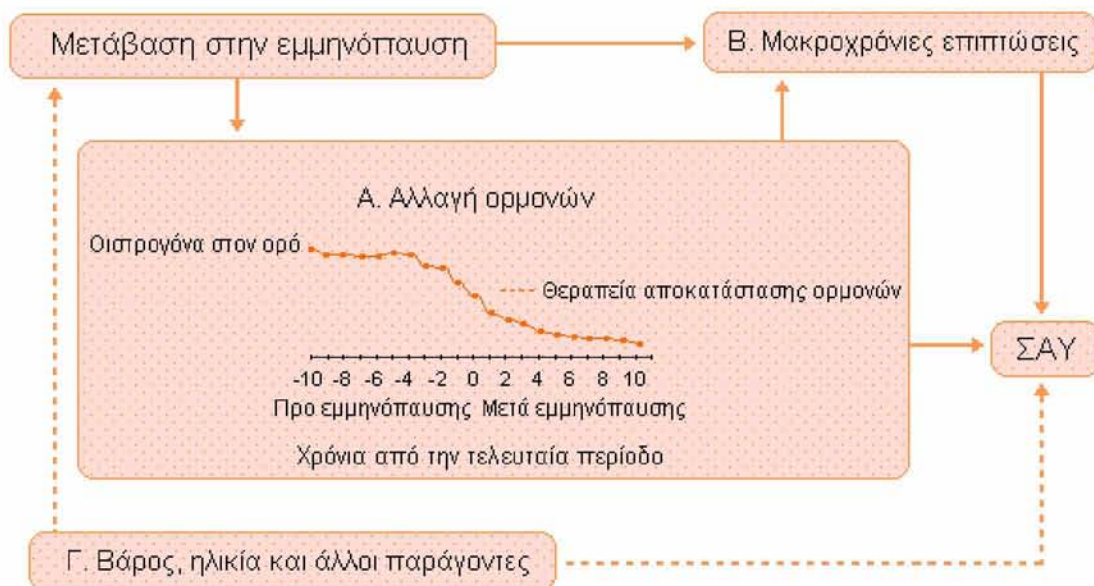
Οι λόγοι αφορούν τη φαρυγγική αντίσταση η οποία είναι μεγαλύτερη στον άνδρα (Block,1979,White,1985), την ελαττωματική δραστηριότητα των διασταλτικών μυών του φάρυγγα (Block,1984) και την επιρροή των ορμονών της γυναίκας (Block,1980) στη δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών (Poronic,1998), οι οποίες ασκούν προστατευτική δράση (Cistulli,1994).

Ο ρόλος των φυλετικών ορμονών επιβεβαιώνεται από την αύξηση της επικράτησης των αναπνευστικών προβλημάτων του ύπνου μετά από την εμμηνόπαυση (Poronic,1998) ή κάτω από ορμονική θεραπεία (Bixler,2001).

Επίσης η εγκυμοσύνη είναι μία περίοδος σχετικού κινδύνου για ΣΑΑΥ στις γυναίκες (Waldron,1994). Κατά την διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου τριμήνου κύησης παρατηρήθηκαν άπνοιες και ροχαλητό σε ποσοστό 14% σε σύγκριση με το 4% των μη εγκύων γυναικών (Loubé,1996) ενώ μία εβδομάδα πριν τον τοκετό το ποσοστό αυξήθηκε στο 23% (Franklin,2000). Η επίδραση της εγκυμοσύνης στο ροχαλητό το οποίο οφείλεται στην αύξηση του σωματικού βάρους (Loubé,1996, Schutte,1995), το διάχυτο φαρυγγικό οίδημα της εγκυμοσύνης (Holdcroft,1977) ή ακόμα και τη επίδραση της στέρησης ύπνου στη δραστηριότητα των φαρυγγικών διαστολέων μυών, υποχωρεί μερικούς μήνες μετά τον τοκετό (Guilleminault,2000).

Επιπρόσθετα, η εμμηνόπαυση (Σχήμα 5) είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου και μάλιστα οι γυναίκες που δεν λαμβάνουν ορμονική θεραπεία (2,7%) έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑΥ (Bixler,2001) από τις γυναίκες υπό ορμονική θεραπεία (0,5%). Οι ορμονικές εμμηνοπαυσιακές αλλαγές επηρεάζουν το ΣΑΑΥ έμμεσα, λόγω των μεταβολικών αλλαγών της φυσιολογίας της γυναίκας, που εμμένουν ή επιτείνονται με το πέρασμα του χρόνου, όπως οι ανατομικές αλλαγές που επιφέρει η οστεοπόρωση.

Σχήμα 5. Επίδραση της εμμηνόπαυσης στο ΣΑΑΥ



3. Ηλικία

Στο ΣΑΑΥ ο ΑΗΙ αυξάνει με την ηλικία (Coleman,1982,Redline,1997). Εκτιμάται ότι για κάθε 10 χρόνια αύξησης της ηλικίας ο ΑΗΙ διπλασιάζεται έως την ηλικία των 65-70 ετών οπότε η συχνότητα παραμένει σταθερή. Σε άτομα της τρίτης ηλικίας η βαρύτητα του ΣΑΑΥ μειώνεται και υπολογίζεται περίπου 2% (Young,2000) πιθανόν λόγω της αυξημένης επίπτωσης της κεντρικής άπνοιας και της υποεκτίμησης ημερήσιων συμπτωμάτων λόγω μη εργασιακής απασχόλησης (Bixter,2000).

4. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του ΣΑΑΥ (Guilleminault,1978). Στην πλειοψηφία των ασθενών με ΣΑΑΥ παρατηρείται παχυσαρκία (70%) και ιδιαίτερα του άνω ημίσεως του σώματος (Mortimore,1998). Ο AHI σχετίζεται θετικά με τον BMI και με την περίμετρο του λαιμού (Katz,1990, Davies,1992).

Σοβαρή μείωση των απνοικών επεισοδίων παρατηρείται σε παχύσαρκους ασθενείς μετά την σημαντική απώλεια σωματικού βάρους (Browman,1984, Suratt,1987). Συγκεκριμένα μείωση βάρους κατά 9% βελτίωσε κατά 47% τον AHI, ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μείωσε τον AHI έως 60% (Peppard,2000).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους έχουν χοντρούς λαιμούς ακόμα και αν δεν είναι ιδιαίτερα παχύσαρκοι (Hornar, 1989,Davies,1990). Αυτό οφείλεται σε αυξημένη εναπόθεση λίπους είτε περιφερυγγικά, είτε υποδορίως, στην πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου, η οποία στενεύει τον φαρυγγικό αυλό (Sheldon,1993).

5. Ρινική συμφόρηση - απόφραξη

Οι αυξημένες ρινικές αντιστάσεις των ασθενών με ΣΑΑΥ που έχουν και κάποιο ρινικό πρόβλημα συμβάλλουν αρχικά στην εκδήλωση του ροχαλητού (Young, 1997) και μέσω αυτού στη χρόνια βλάβη του φάρυγγος, ο οποίος γίνεται οιδηματώδης και ευπίεστος.

Ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν υψηλή συχνότητα ωτορινολαρυγγολογικών ανωμαλιών (Dejean,1982) ενώ αν σε υγιή άτομα προκληθεί τεχνητά ρινική απόφραξη κατά τη διάρκεια του ύπνου, τότε εμφανίζουν αποφρακτική άπνοια (Olsen,1981).

Θετική συσχέτιση υπάρχει μεταξύ AHI και εποχιακής ρινίτιδας (McNicolas,1982), ενώ το ροχαλητό σε ασθενείς με χρόνια σοβαρή ρινική απόφραξη αυξάνει τον AHI (Young,2001).

Η ρινική αναπνοή έχει σημαντικό ρόλο στη διαφορά της πίεσης μεταξύ της ατμόσφαιρας και του ενδοθωρακικού χώρου (Zwillich,1981). Η ρινική απόφραξη οδηγεί στην αύξηση τη διαφοράς αυτών των πιέσεων (Millman,1996) η οποία προδιαθέτει στην σύμπτωση των ανώτερων αναπνευστικών οδών και επομένως στο ΣΑΑΥ (Shepard,1990).

6. Αναπνευστικά συμπτώματα

Έρευνες αναφέρουν ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα αναπνευστικά συμπτώματα και στο ροχαλητό (Kauffmann,1989) αλλά και μεταξύ αναπνευστικών συμπτωμάτων και απνοιών (Enright,1996,Larsson,1997). Επίσης το ροχαλητό είναι συχνότερο στους ασθματικούς (Fitzpatrick,1993), ενώ έχει αναφερθεί και συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (Lin,1995).

7. Δομή προσώπου - Κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις

Η κρανιοπροσωπική μορφολογία η οποία επηρεάζει τα οστά και τους μαλακούς ιστούς προδιαθέτει για ΣΑΑΥ μέσω της μείωσης του μεγέθους των ανώτερων αεραγωγών (Lowe,1997,Cakirer,2001).

Οι κατασκευαστικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΣΑΑΥ περιλαμβάνουν τη μείωση της πρόσθιο-οπίσθιας διαμέτρου της βάσης του κρανίου (Bacon,1988), τη μείωση του μεγέθους των οπίσθιων και ανώτερων αεραγωγών (Jamieson,1986), την μετατόπιση προς τα κάτω του υοειδούς οστού (Guilleminault,1984), την επιμήκυνση της μαλακής υπερώας (Riley,1993), τη μακρογλωσσία, την υπερτροφία των αμυγδαλών και την αυξημένη κατακόρυφη διάμετρο προσώπου, με μια δυσανάλογη αύξηση του ύψους του κατώτερου προσώπου (Ferguson,1995). Επίσης σε ασθενείς με ΣΑΑΥ έχει παρατηρηθεί οπισθογναθία και μικρογναθία (Lowe,1986).

Οι δομικές αυτές αλλαγές ανιχνεύονται με σύγχρονες μεθόδους απεικόνισης, όπως η κεφαλομετρία, η υπολογιστική τομογραφία και η ορθοδοντική μέτρηση (Levy,1994).

8. Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ τις βραδινές ώρες αυξάνει την συχνότητα απνοϊκών επεισοδίων (Scalan,2000). Μετατρέπει το ροχαλητό σε πλήρη άπνοια και καθυστερεί τις αφυπνίσεις, γεγονός που οδηγεί στην επιμήκυνση των απνοιών και στη μεγαλύτερη πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (Issa,1982,Scrima,1982), κυρίως μέσω σοβαρότερης καταστολής της δραστηριότητας των μυών που διεγείρουν τους ανώτερους αεραγωγούς (Borona,1984). Ανασταλτική δράση από την κατανάλωση αλκοόλ έχει διαπιστωθεί στο επίπεδο του εγκεφάλου και στους διαστολείς μυς του φάρυγγα (Enright,1996).

9. Κάπνισμα

Στους καπνιστές παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά ΣΑΑΥ λόγω της αυξημένης φλεγμονής (οίδημα) των αεραγωγών και την αστάθειά τους κατά τον ύπνο (Young,1994). Οι καπνιστές έχουν τριπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν ΣΑΑΥ από τους μη καπνιστές (Wetter,1994). Το κάπνισμα συσχετίζεται και με το ροχαλητό (Kauffmann,1989) ενώ δεν υπάρχει κίνδυνος για ΣΑΑΥ στους πρώην καπνιστές (Lindeberg,1998).

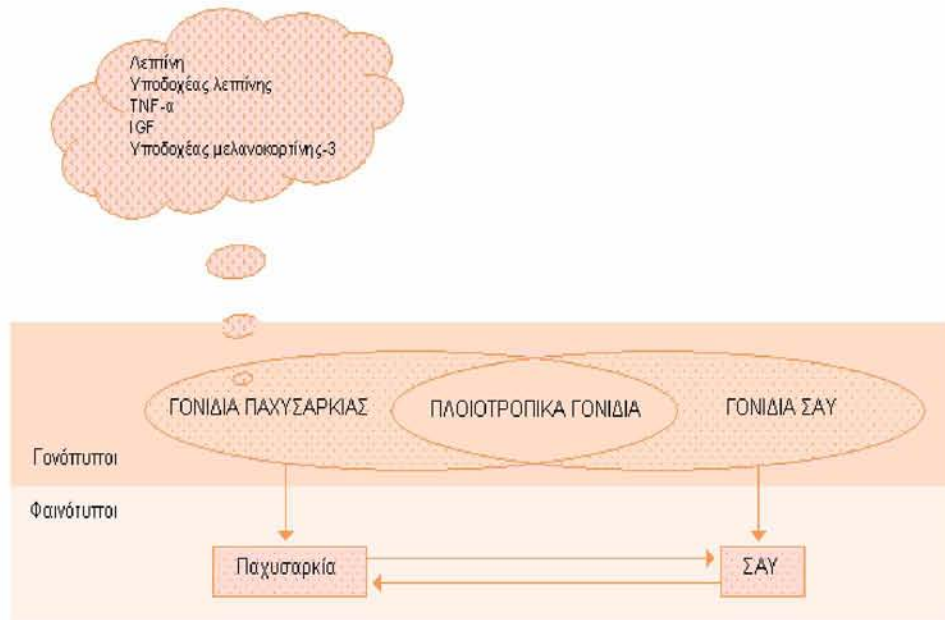
10. Γενετική προδιάθεση

Το ΣΑΑΥ είναι αναμφισβήτητα μια σύνθετη διαταραχή που επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανόμενων και πολλών γονιδίων (Palmer, 2003). Η κληρονομικότητα του συνδρόμου δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως καθορίζεται όμως έμμεσα από γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες (Πίνακας 2), όπως η παχυσαρκία (Σχήμα 6), οι οποίοι πιθανών επηρεάζουν την έκφραση του συνδρόμου (Redline,2000, Patel,2005).

Πίνακας 2. Γενετικοί παράγοντες

Ενδιάμεσοι φαινότυποι	Εξεταζόμενα γονίδια
Παχυσαρκία	λεπτίνη υποδοχέας λεπτίνης γλυκοκινάση TNF-α IGF ορεξίνη υποδοχέας μελανοκορτίνης-3
Έλεγχος της αναπνοής	λεπτίνη υποδοχέας λεπτίνης ενδοθηλίνη-1
Κраниοπροσωπικές παραμορφώσεις	TNF-α κολλαγόνο τύπου I και II
Ρύθμιση της αναπνοής	λεπτίνη

Σχήμα 6. Η παχυσαρκία ως προδιαθεσικός παράγοντας του ΣΑΑΥ

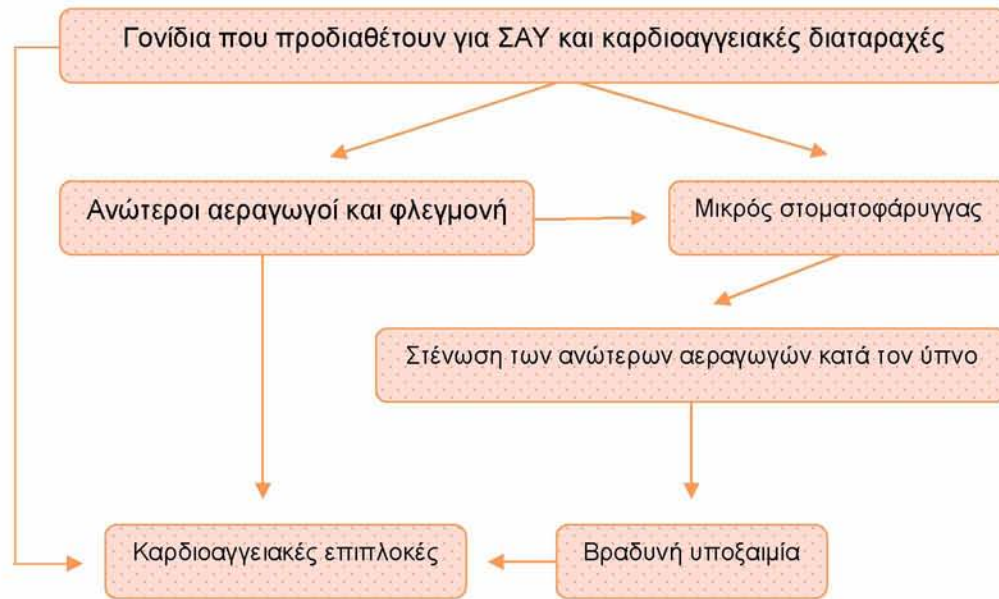


Μελέτες σε οικογένειες πολλών γενεών ανέδειξαν πολλαπλά μέλη πάσχοντα από ΣΑΑΥ και θέτουν τη βάση της οικογενούς προδιάθεσης του συνδρόμου (Strohl, 1978, Wittig, 1988). Μάλιστα ο αριθμός των απνοιών είναι σημαντικά υψηλότερος σε άρρενα παιδιά των ασθενών με ΣΑΑΥ (Lavie, 1984) εντάσσοντας και την οικογενή προδιάθεση του ΣΑΑΥ.

Μελέτες σε διδύμους χωρίς να ληφθεί υπόψη η επίδραση άλλων παραγόντων (π.χ. ηλικία, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, κ.α.), έχουν δείξει την οικογενή εμφάνιση των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ (Karpio, 1988, Jennum, 1995) με μεγαλύτερη συμφωνία μεταξύ των μονοζυγωτικών από ότι των διζυγωτικών διδύμων (Ferini-Strambi, 1995).

Η οικογενής άθροιση των αναπνευστικών προβλημάτων κατά τον ύπνο μπορεί να εξηγηθεί από κληρονομούμενες ανατομικές ομοιότητες (Σχήμα 7), από λειτουργικές ομοιότητες των μυών που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό, του ελέγχου του αερισμού και της προδιάθεσης για υπνηλία (Douglas, 1993, Mathur, 1995).

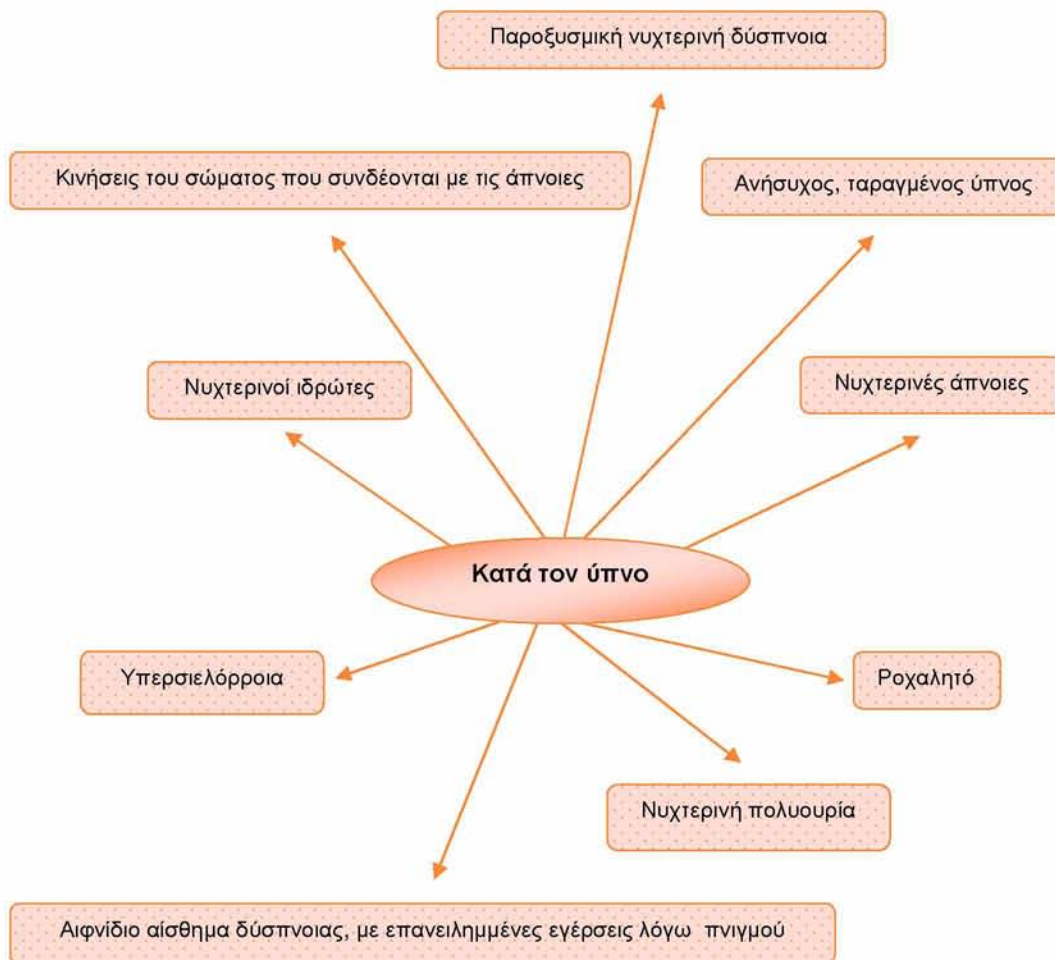
Σχήμα 7. Αλληλεπίδραση γονιδίων που προδιαθέτουν για ΣΑΥ και ανατομικών διαταραχών (Hatiroglu,2003)

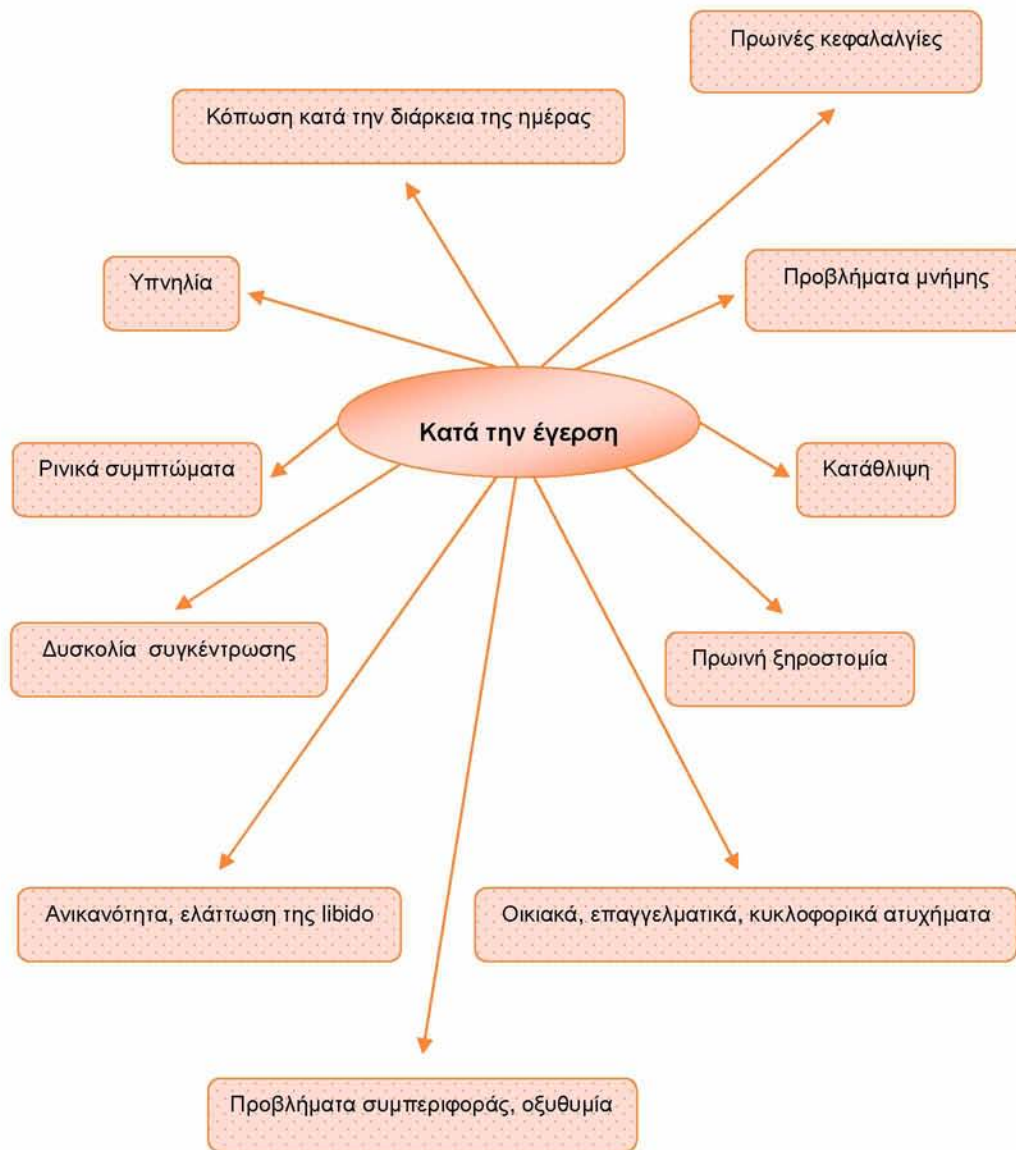


ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Τα συνηθέστερα συμπτώματα των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι το ροχαλητό, η ημερήσια υπνηλία και η αίσθηση της διακοπής της αναπνοής κατά τον ύπνο. Συχνά αναφέρονται και άλλα συμπτώματα που συνοψίζονται στο Σχήμα 8 (Whyte, 1989).

Σχήμα 8. Συμπτώματα του ΣΑΑΥ κατά τον ύπνο και την έγερση





Ροχαλητό

Το ροχαλητό είναι ιδιαίτερα αξιόπιστος δείκτης στενώσεως των ανώτερων αεραγωγών και μάλιστα όσο μεγαλύτερη είναι η στένωση τόσο πιο θορυβώδες είναι το ροχαλητό. Αφορά το 35-45% των ανδρών και το 15-28% των γυναικών (Lugaresi, 1980) και είναι συχνός παράγοντας δυσαρμονίας μεταξύ των ζευγαριών και για αυτό είναι απαραίτητη είναι η παρουσία του/της συντρόφου του ασθενή κατά τη λήψη του ιστορικού (Stradling, 1991).

Ωστόσο εκτιμάται πως το 6% των ασθενών με ΣΑΑΥ δεν αναφέρει ροχαλητό λόγω βαρηκοΐας, μη ύπαρξης συντρόφου κ.α. και με μετρήσεις σε αυτούς διαπιστώθηκε η ύπαρξη ροχαλητού στα 2/3 (Schlosshan,2004).

Ημερήσια υπνηλία

Η ημερήσια υπνηλία οφείλεται στην διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου λόγω των συχνών μικροαφυπνίσεων και την απουσία των βαθέων σταδίων του ύπνου (Kribbs,1994). Η εκτίμηση της γίνεται με την κλίμακα υπνηλίας ESS (Epworth Sleepiness Scale) ένα βαθμονομημένο ερωτηματολόγιο (Πίνακας 3) που αφορά τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή (Johns,1991).

Η βαρύτητα της υπνηλίας σαν σύμπτωμα ορίζεται σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου (ICSD,1990) ως:

- ήπια*, όταν εμφανίζεται κατά την διάρκεια της ηρεμίας ή σε δραστηριότητες που απαιτούν μικρό βαθμό προσοχής (π.χ. τηλεθέαση)
- μέτρια*, όταν εμφανίζεται συχνά σε δραστηριότητες που απαιτούν μέτριο βαθμό προσοχής, (π.χ. σε αίθουσα αναμονής)
- βαριά*, όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν αυξημένη προσοχή (π.χ. οδήγηση, συνομιλία).

Η εκτίμηση της υπνηλίας με την χρήση ερωτηματολογίων δεν έχει διαγνωστική αξία, αλλά επιτρέπουν να υπολογιστεί αριθμητικά η υπνηλία πριν και μετά από τη θεραπεία με CPAP (Deegan,1996).

Πίνακας 3. Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Πόσο πιθανό είναι να αποκοιμηθείτε στις παρακάτω καταστάσεις; Απαντήστε για την κάθε μία, σημειώνοντας ένα X στο τετραγωνάκι με την πιθανότητα που αντιστοιχεί στο τι θα κάνατε συνήθως. Ακόμη και αν δεν έτυχε να βρεθείτε σε κάποια από τις καταστάσεις αυτές (πρόσφατα) προσπαθήστε να σκεφτείτε τις πιθανότητες να αποκοιμηθείτε εάν βρισκόσαστε στην κατάσταση αυτή.

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS)					
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΝΑ ΜΕ ΠΑΡΕΙ Ο ΥΠΝΟΣ				ΒΑΘΜΟΙ
	ΚΑΜΙΑ 0	ΜΙΚΡΗ 1	ΜΕΤΡΙΑ 2	ΜΕΓΑΛΗ 3	
Διαβάζοντας καθισμένος					
Παρακολουθώντας T.V.					
Καθισμένος σε δημόσιο χώρο χωρίς να κάνω τίποτε (π.χ. στο θέατρο ή σε μία ομιλία					
Επιβάτης αυτοκινήτου για διαδρομή 1 ώρας χωρίς στάση					
Ξαπλωμένος το απόγευμα για ξεκούραση					
Καθισμένος συζητώντας με κάποιον					
Καθισμένος μετά από γεύμα χωρίς αλκοόλ					
Σε αυτοκίνητο όταν σταματά για λίγα λεπτά λόγω κυκλοφορίας					
ΣΥΝΟΛΟ					

Φυσιολογικές τιμές: (5,9 ± 2,2)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ βασίζεται στην αντικειμενική ανάδειξη των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο με την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου και την σύγχρονη παρουσία χαρακτηριστικών κλινικών ευρημάτων, κυρίως του ροχαλητού και της ημερήσιας υπνηλίας.

Κλινική εκτίμηση

Το απλούστερο μέσο διάγνωσης είναι το ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται κατά την συνέντευξη με τον πνευμονολόγο. Το πιο γνωστό είναι το Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ) με ευαισθησία ως προς την ανάδειξη του συνδρόμου 63% και ειδικότητά 80% (Johns,1991). Περιλαμβάνει μία κλίμακα πέντε σταδίων για την συχνότητα των προβλημάτων (π.χ. ροχαλητό, υπνηλία). Η κλινική εκτίμηση όμως δεν είναι αρκετή να θέσει τη διάγνωση του συνδρόμου.

Πολυπαραμετρική καταγραφή του ύπνου (polysomnography- PSG)

Η διάγνωση του ΣΑΑΥ ουσιαστικά βασίζεται στην πολυυπνογραφία (Gould, 1988,Chesson,1997). Για την μελέτη είναι απαραίτητη η παραμονή του ασθενή σε κέντρο μελέτης ύπνου για ένα βράδυ, παρουσία ειδικού τεχνικού και περιλαμβάνει:

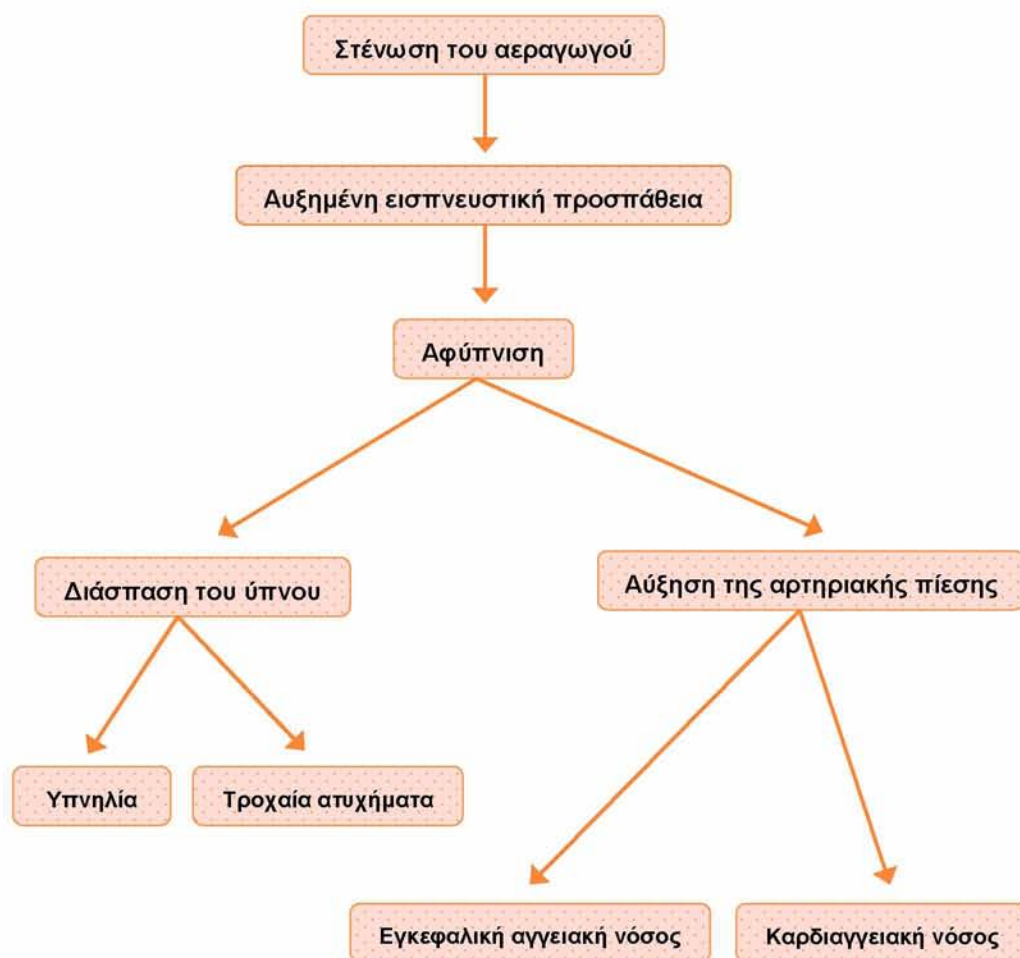
- ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα για τη σταδιοποίηση του ύπνου και την εκτίμηση του δείκτη μικροαφυπνίσεων
- ηλεκτροκαρδιογράφημα με δύο προκάρδιες απαγωγές για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας
- οξυμετρία για τον έλεγχο των αποκορεσμών αιμοσφαιρίνης
- μικρόφωνο για τον έλεγχο του ροχαλητού
- ειδική απαγωγή για τη θέση σώματος
- απαγωγές για τις κινήσεις των ποδιών με σκοπό τυχόν ανάδειξη του συνδρόμου ανήσυχων κάτω άκρων

- θερμικοί αισθητήρες για τον προσδιορισμό της ροής από την διαφορά μεταξύ του θερμού εκπνεόμενου αέρα και του ψυχρότερου εισπνεόμενου στη μύτη και στο στόμα. Η μέτρηση είναι ποιοτική και δεν μετράει τον όγκο αλλά μόνο την κίνηση αέρα
- ελαστικές ζώνες ειδικές για την καταγραφή της θωρακικής και κοιλιακής κίνησης και της αναπνευστικής προσπάθειας. Αν υπάρχει κίνηση οι άπνοιες είναι αποφρακτικές, ενώ με απουσία κίνησης θεωρούνται κεντρικές.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Οι επιπτώσεις του ΣΑΑΥ (Σχήμα 9) απορρέουν από τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου (ημερήσια υπνηλία, επιπτώσεις στη συμπεριφορά του ατόμου, ψυχοκοινωνικά προβλήματα) και από τις αιμοδυναμικές διαταραχές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των επεισοδίων (υπέρταση, έμφραγμα μυοκαρδίου, αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια).

Σχήμα 9. Επιπτώσεις του ΣΑΑΥ



Καρδιαγγειακές επιπτώσεις

Οι άπνοιες, η υποξυγοναιμία, η υπερκαπνία, η αρνητική ενδοθωρακική πίεση και οι μικροαφυπνίσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΑΑΥ (Daniel,1979) προκαλούν αιμοδυναμικές διαταραχές που περιλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, λόγω αύξησης του τόνου του συμπαθητικού (Carlson,1993), διάταση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (Bradley,1992), διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Guidry,2001) και αιφνίδιες μεταβολές του όγκου παλμού, με συνέπεια συστηματική και πνευμονική υπέρταση (Lavie,2001).

Η υποξία, τα επεισόδια υποξίας-επαναοξυγόνωσης και οι αιφνίδιες μεταβολές της πίεσης που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων ευθύ-νονται για την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών και για βλάβη του ενδοθηλίου (Leung,2001,Marin,2005). Η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου που παρατηρείται συχνά σε καπνιστές, σε ασθενείς με υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και διαβήτη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (Yaggi,2005). Παρόλο που οι παθήσεις αυτές συνυπάρχουν συχνά με την υπνική άπνοια (Hedner,1994), το ΣΑΑΥ θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου και πρόκλησης αθηρογένεσης (Gainer,1987,Zamarron-Sanz 2006).

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση του δείκτη AHI με την επίπτωση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Συγκεκριμένα όταν ο $AHI > 11$ η πιθανότητα εμφάνισης στα επόμενα χρόνια στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται κατά 42% (Shahar,2001). Επιπλέον, ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν τετραπλάσια πιθανότητα να πάσχουν από ΣΑΑΥ (D'Alessandro,1990), ενώ το ροχαλητό αυξάνει κατά 33% τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (Hu,2000).

Τα προβλήματα του καρδιακού ρυθμού είναι μια σημαντική συνέπεια στο ΣΑΑΥ (Miller,1982,Tilkian,1997). Η παρατηρούμενη βραδυκαρδία σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σχετίζεται άμεσα με την διάρκεια της άπνοιας και την βαρύτητα του αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (Adlakha,1998, Becker,1998).

Αρτηριακή υπέρταση

Το ΣΑΑΥ προκαλεί αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης του αίματος (Motta,1978,Worsnop,1998) η οποία είναι πιο έντονη κατά την διάρκεια του ύπνου. Η πίεση είναι χαμηλή στην έναρξη της αποφρακτικής άπνοιας, αυξάνει προς το τέλος, φτάνοντας την μέγιστη τιμή της αμέσως μετά την αποκατάσταση της ροής του αέρα (MacMahon,1990). Οι επανειλημμένες άπνοιες προκαλούν απότομες αιμοδυναμικές, νευρικές και καρδιοθωρακικές μεταβολές, που περιλαμβάνουν χρονίως αυξημένο συμπαθητικό τόνο, καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση (Weiss, 1996,Fletcher,2000), μεταβολές στην ενδοθωρακική πίεση (Podszus,1994, Ringler, 1990) και ελαττωμένο όγκο παλμού, που οδηγούν σε σταθερή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Dempsey,1997).

Επιπλέον το ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την αρρυθμιστη υπέρταση (Grote,2000).

Ημερήσια υπνηλία

Η ημερήσια υπνηλία είναι βασικό χαρακτηριστικό του ΣΑΑΥ και οι ασθενείς τείνουν να κοιμηθούν σε κάθε ευκαιρία και ιδιαίτερα κατά τη μεταγευματική περίοδο. Η υπνηλία πολλές φορές υποεκτιμάται από τον ασθενή δεδομένου ότι αυτή αποτελεί τμήμα της καθημερινότητας του, ενώ συνήθως αποφεύγει να αναφέρει την ύπαρξη της.

Λόγω της υπνηλίας οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν σημαντικά μειωμένους χρόνους αντιδράσεως και δυσκολία στη διατήρηση της εγρήγορσης και της ικανότητας συγκέντρωσης με αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της οδήγησης να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης τροχαίου ατυχήματος (Findley,1992,Stradling,2004). Ασθενείς με $AH>15$ και έντονο ροχαλητό έχουν επταπλάσια πιθανότητα να προκαλέσουν ένα ή περισσότερα τροχαία ατυχήματα σε διάστημα 5 ετών σε σύγκριση με άτομα που δεν ροχαλίζουν και έχουν $AHI<5$ (Young,1998).

Η υπνηλία προκαλεί διαταραχή της προσωπικότητας των ασθενών με ΣΑΑΥ αλλά και της κοινωνικής και επαγγελματικής δραστηριότητάς τους (Weaver,2001). Επίσης η χρόνια υπνηλία και το συνεχές αίσθημα κόπωσης οδηγούν τους ασθενείς σε κοινωνική απομόνωση λόγω της ευκολίας να αποκοιμηθούν κατά την διάρκεια της παρουσίας τους σε μια συνάντηση, σε αίθουσες αναμονής,

ακόμα και κατά την διάρκεια μιας συνομιλίας (Baldwin,2001). Η συμπεριφορά των ασθενών αλλάζει και γίνονται νευρικοί, ευέξαπτοι, αντικοινωνικοί, με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα στο γάμο τους ή να οδηγούνται ακόμα και σε κατάθλιψη. Προβλήματα υπάρχουν και στον εργασιακό χώρο λόγω μειωμένης συγκέντρωσης και απόδοσης στη δουλειά (Finn,1998).

Θνητότητα

Η θνητότητα στο ΣΑΑΥ είναι κυρίως αγγειακής προέλευσης (Partinen,1988, Milter,1987). Μεταξύ 460 νεκροψιών σε άνδρες που πέθαναν από αιφνίδιο θάνατο, οι θάνατοι καρδιαγγειακής προέλευσης ήταν τέσσερις φορές συχνότεροι μεταξύ των ατόμων με σύνηθες ροχαλητό (Sepala,1991), ενώ η θνητότητα σε 1020 ασθενείς ήταν υψηλότερη σε άντρες μεταξύ 40 και 60 ετών (Lavie,1995). Από την άλλη ασθενείς με ΣΑΑΥ που δεν ακολουθούν θεραπεία έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου (Martí,2002) και η υψηλή συσχέτιση ΣΑΑΥ και θνητότητας παρατηρείται κυρίως στα νεαρά και μέσης ηλικίας άτομα και όχι στους υπερήλικες (Young,2002).

Άλλες επιπτώσεις

Η διαταραχή του ύπνου των ασθενών με ΣΑΑΥ λόγω των συχνών αφυπνίσεων έχει δυσμενή επίδραση στην προσοχή, στη μνήμη (Bedard,1991) και στην ικανότητα συγκέντρωσης (Kim,1997).

Το ΣΑΑΥ επηρεάζει και το ενδοκρινικό σύστημα (Pastuszko,1982). Η κατάτμηση της συνέχειας του ύπνου, η εξαφάνιση του ύπνου των βραδένων κυμάτων που προκαλούνται από το ΣΑΑΥ και η άμεση επίδραση της σοβαρής και διακεκομμένης υποψίας στο υποθάλαμο και σε άλλα κέντρα ενδοκρινικής ρύθμισης προκαλεί μείωση της νυχτερινής εκκρίσεως της αυξητικής ορμόνης (Quabbe, 1985). Σε άνδρες ασθενείς με ΣΑΑΥ και τα επίπεδα του IGF-1 (Insulin like Growth Factor-1) βρίσκονται ελαττωμένα και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της άπνοιας. Επιπλέον σε ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα ολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης και SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) με αποτέλεσμα ελάττωση της libido και ανικανότητα (Grunstein,1989).

Θετική συσχέτιση υπάρχει και μεταξύ υποθυροειδισμού και ΣΑΑΥ μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την εναπόθεση βλεννοπρωτεϊνών στη γλώσσα και στο φάρυγγα οι οποίες στενεύουν τον αυλό (Orr,1981) και την διαταραχή της λειτουργίας των μυών των ανώτερων αεραγωγών (Adams,1978) σαν αποτέλεσμα της υποθυροειδικής μυοπάθειας (Ramsay,1974).

Υπάρχουν λίγα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τις συνέπειες του ΣΑΑΥ στην εγκυμοσύνη. Γυναίκες που ανέφεραν ροχαλητό κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας της εγκυμοσύνης είχαν διπλάσια συχνότητα υπέρτασης (14%), προεκλαμψίας (10%) και γέννησης μικρού νεογνού για την ηλικία κύησης (7,1%), σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν συχνά ροχαλητό (Franklin,2000).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΑΥ

Η συντηρητική θεραπεία του ΣΑΑΥ περιλαμβάνει απλά μέτρα όπως μείωση του σωματικού βάρους (Johnson,1977,Smith,1985,Yee,2004), αποφυγή αλκοόλ και ηρεμιστικών ή υπνωτικών χαπιών, διαφοροποίηση της θέσης ύπνου (Cartwright, 1984,Wietske,2006), διακοπή καπνίσματος (Bloom,1988), άσκηση, αποφυγή βαριών γευμάτων πριν τον ύπνο, αποφυγή φαρμακολογικών παραγόντων (προτρυπτιλίνη, προγεστερόνη, ακεταζολαμίδη, θεοφυλλίνη) και κινητά μηχανήματα (Bonham, 1988), εξωστοματικά (συσσκευή CPAP) ή ενδοστοματικά (ορθοδοντικές συσκευές, νάρθηκες επανατοποθέτησης της γνάθου).

Θεραπεία εκλογής παραμένει η συσκευή CPAP (Sullivan,1981,Wright,2000) που είναι αναπνευστήρας συνεχούς θετικής πίεσης με ρινική μάσκα (Εικόνα 3), δεδομένου ότι έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της, τόσο για την εξαφάνιση των απνοϊκών επεισοδίων, όσο και για την αντιμετώπιση των ημερήσιων συμπτωμάτων (Engleman,1994,Becker,2003) και των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Για την έναρξη της θεραπείας απαιτείται νέα πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου με εφαρμογή της συσκευής ώστε να καθοριστεί η ιδανική πίεση στην οποία θα τεθεί η συσκευή (Fleury,1994,Strollo,1996). Νεότερες συσκευές είναι η BiPAP, η BPAP, και η VPAPII.

Τέλος, υπάρχει και η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών που περιλαμβάνει δύο κατευθύνσεις, τη σκελετική που ασχολείται με τις οστεοτομίες των γνάθων (Riley,1993) και τη μη σκελετική που περιλαμβάνει επεμβάσεις όπως τραχειοστομία (Liistro,1995) και σταφυλο-υπερωιο-φαρυγγοπ्लाστική (Friedman,2003).

Εικόνα 3. Συσσκευή CPAP



ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτταροκίνες (cytokines) είναι μια μεγάλη ομάδα διαμεσολαβητικών ουσιών που συνεργάζονται σε ένα πολύπλοκο δίκτυο συντονισμού διαφόρων κυττάρων και ιστών με σκοπό την διατήρηση ή την αποκατάσταση της φυσιολογικής ομοιόστασης (Εικόνα 4).

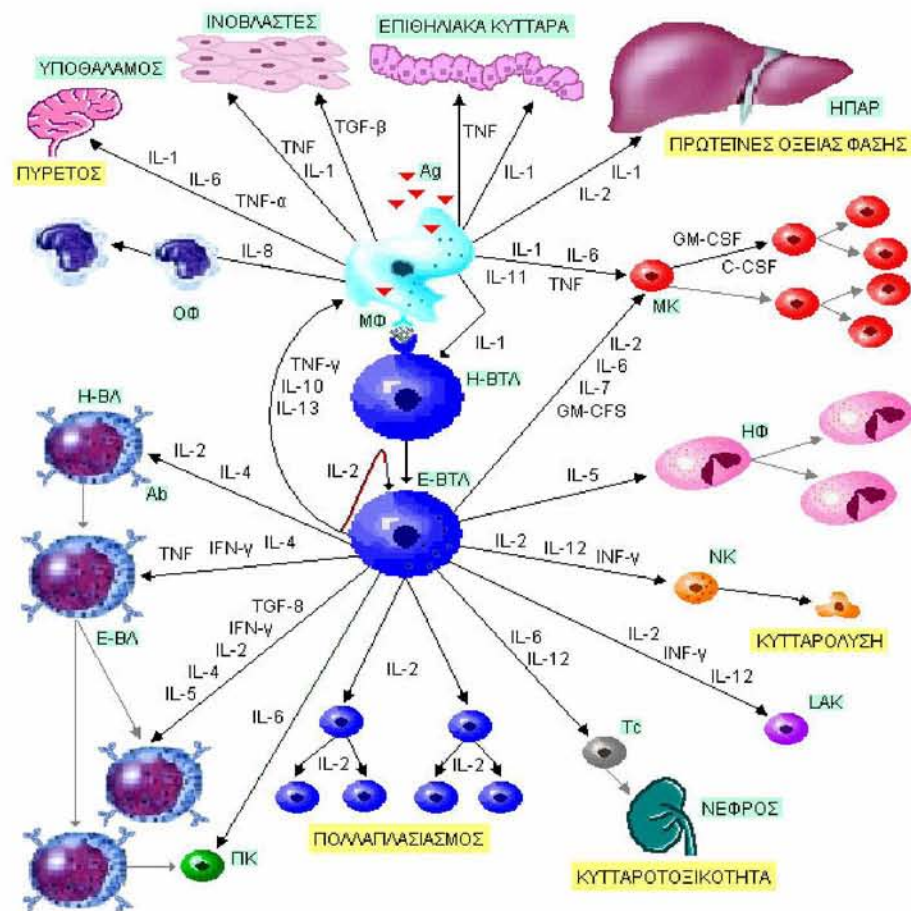
Πρόκειται στην πλειονότητα για γλυκοπρωτεΐνες με μοριακό βάρος 5-50kDa που αποτελούνται από κεντρική δομή 150 περίπου αμινοξέων και ποικίλο αριθμό καρβοξυλικών ομάδων. Η ρύθμιση της παραγωγής τους εξαρτάται από το ρυθμό μεταγραφής του DNA του αντίστοιχου γονιδίου.

Οι κυτταροκίνες οργανώνουν την ένταση, το είδος και την διάρκεια της φλεγμονώδους ανοσολογικής απάντησης μεταφέροντας πληροφορίες διαμέσου και εντός των κυττάρων, συνδεδεμένες με μοριακούς υποδοχείς. Η μεταφορά μπορεί να γίνει σε παρακείμενα κύτταρα (παρακρινή δράση), στα ίδια τα παράγωγα κύτταρα (αυτοκρινική δράση) ή σπανιότερα σε απομακρυσμένα κύτταρα. Σε μερικές περιπτώσεις η ίδια η κυτταροκίνη έχει διαφορετική δράση σε διαφορετικά κύτταρα (πλειοτροπισμός), ενώ σε άλλες περιπτώσεις διαφορετικές κυτταροκίνες ασκούν την ίδια δράση σε ένα κύτταρο (πλεονασμός).

Οι κυτταροκίνες χωρίζονται σε πέντε ομάδες:

1. Ιντερλευκίνες	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15
2. Χημειοκίνες	MIP-1, MCP-1, PF-4, IL-8
3. Παράγοντες νέκρωσης όγκων	TNF- α , TNF- β
4. Ιντερφερόνες	INF- α , INF- β , INF- γ
5. Αυξητικοί παράγοντες	G-CSF, CM-CSF, M-CS

Εικόνα 4. Δίκτυο δράσης κυτταροκινών



- ΟΦ = ουδετερόφιλα
- H-BΛ = ήρεμο Β λεμφοκύτταρο
- E-BΛ = ενεργοποιημένο Β λεμφοκύτταρο
- Ab= αντισώματα
- ΠΚ= πλάσματοκύτταρο
- Tc = κυτταροτοξικό Τ λεμφοκύτταρο
- NK = φυσικός φονιάς κύτταρο
- HΦ = ηωσινόφιλα
- ΜΚ = μητρικό κύτταρο
- GM-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων - μακροφάγων
- C-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων
- ΜΦ = μακροφάγο
- Αg = αντιγόνο
- H-BΤΛ = ήρεμο βοηθητικό Τ λεμφοκύτταρο
- E-BΤΛ = ενεργοποιημένο βοηθητικό Τ λεμφοκύτταρο

Υποδοχείς κυτταροκινών

Η δράση των κυτταροκινών αρχίζει με την σύνδεσή τους σε διαμεμβρανικούς υποδοχείς οπότε οι πληροφορίες μέσω μιας σειράς αντιδράσεων φωσφορύλιωσης μεταγόνται στον πυρήνα του κυττάρου όπου ενεργοποιούν την μεταγραφή γονιδίων.

Οι υποδοχείς των κυτταροκινών μπορεί να είναι μονομερείς (α,β), διμερείς (αβ, βγ) και τριμερείς (αβγ) και ανάλογα με την δομή τους αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο τμήμα, ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο. Μετά τη σύνδεση της κυτταροκίνης με τον υποδοχέα της το ενδοκυττάριο τμήμα μεταδίδει το σήμα και ενεργοποιεί γονιδιακούς μηχανισμούς που επάγουν ή αναστέλλουν την σύνθεση ενζύμων.

Ο αριθμός των υποδοχέων ποικίλει από 100 έως 1000 μόρια ανά κύτταρο και είναι αντιστρόφως ανάλογος της εκλεκτικής τους συγγένειας (affinity). Η μια αλυσίδα του υποδοχέα μπορεί να συνδεθεί με την κυτταροκίνη ενώ η δεύτερη να αυξήσει τη χημική συγγένεια σύνδεσης της πρώτης αλυσίδας με την κυτταροκίνη και να μετάγει το σήμα στον πυρήνα του κυττάρου. Οι υποδοχείς μπορούν να συνδέονται με περισσότερες από μία κυτταροκίνη, όπως συμβαίνει στις χημειοκίνες, με αποτέλεσμα ενώ υπάρχουν περισσότερα από 40 είδη στην οικογένεια των χημειοκινών να υπάρχουν μόνο περίπου 15 υποδοχείς με διασταυρούμενη ειδικότητα (Ward,1998).

1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

Αποτελεί μία συνεχώς αυξανόμενη οικογένεια των κυτταροκινών με πιο γνωστά τα μέλη: TNF- α , TNF- β , Fas ligand, NGF, CD40 ligand, TRAIL, TRANCE, TWEAK, RANKL.

Εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική απόπτωση, ενώ πολλά μέλη έχουν και προφλεγμονώδεις ιδιότητες.

1.1 TNF- α

Ο TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) γνωστός και ως κεχεκτίνη περιγράφηκε πρώτη φορά το 1975 (Carswell,1975) και οφείλει το όνομά του στην εκπληκτική ικανότητα που έχει να προκαλεί αιμορραγική νέκρωση των όγκων.

Ο TNF- α (Εικόνα 5) αρχικά συντίθεται σαν προορμόνη που αποτελείται από 233 αμινοξέα και έχει MB 26 kD (Pannica,1984) στη συνέχεια διασπάται με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός μη γλυκοζυλιωμένου πολυπεπτιδίου που περιέχει 157 αμινοξέα και έχει MB 17 kD (Trang,1985). Το γονίδιο του TNF- α του ανθρώπου εντοπίζονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 (Nedwin,1985,Taverne 1987).

Εικόνα 5. Δομή του TNF- α



Κύτταρα παραγωγής του TNF-α

Παράγεται από πλειάδα κυττάρων όπως μακροφάγα (Carswell,1975), μονοκύτταρα (Mannel1980), NK-κύτταρα (Backer,1990), T-λεμφοκύτταρα (Cuturi,1987), Β-λεμφοβλάστες, μαστοκύτταρα, ινοβλάστες (Mellors,1991), κερατινοκύτταρα, λείες μυϊκές ίνες, καρκινικά κύτταρα μαστού και ωοθηκών (Springgs,1987) και αστροκύτταρα (Bazzoni,1996).

Παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση και δράση του TNF-α

Ο κύριος διεγέρτης μεταγραφής και παραγωγής του TNF-α είναι η ενδοτοξίνη (λιποπολυσακχαρίδιο-LPS) η οποία διεγείρει τα μακροφάγα για την παραγωγή του TNF-α, αλλά και της IL-1. Η παρουσία mRNA του TNF-α στο εσωτερικό των μακροφάγων διαπιστώνεται σε ελάχιστο χρόνο (20 περίπου λεπτά) μετά την έκθεση τους στο LPS (Gifford,1986) ενώ η μεγαλύτερη ποσότητα που εκκρίνεται παρατηρείται μέσα σε 2-3 ώρες (Beutler,1988).

Παράγοντες που μειώνουν την παραγωγή του TNF-α ή αναστέλλουν την δράση του είναι τα κορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη), οι προσταγλανδίνες, η πεντοξυφυλλίνη, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη) και τα anti-TNF-α αντισώματα (DeForge,1990). Στον Πίνακα 4 περιγράφονται τα ερεθίσματα για την αύξηση και την μείωση του TNF-α (Bazzoni,1996).

Πίνακας 4. Ερεθίσματα για την αύξηση και την μείωση του TNF-α

Επαγωγικά ερεθίσματα:	Ανασταλτικά ερεθίσματα:
Βακτηρίδια (λίστέρια, P.aeruginos, P.acnes, S.pyogenes)	Δεξαμεθαζόνη
Ιοί (νόσος ιού Newcastle, Sendai ιός)	Προσταγλανδίνη E ₂
Πρωτόζωα (τρυπανόσωμα)	PAF-R ανταγωνιστές
Ανοσοσυμπλέγματα	Βιταμίνη D ₃
INF-γ, TNF-α, IL-1, IL-2, GM-CSF, M-CSF, PAF	Αντι-HLA τάξεως II αντίσωμα
Βραδυκίνη	Κυκλοσπορίνη A
Αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης	Αναστολείς της λιπooξυγενάσης
Λιποπολυσακχαρίδια της κάψας των Gram (-) βακτηριδίων (LPS)	IL-6, IL-10, TNF-β
Τοξίνη-1 του συνδρόμου τοξικού σοκ (S.aureus)	
Συμπλήρωμα C5a	
Ισχαιμία, Τραύμα, Ακτινοβολία	

Υποδοχείς του TNF-α

Η δράση του TNF-α επιτυγχάνεται με την σύνδεση του σε δύο υποδοχείς τον TNF-RI και TNF-RII. Ο TNF-RI έχει MB 60 kDa, αποτελείται από 426 αμινοξέα (182 αμινοξέα το εξωκυττάριο τμήμα, 21 το διαμεμβρανικό και 221 το ενδοκυττάριο) και εκφράζεται σε όλους τους τύπους κυττάρων. Ο TNF-RII έχει MB 80 kDa, αποτελείται από 439 αμινοξέα (235 αμινοξέα το εξωκυττάριο τμήμα, 30 το διαμεμβρανικό και 174 το ενδοκυττάριο) και εκφράζεται μόνο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και στα επιθηλιακά κύτταρα. Το ενδοκυττάριο τμήμα των δύο υποδοχέων διαφέρει και συγκεκριμένα τα τελευταία 80 αμινοξέα με το καρβοξυλικό άκρο του TNF-RI που ονομάζεται "περιοχή θανάτου" (death domain) απουσιάζει από τον TNF-RII. Η περιοχή αυτή απαιτείται για την αντιική δράση, την απόπτωση και την επαγωγή της σύνθεσης του νιτρικού οξειδίου από τον TNF-α (Smith,1990,Aggarwal,2000).

Στη διαλυτή τους μορφή, μετά από σχάση από τις μεταλλοπρωτεάσες της θεμέλιου ουσίας, διατηρούν την ικανότητά τους να συνδέονται με τον TNF-α εμποδίζοντας όμως έτσι την βιολογική του δράση (Ksontini,1998).

Η σύνδεση του TNF-α με τον υποδοχέα του προκαλεί σημαντικές βιοχημικές μεταβολές όπως αύξηση της διαμεμβρανικής διαπερατότητας των κυττάρων η οποία ακολουθείται από αυξημένη είσοδο εξωκυτταρίου Ca^{++} στον ενδοκυττάριο χώρο και ενεργοποίηση της φωσφωλιπάσης A_2 με συνέπεια την ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης του αραχιδονικού οξέως και της προσταγλανδίνης E_2 (ισχυρός αναστολέας της πρωτεϊνάσης C-κινάσης) (Dayer,1985).

Ο TNF-α και οι υποδοχείς του συγγενεύουν με μία υποομάδα πρωτεϊνών (TNF/TNFRSFPs) και μέσω της σύνδεσης τους μεταφέρονται μηνύματα κυτταρικού πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης, αναγέννησης ιστών και κυτταρικής επιβίωσης (Idriss,2000,Locksley,2001).

Βιολογικές επιδράσεις του TNF-α

Η πραγματοποίηση της βιολογικής δράσης του TNF-α ρυθμίζεται σε πολλαπλά επίπεδα:

- Από την γονιδιακή έκφραση της παραγωγής του σε ανενεργό μορφή ως προ-TNF-α συνδεδεμένο στην κυτταρική μεμβράνη

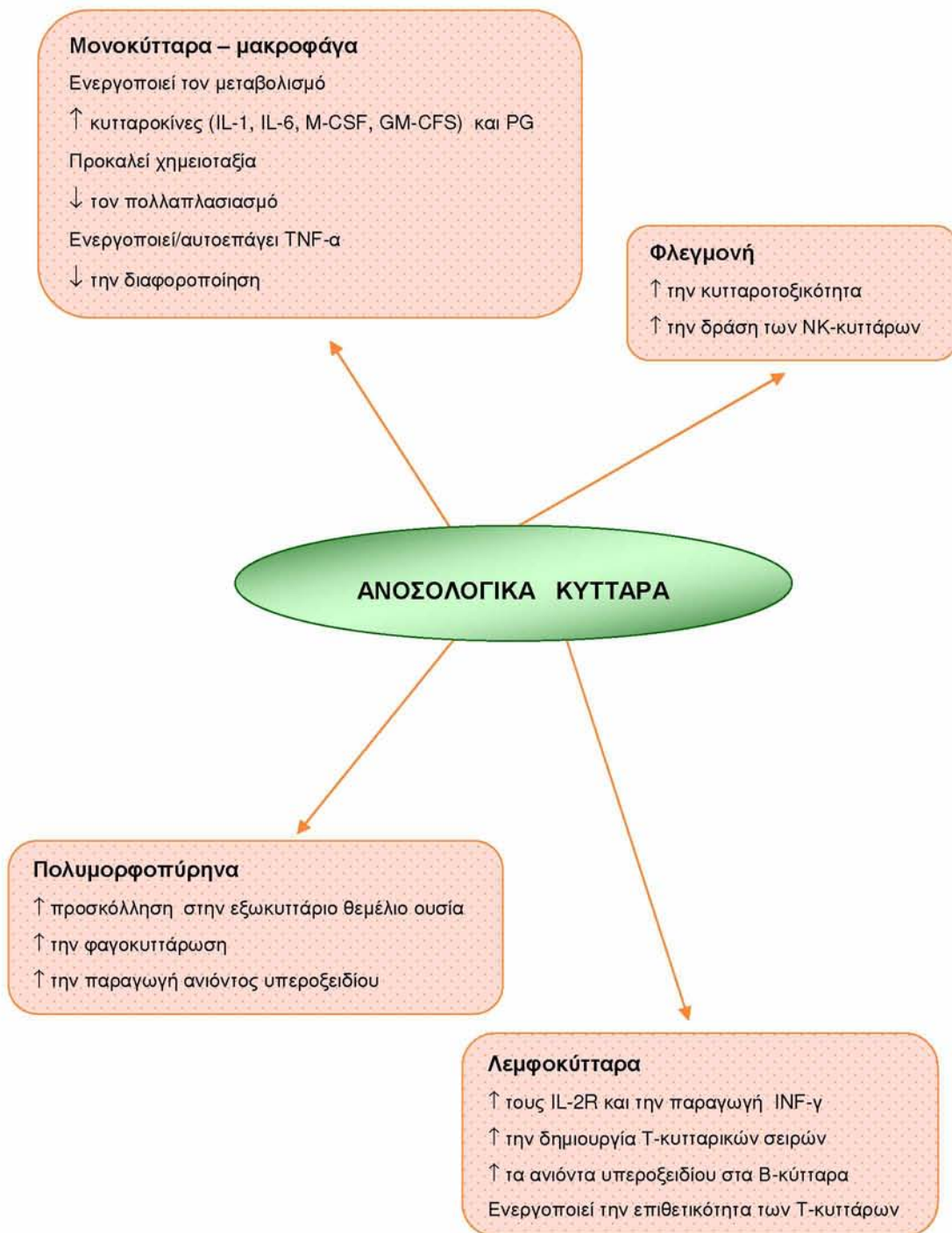
- Από την ενζυματική δράση των πρωτεασών που τον μετατρέπουν στην ενεργό του μορφή
- Από την σύνδεση του με τον ένα ή άλλο υποδοχέα
- Από την παρουσία του διαλυτού υποδοχέα που ανταγωνίζεται την δράση του
- Από την κατανομή των υποδοχέων στα κύτταρα στόχο.

Οι βασικές ιδιότητες του TNF-α (Aiyer,1988,Beutler,1990) είναι:

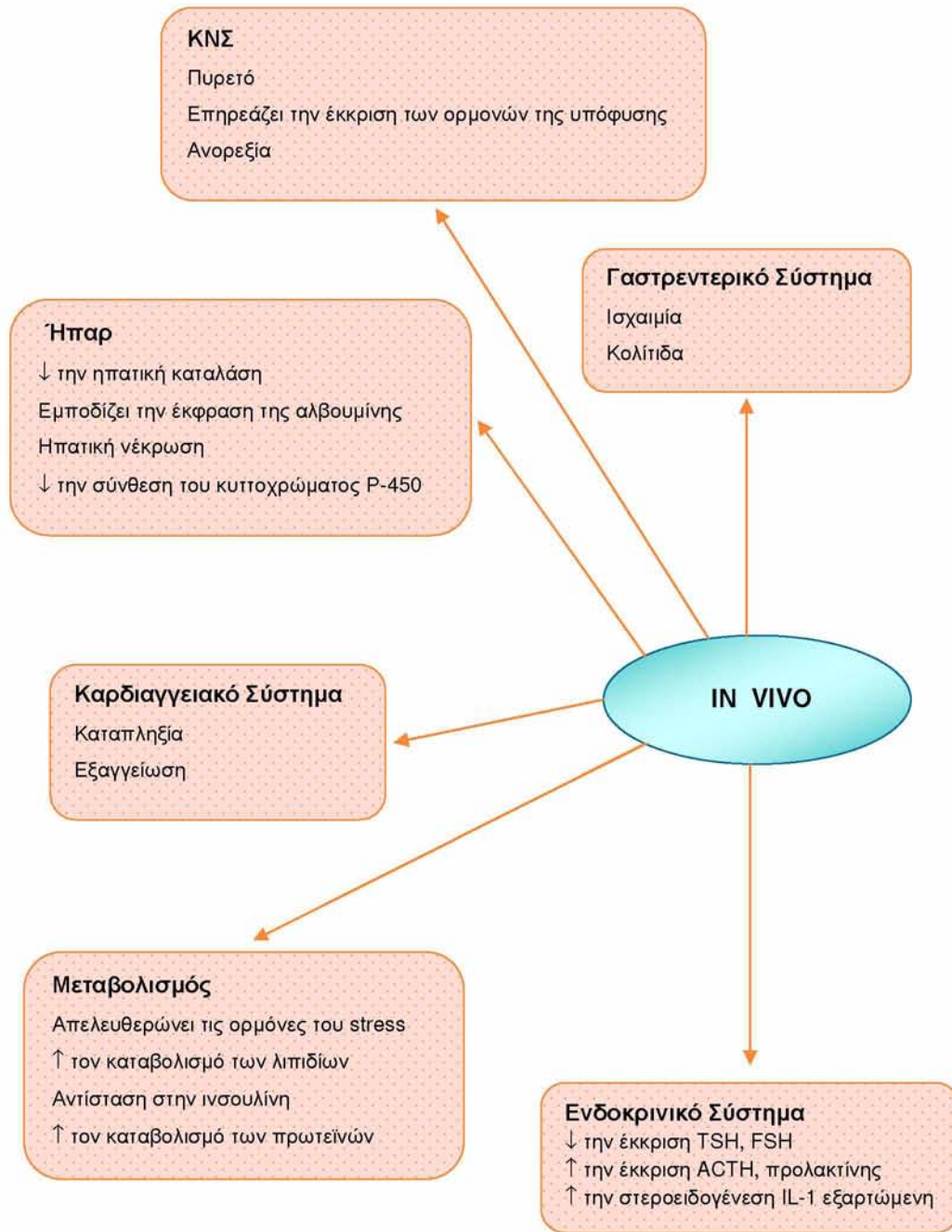
- αντικαρκινική δράση λόγω πρόκλησης αιμορραγικής νέκρωσης σε συμπαγείς όγκους και πρόκληση απόπτωσης σε ορισμένες καρκινικές κυτταρικές σειρές
- αλλοίωση του ενεργειακού μεταβολισμού και πρόκληση καχεξίας και αναιμίας
- ιδιότητα διαμεσολαβητή στο σοκ από ενδοτοξιναιμία
- επούλωση των τραυμάτων λόγω της ικανότητας του να προάγει την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών που επάγει
- αντιβακτηριακή δράση εξ'αιτίας της ενεργοποίησης ουδετεροφίλων, μακροφάγων, ηωσινοφίλων
- έχει ρόλο κλειδί στην δημιουργία βακτηριδιοκτόνων κοκκιωμάτων

Λόγω της θέσης του TNF γονιδίου στην περιοχή των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας MHC θεωρείται πιθανό ότι "ανώμαλο" TNF γονίδιο εμπλέκεται στην εμφάνιση αυτοανόσων νοσημάτων. Πράγματι έχει αποδειχθεί ο ρόλος του TNF στην παθογένεια της νεφρικής ανεπάρκειας του ερυθρηματώδους λύκου. Παρ' ότι ο TNF-α έχει σημαντική προφλεγμονώδη δράση ίν νίνο δεν έχει μετρηθεί στην κυκλοφορία κατά την διάρκεια άσηπτης φλεγμονής. Γενικά ο TNF-α παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της πρωτογενούς ανοσολογικής απάντησης. Απρόσφορη παραγωγή του οδηγεί σε φλεγμονή, ιστική καταστροφή και οργανική βλάβη (Ksontini,1998,Beutler,1986,Edwards,1994). Οι βιολογικές δράσεις του TNF-α περιγράφονται αναλυτικά στο Σχήμα 10.

Σχήμα 10. Βιολογικές δράσεις του TNF-α







TNF-α και αναπνευστικό σύστημα

Ο TNF-α συμβάλλει στην παθογένεια του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS-Adult Respiratory Distress Syndrome) και βρεφών. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υποξαιμία, ελαττωμένη ευενδοτότητα και αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών αγγείων με φυσιολογικές πιέσεις αριστερών κοιλοτήτων. Ιστολογικά διαπιστώνεται διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα, αιμορραγία, ατελεκτασία, εγκλωβισμός λευκοκυττάρων στην πνευμονική κυκλοφορία και εισβολή των λευκοκυττάρων στο πνευμονικό παρέγχυμα (Lee,1981, Demling,1986).

Οι συγκεντρώσεις του TNF-α στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις των ασθενών είναι ιδιαίτερα αυξημένες, ενώ πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση του TNF-α σε μεγάλες δόσεις προκαλεί σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπόταση, αναπνευστική ανεπάρκεια και θανατηφόρο έκβαση (Tracey,1986).

Επιπρόσθετα, τα μονοκύτταρα ασθενών με φυματίωση του πνεύμονα (Cadranel, 1990) αλλά και τα μακροφάγα των κυψελίδων σε λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (Martinert, 1992) παράγουν αυξημένα ποσά TNF-α.

2. ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ

Ονομάστηκαν αρχικά (1981) ιντερλευκίνες γιατί θεωρήθηκε ότι ήταν μόρια που παράγονταν μόνο από λευκοκύτταρα. Αν και αποδείχθηκε πλέον ότι αυτό δεν ισχύει το όνομα τους διατηρήθηκε. Οι ιντερλευκίνες είναι μία μεγάλη ομάδα μορίων (IL-1 έως IL-15) που παράγονται κυρίως από τα Τ-λεμφοκύτταρα αλλά και από μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και ιστικά κύτταρα.

Οι λειτουργίες τους είναι πολλές και κυρίως εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση. Ασκούν την δράση τους σε συγκεκριμένο σύνολο κυττάρων στα οποία εκφράζεται ο κατάλληλος για κάθε ιντερλευκίνη υποδοχέας.

2.1 ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-1 (IL-1)

Η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1972 σαν παράγοντας που ενεργοποιεί τα λεμφοκύτταρα (Gery,1972). Μεταξύ των ονομάτων που έχουν δοθεί στο μόριο της (Εικόνα 6) περιλαμβάνονται τα εξής: ενδογενής μεσολαβητής των λεμφοκυττάρων (LEF-Lymphotic Endogenous Factor) (Kampscmidt,1981), παράγοντας των μονοκυττάρων (MCF-Mononuclear Cell Factor), επειδή παράγεται από τα μονοκύτταρα (Krane,1990), καταβολίνη (catabolin), επειδή αποδομεί τους χόνδρους (Saklatvala,1985), αιμοποιητίνη (haemopoietin-1) (Moore,1987), παράγοντας που αναστέλλει την αύξηση των μελανοκυττάρων (melanoma proliferation promoting factor of neutrophils) (Mori,1988) και παράγοντας που αναστέλλει την αύξηση όγκων (TIF-Tumor Inhibitory Factor) (Fryling1989).

Εικόνα 6. Δομή της IL-1



Τα γνωστά μέλη της οικογένειας της IL-1 είναι η IL-1α και η IL-1β.

Το cDNA της IL-1 έγινε γνωστό το 1984 (Auron,1984). Αρχικά προσδιορίστηκε το cDNA της IL-1β σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ανθρώπων και στη συνέχεια το cDNA της IL-1α σε μακροφάγα ποντικών (Lomedico,1984).

Τα γονίδια τόσο της IL-1β όσο και της IL-1α του ανθρώπου εντοπίζονται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2 (Webb,1986). Τα μόρια αυτά συντίθενται αρχικά σαν πρόδρομες μορφές (προ-IL-1) που έχουν MB 31kDa, ενώ στη συνέχεια διασπώνται με την δράση των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα να παράγεται πεπτιδίο με MB 17kDa που ονομάζεται ώριμη IL-1. Οι ώριμες αυτές μορφές της IL-1 (α και β) είναι οι βιολογικά δραστικές. Η αλληλουχία του γονιδίου της IL-1β αποτελείται από 7924 bp μοιρασμένα σε 6 ιντρόνια και 6 εξόνια καθώς και 2 περιοχές επαναλαμβανόμενων Alu αλληλουχιών (Bensi,1987).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι παρά τις μικρές διαφορές μεταξύ των δύο μορφών της IL-1 (α και β) του ανθρώπου ομοιότητα υπάρχει μόνο κατά 26%, όσο αφορά στην αλληλουχία των αμινοξέων τους (March,1985) και 45% σε επίπεδο νουκλειικού οξέως.

Κύτταρα παραγωγής της IL-1

Ιντερλευκίνη-1 συνθέτουν πολλά εμπύρνηνα κύτταρα, όπως τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, τα ιστικά μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνηνα του αίματος, τα αστροκύτταρα, οι ινοβλάστες, τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών και της αρθρικής κοιλότητας, τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα του εντέρου, των ούλων και του τραχήλου της μήτρας, τα T-λεμφοκύτταρα του αίματος, τα μητρικά κύτταρα του πλακούντα, τα νεαρά κύτταρα του αίματος και τα αιμοπετάλια κ.α.

Επίσης έχει βρεθεί ότι και μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με μονοκυτταρική λευχαιμία, λεμφαδενικά κύτταρα από ασθενείς με νόσο Hodgkin και κύτταρα καρκινικού νεφρού παράγουν αυτόματα IL-1 (Bodel,1980). Το ίδιο διαπιστώθηκε και για τα κύτταρα του μυελώματος (Cozzolino,1989) και για τους βλάστες οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (Bradbury,1990).

Η IL-1α ανευρίσκεται συνδεδεμένη στην πλασματική μεμβράνη αλλά κυρίως μέσα στο κυτταρόπλασμα αρκετών κυττάρων (κυρίως μονοκυττάρων και B-λεμφοκυττάρων) (Dinarelli,1994), η IL-1β απελευθερώνεται από τα κύτταρα

ανενεργός και ενεργοποιείται μετά από πρωτεολυτική επεξεργασία (Dinarello, 1994, Auro, 1984), ενώ ο IL-1RA παράγεται με ενδοκυττάρια και εκκριτική μορφή (Arend, 1993).

Παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση και δράση της IL-1

Η ποσότητα της IL-1 που παράγεται εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου και τις συνθήκες διέγερσής του. Για παράδειγμα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι πιο αποδοτικά στην έκκριση της IL-1β από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και τα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ παράγουν ποσότητα 10 φορές περισσότερη από τα κυψελιδικά μακροφάγα ή τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα (March, 1985, Tocci, 1997). Περίπου το 70% της IL-1β εκκρίνεται από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και μάλιστα μέσα σε 24 ώρες από την διέγερσή τους.

Ο κύριος διεγέρτης μεταγραφής και παραγωγής της IL-1 είναι το LPS και για την μεταγραφή και μετάφραση του γονιδίου της από τα ανθρώπινα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος χρειάζονται 5 μόρια ενδοτοξίνης/μονο-κύτταρο.

Η μεταγραφή του mRNA της IL-1β είναι πολύ πιο γρήγορη από ότι του mRNA της IL-1α, ενώ η ποσότητα του mRNA της IL-1β είναι περίπου 25-50 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της IL-1α (Damczuk, 1987). Η ενδοτοξίνη διεγείρει μέσα σε 15 λεπτά τη μεταγραφή του mRNA της IL-1β στα μακροφάγα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μονοκύτταρα (Fenton, 1987, Schindler, 1990). Το ανώτατο επίπεδο παραγωγής του mRNA της IL-1β πετυχαίνεται μέσα σε 3-4 ώρες, διατηρείται για 6-8 ώρες και κατόπιν μειώνεται απότομα. Βασικοί παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή της IL-1 είναι τα στοιχεία του συμπληρώματος, η θρομβίνη, τα χολικά άλατα, οι μεταβολίτες των ανδρογόνων, οι gram (+) μικροοργανισμοί (σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι) και άλλες κυτταροκίνες, όπως ο TNF (Dinarello, 1991).

Σε φυσιολογικές συνθήκες η απελευθέρωση της IL-1 και των αναστολέων της παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση των ιστών, όμως αρκετά μόρια όπως τα κορτικοειδή, η IL-4 (Hart, 1989), η IL-6 (Schindler, 1990), ο TGF-β (Chantry, 1989), ο πυρετός, η κακή θρέψη (Lee, 1988, di Giovine, 1990) και η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) (Kunkel, 1986) αναστέλλουν την παραγωγή της.

Η υπερθερμία (39°C) όταν επιδρά σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος υγιών ατόμων στα οποία έχει επιδράσει το LPS μειώνει τα επίπεδα της IL-1β,

γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη αρνητικού παλίνδρομου μηχανισμού μεταξύ υπερθερμίας και παραγωγής της IL-1β, κάτι που συμβαίνει και in vivo. Το ίδιο δεν ισχύει (in vivo) για τα επίπεδα της IL-1α (Kappel,1991).

Στον Πίνακα 5 περιγράφονται τα ερεθίσματα για την αύξηση και την μείωση της IL-1.

Πίνακας 5. Ερεθίσματα για την αύξηση και την μείωση της IL-1

Επαγωγικά ερεθίσματα:	Ανασταλτικά ερεθίσματα:
IL-4, IL-6, TNF-α, TNF-β, INF-γ, GM-CSF	TGF-β, IL-2, INF-γ
Ισχαιμία	Δεξαμεθανόζη
Παράγων C5a του συμπληρώματος	Πρεδνιζολόνη
Θρομβίνη	Προσταγλανδίνη E ₂
Μιτογόνα (phorbol esters)	Ρετινοϊκό οξύ
Ιοί	Πυρετός
Ανοσοσυμπλέγματα	
Χολικά άλατα	
Μεταβολίτες των ανδρογόνων	
Βραδυκίνη, λευκοτριένια	
Τμήμα Fc ανασοσφαιρινών	
Βακτηριδιακές τοξίνες, λιπίδιο A	
Υπεριώδης ακτινοβολία	
Πολυσακχαρίτες της κάψας gram(-) βακτηριδίων (LPS)	
Gram(+) μικροοργανισμοί (σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι)	

Υποδοχείς της IL-1

Υπάρχουν δύο είδη υποδοχέων IL-1, τύπος I (IL-1RI) και II (IL-1RII). Ο IL-1RI είναι μία ανοσοσφαιρίνη και έχει MB 80 kDa. Αναγνωρίζει και τις δύο μορφές της IL-1 (α και β) και βρίσκεται σε αρκετά ανθρώπινα κύτταρα όπως Τ-λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα αρθρικής κοιλότητας, χονδροκύτταρα και μονοκύτταρα του αίματος. Η IL-1 μετά την σύνδεσή της με αυτόν τον υποδοχέα δεν αποδομείται (Qwarnstrom,1988) και μετά

από μερικές ώρες μπορεί να ανιχνευθεί στο πυρηνικό τμήμα του κυττάρου (Curtis,1990). Ο IL-1RII έχει MB 60 kDa και βρίσκεται στην επιφάνεια Β-λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και κυττάρων του μυελού των οστών.

Το 60% της IL-1 που συνδέεται με τον υποδοχέα τύπου I εσωτερικοποιείται μέσα σε 5 λεπτά, μεταδίδει το μήνυμα ενδοκυτταρίως (signal trasduction) και παραμένει μέσα στο κύτταρο για 12 ώρες, ενώ οι υποδοχείς τύπου II διατηρούν την IL-1 πάνω στην επιφάνεια τους πάνω από μία ώρα και εωτερικοποιούν ένα πολύ μικρό ποσοστό της (Hoguk,1987). Η διαλυτή μορφή του IL-1RII συνδεόμενη με την IL-1β, την εμποδίζει να συνδεθεί με τον IL-1RI, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την βιολογική της δράση. Η IL-1RA αναστέλλει τις δράσεις των IL-1α και L-1β ανταγωνιζόμενη τον κοινό τους υποδοχέα (IL-1RI) επί της κυτταρικής επιφάνειας (Colotta,1994) έχοντας γι' αυτόν μεγαλύτερη συγγένεια (Arend,1993).

Αναστολείς υποδοχέων της IL-1

Ο αναστολέας των υποδοχέων της IL-1 αναστέλλει τη δραστηριότητα της *in vivo* και *in vitro*. Είναι πρωτεΐνη με MB 23-25kDa και συνδέεται μόνο με τους κυτταρικούς υποδοχείς τύπου I. Αρχικά απομονώθηκε από τα ούρα ασθενών με πυρετό (Seckinger,1987) και στη συνέχεια από ασθενείς με μονοκυτταρική λευχαιμία (Mazzei,1990). Ο φυσικός αναστολέας των υποδοχέων της IL-1 αναστέλλει τη δράση της στα κύτταρα της αρθρικής κοιλότητας με αποτέλεσμα την αναστολή παραγωγής της PGE₂, τον πολλαπλασιασμό των θυμοκυττάρων, την παραγωγή κολλαγενάσης από τους ινοβλάστες και τα χονδροκύτταρα και μειώνει την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (Balavoine, 1986,Daye,1989). Παράγεται από τα ίδια κύτταρα που παράγουν την IL-1 και έχουν το ίδιο MB με την δραστική IL-1 (Arend,1991). Η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων ανταγωνιστών της IL-1 σε ασθενείς με ποικίλες νόσους υποδηλώνει ότι ο ανταγωνισμός στην IL-1 αποτελεί μέρος της απάντησης του ξενιστή στη νόσο (Dinarello,1993).

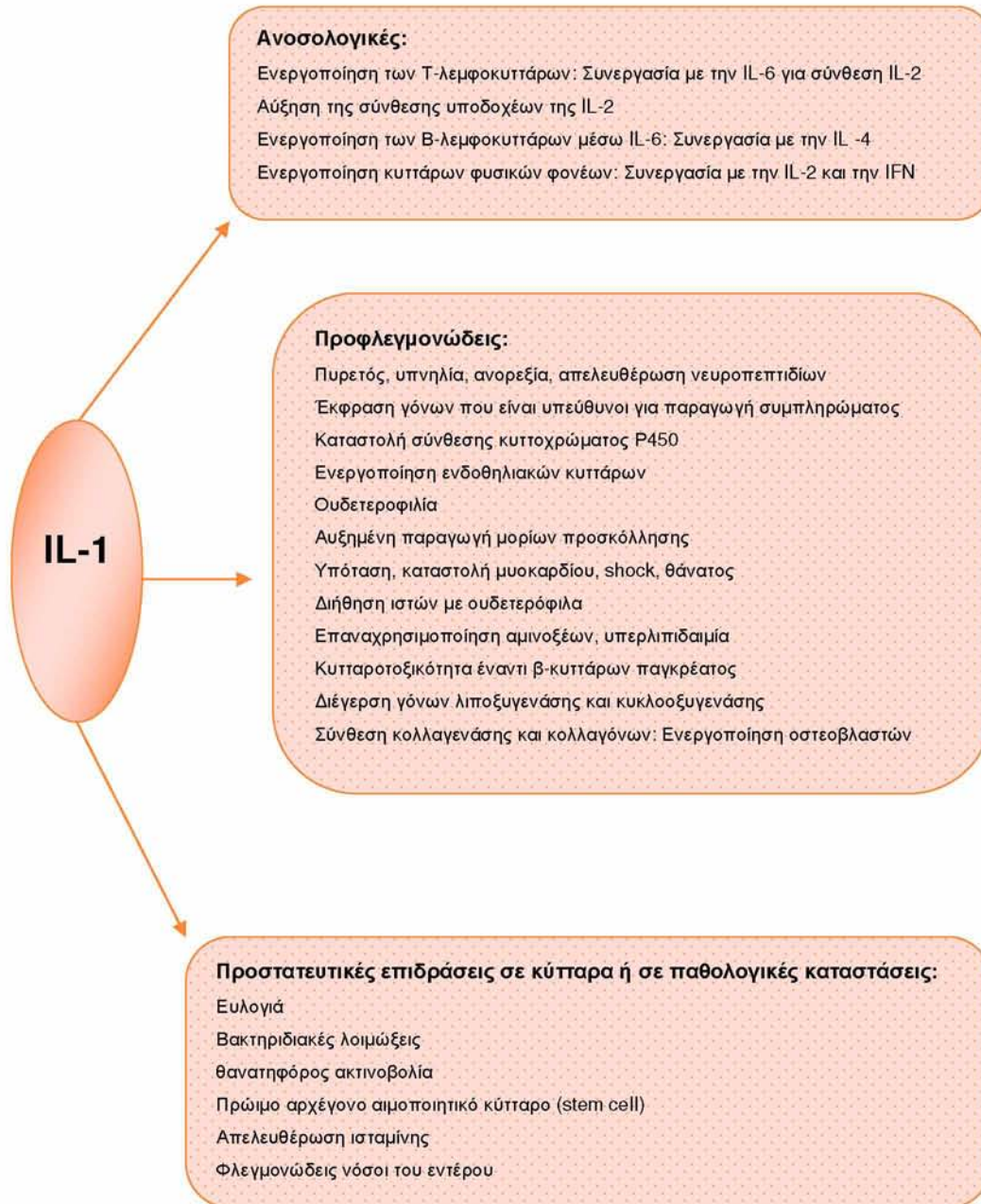
Βιολογικές και καταβολικές επιδράσεις της IL-1

Η IL-1 εμπλέκεται στην παθογένεια πολλών παθολογικών καταστάσεων ειδικά φλεγμονωδών και αυτοάνοσων και ασκεί επιδράσεις πάνω σε μεγάλη ποικιλία γονιδίων. Οι κύριες βιολογικές επιδράσεις της IL-1 φαίνονται στο Σχήμα 11, ενώ η διεγερτική ή κατασταλτική της επίδραση πάνω σε γονίδια διαφόρων ουσιών στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη δράση της IL-1

Διεγείρει τα γονίδια:	Καταστέλλει τα γονίδια:
IL -1, IL 2, IL -3, IL-4, IL-5	Λευκωματίνης
IL-6, IL-1, IL-8, TNF-α, TNF-β	Κυττοχρώματος P450
IFN-β1, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-2R	Λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
Μεταλλοπρωτεϊνάσης, κερουλοπλασμίνης	Αρωματάσης
Συμπληρώματος C ₂ , παράγοντα B	Αλδοστερόνης
Υπεροξειδίου της δισμουτάσης του μαγγανίου	Θυρεοσφαιρίνης
Κυκλοξυγενάσης, φωσφολιπάσης A ₂	Θυρεοειδικής υπεροξειδάσης
Προ-πρωτεϊνολίνης	
Μορίων προσκόλλησης	
Ογκογόνων	
G-πρωτεΐνης	
Ρυθμιστικού παράγοντα IFN	
Ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου	
Αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου	
Προενδοθηλίνης-1	
Παράγοντα που διεγείρει την απελευθέρωση κορτικοτροπίνης	
Αμυλοειδούς A και B	
Κολλαγενάσης	

Σχήμα 11. Βιολογικές επιδράσεις της IL-1



Κυτταρικές δράσεις της IL-1

B και T- λεμφοκύτταρα

Στην επιφάνεια των B και T-λεμφοκυττάρων όταν δεν είναι διεγερμένα υπάρχουν 200-600 υποδοχείς της IL-1/κύτταρο. Η IL-1 επιδρά στα B και T-λεμφοκύτταρα σαν βοηθητικός παράγοντας κατά την διάρκεια της διαδικασίας ενεργοποίησης τους. Επίσης η IL-1 προκαλεί την παραγωγή άλλων παραγόντων που διεγείρουν τα B-λεμφοκύτταρα όπως η IL-2, η IL-4 και η IL-6.

Ηπατοκύτταρα

Στα ηπατοκύτταρα η IL-1 αυξάνει την παραγωγή ορισμένων φυσιολογικών πρωτεϊνών κατά 2-3 φορές και μερικών παθολογικών πρωτεϊνών κατά 100-1000 φορές. Έτσι η IL-1 διεγείρει τα ηπατοκύτταρα να συνθέσουν αμυλοειδές A, ινωδογόνο, παράγοντες του συμπληρώματος, παράγοντα B και λιπαρά οξέα (διαμέσου αύξησης των επιπέδων των κιτρικών του ήπατος) (Grunfeld,1990). Ωστόσο μειώνει τη μεταγραφή του mRNA της λευκωματίνης, της τρασφερίνης, της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και των κυτοχρωμάτων.

Ενδοθηλιακά κύτταρα

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν IL-1 β μετά από επαγωγή από θρομβίνη, LPS, IL-1. Στην IL-1 τα ενδοθηλιακά κύτταρα απαντούν με την παραγωγή IL-6, IL-8, χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (MCP), μορίων προσκολλησεως (ICAM-1) και E-σελεκτινών (Toci,1997). Επίσης δια μέσου της παραγωγής των προσταγλανδινών (PGE₂,PGI₂) και παραγόντων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) παρατηρείται αύξηση της πηκτικότητας (Rossi,1985). Ενδοφλέβια έγχυση IL-1 αναπαράγει την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται στο σηπτικό σοκ: υπόταση (λόγω απελευθέρωσης NO και προσταγλανδινών), μειωμένη αιματική ροή, οξέωση, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Η αντίδραση αυτή αυξάνεται με ταυτόχρονη χορήγηση TNF- α (Okusawa,1988).

Λιποκύτταρα

Η IL-1 β φαίνεται να διεγείρει την λιπόλυση τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα (Feingold,1992). Επώαση λιποκυττάρων με IL-1 β για δύο ώρες δεν προκαλεί

λιπόλυση αλλά μετά από 6 ώρες παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη διέγερση της, ενώ η μέγιστη διέγερση της παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση 100 ng/ml IL-1β (Feingold,1992). Η επίδραση αυτή ασκείται διαμέσου έκκρισης προσταγλανιδίων (PGS) και κατά-στέλλεται με χορήγηση ινδομεθακίνης. Τέλος, η IL-1 (όπως και ο TNF) διεγείρει την παραγωγή κατεχολαμινών, γλουκαγόνου και κορτιζόλης, ουσιών που επίσης διεγείρουν την λιπόλυση.

Κύτταρα αρθρικής κοιλότητας, οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα

Η IL-1 διεγείρει την παραγωγή κολλαγενάσης στα κύτταρα της αρθρικής κοιλότητας ενώ έγχυση IL-1 σε αρθρική κοιλότητα προκαλεί χαρακτηριστικές διαταραχές αρθρίτιδας (Feige,1989).

Η IL-1 στα οστεοβλαστικά κύτταρα αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την σύνθεση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ενώ ανταγωνίζεται τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης, η δράση της οποίας διεγείρεται από την βιταμίνη D₃ (Evans,1990). Η προσθήκη IL-1 σε καλλιέργειες οστού προκαλεί έντονη απορρόφηση και συρρίκνωση της θεμέλιας ουσίας του.

Η IL-1 αυξάνει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών από τα χονδροκύτταρα και της PGE₂ η οποία επιτείνει τη φλεγμονή της άρθρωσης, διεγείρει την απορρόφηση του οστού και ρυθμίζει την ανασοαπάντηση. Επίσης διεγείρει τα χονδροκύτταρα να παράγουν κολλαγόνο τύπου I και III που αποτελούν χαρακτηριστικό των ινοβλαστών, ενώ μειώνει την σύνθεση του τύπου II και IX που χαρακτηρίζουν τον υαλώδη χόνδρο (Goldring,1988). Παράλληλα προάγει την απορρόφηση της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου διαμέσου πρωτεόλυσης. Αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε μη φυσιολογική ανάπτυξη του χόνδρου η οποία οδηγεί σε μεγαλύτερη διάβρωση του.

Κύτταρα σπειράματος (μακροφάγα, μεσαγγειακά κύτταρα, πολυμορφοπύρηννα)

Η διήθηση των σπειραμάτων από μονοκύτταρα/μακροφάγα αποτελεί χαρακτηριστικό της σπειραματονεφρίτιδας και σχετίζεται με την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας και μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Hooke,1984,Bolton,1987). Η IL-1 και ο TNF που εκκρίνονται από τα μακροφάγα συμβάλλουν στην αύξηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απάντησης και συμμετέχουν στην παθογένεια της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης (Matsumoto,1989). Η σπειραματική βλάβη πρέπει να

οφείλεται στην ικανότητα που έχουν οι ουσίες αυτές να διεγείρουν τα κύτταρα του σπειράματος για παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, ελευθέρων ριζών, μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος και ουδέτερων πρωτεϊνών.

Η τοπική παραγωγή της IL-1 από τα μεσαγγειακά κύτταρα είναι υπεύθυνη για την διατήρηση της σπειραματικής υπερδιήθησης και ρυθμίζει την έκταση της κυτταρικής υπερπλασίας και την παραγωγή της θεμέλιας ουσίας κατά την διάρκεια των χρόνιων μορφών σπειραματονεφρίτιδας (Lovett,1986). Βέβαια η IL-1β διεγείρει τα μεσαγγειακά κύτταρα για παραγωγή και απελευθέρωση IL-6 και IL-8, κυτοκίνες που συμβάλλουν στην νεφρική βλάβη (Abbott,1991).

Από καλλιέργειες κυττάρων διαπιστώθηκε ότι η IL-1β και ο TNF που παράγονται από σπειραματικά κύτταρα σε παθολογικές καταστάσεις είναι μεσολαβητές της φλεγμονής και διεγείρουν τα επιθηλιακά κύτταρα του σπειράματος να παράγουν χημειοτακτικούς παράγοντες για τα πολυμορφοπύρηνα (Watanabe,1990) και τα μονοκύτταρα (Zojia,1991). Τα κορτικοειδή, που αποτελούν αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο για τις σπειραματονεφρίτιδες έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την τοπική παραγωγή των χημειοτακτικών παραγόντων (Watanabe,1990).

ΚΝΣ και IL-1

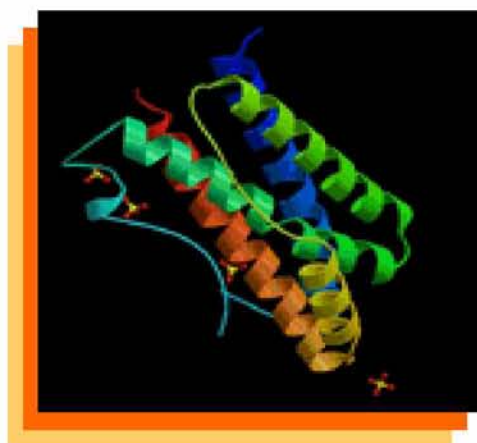
Η IL-1 του αίματος επιδρά σε ενδοθηλιακά κύτταρα του περικοιλιακού συστήματος με αποτέλεσμα να διακόπτεται ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Ωστόσο υποδοχείς της IL-1 έχουν διαπιστωθεί σε εγκεφαλικά κύτταρα, ενώ τα νευρογλοιακά κύτταρα και πιθανόν τα νευρικά κύτταρα συνθέτουν IL-1 (Frei,1989, Dinarello,1991). Επίσης, ανοσοιστοχημικές χρώσεις ανθρώπινου εγκεφαλικού ιστού ανέδειξαν ότι οι νευρώνες του υποθαλάμου παράγουν IL-1β (Breder,1988). Η IL-1 διεγείρει τον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-επινεφρίδια να παράγει βιοενεργά νευροπεπτίδια τοπικά και στην συστηματική κυκλοφορία όπως αδενοτρόπο (ACTH), γαλακτοτρόπο (LH-Leuteinizing Hormone), θυρεοτρόπο (TSH-Thyroid Stimulating Hormone), αυξητική (GH-Growth Hormone) και κορτικοτρόπο (CRF-Corticotropin Relasing Factor) ορμόνη (Bernton,1987). Τέλος, η IL-1 έχει πυρετογόνο δράση και μάλιστα η IL-1β έχει 5 φορές ισχυρότερη πυρετογόνο δράση από την IL-1α (Davidson,1990).

2.2 ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 (IL-6)

Η IL-6 (Εικόνα 7) περιγράφηκε πρώτη φορά το 1982 (Content) και αρχικά ονομάστηκε 26 kDa πρωτεΐνη. Στη συνέχεια της αποδόθηκαν και άλλα ονόματα όπως παράγοντας που διεγείρει τα ηπατοκύτταρα, ιντερφερόνη β₂, αυξητικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού κ.α. Τελικά διαπιστώθηκε ότι αποτελείται από 184 αμινοξέα, έχει MW 21kDa (Hirano,1986,1989) και ονομάστηκε ιντερλευκίνη-6 (Roupart,1987).

Το γονίδιο της IL-6 του ανθρώπου εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 (Sehgal,1986) ενώ των ποντικών στην εγγύς περιοχή του χρωμοσώματος 5 (Mock,1989). Στον άνθρωπο ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων 7 και 5 σχετίζονται με ποικίλες αιματολογικές διαταραχές, όπως το πολλαπλό μύελωμα.

Εικόνα 7. Δομή της IL-6



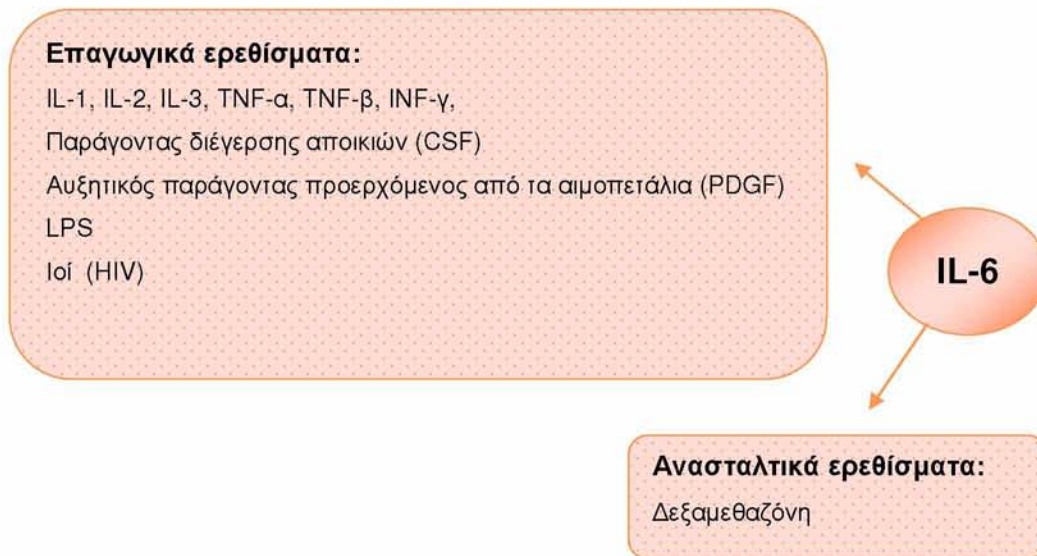
Κύτταρα παραγωγής της IL-6

IL-6 παράγουν οι ινοβλάστες (Van Damme,1987), τα ενδοθηλιακά (Jirik,1989,Sironi, 1989), τα μεσαγγειακά (Ruef,1990) και τα καρκινικά κύτταρα, όπως του καρδιακού μυξώματος, του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, τα κύτταρα μύελωματος (Kirnbauer,1989,Miki,1989), τα κερατινοκύτταρα (May,1988), τα κύτταρα του αίματος όπως μακροφάγα, μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα (Kohase,1986).

Παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση και δράση της IL-6

Η παραγωγή της IL-6 μπορεί να ρυθμιστεί θετικά και αρνητικά (Σχήμα 12). Τα γονίδια της IL-6, της IL-1 και του TNF σε φυσιολογικά άτομα μεταγράφονται σε σημαντικά ποσά στον σπλήνα, το ήπαρ, τους νεφρούς και τα λευκοκύτταρα του περιφερειακού αίματος (Toney,1988). Παράγοντες που αυξάνουν την έκφραση/παραγωγή της IL-6 από τους ινοβλάστες είναι οι κυτταροκίνες όπως IL-1 IL-2, TNF-α (Content,1985,Kasid,1989), το LPS (Coulie,1987), τα βακτηρίδια (Van Damme,1989) και οι ιοί (Sehgal,1988) όπως ο HIV (Nakajima,1989). Αντίθετα, η σύνθεση της IL-6 ρυθμίζεται αρνητικά από τα γλυκοκορτικοειδή (Woloski,1985) όπως η δεξαμεθαζόνη.

Σχήμα 12. Ερεθίσματα για την αύξηση και την μείωση της IL-6



Υποδοχείς της IL-6

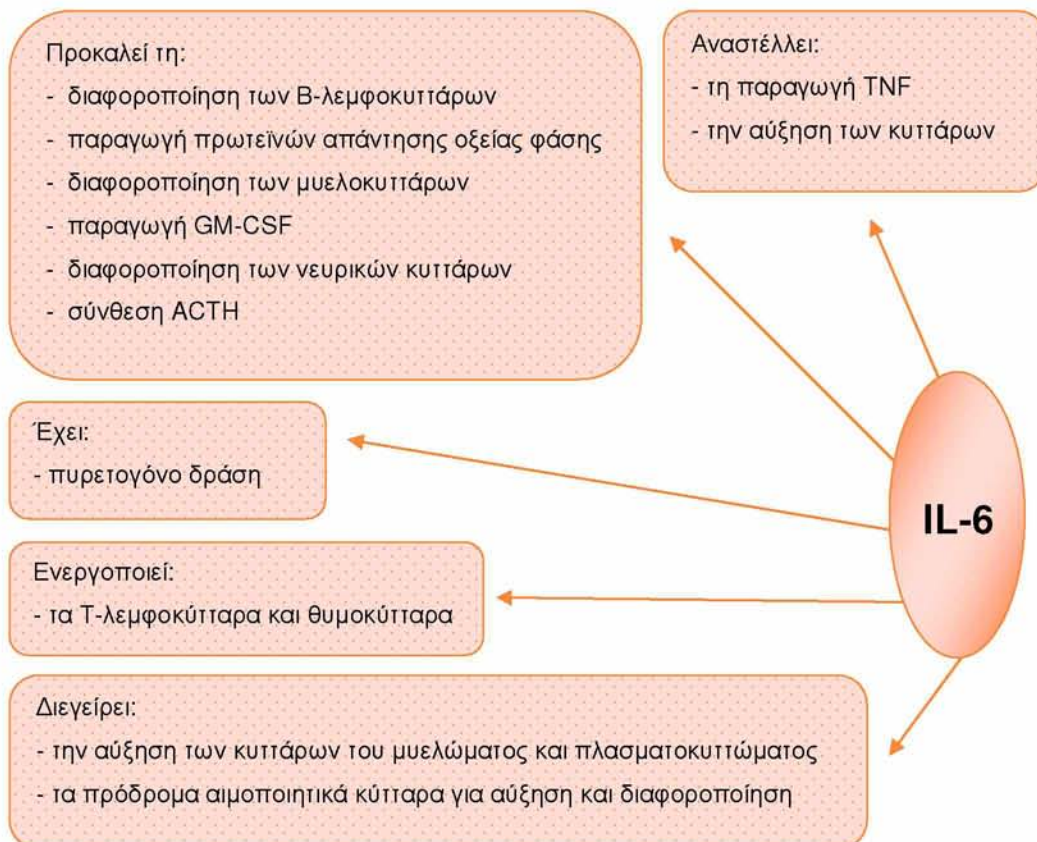
Οι υποδοχείς της IL-6 έχουν MB 80 kDa αποτελούνται από 468 αμινοξέα και έχουν εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό τμήμα. Υπάρχουν σε λεμφοειδή (διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα) και μη

λεμφοειδή κύτταρα (Taga,1987). Η διέγερση των μονοκυττάρων από το LPS ή την IL-1 αναστέλλει την παραγωγή του mRNA το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των υποδοχέων της IL-6, δηλαδή η LPS και η IL-1 μειώνουν τους υποδοχείς της IL-6.

Βιολογικές επιδράσεις της IL-6

Η IL-6 ασκεί κεντρικό ρόλο σε προστατευτικούς μηχανισμούς όσον αφορά στη ρύθμιση της ανοσοαπάντησης, στην αιμοποίηση και στην απάντηση οξείας φάσης. Δρα στον υποθαλαμο-υποφυσικό άξονα με αποτέλεσμα αύξηση της παραγωγής κορτιζόνης, η οποία αυξάνει την παραγωγή πρωτεϊνών απάντησης οξείας φάσης και ταυτόχρονα αναστέλλει την σύνθεση της IL-6. Οι κύριες βιολογικές επιδράσεις της IL-6 φαίνονται στο Σχήμα 13.

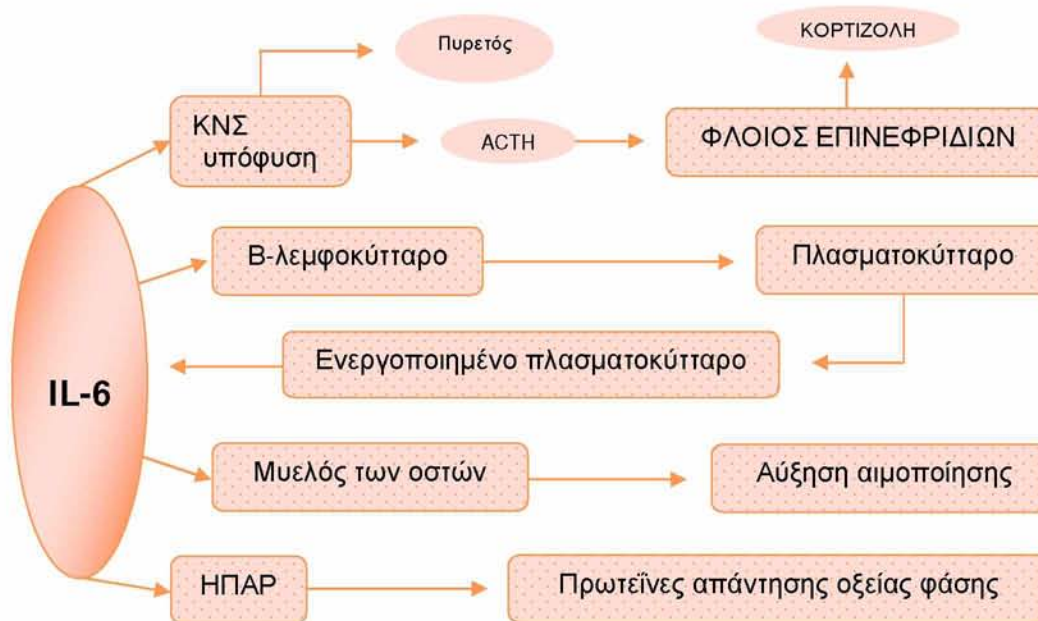
Σχήμα 13. Κύριες βιολογικές επιδράσεις της IL-6



Κυτταρικές επιδράσεις της IL-6

Η IL-6 συμμετέχει στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος διαμέσου της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας (Σχήμα 14). Έχει αυξητικές και διαφοροποιητικές δραστηριότητες πάνω σε ποικιλία κυττάρων και ιστών, περιλαμβανομένων των Β και Τ-λεμφοκυττάρων, των κυττάρων του μυελώματος, των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων, των ινοβλαστών, των νευρικών κυττάρων, των ηπατοκυττάρων και των κυττάρων της μυελογενούς λευχαιμίας (Lotz,1988,Miyaura,1988, Muraguchi,1988,Tosato,1988).

Σχήμα 14. Κυτταρικές επιδράσεις της IL-6



ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ TNF, ΤΗΣ IL-1 ΚΑΙ ΤΗΣ IL-6

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF-α, IL-1β και IL-6 παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή και ρύθμιση της αρχέγονης και της δευτερογενούς ανοσολογικής απάντησης (Εικόνα 8) (Fearon,1996).

Η αλληλοεπίδραση μεταξύ του TNF, της IL-1 και της IL-6 γίνεται σε δυο επίπεδα. Η IL-1 και ο TNF προάγουν τη σύνθεση της IL-6 και από κοινού οι τρεις κυτταροκίνες συνεργάζονται για τη διέγερση παραγωγής πρωτεϊνών απάντησης οξείας φάσης. Η ρύθμιση εξαρτάται από το ειδικό γονίδιο που διεγείρεται απ' αυτές (Sehgal,1989).

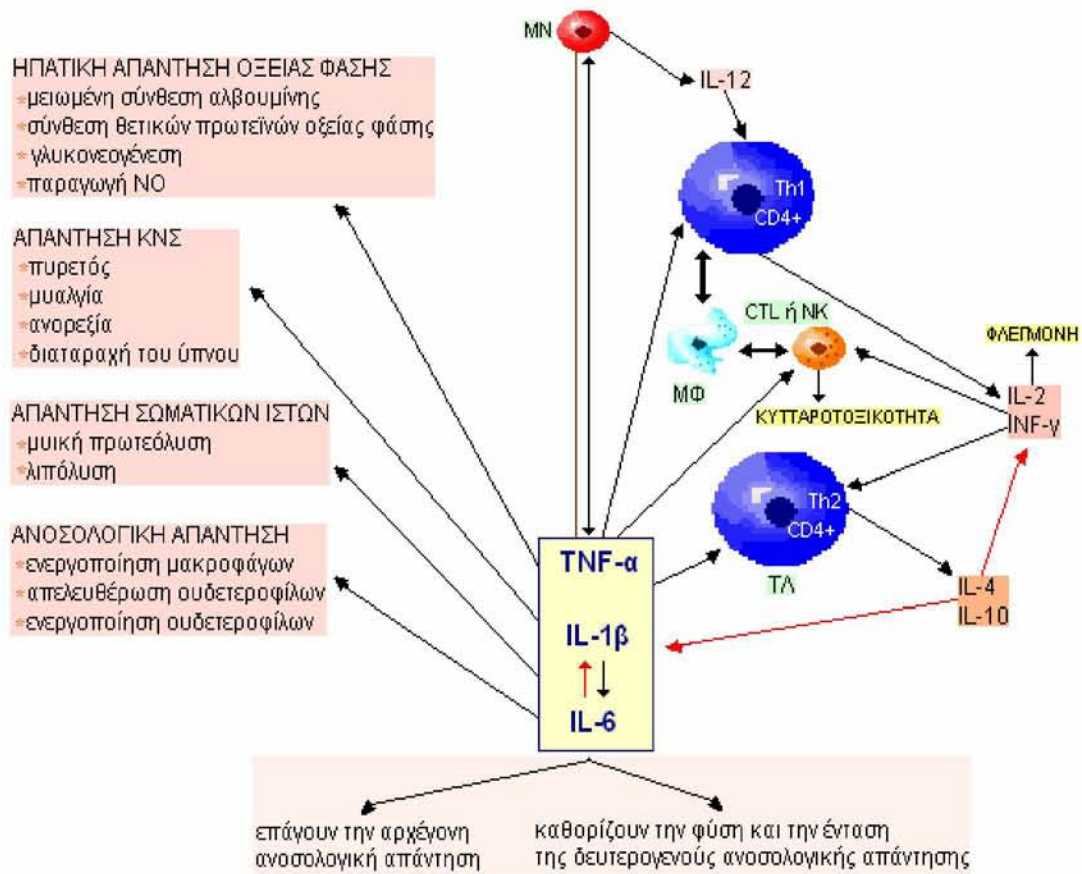
Η IL-1 και η IL-6 διεγείρουν και τη σύνθεση της ACTH (Woloski,1985) με αποτέλεσμα την παραγωγή κορτιζόλης που βοηθά στη συνέχεια την προώθηση της απάντησης οξείας φάσης. Η κορτιζόλη όμως, δρα ταυτόχρονα και ανασταλτικά στην παραγωγή του TNF, της IL-1 και της IL-6, με αποτέλεσμα να επιφέρει το τέλος τόσο της φλεγμονής, όσο και της απάντησης οξείας φάσης. Επιπλέον η IL-1 και η IL-6 επιδρούν συνεργικά και διεγείρουν τα κύτταρα του μυελού των οστών για αιμοποίηση (Moore,1987). Από την άλλη, η IL-6 καταστέλλει την παραγωγή της IL-1 που οφείλεται στη δράση της ενδοτοξίνης και του TNF (Schindler,1990) και μειώνει τους υποδοχείς του TNF (Holtman,1987).

Πολλές από τις βιολογικές επιδράσεις του TNF είναι παρόμοιες με αυτές της IL-1 ιδιαίτερα οι μη ανοσολογικές (Πίνακας 7). Η IL-1 και ο TNF προκαλούν πυρετό διαμέσου της ικανότητας που έχουν να διεγείρουν τη σύνθεση PGE₂ στον υποθάλαμο. Ταυτόχρονη χορήγηση IL-1 και TNF έχει αθροιστικές επιδράσεις. Ο συνδυασμός αυτός διαπιστώθηκε και σε καλλιέργειες ινοβλαστών όσον αφορά στην παραγωγή PGE₂.

Επίσης η IL-1 και ο TNF όταν χορηγούνται σε συνδυασμό, επιδρούν συνεργικά και προκαλούν αιμοδυναμικό shock και πνευμονικές αιμορραγίες (Okusawa, 1988).

Ο TNF και η IL-1 είναι κυτταροκίνες που προάγουν η μία την παραγωγή της άλλης και επιπλέον μαζί προάγουν την ενεργοποίηση του NFKβ, ο οποίος με την σειρά του προάγει την μεταγραφή του TNF και της IL-1 (Krueger,1997).

Εικόνα 8. Ρύθμιση ανοσολογικής απάντησης από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες



NK = φυσικός φονιάς κύτταρο
 ΜΦ = μακροφάγο
 ΤΛ = βοηθητικό Τ λεμφοκύτταρο
 ΜΝ= μονοκύτταρο

↑ επάγει ↑ αναστέλλει

Άλλες συνεργικές δράσεις της IL-1 και του TNF-α έχουν αναφερθεί σχετικά με την έναρξη του ύπνου, έτσι ώστε αν ανασταλεί η IL-1 ή ο TNF-α η έναρξη του ύπνου αναστέλλεται, καθώς και όταν αναστέλλονται και η IL-1 και ο TNF-α, η αναστολή του ύπνου είναι μεγαλύτερη, που δείχνει ότι η IL-1 και ο TNF-α συνεργούν (Takahashi,1999).

Τέλος, η IL-1 μπορεί να ενισχύσει τον ύπνο βραδέων κυμάτων (Slow wave sleep, SWS, Chang, 2000), ενώ έχει και κυτταροτοξική δράση στα β-κύτταρα του παγκρέατος και η δράση της αυτή επιτείνεται σημαντικά από τον TNF.

Πίνακας 7. Σύγκριση επιδράσεων TNF, IL-1 και IL-6

Βιολογική ιδιότητα	IL-1	TNF	IL-6
Ενδογενής πυρετογόνος δράση	+	+	+
Ύπνος βραδέων κυμάτων	+	+	-
Πρωτεΐνες απάντησης οξείας φάσης	+	+	+
Ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων	+	+	+
Ενεργοποίηση Β-λεμφοκυττάρων	+	+	+
Σύνθεση από τα Β-λεμφοκύτταρα 19	-	-	+
Πολλαπλασιασμός ινοβλαστών	+	+	-
Ενεργοποίηση του στελεχιαίου κυττάρου	+	-	+
Μη ειδική αντίσταση στη λοίμωξη	+	+	+
Ακτινοπροστασία	+	+	-
Έκφραση γόνων κυκλοοξυγενάσης	+	+	-
Ενεργοποίηση κυττάρων αρθρικής κοιλότητας	+	+	-
Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων	+	+	-
Shock	+	+	-
Διέγερση παραγωγής IL-1, TNF, IL-8	+	+	-
Διέγερση παραγωγής IL-6	+	+	-

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ TNF-α, IL-1β, IL-6

Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας τα οποία ακολουθούνται από μία αιφνίδια επαναοξυγόνωση του αίματος. Αυτή η επαναλαμβανόμενη διακύμανση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μπορεί να θεωρηθεί ανάλογη με την επαναλαμβανόμενη βλάβη αποκατάστασης της ροής του αίματος (Dean,1993).

Στο ΣΑΑΥ η υποξία/επαναοξυγόνωση που ακολουθεί περιόδους υποξίας ενεργοποιεί διάφορα κύτταρα μεταξύ των οποίων τα ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και αναπαράγει φλεγμονώδεις διαδικασίες (Grisham,1998,Rubinstein,2002). Όταν αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούνται, είτε μέσω υποξίας/επαναοξυγόνωσης, είτε άμεσα μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6 (Imagawa,2004) (Σχήμα 15), τότε εκφράζουν μόρια προσκόλλησης που με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση των αλληλεπιδράσεων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λευκοκυττάρων με αποτέλεσμα την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα τοιχώματα των αγγείων, προκαλώντας έτσι έναρξη της αθηρογενετικής διαδικασίας (Grisham,1998,Walzog,2000).

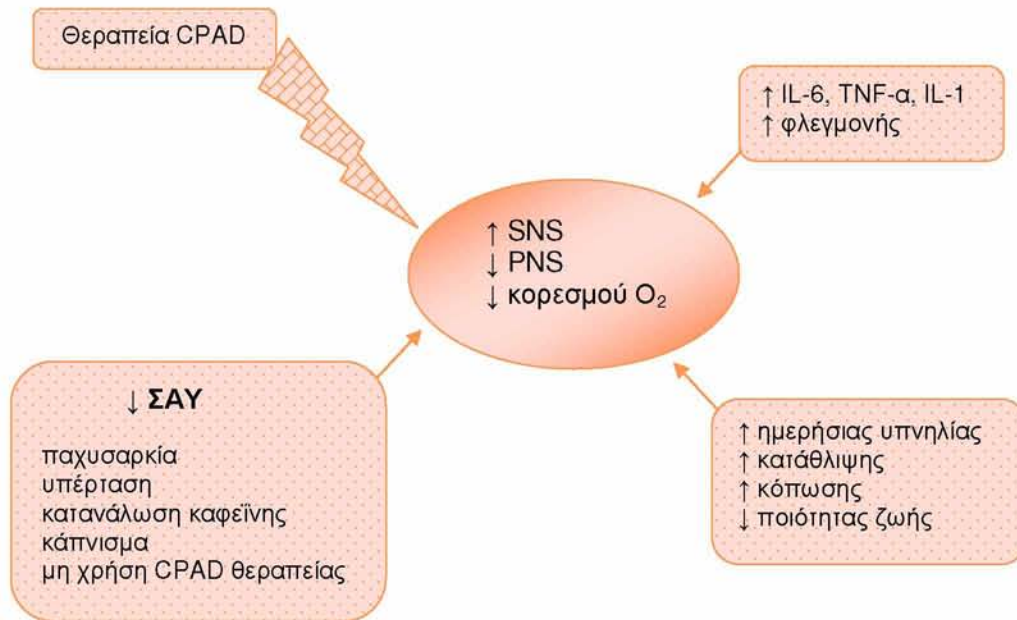
Ένας οξειδοαναγωγικός ενεργοποιημένος παράγοντας μεταγραφής στο ΣΑΑΥ (Duranteau,1998,Htoo,2006) είναι ο πυρηνικός παράγοντας κάππα Β (NFκΒ) και η ενεργοποίησή του είναι ουσιώδης για την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού κυτταροκινών όπως του TNF-α, της IL-1 και της IL-6 (Semenza,2001), παραγόντων αύξησης και μορίων προσκόλλησης, οι οποίοι είναι κρίσιμοι μεσολαβητές των φλεγμονωδών απαντήσεων και νόσων προερχόμενοι από το ενδοθήλιο, συμπεριλαμβανομένου της αθηροσκλήρωσης (Piacentini,1999).

Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ τα επίπεδα του TNF-α, της IL-1 και της IL-6 στον ορό έχουν βρεθεί αυξημένα. Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένη συγκέντρωση TNF-α στην κυκλοφορία τις πρωινές ώρες (Vgontzas,2000) και αμέσως μετά το πρώτο απνοϊκό επεισόδιο (Alberti,2003).

Συγκεκριμένα τα επίπεδα του TNF-α στον ορό πριν την έναρξη του ύπνου (22:00 μ.μ.) είναι περίπου $10 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ενώ μετά από το πρώτο επεισόδιο άπνοιας τα επίπεδα του αυξάνονται πολύ και έχουν μετρηθεί περίπου $27 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Alberti,2003). Σύμφωνα με έρευνες (Vgontzas,1997,Ciftci,2004) τα αυξημένα

επίπεδα του TNF-α φαίνεται ότι διατηρούνται έως την πρωινή έγερση (8:00 π.μ.) και βρίσκονται αυξημένα και το απόγευμα (μεταξύ 19:00 και 20:00 μ.μ.).

Σχήμα 15. Μοντέλο αλληλεπίδρασης του ΣΑΑΥ και των κυτταροκινών (Mills,2004)



Αντίθετα με τον TNF-α τα επίπεδα της IL-1 και της IL-6 δεν φαίνεται να αυξάνονται μετά το πρώτο επεισόδιο άπνοιας, αλλά έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση IL-6 στον ορό κατά την πρωινή έγερση (Vgontzas,1997,Ciftci,2004), αλλά και κατά τις απογευματινές ώρες (Vgontzas,2000). Όμως, τα ακριβή αίτια της αύξησης της συγκέντρωσης της IL-6 σε ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν έχουν ακόμα καθοριστεί.

Μελέτες προτείνουν ότι η παχυσαρκία είναι η αιτία της αύξησης της συγκέντρωσης της IL-6 καθώς μία ομάδα παχύσαρκων εθελοντών έχει βρεθεί να έχει συγκρίσιμη συγκέντρωση της IL-6 με παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥ (Royblat,2000). Επιπλέον και οι δύο ομάδες έχουν σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση IL-6 συγκριτικά με υγιείς.

Ο Vgontzas et al.(2000) και ο Yokoe et al.(2003) έχουν δείξει ότι η αυξημένη συγκέντρωση IL-6 στην κυκλοφορία συσχετίζεται με τον BMI, ενώ ο Yokoe et al.,

(2003) έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν σημαντική αύξηση της IL-6 στο πλάσμα συγκριτικά με υπέρβαρους μάρτυρες και επίσης ασθενείς με ΣΑΑΥ μέτριου ή σοβαρού βαθμού ($AHI \geq 30$) είχαν σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση IL-6 σε σχέση με ασθενείς με ήπιου βαθμού ΣΑΑΥ ($5 \leq AHI < 20$). Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η υποξαιμία, μία από τις βασικές συνέπειες των απνοικών επεισοδίων, αυξάνει την συγκέντρωση της IL-6 στο πλάσμα (Yokoe,2003).

Από την άλλη, ο TNF- α , η IL-1 και η IL-6 προάγουν τον ύπνο μη REM και η αναστολή τους, αλλά και οποιασδήποτε κυτταροκίνης αναστέλλει τον ύπνο μη REM (Krueger,1999). Τέλος και η προσταγλανδίνη E₂ μπορεί να αναστείλει τον ύπνο αναστέλλοντας την σύνθεση του TNF- α (Krueger,1992).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να μελετηθεί για πρώτη φορά σε Έλληνες ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο η γενετική συσχέτιση πολυμορφισμών σε γονίδια προφλεγμονωδών κυτταροκινών και συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Για αυτό τον σκοπό επελέγησαν ο πολυμορφισμός G/A στη θέση -308 του γονιδίου του TNF-α (Wilson,1992), ο πολυμορφισμός G/C στη θέση -174 του γονιδίου της IL-6 (Olomolaiye,1998) και ο πολυμορφισμός C/T στη θέση +3953 του γονιδίου της IL-1β (Kantarci,2000). Όλοι οι επιλεγέντες πολυμορφισμοί πληρούν τις προϋποθέσεις για να μελετηθούν σε γενετική μελέτη συσχέτισης. Κριτήριο επιλογής των πολυμορφισμών ήταν απαραίτητα να ήταν λειτουργικοί, δηλαδή να επηρεάζουν τα επίπεδα κυτταροκινών στο πλάσμα. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι ο πολυμορφισμός IL-1β (+3953) επηρεάζει την παραγωγή της IL-1β (Pociot,1991) ο πολυμορφισμός IL-6 (-174) την παραγωγή της IL-6 (Fishman,1998, Brull,2001), ενώ η αυξημένη παραγωγή του TNF-α έχει αναφερθεί να συνδέεται με τον πολυμορφισμό του γονιδίου του TNF-α (-308 G/A) (Louis,1998,Kroeger,2000). Προς το παρόν υπάρχει μόνο μία έρευνα που συνδέει θετικά τον πολυμορφισμό του γονιδίου του TNF-α (-308 G/A) με την έκφραση του ΣΑΑΥ (Riha,2005). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι υπό μελέτη πολυμορφισμοί στα γονίδια της IL-6 και IL-1β θα μελετηθούν για πρώτη φορά διεθνώς.

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 220 ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο οι οποίοι επισκέφτηκαν την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας το χρονικό διάστημα από 29/1/2003 έως 5/7/2006. Οι άνδρες υπερτερούν των γυναικών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο. Η αναλογία είναι περίπου 9:1. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 319 φυσιολογικά άτομα με ίδια περίπου κατανομή φύλου και ηλικίας (Πίνακας 8).

Οι εξετασθέντες αρχικά συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο ειδικό για τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο με μορφή συνέντευξης από πνευμονολόγο. Το ερωτηματολόγιο αποτελεί παραλλαγή του «Basic Nordic Sleep Questionnaire,

BNSQ» (Partinen,1995) και περιλαμβάνει ερωτήσεις όπως ηλικία, βάρος, καπνιστικές συνήθειες και συμπτώματα όπως υπερβολική ημερήσια υπνηλία και ροχαλητό (Παράρτημα).

Πίνακας 8. Γενικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και μαρτύρων

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n=220)	ΜΑΡΤΥΡΕΣ (n=319)	p
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	51.0 ± 12.4	50.6 ± 13.8	0.72*
ΦΥΛΟ (Α/Γ)	198/22	278/41	0.34**
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (%)	16 (7.3)	22 (6.9)	0.87**
ΚΑΠΝΙΣΜΑ (%)	109 (49.8)	113 (35.4)	0.001**
ΥΠΑΡΤΑΣΗ (%)	88 (40.2)	45 (14.1)	<0.001**
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΣΑΥ	105/220		
BMI	31.4 ± 5.24	29.6 ± 4.3	<0.001*
AHI	42,6 ± 27, 5	3,3 ± 2,2	<0.001*
ESS	9,8 ± 5,0	6,9 ± 3,7	<0.001*

ΣΑΥ = Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο,

A = άνδρες,

Γ = γυναίκες

AHI = δείκτης απνοιών/υποπνοιών

BMI = Δείκτης μάζας σώματος

ESS= Epworth Sleepiness Scale

* t-test

** χ²

Στην συνέχεια οι εξετασθέντες υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και σε πολυυπνογραφία που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια παραμονής τους για ένα βράδυ στο Κέντρο Μελέτης Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Η κατάσταση επαγρύπνησης των ατόμων εκτιμήθηκε ταυτόχρονα από νευροφυσιολογικά σημεία που καταγράφηκαν από εξετάσεις όπως ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα και ηλεκτρομυογράφημα της κάτω γνάθου και των προσθίων γαστροκνημιαίων μυών για τον έλεγχο ύπαρξης του συνδρόμου “ανησύχων κάτω άκρων” (Chesson,1997) ενώ σε όλη τη διάρκεια της μελέτης γίνονταν ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας. Η καταγραφή των αναπνευστικών σημάτων έχει ως αντικείμενο την αναγνώριση ανώμαλων αναπνευστικών γεγονότων δηλαδή των απνοιών, των υποπνοιών, των επεισοδίων περιορισμού της εισπνευστικής ροής και τον καθορισμό του χαρακτήρα τους ως αποφρακτικού ή κεντρικού. Αναζητούνται από την ανάλυση του ρινοστοματικού αερισμού με την χρήση θερμοαισθητήρων (thermistors) ενώ η καταγραφή μετακίνησης της κοιλιακής και της θωρακικής χώρας έγινε με τη

βοήθεια επαγωγικής πληθυσμογραφίας. Επιπρόσθετα οι επιδράσεις των αναπνευστικών αυτών γεγονότων στις ανταλλαγές των αερίων εκτιμήθηκαν έμμεσα από τη συνεχή μέτρηση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης (SaO₂).

Όλα τα δεδομένα από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου καταχωρήθηκαν αυτόματα σε ένα πρόγραμμα πολυπνογραφίας ηλεκτρονικού υπολογιστή (Alice 4 Diagnostic Device OBS/G7829, Respironics). Η ανάλυση για τα στάδια της νόσου έγινε με τα χέρια σε διαστήματα 30 δευτερολέπτων σύμφωνα με τα κριτήρια Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen,1968).

Η αποφρακτική άπνοια διαγνώστηκε όταν συνέβαινε πλήρης διακοπή της ροής του αέρα από τη μύτη και το στόμα, ενώ εμφανίζονταν θωρακο-κοιλιακές κινήσεις αναπνοής. Σε αυτή τη μελέτη όλα τα αναπνευστικά γεγονότα (άπνοιες και υπόπνοιες) είχαν διάρκεια 10 δευτερολέπτων (sec). Εάν η παύση της ροής του αέρα συνοδεύονταν και από απουσία κινήσεων αναπνοής τότε θεωρούνταν *κεντρική άπνοια*.

Ως *υπόπνοια* ορίστηκε η μείωση του 50% των κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (πλάτος αναπνοής) ως προς τις αρχικές τιμές (Gould,1988). Όταν δεν πληρούνταν το κριτήριο αυτό (η μείωση δεν έφτανε το 50%) τότε χρησιμοποιήθηκε ένα άλλο κριτήριο: η μείωση του πλάτους της αναπνοής μαζί με, είτε αφύπνιση, είτε πτώση του κορεσμού οξυγόνου κατά 3% (American Academy of Sleep Medicine Task Force,1999).

Ο *δείκτης απνοιών/υπόπνοιών ανά ώρα ύπνου* (AHI) υπολογίστηκε με τη διαίρεση όλου του αριθμού των ανώμαλων αναπνευστικών γεγονότων, δια της συνολικής διάρκειας ύπνου. AHI>5 θεωρήθηκε διαγνωστικό για ΣΑΑΥ.

Ως *αποκορεσμός* κατά τη διάρκεια του ύπνου ορίστηκε η πτώση (μείωση) από την αρχική κατά $\pm 4\%$.

Ο *δείκτης αποκορεσμού οξυγόνου* (oxygen desaturation index, ODI) προκύπτει από τη διαίρεση του αριθμού των επεισοδίων των αποκορεσμών με τη συνολική διάρκεια του ύπνου.

Η πολυπνογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της νύχτας ενώ μετά την πρωινή αφύπνιση (08:00) λήφθηκε δείγμα περιφερικού φλεβικού αίματος.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το πειραματικό μέρος της μελέτης περιλαμβάνει πρωτόκολλα μελέτης του πολυμορφισμού G/A στη θέση -308 του γονιδίου του TNF-α, του πολυμορφισμού G/C στη θέση -174 του γονιδίου της IL-6 και του πολυμορφισμού C/T στη θέση +3953 του γονιδίου του IL-1β:

- *Απομόνωση γενομικού DNA* από τα εμπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος.

Η απομόνωση έγινε με την κλασσική τεχνική της εξαλάτωσης (Sambrook, 1989).

- *Πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων περιοχών του DNA* με την μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR).

Τα τμήματα του DNA που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες περιοχές των γονιδίων του TNF-α, της IL-6 και της IL-1β, πολλαπλασιάστηκαν με την μέθοδο της PCR. Η τεχνική αυτή επιτυγχάνει τον πολλαπλασιασμό ενός τμήματος του DNA που βρίσκεται ανάμεσα σε δύο περιοχές γνωστής αλληλουχίας χρησιμοποιώντας κατάλληλα ζεύγη εκκινητών.

- *Πέψη των τμημάτων* που προέκυψαν από την PCR με ειδικά περιοριστικά ένζυμα.

Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν στην επίδραση συγκεκριμένων ενδο-νουκλεασών περιορισμού. Πρόκειται για ένζυμα βακτηριακής προέλευσης που αναγνωρίζουν και τέμνουν ειδικές αλληλουχίες δίκλωνου DNA με κατεύθυνση 5' → 3'. Χρησιμοποιήθηκαν ενδονουκλεάσες τύπου II, οι οποίες αναγνωρίζουν μια ειδική αλληλουχία και τέμνουν το DNA μέσα σε αυτή. Τα ένζυμα τύπου II είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στη χαρτογράφηση και μελέτη του DNA, λόγω ειδικότητας αναγνώρισης. Η δράση τους εξαρτάται από την θερμοκρασία, τη σύσταση του διαλύματος επώασης και τη μοριακή σχέση του ενζύμου με το υπόστρωμα. Η αντίδραση έγινε σε ρυθμιστικά διαλύματα που περιέχουν ιόντα Mg⁺⁺ που λειτουργούν ως συμπαραγοντες και ιόντα Na⁺.

- *Αναγνώριση των προϊόντων της πέψης και αξιολόγηση των ευρημάτων.*

Η καθαρότητα και η επάρκεια των προϊόντων της PCR ελέγχθηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης, όπου πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των

τμημάτων του DNA με βάση το μέγεθος τους. Η ανάδειξη των τμημάτων έγινε με χρώση τους με βρωμιούχο αιθίδιο (φθορίζουσα ουσία που δεισδύει ανάμεσα στις βάσεις του DNA).

Ανάλογα για τα προϊόντα της πέψης πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αгарόζης.

Η αναγνώριση των τμημάτων έγινε με έκθεση τους σε υπεριώδη ακτινοβολία και ακολούθησε φωτογράφιση.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ

TNF- α

I. Απομόνωση γενομικού DNA

Για την απομόνωση του γενομικού DNA από το ολικό αίμα (Πίνακας 9) απομακρύνθηκαν αρχικά τα ερυθρά αιμοσφαίρια μετά από αιμόλυση τους σε υπότονο δισαπτεσταγμένο νερό (ddH₂O). Τα εμπύρηννα κύτταρα απομονώθηκαν με φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές/λεπτό, στους 4⁰C, για 15 λεπτά. Ακολούθησε προσθήκη των διαλυμάτων Lysis I και II τα οποία σπάζουν τους πυρήνες των κυττάρων και προκύπτει το DNA.

Πίνακας 9. Αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση του γενομικού DNA

- Διάλυμα θραύσης των πυρήνων:
 - Lysis I [NH₄Cl (155mM), KHCO₃ (10mM), EDTA (1mM), pH 7.4]
 - Lysis II [Tris (10mM), NaCl (400mM), di-Na EDTA (2mM), pH 8.2]
- Διάλυμα πρωτεΐνάσης K του μύκητα *Tritichium album* (10 mg/ml)
- Διάλυμα 10% w/v SDS (n-Sodium Dodecylsulfate salt)
- Κορεσμένο διάλυμα 6 M NaCl
- Απόλυτη αιθανόλη
- CH₃COONa (3M)

Οι πρωτεΐνες απομακρύνθηκαν μετά από επώαση στους 37⁰C για 24 ώρες παρουσία πρωτεΐνάσης K (100μl), η οποία προκαλεί πεπτική υδρόλυση οδηγώντας σε αποικοδόμηση των πρωτεϊνών και SDS που ανοίγει την πυρηνική μεμβράνη. Η κατακρήμνιση των πρωτεϊνών έγινε με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος NaCl και φυγοκέντρηση στις 3500 στροφές, στους 4⁰C, για 15 λεπτά. Το υπερκείμενο που προέκυψε περιέχει το DNA και φυγοκεντρήθηκε στις ίδιες συνθήκες. Συλλέχθηκε ξανά το υπερκείμενο μέρος του διαλύματος και ακολού-

θηκε καταβύθιση με δύο όγκους απόλυτης αιθανόλης (διπλάσιος όγκος σε σχέση με το αρχικό διάλυμα) και προσθήκη CH_3COONa σε ποσότητα ίση με το 1/10 του όγκου του αρχικού διαλύματος.

Στη συνέχεια έγινε επώαση στους -20°C για 24 ώρες και ακολούθησε φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές, στους 4°C , για 60 λεπτά.

Αφού ξεπλύθηκε το ίζημα με διάλυμα αιθανόλης 70% πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρηση στις 12000 στροφές, στους 4°C , για 30 λεπτά, στάδιο το οποίο επαναλήφθηκε άλλες δύο φορές με διάρκεια φυγοκέντρησης 20 λεπτά.

Η καθαρότητα και η επάρκεια του DNA ελέγχθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αγαρόζης 1,2%.

II. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Για κάθε αντίδραση PCR χρησιμοποιήθηκε 100ng γενομικού DNA, 200μM από κάθε dNTP, 1μl από κάθε ζεύγος εκκινητών, ρυθμιστικό διάλυμα, 5 διεθνείς μονάδες Taq πολυμεράσης και δισαπτεσταγμένο νερό μέχρι τελικό όγκο 50μl (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την PCR (-308) TNF-α
* Εταιρία Invotrogen

- DNA
- Ρυθμιστικό διάλυμα σε ποσότητα ίση με το 1/10 του τελικού όγκου της αντίδρασης [200mM Tris-HCl (pH 8.4), 500mM KCl][†]
- Ελεύθερα δεοξυριβονουκλεοτίδια [40mM (dNTPs) - αδεδίνης (dATP), γουανίνης (dGTP), κυτοσίνης (dCTP), θυμίνης (dTTP)]*
- Εκκινητής 1 (Primer F –10μM)*
- Εκκινητής 2 (Primer R – 10μM)*
- Ένζυμο: Taq DNA polymerase (5 U/μl)*
- MgCl_2 (50mM)
- Δισαπτεσταγμένο νερό (ddH₂O)

(Wilson, 1992)

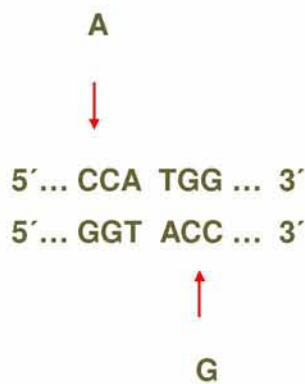
III. Πέψη με περιοριστικά ένζυμα

Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη (Πίνακας 11) με το περιοριστικό ένζυμο NCO I (BioLabs).

Πίνακας 11. Αντιδραστήρια με τα οποία υποβλήθηκαν σε πέψη τα προϊόντα που προέκυψαν από την PCR

- Προϊόν PCR
- Ένζυμο NCO I (1 u/μl)
- Buffer R⁺
- Δισαπτεσταγμένο νερό (ddH₂O)

Το περιοριστικό ένζυμο NCO I που χρησιμοποιήθηκε αναγνωρίζει την αλληλουχία:



Ακολούθησε επώαση στους 37⁰C μέχρι την επόμενη ημέρα (overnight).

IL – 1β

I. Απομόνωση γενομικού DNA

Για την απομόνωση του DNA ακολουθηθηκε η ίδια τεχνική όπως περιγράφεται παραπάνω (ΤΕΧΝΙΚΕΣ, σελίδα 87).

II. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Για κάθε αντίδραση PCR χρησιμοποιήθηκε 100ng γενομικού DNA, 200μM από κάθε dNTP, 1μl από κάθε ζεύγος εκκινητών, ρυθμιστικό διάλυμα, 5 διεθνείς μονάδες Taq πολυμεράσης και δισαπεσταγμένο νερό μέχρι τελικό όγκο 50μl. (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την PCR (+3953) IL-1β
* Εταιρία Invitrogen

- DNA
- Ρυθμιστικό διάλυμα σε ποσότητα ίση με το 1/10 του τελικού όγκου της αντίδρασης [200mM Tris-HCl (pH 8.4), 500mM KCl]*
- Ελεύθερα δεοξυριβονουκλεοτίδια [40mM (dNTPs) - αδεδίνης (dATP), γουανίνης (dGTP), κυτοσίνης (dCTP), θυμίνης (dTTP)]*
- Εκκινητής 1 (Primer F –10μM)*
- Εκκινητής 2 (Primer R – 10μM)*
- Ένζυμο: Taq DNA polymerase (5 U/μl)*
- MgCl₂ (50mM)
- Δισαπεσταγμένο νερό (ddH₂O)

(Kantarci, 2000)

III. Πέψη με περιοριστικά ένζυμα

Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη (Πίνακας 13) με το περιοριστικό ένζυμο Taq^I (BioLabs).

Πίνακας 13. Αντιδραστήρια με τα οποία υποβλήθηκαν σε πέψη τα προϊόντα που προέκυψαν από την PCR

- Προϊόν PCR
- Ένζυμο Taq^I (1 u/μl)
- Buffer R⁺
- Δισαππεσταγμένο νερό (ddH₂O)

Το περιοριστικό ένζυμο Taq^I που χρησιμοποιήθηκε αναγνωρίζει την αλληλουχία:



Ακολούθησε επώαση στους 65⁰ C μέχρι την επόμενη ημέρα (overnight).

IL – 6

I. Απομόνωση γενομικού DNA

Για την απομόνωση του DNA ακολουθηθηκε η ίδια τεχνική όπως περιγράφεται παραπάνω (ΤΕΧΝΙΚΕΣ, σελίδα 87).

II. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Για κάθε αντίδραση PCR χρησιμοποιήθηκε 100ng γενομικού DNA, 200μM από κάθε dNTP, 1μl από κάθε ζεύγος εκκινητών, ρυθμιστικό διάλυμα, 5 διεθνείς μονάδες Taq πολυμεράσης και δισαπτεσταγμένο νερό μέχρι τελικό όγκο 50μl . (Πίνακας 14).

Πίνακας 14. Αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την PCR (-174) IL-6
* Εταιρία Invotrogen

- DNA
 - Ρυθμιστικό διάλυμα σε ποσότητα ίση με το 1/10 του τελικού όγκου της αντίδρασης [200mM Tris-HCl (pH 8.4), 500mM KCl]^{*}
 - Ελεύθερα δεοξυριβονουκλεοτίδια [40mM (dNTPs) - αδεΐνης (dATP), γουανίνης (dGTP), κυτοσίνης (dCTP), θυμίνης (dTTP)]^{*}
 - Εκκινητής 1 (Primer F –10μM)^{*}
 - Εκκινητής 2 (Primer R – 10μM)^{*}
 - Ένζυμο: Taq DNA polymerase (5 U/μl)^{*}
 - MgCl₂ (50mM)
 - Δισαπτεσταγμένο νερό (ddH₂O)
- (Olotolaiye, 1998)*

III. Πέψη με περιοριστικά ένζυμα

Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη (Πίνακας 15) με το περιοριστικό ένζυμο NlaIII (BioLabs).

Πίνακας 15. Αντιδραστήρια με τα οποία υποβλήθηκαν σε πέψη τα προϊόντα που προέκυψαν από την PCR

- Προϊόν PCR
- Ένζυμο NlaIII (1 μ l)
- Buffer R⁺
- BSA
- Δισαπυεσταγμένο νερό (ddH₂O)

Το περιοριστικό ένζυμο NlaIII που χρησιμοποιήθηκε αναγνωρίζει την αλληλουχία:



Ακολούθησε επώαση στους 37⁰C μέχρι την επόμενη ημέρα (overnight).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση των ποσοτικών χαρακτηριστικών έγινε με το t-test, ενώ τα ποιοτικά χαρακτηριστικά μελετήθηκαν με την ανάλυση χ^2 . Η συσχέτιση των γονοτύπων και των αλληλίων μελετήθηκε με το χ^2 , ενώ η διερεύνηση της παρουσίας της ισορροπίας Hardy-Weinberg έγινε με τη βοήθεια του exact χ^2 test.

Με τη βοήθεια του regression analysis σταθεροποιήθηκαν διάφοροι παράγοντες (π.χ. φύλο, ηλικία, κλπ) και υπολογίστηκε ο λόγος αναλογίας (OR).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

I. Πραγματοποιήθηκε απομόνωση του γενομικού DNA με την διαδικασία που περιγράφηκε σε 220 ασθενείς και σε 319 φυσιολογικούς μάρτυρες. Ακολούθησε φωτομέτρηση σε μήκη κύματος 260 nm και 280 nm. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η συγκέντρωση του DNA στο τελικό διάλυμα με βάσει τον τύπο:

$$\text{Συγκέντρωση DNA} = \text{αραίωση} \times 50 \times \text{OD}_{260}$$

(συγκέντρωση DNA = 50 mg/ml αντιστοιχεί σε οπτική πυκνότητα 1)

Η καθαρότητα του DNA αξιολογήθηκε με τον προσδιορισμό του λόγου:

$$\text{OD}_{260\text{nm}} / \text{OD}_{280\text{nm}}$$

Ο λόγος πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1.7 – 1.9.

Μικρότερες τιμές υποδηλώνουν πρόσμειξη πρωτεϊνών, ενώ μεγαλύτερες πρόσμειξη RNA.

Η ακεραιότητα και η καθαρότητα του DNA εκτιμήθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης 1,2% υπό σταθερή τάση 100 V. Ακολούθησε φωτογράφιση της εικόνας της πηκτής (Εικόνα 9).

Εικόνα 9. Ηλεκτροφόρηση γενομικού DNA
Διαδρομές 1-6: Γενομικό DNA των ασθενών
M: Μάρτυρας



TNF – α

II. Ο πολλαπλασιασμός των αλληλουχιών των προεπιλεγμένων τμημάτων του DNA με τη μέθοδο της PCR έγινε όπως περιγράφηκε στις τεχνικές σε 34 κύκλους (Πίνακας 16) σε θερμικό κυκλοποιητή (Perkin, Elmer).

Κάθε κύκλος περιλάμβανε το στάδιο αποδιάταξης, σύζευξης των εκκινητών με τη μητρική αλυσίδα και επέκτασης των εκκινητών. Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

Primer F: **A1: 5'- AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT - 3'**

Primer R: **A2: 5'- TCCTCCCTGCTCCGATTCCG - 3'**

Μετά το τέλος των κύκλων ακολούθησε το στάδιο επέκτασης για την σταθεροποίηση των προϊόντων της αντίδρασης.

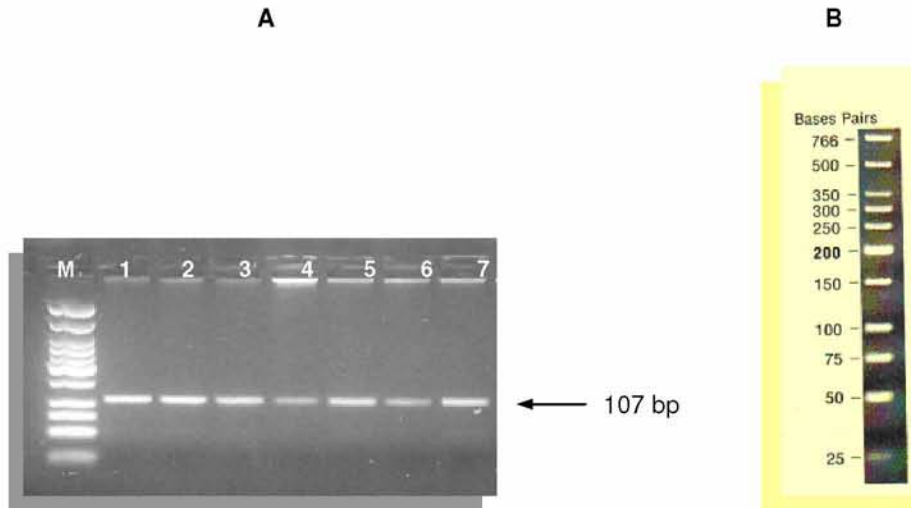
Πίνακας 16. Συνθήκες της PCR

Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος	Κύκλοι
94	4 min	} 34
94	45 sec	
60	45 sec	
72	90 sec	
72	10 min	1

Η ανάδειξη των προϊόντων έγινε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αγαρόζης 2%. Ηλεκτροφορήθηκαν 20μl προϊόν της PCR υπό σταθερή τάση 120V. Ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε ο *Low Molecular Weight DNA Ladder* (BioLabs) και ακολούθησε φωτογράφιση.

Το PCR product είναι **107 bp** (Εικόνα 10).

Εικόνα 10. Α. Ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της PCR. Διαδρομή 1-7: προϊόντα της PCR, όπου χρησιμοποιήθηκε DNA το οποίο απομονώθηκε από τα δείγματα ασθενών. Διαδρομή M: Ladder
Β. Παρουσίαση μάρτυρα για την εκτίμηση των βαρών



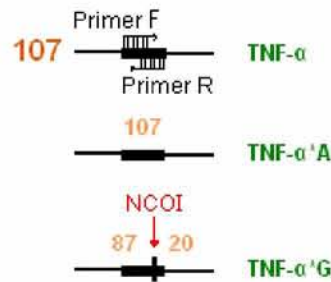
III. Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη με περιοριστικά ένζυμα. Τα τμήματα του DNA που προέκυψαν από την πέψη διαχωρίστηκαν σε πηκτή αγαρόζης 2% υπό σταθερή τάση 100V. Ηλεκτροφορήθηκαν 30μl προϊόν πέψης του κάθε δείγματος ενώ ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε ο *Low Molecular Weight DNA Ladder* (BioLabs). Ακολούθησε έκθεση σε υπεριώδες φως και φωτογράφιση (Εικόνα 12).

Με την χρήση του περιοριστικού ενζύμου NCO I αναγνωρίζονται 2 αλληλία:

- TNF-α*G (παρουσία Glu στη θέση -308 του πεπτιδίου σήματος)
- TNF-α*A (παρουσία Ala στη θέση -308 του πεπτιδίου σήματος)

Η παρουσία του TNF-α*G ανιχνεύεται μετά την ηλεκτροφόρηση με την διάσπαση του προϊόντος PCR (Εικόνα 11) σε 2 τμήματα (87 και 20 bp), ενώ η παρουσία του αλληλίου TNF-α*A γίνεται ορατή με την μη διάσπαση του προϊόντος PCR (107 bp).

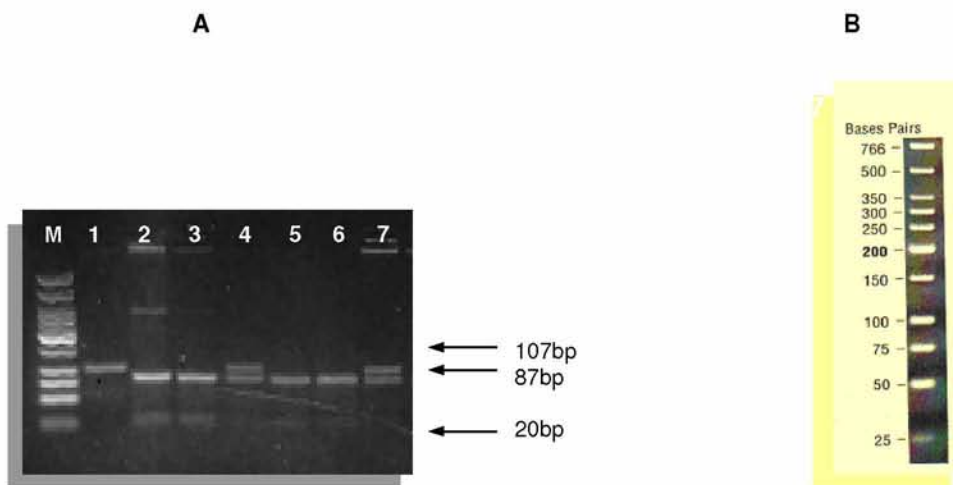
Εικόνα 11. Εμφάνιση των δύο αλληλίων από την πέψη με το NCO I



Εικόνα 12. Ενδεικτικά τα αποτελέσματα σε ασθενείς μετά την ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της πέψης (TNF-α*G/A)

A. Οι ασθενείς 4 και 7 είναι ετεροζυγώτες έχοντας ένα αλληλίο G και ένα αλληλίο A. Οι ασθενείς 2,3,5 και 6 είναι ομοζυγώτες για το αλληλίο A (TNF-α*A). Ο ασθενής 1 είναι ομοζυγώτης για το αλληλίο G (TNF-α*G)

B. Παρουσίαση μάρτυρα για την εκτίμηση των βαρών



Η κατανομή των γονότυπων και των αλληλίων του γονιδίου του TNF-α φαίνονται στον Πίνακα 17. Ο γονότυπος AA καθώς και το αλληλίο A βρέθηκαν να εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες.

Πίνακας 17. Συχνότητα πολυμορφισμών σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και μάρτυρες μετά από σταθεροποίηση για όλους τους υπό μελέτη παράγοντες

	TNF-α (-308, A/G)						
	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ				ΑΛΛΗΛΙΑ		
	AA	AG	GG	<i>p</i>	A	G	<i>p</i>
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n = 220)	19	83	118		121	319	
ΜΑΡΤΥΡΕΣ (n = 319)	14	84	221	0.04 ^α >0.001 ^β	112	526	0.002 ^γ

^α ανάλυση με Pearson χ^2 , AA vs AG/GG

^β ανάλυση με Pearson χ^2 AA/AG vs GG

^γ μετά από σταθεροποίηση για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος με τη χρήση regression analysis

IL – 1b

II. Ο πολλαπλασιασμός των αλληλουχιών των προεπιλεγμένων τμημάτων του DNA με τη μέθοδο της PCR έγινε, όπως περιγράφηκε στις τεχνικές, σε 32 κύκλους (Πίνακας 18) σε θερμικό κυκλοποιητή (Perkin,Elmer). Κάθε κύκλος περιλάμβανε το στάδιο αποδιάταξης, σύζευξης των εκκινητών με τη μητρική αλυσίδα και επέκτασης των εκκινητών.

Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

Primer F: 5' - **GCCACAGTGAGCAGTAATAGA** - 3'

Primer R: 5' - **CAACAACAGGAAGAGAGAACC** - 3'

Μετά το τέλος των κύκλων ακολούθησε το στάδιο επέκτασης για την σταθεροποίηση των προϊόντων της αντίδρασης.

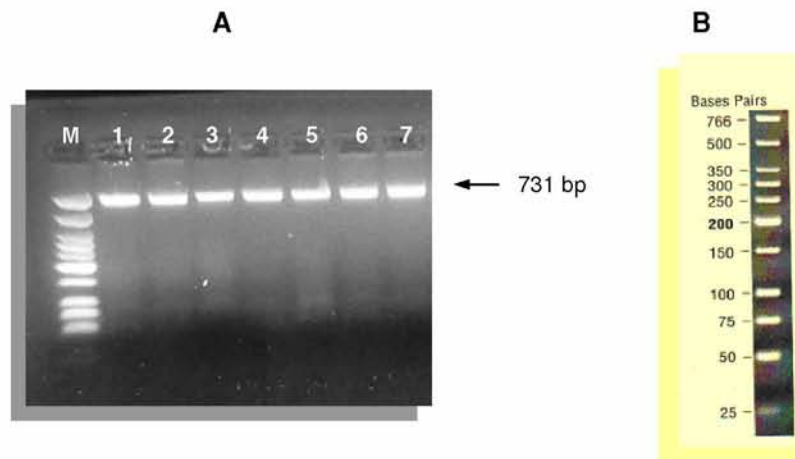
Πίνακας 18. Συνθήκες της PCR

Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος	Κύκλοι
95	7 min	1
95	30 sec	32
55	30 sec	
72	90 sec	
72	7 min	1

Η ανάδειξη των προϊόντων έγινε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αγαρόζης 2%. Ηλεκτροφορήθηκαν 20μl προϊόν της PCR υπό σταθερή τάση 120V. Ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε ο *Low Molecular Weight DNA Ladder* (BioLabs) και ακολούθησε φωτογράφιση.

Το PCR product είναι **731 bp** (Εικόνα 13).

Εικόνα 13. Α. Ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της PCR. Διαδρομή 1-7: προϊόντα της PCR, όπου χρησιμοποιήθηκε DNA το οποίο απομονώθηκε από τα δείγματα ασθενών Διαδρομή M: μάρτυρας
Β. Παρουσίαση μάρτυρα για την εκτίμηση των βαρών



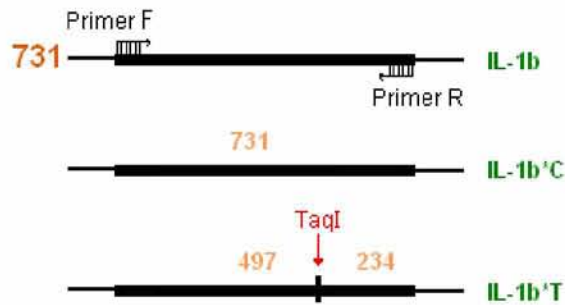
III. Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη με περιοριστικά ένζυμα. Τα τμήματα του DNA που προέκυψαν από την πέψη διαχωρίστηκαν σε πηκτή αγαρόζης 2% υπό σταθερή τάση 100V. Ηλεκτροφορήθηκαν 40μl προϊόν πέψης του κάθε δείγματος, ενώ ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε ο *Low Molecular Weight DNA Ladder* (BioLabs). Ακολούθησε έκθεση σε υπεριώδες φως και φωτογράφιση (Εικόνα 15).

Με την χρήση του περιοριστικού ενζύμου Taq^I αναγνωρίζονται 2 αλληλίες:

- IL-1 β *C (παρουσία C στη θέση +3953)
- IL-1 β *T (παρουσία Thr στη θέση +3953)

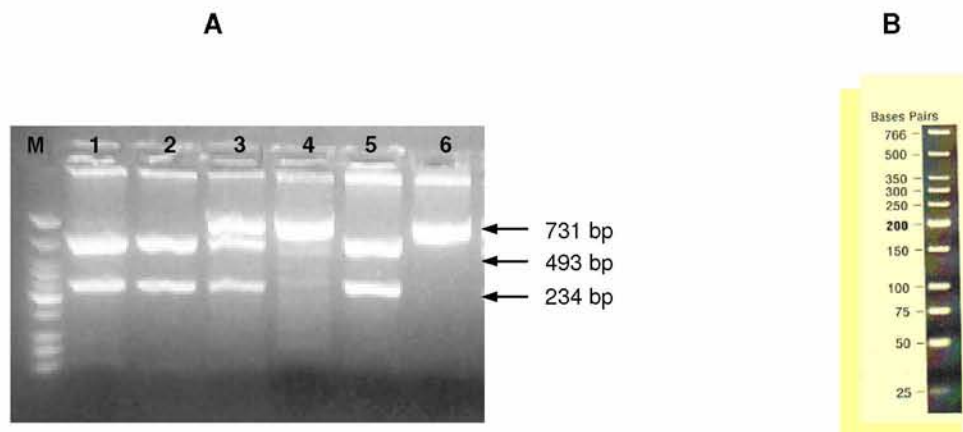
Η παρουσία του IL-1 β *C ανιχνεύεται μετά την ηλεκτροφόρηση με την διάσπαση του προϊόντος PCR (Εικόνα 14) σε 2 τμήματα (497, 234 bp), ενώ η παρουσία του αλληλίου IL-1 β *T γίνεται ορατή με την μη διάσπαση του προϊόντος PCR (731 bp).

Εικόνα 14. Εμφάνιση των δύο αλληλίων από την πέψη με το Taq^I I



Εικόνα 15. Ενδεικτικά τα αποτελέσματα σε 5 ασθενείς μετά την ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της πέψης (IL-1β^{C/T}).

A. Οι ασθενείς 1,2 και 5 είναι ομοζυγώτες για το αλληλίο. Ο ασθενής 3 είναι ετεροζυγώτης έχοντας ένα αλληλίο C και ένα αλληλίο T. Ο ασθενής 4 είναι ομοζυγώτης για το αλληλίο A. Στη διαδρομή 6 φαίνεται το προϊόν του PCR πριν από την πέψη. Με τον ίδιο τρόπο μετρήθηκαν και τα υπόλοιπα δείγματα
B. Παρουσίαση μάρτυρα για την εκτίμηση των βαρών



Η κατανομή των γονότυπων και των αλληλίων του γονιδίου της IL-1β φαίνονται στον Πίνακα 19. Ο γονότυπος TT και το αλληλίο T βρέθηκε να έχει στατιστικά αυξημένη συχνότητα στους πάσχοντες σε σχέση με τους μάρτυρες

Πίνακας 19. Συχνότητα πολυμορφισμών σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και μάρτυρες μετά από σταθεροποίηση για όλους τους υπό μελέτη παράγοντες

	IL-1β (+3953, C/T)						
	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ				ΑΛΛΗΛΙΑ		
	CC	CT	TT	<i>p</i>	C	T	<i>p</i>
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n = 220)	11	97	112		119	321	
ΜΑΡΤΥΡΕΣ (n = 319)	54	130	135	0.02 ^α >0.001 ^β	238	400	>0.001 ^γ

^α ανάλυση με Pearson χ^2 , CC vs CT/TT

^β ανάλυση με Pearson χ^2 , CC/CT vs TT

^γ μετά από σταθεροποίηση για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος με τη χρήση regression analysis

IL – 6

II. Ο πολλαπλασιασμός των αλληλουχιών των προεπιλεγμένων τμημάτων του DNA με τη μέθοδο της PCR έγινε, όπως περιγράφηκε στις τεχνικές, σε 29 κύκλους (Πίνακας 20) σε θερμικό κυκλοποιητή (Perkin,Elmer). Κάθε κύκλος περιλάμβανε το στάδιο αποδιάταξης, σύζευξης των εκκινητών με τη μητρική αλυσίδα και επέκτασης των εκκινητών.

Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

Primer F: 5' - **TTGTCAAGACATGCCAAGTGCT** - 3'

Primer R: 5' - **GCCTCAGAGACATCTCCAGTCC** - 3'

Μετά το τέλος των κύκλων ακολούθησε το στάδιο επέκτασης για την σταθεροποίηση των προϊόντων της αντίδρασης.

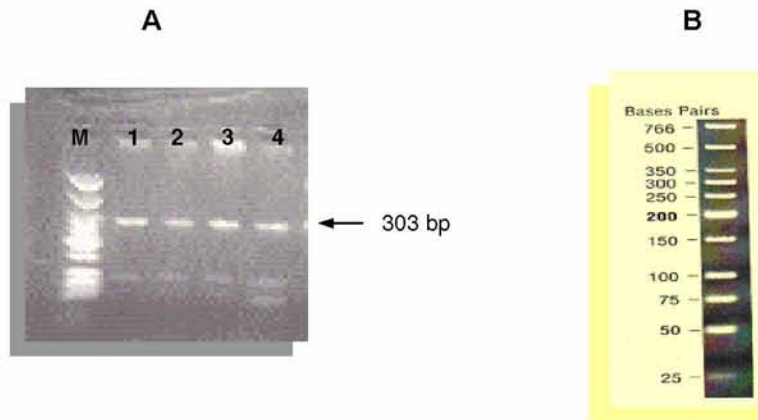
Πίνακας 20. Συνθήκες της PCR

Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος	Κύκλοι
95	5 min	1
95	1 min	29
60	1 min	
72	1 min	
72	5 min	1

Η ανάδειξη των προϊόντων έγινε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης 2%. Ηλεκτροφορήθηκαν 20μl προϊόν της PCR υπό σταθερή τάση 120V. Ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε ο *Low Molecular Weight DNA Ladder* (BioLabs) και ακολούθησε φωτογράφιση.

Το PCR product είναι **303 bp** (Εικόνα 16).

Εικόνα 16. **A.** Ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της PCR. Διαδρομή 1-4: προϊόντα της PCR, όπου χρησιμοποιήθηκε DNA το οποίο απομονώθηκε από τα δείγματα ασθενών. Διαδρομή M: μάρτυρας
B. Παρουσίαση μάρτυρα για την εκτίμηση των βαρών



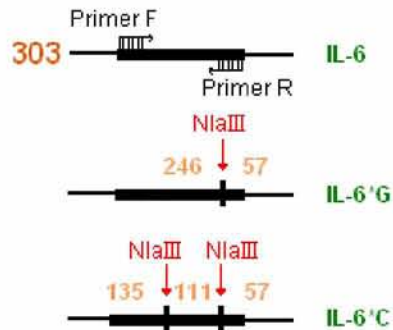
III. Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη με περιοριστικά ένζυμα. Τα τμήματα του DNA που προέκυψαν από την πέψη διαχωρίστηκαν σε πηκτική αгарόζης 2% υπό σταθερή τάση 100V. Ηλεκτροφορήθηκαν 30μl προϊόν πέψης του κάθε δείγματος, ενώ ως μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε ο *Low Molecular Weight DNA Ladder* (BioLabs). Ακολούθησε έκθεση σε υπεριώδες φως και φωτογράφιση (Εικόνα 18).

Με την χρήση του περιοριστικού ενζύμου *Nla III* αναγνωρίζονται 2 αλληλία:

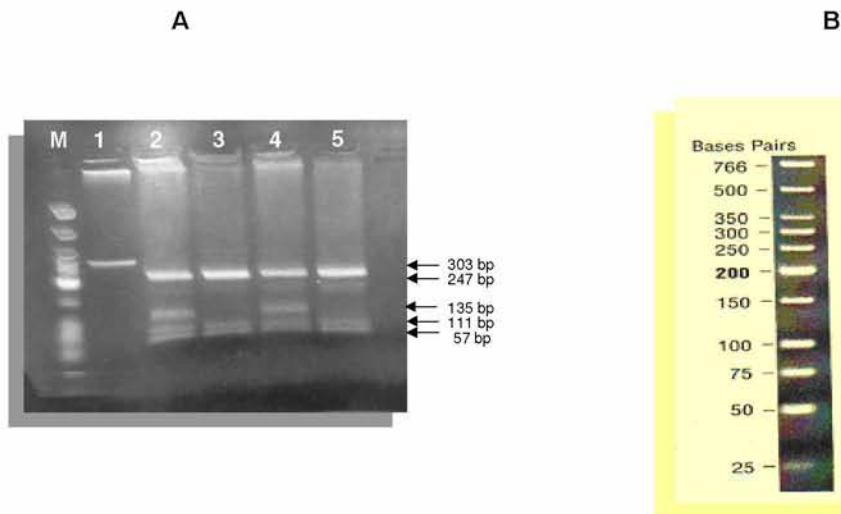
- IL-6 *G (παρουσία Glu στη θέση -174 του πεπτιδίου σήματος)
- IL-6 *C (παρουσία C στη θέση -174 του πεπτιδίου σήματος).

Η παρουσία του IL-6*G ανιχνεύεται μετά την ηλεκτροφόρηση με την διάσπαση του προϊόντος PCR (Εικόνα 17) σε 3 τμήματα (135, 111, 57 bp), ενώ η παρουσία του αλληλίου IL-6*C γίνεται ορατή με την διάσπαση του προϊόντος PCR σε 2 τμήματα (246 και 57 bp).

Εικόνα 17. Εμφάνιση των δύο αλληλίων από την πέψη με το Nla III



Εικόνα 18. Ενδεικτικά τα αποτελέσματα σε 5 ασθενείς μετά την ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της πέψης (IL-6* G/C). **A.** Οι ασθενείς 2 και 4 είναι ετεροζυγώτες έχοντας ένα αλληλίο G και ένα αλληλίο C. Ο ασθενής 3 είναι ομοζυγώτης για το αλληλίο G. **B.** Παρουσίαση μάρτυρα για την εκτίμηση των βαρών



Η κατανομή των γονότυπων και των αλληλίων του γονιδίου της IL-6 φαίνονται στον Πίνακα 21. Δεν βρέθηκε διαφορά στην κατανομή γονοτύπων και αλληλίων σε πάχοντες και μάρτυρες.

Πίνακας 21. Συχνότητα πολυμορφισμών σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και μάρτυρες μετά από σταθεροποίηση για όλους τους υπό μελέτη παράγοντες

	IL-6 (-174, G/C)						
	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ				ΑΛΛΗΛΙΑ		
	GG	GC	CC	<i>p</i>	G	C	<i>p</i>
ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n = 220)	111	91	18		313	127	
ΜΑΡΤΥΡΕΣ (n = 319)	162	127	30	0.62 ^α 0.91 ^β	451	187	0.82 ^γ

^α ανάλυση με Pearson χ^2 , CC vs GC/GG

^β ανάλυση με Pearson χ^2 CC/GC vs GG

^γ μετά από σταθεροποίηση για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος με τη χρήση regression analysis

Η ανάλυση με regression analysis επιβεβαίωσε την επίδραση των πολυμορφισμών του TNF- α (-308) και της IL-1 β (+3953) στο ΣΑΥ όπως φαίνεται στον Πίνακα 22 και 23.

Μετά τον δαχωρισμό των συμμετεχόντων σε υπερτασικούς και μη φάνηκε ότι η επίδραση αφορά κυρίως τους μη υπερτασικούς (Πίνακας 24).

Πίνακας 22. Λόγοι αναλογιών ανάλογα με την επίδραση των γονότυπων, με βάση τα αποτελέσματα του regression analysis για φορείς ενός ή δύο αλληλίων

Πολυμορφισμός		OR (95%CI)		
		Μη σταθεροποιημένα	Σταθεροποιημένα για όλα*	Σταθεροποιημένα για όλα πλην υπέρτασης
TNFα (-308 A/G)	Φορέας 2 αλληλίων A (AA vs AG/GG)	2.5 (1.2-5.3), p=0.012	1.9 (0.9-4.2), p=0.109	2.8 (1.3-6.1), p=0.006
	Φορέας 1 αλληλίου A (AA/AG vs GG)	1.8 (1.3-2.7), p=0.001	1.7 (1.2-2.8), p=0.003	2.0 (1.3-2.9), p<0.001
ILβ (+3953 C/T)	Φορέας 1 αλληλίου T (CC vs CT/TT)	3.8 (1.9-7.6), p<0.001	2.5 (1.6-4.6), p=0.002	2.9 (1.7-6.0), p=0.001
	Φορέας 2 αλληλίων T (CC/CT vs TT)	2.1 (1.4-3.2), p=0.003	2.0 (1.3-2.8), p=0.012	2.4 (1.6-3.3), p=0.001
IL6 (-174 C/G)	Φορέας 2 αλληλίων C (CC vs CG/GG)	1.0 (0.7-1.4), p=0.940	0.8 (0.4-1.6), p=0.681	1.0 (0.8-1.3), p=0.874
	Φορέας 1 αλληλίου C (CC/CG vs GG)	1.2 (0.6-2.1), p=0.624	1.1 (0.7-1.3), p=0.874	1.2 (0.6-2.3), p=0.588

* σταθεροποίηση για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος

Πίνακας 23. Λόγοι αναλογιών ανάλογα με την επίδραση των αλληλίων, με βάση τα αποτελέσματα της regression analysis

Πολυμορφισμός		OR (95%CI)		
		Μη σταθεροποιημένα	Σταθεροποιημένα για όλα*	Σταθεροποιημένα για όλα πλην υπέρτασης
TNFα (-308 A/G)	A vs G	1.7 (1.3-2.4), p<0.001	2.1 (1.4-2.9), p<0.001	1.9 (1.1-2.7), p=0.001
ILβ (+3953 C/T)	T vs C	1.7 (1.3-2.2), p<0.001	1.6 (1.2-2.1), p=0.007	1.9 (1.3-2.8), p=0.004
IL6 (-174 C/G)	C vs G	0.9 (0.7-1.3), p=0.873	0.8 (0.5-1.2), p=0.631	0.8 (0.5-1.3), p=0.749

* σταθεροποίηση για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος

Πίνακας 24. Λόγοι αναλογιών ανάλογα με την επίδραση των γονοτύπων και αλληλίων σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, με βάση την regression analysis μετά από στρωματοποίηση για την παρουσία υπέρτασης

		OR (95%CI)			
		ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ		ΜΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ	
ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ		Μη σταθεροποιημένα	Σταθεροποιημένα*	Μη σταθεροποιημένα	Σταθεροποιημένα*
TNFα (-308 A/G)	Φορέας 2 αλληλίων A (AA vs AG/GG)	0.7 (0.3-2.2), p=0.575	0.6 (0.2-2.0), p=0.399	3.2 (1.1-9.2), p=0.030	2.9 (1.2-7.9), p=0.023
	Φορέας 1 αλληλίου A (AA/AG vs GG)	0.9 (0.4-1.9), p=0.878	0.8 (0.4-2.0), p=0.761	2.1 (1.4-3.4), p=0.001	1.9 (1.5-3.3), p=0.029
ILβ (+3953 C/T)	Φορέας 1 αλληλίου T (CC vs CT/TT)	1.9 (1.2-4.5), p=0.004	1.8 (1.3-4.1), p=0.006	2.4 (1.7-5.2), p=0.018	2.2 (1.7-4.9), p=0.012
	Φορέας 2 αλληλίων T (CC/CT vs TT)	1.5 (1.1-3.8), p=0.013	1.3 (1.1-3.6), p=0.027	2.0 (1.4-4.9), p=0.001	2.1 (1.6-4.3), p=0.010
IL6 (-174 C/G)	Φορέας 2 αλληλίων C (CC vs CG/GG)	1.3 (0.6-2.1), p=0.777	1.3 (0.7-2.0), p=0.628	0.8 (0.2-2.0), p=0.439	0.8 (0.3-2.4), p=0.552
	Φορέας 1 αλληλίου C (CC/CG vs GG)	1.0 (0.3-1.8), p=0.821	0.9 (0.2-2.1), p=0.871	1.1 (0.4-2.6), p=0.793	1.1 (0.2-2.9), p=0.825
ΑΛΛΗΛΙΑ					
TNFα (-308 A/G)	A vs G	0.9 (0.3-1.8), p=0.762	0.8 (0.2-1.6), p=0.672	2.2 (1.5-3.1), p=0.002	2.1 (1.5-3.0), p=0.001
ILβ (+3953 C/T)	T vs C	1.9 (1.3-3.9), p=0.001	1.7 (1.2-3.5), p=0.022	3.8 (2.0-8.2), p=0.012	3.5 (1.7-6.4), p=0.001
IL6 (-174 C/G)	C vs G	1.2 (0.5-2.5), p=0.265	1.1 (0.5-2.3), p=0.469	0.9 (0.2-1.7), p=0.345	0.8 (0.2-2.3), p=0.911

* σταθεροποίηση για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥ) είναι μία παθολογική κατάσταση που διαταράσσει το βιολογικό φαινόμενο του ύπνου και είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο. Πολλές φορές οι διαταραχές στον ύπνο είναι η κρυφή αιτία αιφνίδιων θανάτων, απρόβλεπτων καρδιαγγειακών επεισοδίων, ανερμήνευτης υπερτάσεως ή ακόμα και ανεξήγητων τροχαίων ατυχημάτων (Home,1995).

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών με συχνό αποτέλεσμα τον αποκορεσμό του οξυγόνου και την εμφάνιση αφυπνίσεων, ενώ κατά τη διάρκεια της ημέρας παρατηρούνται συμπτώματα όπως υπερβολική υπνηλία, έλλειψη συγκέντρωσης και κόπωση (Aloia,2004,Saunamaki,2006).

Το ΣΑΑΥ είναι ένα σύνδρομο πολυπαραγοντικό που μπορεί να εκδηλώνεται λόγω ανατομικών δυσμορφιών (Ανατομικά αίτια,σελ.25), πνευμονικών όγκων, διαταραχής στο χρονισμό της διέγερσης των φαρυγγικών μυών και του διαφράγματος (Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της άπνοιας,σελ.28).

Το ΣΑΑΥ αφορά το 5-6% του ενήλικου πληθυσμού (Lindberg,2000) και η επίπτωση είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία (Ware,2000). Και στην Ελλάδα έχει αναφερθεί ότι οι άνδρες εμφανίζουν ΣΑΑΥ σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τις γυναίκες και μάλιστα αναξάρτητα της ηλικίας (Karachaliou,2007).

Τα επεισόδια του ΣΑΑΥ προδιατίθενται και από παράγοντες όπως η φυλή, το φύλο, η ηλικία, η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η θέση κατά την διάρκεια του ύπνου, ενώ η γενετική επίδραση μελετάται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον (Προδιαθεσικοί παράγοντες,σελ.31).

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ τα επίπεδα κάποιων κυτταροκινών είναι αυξημένα. Συγκεκριμένα τα επίπεδα του TNF-α έχουν βρεθεί αυξημένα στον ορό αμέσως μετά το πρώτο απνοϊκό επεισόδιο (Alberti,2003) και διατηρούνται αυξημένα και κατά την διάρκεια της ημέρας (Vgontzas,1997,Ciftci,2004). Ενώ η IL-6 έχει αυξημένα επίπεδα στον ορό κατά την πρωινή έγερση (Vgontzas,1997, Ciftci,2004) και τις απογευματινές ώρες (Vgontzas,2000).

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6 προάγουν τον ύπνο μη REM και η αναστολή τους αναστέλλει τον ύπνο μη REM (Krueger,1999).

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετηθεί για πρώτη φορά σε Έλληνες ασθενείς με ΣΑΑΥ η συσχέτιση του συνδρόμου και των λειτουργικών πολυμορφισμών G/A στη θέση -308 του γονιδίου του TNF-α, C/T στη θέση +3953 του γονιδίου της IL-1b και G/C στη θέση -174 του γονιδίου της IL-6.

Τα δημογραφικά/κλινικά ευρήματα αυτής της μελέτης ενισχύουν την άποψη προγενέστερων ερευνών ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε σχέση με τους μάρτυρες (Vgontzas 1997,2005) και ότι στους καπνιστές παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά ΣΑΑΥ (Young,1994). Σύμφωνα με την παρούσα έρευνα οι ασθενείς παρουσιάζουν BMI $31,4 \pm 5,24$ και οι μάρτυρες $29,6 \pm 4,3$ ($p < 0.001$), ενώ καπνιστές ήταν σχεδόν το 50% από τους ασθενείς με ΣΑΑΥ και το 35,5% των μαρτύρων, διαφορά που είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.001$).

Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής ενισχύουν επίσης την άποψη ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της αυξημένης συστηματικής αρτηριακής πίεσης, καθώς περίπου 40% των ασθενών που εξετάστηκαν εμφάνιζαν και αρτηριακή υπέρταση. Αντιθέτως, μόνο 14% των μαρτύρων παρουσίαζαν αυξημένη αρτηριακή πίεση ($p < 0.001$).

Οι Malhorta και White (2002) αναφέρανε ότι οι άνδρες έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΑΑΥ σε σχέση με τις γυναίκες. Στην παρούσα μελέτη το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν άνδρες. Μάλιστα από τους 220 ασθενείς μόνο το 10% ($n = 22$) ήταν γυναίκες, με αποτέλεσμα οι άντρες να έχουν 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΣΑΑΥ από ότι οι γυναίκες.

Στην παρούσα διατριβή βρέθηκε ότι η κατανομή των γονότυπων του TNF-α (-308 A/G) διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων καθώς 8,6% των ασθενών βρέθηκαν να έχουν γονότυπο AA (ομοζυγώτες ως προς το αλληλίο A) σε σύγκριση με 4,1% στους μάρτυρες ($p = 0.04$). Ο γονότυπος AG (ετεροζυγώτες, φέρουν αλληλίο A και G) βρέθηκε επίσης αυξημένο στους ασθενείς (37,7%) συγκριτικά με τους μάρτυρες (24,8%) ($p > 0.001$).

Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε πλήρη συμφωνία με την μοναδική προς το παρόν μελέτη που έχει ερευνήσει την συσχέτιση του συνδρόμου και του γονιδίου TNF-α στην θέση -308 και έχει δημοσιευτεί μετά την έναρξη της παρούσας μελέτης. Οι Riha et al.(2005) αναφέρανε την εμφάνιση των γονότυπων AA, AG και GG με

ποσοστά 7%, 43% και 51% στους ασθενείς ενώ στους μάρτυρες αναφέρουν 4%, 27% και 69% αντίστοιχα. Τα ποσοστά εμφάνισης των γονότυπων των δύο ερευνών έρχονται σε συμφωνία ενδεχομένως λόγω των ομοιοτήτων στις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν. Συγκεκριμένα οι Riha et al.(2005) χρησιμοποίησαν Καυκάσιους (Ηνωμένο Βασίλειο) και στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς ήταν επίσης Καυκάσιοι (Θεσσαλία). Επίσης στην έρευνα των Riha et al.(2005) αλλά και στην παρούσα, η παρουσία του αλληλίου A ήταν αυξημένη στους ασθενείς (27,5%) σε σχέση με τους μάρτυρες (17,6%) ($p=0.002$) και μειωμένη αντιστρόφως ανάλογα, η παρουσία του αλληλίου G στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες (72,5% έναντι 82,5%, αντίστοιχα). Επιπλέον, σε συμφωνία έρχεται και η κατανομή των πληθυσμών των δύο ερευνών. Οι Riha et al.(2005) ανέφεραν αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών 8:1, ενώ και στη παρούσα έρευνα υπάρχει υπεροχή του ποσοστού των ανδρών με αναλογία 9:1 έναντι των γυναικών. Τέλος, συμφωνία υπάρχει μεταξύ των ηλικιών, $51\pm 12,4$ έτη αναφέρουν οι Riha et al.(2005) και 51 ± 10 έτη η παρούσα έρευνα, αλλά και του BMI, $31,4\pm 5,2$ και 30 ± 6 αντίστοιχα.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναφέρουν ότι στους ασθενείς που έχουν γονότυπο AA, δηλαδή είναι ομοζυγώτες ως προς το αλληλίο A, η πιθανότητα εμφάνισης του ΣΑΑΥ είναι 2,5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν γονότυπο AG, δηλαδή έχουν ένα αλληλίο A και τους ασθενείς που έχουν γονότυπο GG. Επίσης η πιθανότητα εμφάνισης του ΣΑΑΥ φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο BMI.

Συμπερασματικά, η αυξημένη παρουσία του αλληλίου A σχετίζεται ανεξάρτητα και άμεσα με την εμφάνιση του ΣΑΑΥ σε Καυκάσιους (Θεσσαλία).

Ο πολυμορφισμός G/A στη θέση -308 του γονιδίου του TNF-α έχει συσχετισθεί και με άλλα νοσήματα. Στην διεθνή βιβλιογραφία ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συσχετιστεί με την ηλικία εμφάνισης της νόσου Alzheimer (Alvarez,2002), την νόσο του Crohn (Sashio,2002), τον καρκίνο του πνεύμονα (Shih,2006), την ελκώδη κολίτιδα και την φλεβοθρόμβωση (Pieroni,2007). Επίσης θετική συσχέτιση υπάρχει με την λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Nearman,2007) και τον μεγαλύτερο χρόνο παραμονής σε εντατική μονάδα παρακολούθησης μετά από επιδιόρθωση αορτικού ανευρύσματος (Bown,2004).

Αντίθετα, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση της αυξημένης παρουσίας του αλληλίου A του γονιδίου του TNF-α (-308) σε ασθένειες όπως, η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Lee,2006,2007), το κακόηθες μελάνωμα (Nikolova,2007), τη χρόνια θρομβοκυταρική πορφύρα (Satoh,2004), τη νόσο Kawasaki (Zhonghua,2003), το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (Snyder,2006) και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Seifart, 2005).

Για πρώτη φορά η έρευνα αυτή μελέτησε την συσχέτιση του πολυμορφισμού C/T στη θέση +3953 του γονιδίου της IL-1β και του ΣΑΑΥ. Παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης του αλληλίου T ήταν αυξημένη στους ασθενείς (73%) σε σχέση με τους μάρτυρες (63%) διαφορά που είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Επιπλέον, η κατανομή των γονότυπων της IL-1β βρέθηκε να διαφέρει ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες καθώς 50,9% των ασθενών βρέθηκαν να έχουν γονότυπο TT (ομοζυγώτες ως προς το αλληλίο T) σε σχέση με τους μάρτυρες που βρέθηκε 44,1% ($p=0.02$). Αλλά, και η συχνότητα του γονότυπου CT βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς, καθώς 38,4% των ασθενών βρέθηκαν να έχουν γονότυπο CT (ετεροζυγώτες) σε σχέση με το 39,8% που βρέθηκε στους μάρτυρες ($p > 0.001$).

Παρόλα αυτά, η παρουσία του αλληλίου C φαίνεται ότι έχει την μεγαλύτερη συσχέτιση με το ΣΑΑΥ. Οι φορείς του γονότυπου CC (ομοζυγώτες ως προς το αλληλίο C) παρουσιάζουν 3,8 φορές την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου σε σχέση με φορείς ενός (γονότυπος CT) ή κανενός αλληλίου C (γονότυπος TT) ($p < 0.001$).

Γενικότερα η μετάλλαξη του γονιδίου της IL-1β στη θέση +3953 έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με διάφορα νοσήματα όπως ο όγκος του λιπώδους ιστού καθώς και η κατανομή του λιπώδους ιστού, έτσι ώστε φορείς του αλληλίου T (ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες) είχαν σημαντικά λιγότερο συνολικό όγκο σωματικού λίπους και λιγότερο λίπος στα χέρια, τα πόδια και τον κορμό τους (Strandberg,2006). Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι η κατανομή του αλληλίου T διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών με πρώιμη και όψιμη έναρξη νόσου Alzheimer (Sciacca,2003). Άλλα νοσήματα με τα οποία φαίνεται να συσχετίζεται ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός του γονιδίου της IL-1β είναι η νεφρική ανεπάρκεια (Manchanda,2006), η νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet's (Coskun,2005), η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Arman,2006), ο

πρώωρος τοκετός (Varner,2005), η χρόνια περιοδοντίτιδα (Tian,2006) και τέλος στην αρνητική έκβαση αποθεραπείας ασθενών μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (Hadjigeorgiou,2005).

Αντιθέτως ο πολυμορφισμός αυτός δεν φαίνεται να συσχετίζεται με το συνολικό σωματικό λίπος σε ηλικιωμένους (Standberg,2008), με τον κίνδυνο καρκίνου της στοματικής κοιλότητας (Vairaktaris,2007), τη χρόνια θρομβοκυτταρική πορφύρα (Sato,2004), το γλαύκωμα (Ravindran,2004), τη σχιζοφρένεια (Pawlik,2005), την ρευματοειδή αρθρίτιδα (Tolusso,2006), την σκλήρυνση κατά πλάκας (Luomala, 2001) και την περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο (Potaczek,2005).

Η έρευνα του πολυμορφισμού του γονιδίου της IL-6 στη θέση -174 C/G, έδειξε ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην συχνότητα της εμφάνισης του μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ και των μαρτύρων στη Θεσσαλία και συνεπώς φαίνεται ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη δεν συσχετίζεται με το ΣΑΑΥ.

Η μετάλλαξη του γονιδίου της IL-6 (-174 C/G) έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με πολλά νοσήματα όπως, ο διαβήτης τύπου I (Kristiansen,2003) και τύπου II (Vazarova, 2003,Huth,2006,Vaxillaire,2008), ο καρκίνος του μαστού (Hefler,2005), η νεφρική ανεπάρκεια (Mittal,2007) καθώς και την θρόμβωση σε παιδιά (Unal, 2008). Επίσης αναφορές υπάρχουν για θετική (Nikolova,2007), αλλά και αρνητική (Martinez-Escribano,2002) συσχέτιση του γονιδίου με το κακόηθες μελάνωμα.

Τέλος ο πολυμορφισμός αυτός έχει βρεθεί ότι δεν συσχετίζεται με τον καρκίνο των ωοθηκών και του περιτοναίου (Garg,2006), με το αορτικό ανεύρυσμα (Bown,2003) και την χρόνια ηπατίτιδα Β (Park,2003).

Μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης συμπεριλαμβάνουν γενικά τα μειονεκτήματα των μελετών συσχέτισης (Bowcock,2007). Θα μπορούσαμε να αναφέρουμε την αδυναμία να αποκλείσουμε το γεγονός ο πληθυσμός που μελετήσαμε να μην είναι αντιπροσωπευτικός του συνόλου των ασθενών με ΣΑΑΥ, γιατί όλοι προέρχονται από τρίτοβάθμιο πανεπιστημιακό ίδρυμα όπου πιθανόν να προσέρχονται επιλεγμένα περιστατικά ΣΑΑΥ με αυξημένη βαρύτητα. Ενδεχομένως τα αποτελέσματα της μελέτης να μην αντανακλούν επακριβώς τα δεδομένα του γενικού πληθυσμού της Θεσσαλίας και ως εκ τούτου να υπάρχει φαινόμενο κρυπτογενούς επιλογής.

Αντιθέτως το γεγονός ότι όλοι οι συμμετέχοντες (ασθενείς και μάρτυρες) υποβλήθηκαν σε έλεγχο ύπνου αποτελεί ισχυρό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έχει διερευνήσει για πρώτη φορά συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς σε γονίδια προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε ελληνικό πληθυσμό (TNFα [-308G/A], IL-1β [+3953 C/T], IL-6 [-174 C/G] αλλά και διεθνώς (IL-1β [+3953 C/T], IL-6 [-174 C/G]). Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν την μοναδική μέχρι σήμερα αναφορά για θετική συσχέτιση του πολυμορφισμού TNFα (-308G/A) με το ΣΑΑΥ, ενώ για πρώτη φορά αποκάλυψε την θετική συσχέτιση του πολυμορφισμού IL-1β (+3953 C/T) με το ΣΑΑΥ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

1) ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:..... ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:.....
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:..... ΗΛΙΚΙΑ:.....
Άλλες εργασίες.....
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:..... Α.Α.:.....
ΤΗΛ.
Οικογ. κατάσταση..... Έτη γάμου..... ΑΣΦΑΛΙΣΗ.....
Ιστορικό βάρουςκαι περιμέτρου λαιμού.....Βάρος.....
Υψος.....Περίμετρος λαιμού.....Αρτ.Πίεση.....
Αριθμός γευμάτων/24ωρο.....Σφύξεις..... SaO2.....

2) ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ιστορικό Αρτ. Πίεσης.....Χρόνια με Υπέρταση.....Ιστορικό Σακχ. Διαβήτη.....
Χρόνια με Σ.Δ.....Ιστορικό Υπερλιπιδαιμίας.....Χρόνια με Υπερλιπιδαιμία.....
Ιστορικό Εμφράγματος.....Χρόνια με Έμφραγμα.....Ιστορικό Στεφ. Νόσου..... Χρόνια με
Στεφ.Νόσος.....Ιστορικό ΑΕΕ.....Χρόνια με ΑΕΕ.....
Ιστορικό Αρρυθμίας..... Χρόνια με Αρρυθμία.....Ιστορικό Υποθυρεοειδισμού.....
Χρόνια με Υποθυρεοειδισμό.....Ιστορικό Ιγμορίτιδας-Ρινίτιδας... ..
Χρόνια με Ιγμορίτιδα-Ρινίτιδα.....Ιστορικό Πνευμονοπάθειας.....
Χρόνια με Πνευμονοπάθεια.....Ιστορικό Οισοφαγίτιδος.....Χρόνια με Οισοφαγίτιδα.....
Ιστορικό Έλκους.....Χρόνια με Έλκος.....Ιστορικό Λιπώδους Ήπατος-
Ηπατοπάθειας.....Χρόνια με Λιπώδες Ήπαρ-Ηπατοπάθεια.....Ιστορικό
Καρδιακής Ανεπάρκειας.....Χρόνια με Καρδιακή Ανεπάρκεια.....
Άλλα.....
ΦΑΡΜΑΚΑ συστηματικά
περιστασιακά

Παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο την απάντησή σας στις παρακάτω ερωτήσεις

1. Δυσκολεύεστε να αποκοιμηθείται;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά

2. Αποκοιμίστε διαβάζοντας ή παρακολουθώντας τηλεόραση;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
3. Αποκοιμίστε κατά τη διάρκεια της ημέρας, ιδίως δε, αν δεν είστε (με κάτι) απασχολημένος;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
4. Αποκοιμίστε κατά τη διάρκεια της ημέρας ενάντια στη θέλησή σας;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
5. Αποτραβιέστε από το δρόμο ενώ οδηγείτε, εξ αιτίας υπνηλίας;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
6. Έχετε ποτέ εμπλακεί σε ατύχημα κατά την οδήγηση, εξ αιτίας υπνηλίας;
 - α. ποτέ
 - β. μία φορά
 - γ. 2 έως 4
 - δ. περισσότερες από 4
7. Πιστεύετε ότι παρ' ολίγο να είχατε τροχαίο ατύχημα εξ αιτίας υπνηλίας;
 - α. ποτέ
 - β. μία φορά
 - γ. 2 έως 4
 - δ. περισσότερες από 4
8. Κλήσεις για παράβαση του Κ.Ο.Κ. τον τελευταίο χρόνο
9. Χρειάζεστε συνοδηγό;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
10. Πόσο χρόνο εκτιμάτε ότι κοιμάστε συνολικά το 24ωρο;
 - α. 4-5 ώρες
 - β. 6-7 ώρες
 - γ. 8-9 ώρες
 - δ. περισσότερες από 10 ώρες
11. Πόσο χρόνο εκτιμάτε ότι κοιμάστε τη νύχτα;
 - α. 4-5 ώρες
 - β. 6-7 ώρες
 - γ. 8-9 ώρες
 - δ. περισσότερες από 10 ώρες
12. Πόσο χρόνο εκτιμάτε ότι κοιμάστε την ημέρα;
 - α. 1 ώρα
 - β. 2 ώρες
 - γ. 3 ώρες
 - δ. περισσότερες από 4 ώρες
13. Σε πόση ώρα κοιμάστε.....
14. Έχετε ξαφνικά επεισόδια μυϊκής αδυναμίας ή πτώσης (κατάρρευσης);
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
15. Κατά τη διάρκεια του ύπνου έχετε παράξενα ή τρομακτικά όνειρα;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
16. Ενώ πέφτετε για ύπνο ή (ενώ) ξυπνάτε, αισθάνεστε ποτέ να έχετε παραλύσει για λίγα λεπτά;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
17. Κοιμάστε ανήσυχα ή σας έχουν πει ότι κουνάτε τα χέρια και τα πόδια σας υπερβολικά κατά τη διάρκεια του ύπνου;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
18. Πνίγεστε ή εμφανίζετε μικρής διάρκειας διακοπές του αισθήματος αναπνοής τη νύχτα;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
19. Ροχαλίζετε ή σας έχουν πει ότι το κάνετε;
 - α. ποτέ
 - β. σπανίως
 - γ. μερικές φορές
 - δ. συχνά
20. Πριν πόσα χρόνια αρχίσατε να ροχαλίζετε;
 - α. λιγότερο από 1 χρόνο
 - β. 1-3 χρόνια
 - γ. 4-9 χρόνια
 - δ. περισσότερα από 10 χρόνια
21. Ροχαλίζετε.....
 - α. ανάσκελα μόνο
 - β. σε όλες τις θέσεις ύπνου

22. Ροχαλίζετε.....
α. κάθε βράδυ β. 2-3 φορ/εβδ γ. 1 φορ/εβδ. δ. 1 φορ/15ημερ
23. Είναι το ροχαλητό σας χειρότερο μετά από οινόποσία;
α. δεν υπάρχει διαφορά β. λίγο χειρότερο γ. πολύ χειρότερο
24. Είναι το ροχαλητό σας χειρότερο όταν η μύτη σας είναι βουλωμένη από κρυολόγημα ή (αλλεργική) ρινίτιδα;
α. δεν υπάρχει διαφορά β. λίγο χειρότερο γ. πολύ χειρότερο
25. Σας είπε ποτέ ο(η) σύντροφός σας ότι σταματάτε ν' αναπνέετε ενόσω κοιμάστε;
α. όχι β. ναι
26. Εμφανίζετε πρωινή κόπωση, θολούρα (ζάλη) ή ξυπνάτε/ σηκώνεστε καταπονημένος;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
27. Πόσες φορές χρειάζεστε να σηκωθείτε τη νύχτα για ούρηση;
α. ποτέ β. μία φορά γ. δύο φορές δ. περισσότερες από δύο
(αν είναι άνδρας, πάσχει από υπερτροφία προστάτου;.....)
28. Ξυπνάτε ποτέ με πονοκέφαλο;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
29. Ξυπνάτε ποτέ με δίψα;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
30. Έχετε κενά μνήμης ή δυσκολεύεστε να θυμηθείται;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
31. Έχετε "όρεξη" να διασκεδάσετε, να βγείτε με παρέα, να πάτε θέατρο, σινεμά;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
32. Πέφτουν αντικείμενα από τα χέρια σας (ιδίως το telecontrol, το ποτήρι κ.α.)
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
33. Χονδρικά, πόσο αλκοόλ πίνετε την ημέρα;
α. λιγότερο από 1 μικρό ποτήρι μπύρας β. 1-3 ποτήρια γ. 4-7 ποτήρια δ. περισσότερα από 7 ποτήρια
34. Καπνίζετε (τσιγάρα);
α. κανένα β. 1-5 ημερησίως γ. 6-15 ημερ. δ. περισσότερα απο15 ημερ.
35. Σε ποια ηλικία αρχίσατε το κάπνισμα;
36. Αν καπνίζατε στο παρελθόν και τώρα το έχετε διακόψει, πριν πόσα χρόνια το διακόψατε;
.....
37. Έχετε βουλωμένη ή φραγμένη μύτη; (π.χ. ρινίτιδα)
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
38. Έχετε καλή όσφρηση;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
39. Χτυπήσατε ή τραυματιστήκατε ποτέ στη μύτη σας ή χειρουργηθήκατε (σ' αυτήν);
α. όχι β. τραυματισμός γ. εγχείρηση δ. και τα δύο
ειδικότερα.....
40. Έχετε αφαιρέσει τις αμυγδαλές σας ή τις αδеноειδείς εκβλαστήσεις σας;
α. όχι β. μόνο τις αμυγδαλές γ. μόνο τα «κρεατάκια» δ. και τα δύο

(σημειώστε πριν από πόσα χρόνια έγινε η εκτομή:.....)

41. Παίρνετε ηρεμιστικά ή υπναγωγά χάπια;
α. ποτέ β. σπανίως γ. μερικές φορές δ. συχνά
42. Στην οικογένειά σας, όταν είσαταν παιδί, είχατε «χάσει» αδελφό/ή ως μωρό λό-γω διακοπής της αναπνοής του ή ξαφνικά χωρίς να βρεθεί συγκεκριμένη αιτία;
α. όχι β. ναι (σημειώστε τον αριθμό αν ήταν περισσότερα του 1).....
43. Στην οικογένειά σας ως γονέας έχετε «χάσει» κάποιο παιδί σας (ως μωρό) λόγω διακοπής της αναπνοής του ή ξαφνικά χωρίς να βρεθεί συγκεκριμένη αιτία;
α. όχι β. ναι (σημειώστε τον αριθμό αν ήταν περισσότερα του 1).....
44. Στην οικογένειά σας κόντεψε να «χαθεί» αδελφός ή παιδί σας (ως μωρό) λόγω διακοπής της αναπνοής του ή ξαφνικά χωρίς αιτία;
α. όχι β. ναι (σημειώστε τον αριθμό αν ήταν περισσότερα του 1).....
45. Για τις μεσήλικες γυναίκες, έχουν εμμηνόπαυση;

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο.....	ΣΑΥ
Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.....	ΣΑΑΥ
Δείκτης των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου.....	AHI
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	ΗΕΓ
Ηλεκτρομυογραφήματος.....	ΗΜΓ
Δείκτης μάζας σώματος.....	BMI
Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α.....	TNF-α
Ιντερλευκίνη-1.....	IL-1
Ιντερλευκίνη-1β.....	IL-1β
Ιντερλευκίνη-6.....	IL-6
Λιποπολυσακχαρίδη.....	LPS
Προσταγλανδίνη E ₂	PGE ₂

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abbott F, Ryan J, Ceska M, Matsushima K, Sarraf C, Rees A. Interleukin-1 β stimulates human mesangial cells synthesize and release interleukin-6 and -8. *Kidney Int* 1991; 40: 597-605.

Adams A, Rosman N. Neuromascular system. In: *The Thyroid*. Ed Ingbars, W, Harper and Row, Hagerstown M, 1978, pp 901-910.

Adlakha A, Shepard J. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 1998;2:45-60.

Aggarwal B. Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-kappaB. *Ann Rheum Dis*. 59 Suppl: i6-16, 2000.

Aiyer R, Aggarwal B. Tumor Necrosis Factor. In: Podack E, ed. *CRC Handbook on cytolytic lymphocytes and complement: effectors of the immune system*. Boca Raton, Fla.: CRC press, 1988:105-132.

Alam I, Lewis J, Stephens and Baxter J. Diagnostic in Obesity Comorbidities Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Approxiobesity reviews*, 2006, 8, 119–127.

Alberti A, Sarchilli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, and GALLAI Virgiliol. Plasma cytokines levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J. Sleep Res*, 2003, 12, 305-311.

Alison C. Obstructive sleep apnea: a palatable treatment option? *Issues Emerg Health Technol*. 2007 Jan; (97):1-4.

Aloia M, Arnedt J, Davis J, Riggs R, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea syndrome: a critical review. *JINS* 2004;10:772–85.

Alvarez V, Mata IF, González P, Lahoz CH, Martínez C, Peña J, Guisasola LM, Coto E. Association between the TNFalpha-308 A/G polymorphism and the onset-age of Alzheimer disease. *Am J Med Genet*. 2002 Jul 8;114(5):574-7.

American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical researches. *Sleep* 1999;22:667-689.

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

Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1946-1949.

Arend W. Interleukin-1 receptor antagonist : a new member of the interleukin- 1 family. *J Clin Invest* 1991; 88: 1445-1451.

Arend W. IL-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993; 54:167-227.

ASDA Report. EEG Arousals: Scoring rules and examples. *Sleep*, 1992, 15(2): 168-172.

Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye mobility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 1953, 118: 273-274.

Athenaeos. *The Deipnosophists*. Translated by Gulick CB. Cambridge, Mass: Harvard University Press 1863:497.

- Auron P, Webb A, Rosenwasser L, Mucci S, Rich A, Wolff S, Dinarello C. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin-1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7907-7911.
- Backer JC, Kolanus W; Lonnemann C, Schmidt RE.: Human natural killer clones enhance in vivo antibody production by tumor necrosis factor alpha and gamma interferon. *Scand J Immunol* 1990; 31: 153-162.
- Bacon W, Krieger J, Turlot J-C, Stierle J. Craniofacial characteristics in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cleft Palate J* 1988;25:374-378.
- Balavoine J, de Rochemonteix B, Williamson K, Seckinger P, Cruchaud A, Dayer J. Prostaglandin E₂ and collagenase production by fibroblasts and synovial cells in regulated by urine derived human interleukin-1 and inhibitor(s). *J Clin Invest* 1986; 78: 1220-1224.
- Balding J, Livingstone WJ, Pittock SJ, Mynett-Johnson L, Ahern T, Hodgson A, Smith OP. *Ir J Med Sci*. 2004 Oct-Dec;173(4):200-3. The IL-6 G-174C polymorphism may be associated with ischaemic stroke in patients without a history of hypertension.
- Baldwin C, Griffith K, Nieto F, O'Connor G, Walsleben J, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
- Balwin M, Kolbe J, Troy K, Gibbs H, Eaton T, Christmas T, Frankel A, Veale A. Racial differences in severity of sleep apnea between Maori, Pacific Islanders and Europeans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A357 (abstr)
- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996; 334:1717-1723.
- Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Hedner J, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Occurrence and correlates of sleep disordered breathing in the Australian town of Busselton: a preliminary analysis. *Sleep* 1993;16:S3-S5.
- Becker H, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan C, Peter J. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
- Becker H, Koehler U, Stammnitz A, Peter J. Heart block in patients with sleep apnea. *Thorax* 1998;53:S29-S32.
- Bedard M, Monplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100:367-370.
- Bensi G, Raugei G, Palla E, Carinci V, Tornese Buonamassa D, Melli M. Human interleukin-1 beta gene. *Gene*, 1987;52(1):95-101
- Bernton E, Beach J, Holaday J, Smallridge R, Fein H. Release of multiple hormone by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science (Washington)* 1987; 238: 519-521.
- Berry D and Phillips B. Sleep-disordered breathing in elderly: review and methodologic comment. *Clin Psych Rev* 1988;8:101-120.
- Beutler B, Cerami A. Cachectin (tumor necrosis factor): an endogenous mediator of shock and inflammatory response. In Oppeheim J, Shevach E, eds. *Immunophysiology: the role of cells and cytokines in immunity and inflammation*. New York: Oxford University Press, 1990:226-237.
- Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*. 1986; 320:584-588.

- Beutler B, Cerami A: Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 505-518.
- Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Leiby B, Velo-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-2295.
- Bixler E, Vgontzas A, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.
- Bixler E, Vgontzas A, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.
- Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
- Block A, Boysen P, Wynne J, Hunt L . Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med* 1979;300:513-517.
- Block A, Faulkner J, Hughes R, Remmers J, Thach B. Factors influencing upper airways closure. *Chest* 1984;86:114-122.
- Block A, Wynne J, Boyson P. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in post menopausal women. *Am J Med* 1980;69: 75-79.
- Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* ,1988, 93: 678-683.
- Bodel P, Ralph P, Wanc K, Long JC. Endogenous pyrogen production by Hodgkin's disease and human histocytic lymphoma cell lines in vitro. *J Clin Invest* 1980; 65: 514-518.
- Bolton W, Innes O, Sturgill B, Kaiser O. T -cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: Clinicopathologic correlations. *Kidney Int* 1987; 32: 869-876.
- Bonham P, Currier G, Orr W, Othman J, Nanda R. The effect of a modified functional appliance on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988,94: 384-392.
- Bonora M, Shields G, Knuth S, Bartlett D, St John W. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis* ,1984, 130: 156-161 49.
- Bowcock A, Guilt by association, *Nature* 2007; 447:645-646).
- Bown M, Horsburgh T, Nicholson M, Bell P, Sayers R. Cytokine gene polymorphisms and the inflammatory response to abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2003 Sep;90(9):1085-92
- Bown M, Horsburgh T, Nicholson M, Bell P, Sayers R. Cytokine gene polymorphisms and the inflammatory response to abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2003 Sep;90(9):1085-92
- Bown M, Horsburgh T, Nicholson M, Bell P, Sayers R. Cytokines, their genetic polymorphisms, and outcome after abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Sep;28(3):274-80.
- Bradbury D, Bowen G, Kozlowski R, Reilly I, Russel N. Endogenous interleukin-1 can regulate the autonomous growth of the blast cells of acute myeloblastic leukemia by inducing secretion of CM-CSF. *Leukemia* 1990; 4: 44-47.
- Bradley T. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:459-479.

- Breder C, Dinarello C, Saper C. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 1988;240:321-324.
- Broadbent W. Cheyne-Stokes respiration in cerebral haemorrhage. *Lancet*, 1877, 1, 307-9.
- Brouillette R, Fernbach S, Hunt C. Obstructive sleep apnea in infants and children. *Pediatr* 1982;100:31-40.
- Brull D, Montgomery H, Sanders J, et al. Interleukin-6 gene 2174 g.c and 2572 g.c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1458-63.
- Browman C, Sampson M, Yolles F, Gujavarty K, Weiler S, Walsleben J, Hahn P, Mitler N.. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*, 1984, 85: 435-436.
- Burwell C, Robin E, Whaley R, Bickelmann A. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation - a Pickwickian syndrome. *Am J Med*, 1956, 21, 811- 18.
- Buxbaum S, Elston R., Tishler P, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet. Epidemiol* 2002;22(3),243-253.
- Cadranel J, Philippe C, Milleron P, Akoun G, Ardailou R, Baud L. In vitro production of tumour necrosis factor and prostaglandin E₂ by peripheral blood mononuclear cells from tuberculosis patients. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 319-324.
- Cakirer B, Hans M, Graham G, Aylor J, Tishler P, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):947-50.
- Carlson J, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin B. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763-1768.
- Carswell E, Old L, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-3670.
- Cartwright R. Effect of sleep position on sleep apnea activity. *Sleep*, 1984,7: 110-114 .
- Caterall J, Calverley P, Shapiro C, Flenley D, Douglas N. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 132: 86-88.
- Chang, Fang, Mark R. Opp. IL-1 is a mediator of increases in slow-wave sleep induced by CRH receptor blockade. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 279:R793-R802, 2000.
- Chantry O, Turner M, Abney E, Feldmann M. Modulation of cytokine production by transforming growth factor-beta. *J Immunol* 1989; 142: 4295-4300.
- Cherňavsky A, Páez M, Periolo N, Correa P, Guillén L, Niveloni SI, Mauriño E, Bai J, Anaya JM. The simultaneous presence of IL-1B and TNFA two-positions risk haplotypes enhances the susceptibility for celiac disease. *Cytokine*. 2008 Apr;42(1):48-54.
- Cherniack N. Inflammatory Ideas about Sleep Apnea. *Respiration* 2004; 71:20-21.
- Charokopos N, Leotsinidis M, Tsiamita M, Karkoulas K και Spiropoulos K. Sleep Apnea Syndrome in a Referral Population in Greece: Influence of Social Factors. *Lung*. 185:235-240, 2007.
- Chesson A, Ferber R, Fry J, Grigg-Damberger M, Harste K, Hurwitz T, Johnson S, Kader G, Litner M, Rosen G, Sangal R, Schmidt-Nowara W, Sher A. ASDA polysomnography task force. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-487.

Chesson A, Ferber R, Fry M, GriggDamberger M, Hartse K, Hurwitz T, Johnson S, Littner M, Kader G, Rosen G, Sangal RB, SchmidtNowara W, Sher A. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* ,1997;20:406-422.

Christou K, Pastaka Ch, Petinaki Efi, Gourgoulianis K.I. Obstructive sleep apnea syndrome, cytokines and adhesion molecules: is there a pathophysiological link? *Respirology*, In press

Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A.The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004,28:87-91.

Cistulli P, Grunstein R, Sullivan C. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* ,1994, 149: 530-532.

Coleman R. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A National Co-operative Study. *JAMA* 1982;247:997-1003.

Colotta P, Dower S, Sims J, Mantovani A. The type receptor: a novel regulatory pathway for interleukin-1. *Immunol Today*. 1994; 15:562-566.

Content J, De Wit L, Poupart P, Opendakker G, Van Damme J, Billiau A. Induction of a 26-kDa-protein mRNA in human cells treated with an antlerleukin-1-related, leukocyte-derived factor. *Eur J Biochem* 1985; 152: 253- 257.

Cornll R. Central interleukin-1 elicited hyperinsulinemia is mediated by prostaglandins but not autonomic. *Am J Physiol*1989; 257: R839-R846.

Could G, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro C, Douglas N. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am. Rev. Respir Dis*, 1988,138,874-7.

Coulie P,Cayphas S,Vink A,Uyttenhove C,Van Snick J.Interleukin-HP1-related hybridoma and plasmacytoma growth factors induced by popopolysaccharide in vivo.*Eur J Immunol* 1987;17: 1217-1220.

Cozzolino F, Torcia M, Aldinucci O, Rubartelli A, Miliani A, Shaw A, Landsporp P, Di Guglielmo R. Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 1989; 74: 380-387.

Curtis B, Widmer M, deRoos P, Qwarnstrom E. IL-1 and its receptors are translocated to the nucleus. *J Immunol* 1990; 144: 1295-1303.

Cuturi M, Murphy M, Costa-Giomi M, Weinmann R, Perussic B, Trinchieri G. Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1987;

D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bacchelli S, Critina E, Magnani B, Lugaresi E. Snoring every night as a risk factor for myocardial infraction: a case-control study. *Br Med J* 1990;300:1557-1558.

Dancey D, Hanly P, Soong C, Lee B, Shepard J, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003 May; 123(5): 1544-50.

Daniel E, Sarna S, Waterfall W, Crankshaw J. Role of endogenous prostaglandins in regulating the tone of opossum lower esophageal sphincter in vivo. *Prostaglandins*. 1979 ;17(4):641-8.

Davidson J, Milton A, Rotondo D. A study of the pyrogenic actions of interleukin-1 α and interleukin-1 β : interactions with a steroidal and a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 542-546.

Davies R, Ali N, Stradling J. Neck circumference and other clinical features of the obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax* 1992;46:85-90.

- Davies R, Crosby J, Vardi-Visy K, Clarke M, Stradling J. Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax*, 1994, 49, 335-9.
- Davies R, Stradling J. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996;51:S65-S70.
- Davies R, Stradling J. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990, 3: 509-514.
- Dayer J, de Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S, Dinarello C. Human recombinant interleukin-1 stimulates collagenase and prostaglandin E₂ production by human synovial cells. *J Clin Invest* 1985; 7:645-648.
- Dayer M, Wollheim C, Seckinger P, Oayer J. A natural interleukin-1 (IL-1) inhibitor counteracts the inhibitory effect on the IL-1 on insulin production in cultured rat pancreatic islets. *J Autoimmun* 1989; 2: 163-171.
- Dean R, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea (Supplement 2. Natural History of Sleep Apnea). *Sleep* 1993;16:S15-S22.
- Deegan P, Manicholas W. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:117-124.
- DeForge L, Nguyen T, Kunkel S, Remick D. Relation of the pathophysiology of tumor necrosis factor. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 429-438.
- Dejean Y, Crampette L, Billard M, Gross F. Intérêt de l'examen ORL dans le syndrome d'apnée au cours du sommeil. *Cahiers ORL* 1985 ;20 :571-586.
- Demczuk S, Baumbereg C, Mach B, Oayer J. Expression of human IL-1 alpha and beta messenger RNAs and IL-1 activity in human peripheral blood mononuclear cells. *J Mol Cell Immunol* 1987; 5: 255-265.
- Demling R. The cardiopulmonary effects of sepsis on the trauma patient. *Crit Care Clin* 1986;2: 853-867.
- Dempsey J. Sleep apnea causes daytime hypertension. *J Clin Invest* 1997;99:1-2.
- di Giovine F and Ouff G. Interleukin-1. The first interleukin. *Immunol Today* 1990; 11: 13-20.
- Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. Chapman and Hall, London, published in serial form, 1836-1837.
- Dinarello C and Wolff S. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 106-113.
- Dinarello C. Interleukin-1. In: Tompson, eds. *The cytokine handbook*, London, Academic Press Harcourt Jovanovich, 1991; (Chapter 3): 47-82.
- Dinarello C. The IL-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 1994; 8:1314-1325.
- Douglas N, Luke M, Mathur R. Is the sleep apnoea/hypopnea syndrome inherited? *Thorax* 1993;48:719-721.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Itzueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respi Crit Care Med* 2001;163:685-689.
- Duranteau J, Chandel N, Kulisz A, Shao Z, Schumacker P. Intracellular signaling by Reactive Oxygen Species during hypoxia in Cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998;273: 11619 – 11624.

- Edwards C, Borcharding S, Zhang J, Borcharding D. The role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in acute and chronic inflammatory processes: novel therapeutic approaches. In: Schook L, Laskin D, eds. *Xenobiotic-Induced Inflammation: Role of Cytokines and Growth Factors*. New York, NY: Academic Press; 1994:97-147.
- Engleman H, Martin S, Deary I, Douglas N. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*, 1994, 343, 572-5.
- Engleman, H, Joffe D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews*, 1999, 3, 59-78.
- Enright P, Newman A, Wahl P, Manolio T, Haponik E, Boyle P. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. *Sleep* 1996;19:531-538.
- Fearon D, Locksley R. The instructive role of innate immunity in the innate immune response. *Science*, 1996; 272:50-53.
- Feige U, Karbowski A, Rordorf-Adam C, Pataki A. Arthritis induced by continuous infusion of rh-interleukin-1 alpha into the rabbit knee-joint. *Int J Tissue React* 1989; 11: 225-238.
- Feingold K and Grunfeld C. Role of cytokine inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2): 97:101.
- Feingold K, Doerrler W, Dinarello C, Fiers W, Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992; 130: 10-16.
- Fenton M, Clark B, Collins K, Webb A, Rich A, Auron P. Transcriptional regulation of the human prointerleukin 1 beta gene. *J Immunol* 1987; 138: 3972-3979.
- Ferguson K, Ono T, Lowe A, Ryan C, Fleetham J. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1995,108, 375- 81.
- Ferini-Strambi L, Calori G, Oldani A, Della Marca G, Zucconi M, Gastonovo V, Gallus G, Smirne S. Snoring in twins. *Respir Med* 1995;89:337-340.
- Findley L, Levinson M, Bonnie R. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med* ,1992, 13(3): 427- 435.
- Findley L, Wilhoit S, Suratt P. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 1985, 87, 432-6.
- Finn L, Young T, Palta M, Fryback D. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998;21:701-706.
- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-76.
- Fitzpatrick M, Martin K, Fossey E, Shapiro C, Elton R, Douglas N. Snoring, asthma, and sleep disturbance in Britain. A community-based survey. *Eur Respir J* 1993;6:531-535.
- Fletcher E. Hypertension in patients with sleep apnoea: a combined effect? *Thorax*, 2000;55:726-728.
- Fléury B, Rakotonanahary D, Tehindrazanarivelo A, Hausser-Hauw C, Lebeau V. Long-term compliance to continuous positive airway pressure therapy (nCPAP) set up during a split-night polysomnography. *Sleep*, 1994, 17,512-15.

Fogel R, Malhotra A, White D. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(2):159-63.

Franklin K, Holmgren P, Jonsson F, Poroma N, Stenlund H, Sranborg E. snoring pregnancy – induced hypertension and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137-141.

Frei K, Malipiero U, Leist T, Zinkernasgel R, Schwab M, Fontana A. On the cellular Source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral disease. *Eur J Immunol* 1989; 19: 689-694.

Friberg D, Gazekius B, Hokfelt T, Nordlander B. abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apnoics and habitual snorers. *Regul Pept* 1997;71:29-36.

Friedman B, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, Leiberman A, Friger M, Tarasiuk A, Tal A. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 2003, 26(8), 999–1005.

Fryling C, Dombalagian M, Burgess W, Hollander N, Schreiber A, Haimovich J. Purification and characterization of tumor inhibitory factor-2 : its identity to interleukin-1. *Cancer Res* 1989; 49: 3333-3337.

Gainer J. Hypoxia and atherosclerosis: re-evolution of an old hypothesis. *Atherosclerosis* 1987;68:539-544.

Garg R, Wollan M, Galic V, Garcia R, Goff BA, Gray HJ, Swisher E. Common polymorphism in interleukin 6 influences survival of women with ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):793-6.

Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*, 1965,112,568-79.

Gery I and Waksman B. Potentiation of the T -lymphocyte response to mitogens 11. The cellular source of potentiating mediator(s). *J EXP Med* 1972; 136: 142-155.

Gifford G, Lohmann-Matthes M. Requirement for the continual presence of lipopolysaccharide for production of tumor necrosis factor by thioglycollate-induced peritoneal murine macrophages. *Int J Cancer* 1986; 38: 135-137.

Goldring M, 8irkead J, Sandell L, Kimura T, Krane S. Interleukin-1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types II and IX collagens in human chondrocytes. *J Clin Invest* 1988; 82: 2026-2037.

Gould G, Whyte K, Rhind G, Airlie M, Catteral J, Shapiro CM Douglas N. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:895-898.

Grisham M, Granger D, Lefer D. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1998;25:404-433.

Grote L, Hedner J, Peter J. Sleep-related disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000;18:679-685.

Grunfeld C, Soued M, Adi S, Moser A, Dinerello C, Feingold K. Evidence for two classes of cytokines that stimulate hepatic lipogenesis: relationship among tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferon-alpha. *Endocrinology* 1990; 127: 46-52.

Grunstein A, Handelsman O, Lawrence S, Blackwell C, Caterson I, Sullivan C. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by nasal continuous posotive airway pressure. *J Clin Endocrinol Metab* ,1989, 68: 352-358.

Guidry U, Mendes L, Evans J, Levy D, O'Connor G, Larson M, Gottlieb D, Benjamin E. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:933-938

Guilleminault C, Querra-Salva M, Chowdhuri S, Poyares D. Normal pregnancy, daytime sleeping, and blood pressure. *Sleep Med* 2000;1:289-297.

Guilleminault C, Riley R, Powell N. Obstructive sleep apnea and abnormal cephalometric measurements. Implications for treatment. *Chest* 1984;86:793-794.

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev CJ Med* ,1976;27:465-484.

Guilleminault C, Van de Hoed J, Milter M. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement W. *Sleep apnea syndromes*. Alan R. Liss, New York, 1978:1-12.

Guilleminault C. Obstructive sleep apnea: the clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin N America* 1985;69:1187-1203.

Hadjigeorgiou G, Paterakis K, Dardiotis E, Aggelakis K, Tasiou, A, Xiromerisiou G, Komnos A, Zintzaras E, Scarneas N, Papadimitriou A, and Karantanas A. IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms and cerebral hemorrhagic events after traumatic brain injury. *NEUROLOGY*, 2005;65:1077-1082.

Haponik E, Smith P, Bohlman M, Alien R, Goldman S, Bleecker E. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 127, 221-6.

Hart P, Vitti G, Burgess D, Whitty G, Piccoli D, Hamilton J. Potential antiinflammatory effects of interleukin-4 : suppression of human of monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, and prostaglandin E₂. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3803-3807.

Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis:a workinh hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665-671.

Hedner J, Wilcox I, Sullivan C. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders N, Sullivan C, editors. *Sleep and breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1994:823-846.

Hefler LA, Grimm C, Lantzsch T, Lampe D, Leodolter S, Koelbl H, Heinze G, Reinthaller A, Tong-Cacsire D, Tempfer C, Zeillinger R. Interleukin-1 and interleukin-6 gene polymorphisms and the risk of breast cancer in caucasian women. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5718-21.

Hirano T, Taga T, Yamasaki K, Matsuda T, Yasukawa K, Hirata Y, Yawata H, Akira S, Kishimoto T. Molecule cloning of the cDNAs for interleukin- 6/B cell stimulatory factor 2 and its receptor. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 167-180.

Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, Kishimoto T. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature (London)* 1986; 324: 73-76.

Holdcroft A, Bevan D, O'Sullivan J, Sykes M. Airway closure and pregnancy. *Anaesthesia* 1977;32:517-523.

Holtman H and Wallach D. Down regulation of the receptors for tumor necrosis factor by interleukin-1 and 4 beta-phorbol-12-myristate-13- acetate. *J Immunol*1987; 139: 1161-1167.

Hooke O, Hancock W, Gee O, Atkins R. Monoclonal antibody of glomerular hypercellularity in human glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1984; 22: 163-168.

Horner R, Innes J, Morrel M, Shea S, Guz A. The effect of sleep on reflex genioglossus muscle activation by stimuli of negative airway pressure in humans. *J Physiol* 1994;476:141-151.

Horner R, Mohiaddin R, Lowell D, Shea S, Burman E, Longmore D, Guz A. Sites and sizes on fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J*, 1989, 2, 613-22.

Horuk R, Huang J, Covington M, Newton R. A biochemical and kinetic analysis of the interleukin-1 receptor. Evidence for differences in molecular properties receptors. *J Biol Chem* 1987; 262: 16275-16278.

Htoo A, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, Liu S, Activation of nuclear factor κ B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation *Sleep Breath* 2006, 10: 43–50 DOI 10.1007/s11325-005-0046-6.

Hu F, Willett W, Manson J, Colditz G, Rimm E, Speizer F, Hennekens C, Stampfer M. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:308-313.

Hudgel D, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1990;69:443-450.

Huth C, Heid I, Vollmert C, Gieger C, Grallert H, Wolford J, Langer B, Thorand B, Klopp N, Hamid Y, Pedersen O, Hansen T, Lyssenko V, Groop L, Meisinger C, Döring A, Löwel H, Lieb W, Hengstenberg C, Rathmann W, Martin S, Stephens J, Ireland H, Mather H, Miller G, Stringham H, Boehnke M, Tuomilehto J, Boeing H, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer A, Wernstedt I, Niklason A, López-Bermejo A, Fernández-Real JM, Hanson R, Gallart L, Vendrell J, Tsiavou A, Hatzigeorgaki E, Humphries S, Wichmann H, Herder C, Illig T. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2915-21.

Home J, Reyner L. Sleep related vehicle accidents. *BMI*, 1995, 310, 565-7.

Idriss H, Naismith J. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure- function relationship(s). *Microsc Res Tech* 1; 50(3): 184-195, 2000.

Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, Obara N, Suzuki N, Yamamoto M, Nagasawa T: Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respiration*, 2004;71:24-29.

International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Diagnostic and Coding Manual*, 1990, 342: 52-58.

Ip M, Lam B, Laufer I, Tsang K, Chung K, Mok Y, Lam W. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119:62-69.

Issa F, Sullivan C. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982;45:353-359.

Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M. Obstructive sleep apnea patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep* 1986 ;9:469-477.

Jeans W, Fernando D, Maw A, Leighton B. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br Radiol* 1981;54:117-121.

Jennum P, Hein H, Suadicani P, Sorensen H, Gyntelberg F. Snoring, family history, and genetic markers in men: The Copenhagen Male Study. *Chest* 1995;107:1289-1293.

Jirik F, Podor T, Hirano T, Kishimoto T, Laskutoff D, Carson D, Lotz M. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142: 144- 147.

- Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- Johnson D, Drenick E. Therapeutical fasting in morbid obesity: long term follow-up. *Arch Intern Med* 1977, 137: 1381-1382.
- Johnson L, MacLeod W. Sleep and awake behaviour during gradual sleep reduction. *Percept Mot Skills*, 1973, 36: 87-97.
- Jones M. A new method for measurement daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- Jung R and Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. In: Albert K, Bally C, Stradle J eds. *Sleep mechanisms* Elsevier, Amsterdam, 1965;18:140-159.
- Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome in sleep mechanisms. *Prog Brain Res*, 1965, 18, 140-60.
- Kaditis AG, Finder J, Emmanouel I, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, Agorogiannis E, Christodoulou S, Pantazidou A, Gourgoulialis K, και Molyvdas PA. Sleep-Disordered Breathing in 3,680 Greek Children. *Pediatric Pulmonology*. 37: 499–509, 2004.
- Kampschmidt R. *The physiologic and metabolic response of the host*. Elsevier North Holland, Amsterdam, 1981.
- Kantarci O, Atkinson E, Hebrink D, McMurray C, Weinshenker B. Association of two variants in IL-1b and IL-1 receptor antagonist genes with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000;106: 220-7.
- Kappel M, Oiamant M, Hansen M, Klokke M, Pedersen B. Effects of in vitro hyperthermia on the proliferative response of blood mononuclear cell subsets, and detection of interleukins 1 and 6, tumour necrosis factor- α and interferon- γ . *Immunology* 1991; 73: 304-308.
- Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, και Gourgoulialis K. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* DOI 10.1007/s00408-008-9082-x
- Karachaliou F, Kostikas K, Pastaka C, Bagiatis V, και Gourgoulialis K. Prevalence of sleep-related symptoms in a primary care population – their relation to asthma and COPD. *Primary Care Respiratory Journal*. 16 (4): 222-8, 2007.
- Karpio J, Koskenvuo M, Partinen M, Telakivi I. A twin study of snoring. *Sleep Res*, 1988;17:365.
- Kasid A, Director E, Rosenberg B. Induction of endogenous cytokine-mRNA in circulating peripheral blood mononuclear cells by IL-2 administration to cancer patients. *J Immunol* 1989; 143: 736-739.
- Katz I, Stradling J, Slutsky S, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228-1231.
- Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, Orszczyn M, Alperovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989;2:599-603.
- Khoo S, Tan W, Ng T, Ho C. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med* 2004;98(6):557-66.

Kim H, Young T, Matthews C, Weber S, Woodard A, Palta M. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1813-1819.

Kimoff R, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;160:250-255.

Kirnbauer R, Kock A, Schwarz T, Urbanski A, Krutmann J, Borth W, Damm D, Shipley G, Ansel JC, Luger TA. IFN- β 2 B cell differentiation and release by human epidermal cells and epidermoid carcinoma cell lines. *J Immunol* 1989; 142: 1922-1928.

Kobayashi I, Perry A, Rhymer J, Wuyam B, Hughes P, Murphy K, Innes JA, McIvor J, Chessman AD, Guz A. Inspiratory coactivation of the genioglossus enlarges retroglossal space in laryngectomized humans. *J Appl Physiol* 1996;80:1595-1604.

Kohase M, Henriksen-DeStefano O, May L, Vitek J, Sehgal P. Induction of beta2-interferon by tumor necrosis factor: a homeostatic mechanism in the control of cell proliferation. *Cell* 1986;45: 659-666.

Krane S, Conca W, Stephenson M, Amento E, Goldring M. Mechanisms of matrix degradation in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad* 1990; 580: 340-354.

Kribbs N, Getsy J, Dinges D. Investigation and management of daytime sleepiness in sleep apnea. In: Saunders N, Sullivan C editors. *Sleep and breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1994. p.575-604.

Kripke D, Ancoli-Israel S, Klauber M, Wingard D, Mason W, Mullaney D. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997;20:65-76.

Kroeger K, Steer J, Joyce D, Abraham L. Effects of stimulus and cell type on the expression of the -308 tumor necrosis factor promoter polymorphism. *Cytokine* 2000; 12: 110-119.

Krueger J, Kapas L, Opp M, Obal F. Prostaglandins E₂ and D₂ have little effect on rabbit sleep. *Physiol Behav*, 1992, 51, 481-5.

Krueger J, and Fang J. Cytokines in sleep regulation. In: *Sleep and Sleep Disorders: From Molecule to Behavior*, edited by O. Hayaishi and S. Inoue. New York: Academic, 1997, p. 261-277.

Krueger J., Obal F, Fang J. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *Sleep Res*, 1999, 8 (Suppl.1), 53-9.

Kryger M. Fat, sleep and Charles Dickens. *Clin Chest Med* 1985;6:555-562.

Ksontini R, MacKay S, Moldawer L. Revisiting the role of tumor necrosis factor alpha and the response to surgical injury and inflammation. *Arch Surg*. 1998; 133:558-567.

Kunkel S, Chensue S, Phan S. Prostaglandins as endogenous mediators of interleukin 1 production. *J Immunol* 1986; 136: 186-192.

Kushida C, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 1997, 127, 581-7.

Larsson L, Lundback B, Johnsson A, Lindstrom M, Johnsson E. Symptoms related to snoring and sleep apnea in subjects with chronic bronchitis: report from the Obstructive lung disease in Northern Sweden Study. *Respiratory Medicine* 1997;91:5-12.

Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AHR. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-157.

Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-725.

Lavie P, Rubin A. Effects of nasal occlusion on respiration in sleep. Evidence of inheritability of sleep apnea proneness. *Acta Otolaryngol* 1984;97:127-130.

Lee C, Fein A, Lippman M, Holtzman H, Kimbel P, Weinbaum G. Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1981;304:192-196.

Lee S, Tsou A, Chan H, Thomas J, Allison A. Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the IL-1 β gene and decrease the stability of the IL-1 β mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1204-1208.

Lee YH, Ji JD, Song GG. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):43-9.

Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association of TNF-alpha -308 G/A polymorphism with responsiveness to TNF-alpha-blockers in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2006 Dec;27(2):157-61.

Leung R, Bradley T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-65.

Levy P, Pepin J, Ferretti G. Dynamique des structures pharyngées au cours des apnées obstructives. *Neurophysiologie Clin* 1994 ;24:227-248.

Li K, Kushida C, Powell N, Riley R, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110:1689-93.

Liistro G, Aubert G, Rodenstein D. Management. The sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* ,1995;8: 1751-1755.

Lin C, Lin C. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995;173:117-126.

Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000;4:411-433.

Lindeberg E, Taube A, Janson C, Gislason T, Swardsudd K, Boman G. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998;114:1048-1055.

Liu Y, Lowe A, Zeng X, Fu M, Fleetham J. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;117(4):479-85.

Locksley R, Killeen N, Lenardo M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 23; 104(4): 487-501, 2001.

Lomedico P, Gubler R, Hellmann C, Dukovich M, Giri J, Pan Y, Collier K, Semionow R, Chua A, Mizel S. Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature* 1984; 312: 458-462.

Lotz M, Jirik F, Kabouridis R, Tsoukas C, Kishimoto T, Carsqon D. ESF-2/IL-6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes. *J Exp Med* 1988; 167: 1253-1258.

Loube D, Poceta J, Morales M, Peacock M, Mitler M. Self-reported snoring in pregnancy: association with fetal outcome. *Chest* 1996;109:885-889.

Louis E, Franchimont D, Piron A, Gevaert Y, Schaaf-Lafontaine N, Roland S, Mahieu P, Malaise M, De Groote D, Louis R, and Belaiche J. Tumor necrosis factor (TNF- α) gene polymorphism influences TNF- α production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 401- 406.

- Lovett O, Ryan J, Sterzel R. Stimulation of rat mesangial proliferation by macrophage interleukin-1. *J Immunol* 1983; 131: 2830-2836.
- Lowe A, Ozbek M, Miyamoto K, Pae E, Fleetham J. Cephalometric and demographic characteristics of obstructive sleep apnea: an evaluation with partial least squares analysis. *Angle Orthod* 1997;67:143-153.
- Lowe A, Santamaria J, Fleetham J, Price C. Facial morphology and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthod* 1986;90:484-491.
- Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiologic data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* ,1980; 3:221-224.
- Luomala M, Lehtimäki T, Elovaara I, Wang X, Ukkonen M, Mattila K, Laippala P, Koivula T, Hurme M. A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001 Apr 1;185(2):123-7.
- Lyle J, Palmer, Sarah G, Buxbaum, Emma K, Larkin, Sanjay R, Patel, Robert C, Elston, Peter V, Tishler, and Susan Redline. Whole Genome Scan for Obstructive Sleep Apnea and Obesity in African-American Families. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 169. pp 1314–1321, 2004.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335, 765-74.
- Malhotra A and White D. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-245.
- Mannel DN, Moore AN, Margenhager SE. Macrophages a: major source of tumoricidal activity (tumor necrotizing factor). *Infect Immunol* 1980; 30: 523-528.
- March C, Mosley B, Larsen A, Cerretti D, Braedt G, Price V, Gillis S, Henney C, Kronheim S, Grabstein K, Conlon P, Hopp T, Cosman D. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature* 1985; 315: 641- 647.
- Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lioberes P, Sagales T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-8.
- Martin S, Marshall I, Douglas N. The effect of posture on airway caliber with the sleep-apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152, 721-4. 60.
- Martinet N, Valiant P, Charls Th, Lambert J, Martinet V. Dexamethazone modulation of tumour necrosis factor- α release by activated normal human alveolar. *Eur Respir J* 1992;5: 67-72.
- Martínez-Escribano JA, Moya-Quiles MR, Muro M, Montes-Ares O, Hernández-Caselles T, Frías JF, Alvarez-López MR. Interleukin-10, interleukin-6 and interferon-gamma gene polymorphisms in melanoma patients. *Melanoma Res.* 2002 Oct;12(5):465-9.
- Mathew O, Abu-Osba Y, Thach B. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus muscle respiratory activity. *J Appl Physiol* 1982;52:438-444.
- Mathur R, Douglas N. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome *Ann Intern Med* 1995;122:174-178.

Matsumoto K and Hatano M. Production of interleukin 1 in glomerular cell cultures from rats with nephrotoxic serum nephritis. *Clin Exp Immunol* 1989; 75: 123-128.

May L, Chrayeb J, Santhanan U, Tatter S, Stoeber Z, Helfgott D, Chiorazzi N, Grienering G Sehgal P. Synthesis and excretion of multiple forms of beta2-interferon/B-cell differentiation factor 2/hepatocyte stimulating factor by human fibroblasts and monocytes. *J Biol Chem* 1988; 263: 7760-7766.

Mazzei G, Seckinger P, Oayer J, Shaw A. Purification and characterization of a 26-kDa competitive inhibitor of interleukin-1. *Eur J Immunol* 1990; 20: 683-689.

McNicolas W, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson E. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:625-628.

Mezzanotte W, Tangel D, White D. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal control (a neuromuscular compensation mechanism). *J Clin Invest*, 1992;89:1571-1579.

Miki S, Iwano M, Yamamoto M, Tang B, Yokokawa K, Sonoda T, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinoma. *FEBS Lett* 1989; 250: 607-610.

Miller W. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome: prevalence and significance. *Am J Med* 1982;73:317-321.

Millman R, Acebo C, Rosenberg C, Carskadon M. Sleep, breathing and cephalometrics in older children and young adults. II. Response to nasal occlusion. *Chest* 1996;109:673-679.

Mills P and Dimsdale J. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain, Behavior, and Immunity* 18 (2004) 298-303.

Milner M, Hadjukovic R, Shafor R, Hahn P, Kripke D. When people die: cause of death versus time of death. *Am J Med* 1987;82:266-274.

Mittal R, Manchanda P. Association of IL-4 intron-3 and IL-6 -174 G/C gene polymorphism with susceptibility to end-stage renal disease. *Immunogenetics*. 2007 Feb;59(2):159-65.

Miyaura C, Onozaki K, Akiyama Y, Taniyama T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T. Recombinant human interleukin 6 (B-cell stimulatory factor 2) is a potent inducer of differentiation of mouse myeloid leukaemia cells (M1). *FEBS Lett* 1988; 234: 17-21.

Mock B, Nordan R, Justice M, Kozak C, Jenkins N, Copeland N, Wong G, Rudikoff S. The murine IL-6 gene maps to the proximal region of chromosome 5. *J Immunol* 1989; 142: 1372-1376.

Moore M and Warren O. Synergy of interleukin-1 and granulocyte colony-stimulating factor: in vivo stimulation of stem-cell recovery and hemopoietic regeneration following 5-fluorouracil treatment of mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7134-7138.

Morales F, Chase M. (1978) Intracellular recording of lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.*, 1978, 62, 821-7.

Mori S, Goto F, Ohkawara S, Maeda S, Shimada K, Yoshinaga M. Cloning and sequence analysis of a cDNA for lymphokine proliferation potentiating factor of rabbit polymorphonuclear leukocytes: identification rabbit interleukin 1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 150: 1237- 243.

Morison, A. Somnolence with cyanosis cured by massage. *Practitioner*, 1889, 42, 277-81

Mortimore I, Kochhar P, Douglas N. Effect of chronic continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on upper airway size in patients with sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Thorax*, 1996,

51,190-2.

Mortimore I, Marshall I, Wraith K, Sellar J, Douglas N. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-283.

Motta J, Guilleminault C, Schroeder J, Dement W. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-inducing apnea. *Ann Intern Med*, 1978,89,454-8.

Muraguchi A, Hirano T, Tang B, Matsuda T, Horii Y, Nakajima K, Kishimoto T. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 1988; 167: 332-344.

Naitoh P. Sleep deprivation in human subjects: a reappraisal. *Waking and Sleeping*, 1976,1:53-60.

Nakajima K, Martinez-Maza O, Hirano T, Nishanian P, Salazar-Gonzalez J, Fahey J, Kishimoto T. Induction of interleukin 6 (BSF-2/IFN-B2) production by human immunodeficiency virus (HIV). *J Immunol* 1989; 142: 531-536.

Nearman ZP, Wlodarski M, Jankowska AM, Howe E, Narvaez Y, Ball E, Maciejewski JP. Immunogenetic factors determining the evolution of T-cell large granular lymphocyte leukaemia and associated cytopenias. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):237-48.

Nedwin G, Naylor S, Sakaguchi A, Suith O, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, Goeddel D, Gray P. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985; 13(17): 6361-6373.

Nikolova P, Pawelec G, Mihailova S, Ivanova M, Myhailova A, Baltadjieva D, Marinova D, Ivanova S, Naumova E. Association of cytokine gene polymorphisms with malignant melanoma in Caucasian population. *Cancer Immunol Immunother*. 2007 Mar;56(3):371-9.

O'Connor C, Thornley K, Hanly P: Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May; 161(5): 1465-72.

Okusawa S, Gelfand J, Ikejima T, Connolly R, Dinarello. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-1172.

Olomolaiye O, Wood N, Bidwell J. A novel polymorphism in the human IL-6 promoter. *Eur J Immunogenet* 1998; 25: 267.

Olsen K, Kern E, Westbrook P. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol Head & Neck Surg* 1981;89:804-810.

Orr W, Males J, Imes N. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981,70:1061-1066.

Pack A. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med* 1994;39:517-67.

Palmer L, Buxbaum S, Larkin E, Patel S, Elston R, Tishler P, Redline S. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):340-50.

Pannica O, Nedwin G, Hayflick J, Seeburg P, Oehynck R, Palladino M, Kohr W, Aggarwall B, Goeddel O. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1984; 312: 724-729.

Park B, Lee H, Kim YJ, Kim J, Jung J, Kim L, Shin H. Association between interleukin 6 promoter variants and chronic hepatitis B progression. *Exp Mol Med*. 2003 Apr 30;35(2):76-82.

Partinen M, Gislason T. Basic nordic sleep questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of

- subjective sleep complaints. *J Sleep Res* 1995;4:150-155.
- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988;94:1200-1204.
- Pastuszko A, Wilson D, Ericinsk M. Neurotransmitter metabolism in rat brain synaptosomes: effect of anoxia and pH. *J Neurochem* 1982, 38: 1657-1667.
- Patel S. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *J Appl Physiol* 99:1600-1606, 2005. doi:10.1152/jappphysiol.00501.2005.
- Pawlik A, Kurzawski M, Florczak M, Gawronska Szklarz B, Herczyńska M. IL1beta+3953 exon 5 and IL-2 -330 promoter polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):159-64.
- Peppard P, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
- Piacentini L, Karliner J. Altered gene expression during hypoxia and reoxygenation of the heart. *Pharmacol Ther* 1999;83:21-37.
- Pieroni F, Lourenço D, Morelli V, Maffei F, Zago M, Franco R. Cytokine gene variants and venous thrombotic risk in the BRATROS (BRAZILIAN THROMBOSIS STUDY). *Thromb Res*. 2007;120(2):221-9.
- Podszus T, Greenberg H, Scharf S. Influence of sleep state and sleep-disordered breathing on cardiovascular function. In: Saunders N, Sullivan C. *Sleep and Breathing*. NY, 1994, 257-310.
- Pociot F., Mølviig J, Wogensen L, Worsaae H. & Nerup, J. (1992) A TaqI polymorphism in the human interleukin-1b (IL-1b) gene correlates with IL-1b secretion in vitro. *European Journal of Clinical Investigation* 22, 396–402.
- Popovic R, White D. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998;84:1055-1062.
- Potaczek D, Krzanowski M, Sanak M. Interleukin-1beta C+3953T gene polymorphism and peripheral arterial occlusive disease in Polish population] *Przegl Lek*. 2005;62(9):830-2.
- Poupart P, Vandenabeele P, Cayphas S, Van Snick J, Haegeman G, Kruys V, Fiers W, Content J. B Cell growth modulation and differentiating activity of recombinant human 26-kD protein (BSF-2, HuIFN-beta2, HPPFG). *EMBO J* 1987; 6: 1219-1224.
- Quabbe H. Hypothalamic control of GH secretion: pathophysiology and clinical implications. *Acta Neurochirurg*, 1985, 75: 60-71.
- Qwarnstrom E, Page R, Gillis S, Dower S. Binding internalization and intracellular localization of interleukin-1 beta human diploid fibroblasts. *J Biol Chem* 1988; 263: 8261-8269.
- Ramsay I. Thyroid disease and muscle dysfunction. Heinemann, London 1974, pp 127-171.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
- Redline S, Tishler P, Hans M, Tosteson T, Strohl K, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-192
- Redline S, Tishler. The genetics of sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*. 2000;Vol.4, 6: 583-602.
- Remmers J, deGroot W, Sauerland E, Anch A. Pathogenesis of upper airway occlusion during

sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-938.

Riha R., Brander P, Vennelle M, McArdle N, Kerr S, Anderson N, Douglas N. Tumor necrosis factor- α (-308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005; 26:673-678.

Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. 1983;6:303-311.

Riley A, Powell N, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* ,1993, 108: 117-125.

Ringler J, Basner A, Shannon A, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger S, Weiss J. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apneas. *J Appl Physiol* ,1990, 69(6): 2143-2149.

Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan A. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1984, 129,355-60.

Rossi V, Breviario F, Ghezzi P, Dejana E, Mantovani A. Prostacyclin synthesis induced in vascular cells by interleukin-1. *Science* 1985; 229: 174-176.

Roytblat, L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, and Gelman S. Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res*. 2000;8: 673-675.

Rubinstein I: Upper airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1023-1024.

Ruef C, Budde K, Lacy J, Northemann W, Baumann M, Sterzel B, Coleman oi. Interleukin-6 is a autocrine growth factor for mesangial cells. *Kidney Int* 1990; 38: 249-257.

Ryan C, Lowe A, Li D, Fleetham J. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* , 1991, 144, 939-44.

Saiz P, Garcia-Portilla M, Arango C, Morales B, Martinez-Barrondo S, Alvarez V, Coto E, Fernandez J, Bousoño M, Bobes J. Interleukin-1 gene complex in schizophrenia: an association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Sep 5;141(6):678-80.

Saklatvala J, Sersfield S, Townsend Y. Pig interleukin-1 purification of two immunologically different leukocyte proteins that cause cartilage resorption, leukocyte activation and liver. *J Exp Med* 1985; 162: 1208-1222.

Sambrook J, Fritsch E, and Maniatis T. *Molecular cloning: A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY. 15. Messer, G., U. Spengler, M.C. Jung, G. 1989.

Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J. Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics*. 2002 Mar;53(12):1020-7.

Satoh T, Pandey J, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004 Mar;124(6):796-801.

Saunamaki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand*: DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00744.x.

Scalan M, Roebuck T, Little P, Redman J, Naughton M. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:909-913.

Schindler R, Clark S, Dinarello C. Dissociation between interleukin-1 beta mRNA and protein synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 10232-10237.

Schindler R, Ghezzi P, Dinarello C. IL-1 induces IL-1. IFN-gamma suppresses IL-1 but not lipopolysaccharide-induced transcription of IL-1. *J Immunol* 1990; 144: 2216-2222.

Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark S, Dinarello C. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human mononuclear cells : IL-6 sup- presses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40-47.

Schlosshan D, Elliott M. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. Review series. *Thorax* 2004, 59: 347-352.

Schmidt-Nowara W, Jennum P. Epidemiology of sleep apnea. In: Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment. Eds: C. Quilleminault and M. Partinen. Raven Press, New York, 1990.

Schutte S, Del Conte A, Gross A, Cater J, Bustraan S, Doghramji K, Youakim J. Self-reported snoring and sleep in high risk pregnancies. *Sleep Res* 1995;24:342.

Sciacca F, Ferri C, Licastro F, Veglia F, Biunno I, Gavazzi A, Calabrese E, Martinelli Boneschi F, Sorbi S, Mariani C, Franceschi M, Grimaldi L. Interleukin-1B polymorphism is associated with age at onset of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Nov;24(7):927-31.

Scrima LBroudy M, Nay K, Cohn M. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep* 1982;5:318-328.

Seckinger P, Williamson K, Salavoine J, Mach S, Mazzei G, Shaw A. A urine inhibitor of IL-1 activity affects both IL-1 α and IL-1 β but not TNF- α . *J Immunol* 1987; 139: 1541-1545.

Sehgal P, Greininger G, Tosato G (Editors). Regulation of the acute phase and immune responses. Interleukin-6. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 1-583.

Sehgal P, Helfgott O, Santhanam U, Tatter S, Clarick R, Ghayeb J, May I. Regulation of the acute phase and immune responses in viral disease. Enhanced expression of the beta2-interferon/hepatocyte-stimulating factor/interleukin 6 gene in virus-infected human fibroblasts. *J Exp Med* 1988; 167: 1951-1956.

Sehgal P, Zilberstein A, Ruggieri R, May I, Ferguson-Smith A, Slate O, Revel M, Ruddle F. Human chromosome 7 carries the β 2 interferon gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5219-5222.

Seifart C, Dempfle A, Plagens A, Seifart U, Clostermann U, Müller B, Vogelmeier C, von Wichert P. TNF- α -, TNF- β -, IL-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tissue Antigens*. 2005 Jan;65(1):93-100.

Semenza G: Hypoxia-inducible factor 1: Oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001;7:345-350.

Sepala T, Partinen M, Penttinen A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukiainen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:23-28.

Series F, Marc I. Upper airway temperature in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, non apneic snorers, and non snorers. *Eur Respir J* 1998;12:193-197

Shahar E, Whitney C, Redline S, Lee E, Newman A, Javier Nieto F, O'Connor G, Boland L, Schwartz J, Samet J. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional

results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.

Sheldon K, Woodson H, Kay S, Suratt P. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148: 462-466.

Shepard J, Burger C. Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1288-1293.

Shih CM, Lee YL, Chiou HL, Chen W, Chang GC, Chou MC, Lin LY. Association of TNF-alpha polymorphism with susceptibility to and severity of non-small cell lung cancer *Lung Cancer*. 2006 Apr;52(1):15-20.

Siddiqui F, Walters A, Goldstein D, Lahey M, Desai H. Half of patients with obstructive sleep apnea have a higher NREM AHI than REM AHI. *Sleep Medicine* 2006, 281-285.

Sironi M, Breviario F, Proserpio P, Biondi A, Vecchi A, Van Damme J, Dajana E, Mantoani A. IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142: 549-553

Smith C, Davis T, Anderson D, Solam L, Beckmann M, Jerzy R, Dower S, Cosman D, Goodwin R. A receptor for tumor necrosis factor defines an unusual family of cellular and viral proteins. *Science*. 25; 248 (4958): 1019- 1023,1990.

Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E, Bleecker E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*, 1985,103, 850-5.

Snyder LD, Hartwig MG, Ganous T, Davis RD, Herczyk WF, Reinsmoen NL, Schwartz DA, Palmer SM. Cytokine gene polymorphisms are not associated with bronchiolitis obliterans syndrome or survival after lung transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Nov;25(11):1330-5.

Springgs O, Imamura K, Rodeiguez C, Horiguchi J, Kufe DW. Induction of tumor necrosis factor expression and resistance in a human tumor cell line. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 6563-6566.

Stauffer J, Buick M, Bixler E, Sharkey E., Abt A, Manders E, Kales A, Cadieux R, Zwillich C. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1989,140, 724-8.

Stradling J, Davies R, Sleep 1: Obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. Review series. *Thorax* 2004,59:73-78.

Stradling R, Crosby H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnea and snoring in middle aged men. *Thorax*, 1991;46:85-90.

Strohl K, Saunders N, Feldman N, Halett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978;299:969-973.

Strollo P, Sanders M, Costantino J, Walsh S, Stiller R, Atwood C. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep*, 1996, 19, S255-S259.

Sullivan K, Chang H. Steady and oscillatory transnasal pressure-flow relationships in healthy adults. *J Appl Physiol*. 1991;71(3):983-92.

Suratt P, Dee E, Atkinson R, Armstrong P, Wilhoit. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1983,127,487-92.

Suratt P, McTier R, Findley L, Pohl S, Wilhoit S. Changes in breathing and in the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987, 92: 631-637.

Taga T, Kawanishi K, Hardy R, Hirano T, Kishimoto T. Receptors for B cell stimulatory factor 2 (BSF-2) : Quantitation, specificity, distribution and regulatory of the expression. *J Exp Med* 1987; 166: 967-981.

Takahashi, Satoshi, Levente Kapa's, Jidong Fang, and James M. Krueger. Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *Am. J. Physiol.* 276 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 45): R1132–R1140, 1999.

Tangel D, Mezzanotte W, Sandberg E, White D. The influence of sleep and the activity of tonic postural versus inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol* 1992;73: 1053-1066.

Taverne J, Tavernier J, Fiers W, Playfair J. Recombinant tumour necrosis factor inhibits malaria parasites in vivo but not in vitro. *Clin Exp Immunol* 1987; 67: 1-4.

Thorpy M. Handbook of sleep disorders. Marcel Dekker. Inc, New York, 1990:785.

Tilkian A, Guilleminault C, Schroeder J, Lehrman K, Simmons F, Dement W. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977;63:348-358.

Tosato G, Seamon K, Goldman N, Sehgal P, May L, Washington G, Jones K, Pike S. Monocyte-derived human B-cell growth factor identified as interferon-beta2. *Science* 1988;239: 502-504.

Tovey M, Content J, Gresser I, Gugenheim J, Blanchard B, Gumarho J, Poupart P, Gigou M, Shaw A, Fiers W. Genes for IFN-B2 (IL-6), tumor necrosis factor, and IL-1 expression at high levels in the organs of individuals. *J Immunol* 1988; 141: 3106-3110.

Tracey K, Beutler B, Lowry S, Merryweather J, Wolpe S, Milsark I, Hariri R, Fahey T, Zentella A, Albert J, Shires G, Cerami A. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science (Washington)* 1986a; 234: 470-474.

Trang N, Pekala P, Cerami A.: Purification of cachectin, a lipoprotein lipase - suppressing hormone secreted by endotoxin - induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med* 1985; 161: 984-995.

Unal S, Gumruk F, Aytac S, Yalnzoglu D, Gurgey A. Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels and IL-6, TNF-polymorphisms in children with thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Jan;30(1):26-31.

Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, Roussos C, και Kryge M. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine* 7: 424–430, 2006.

Van Damme J, Cayphas S, Opdenkker G, Billiau A, Van Snick J. Interleukin-1 and poly(rI)poly(rC) induce production of a hybridoma growth factor by human fibroblasts. *Eur J Immunol* 1987;17:1-7.

Van Damme J, Schafsma M, Fibbe W, Falkenburg J, Opdensker G, Biliau A. Simultaneous production of interleukin 6, interferon-B, and colony-stimulating activity by fibroblasts after viral and bacterial infection. *Eur J Immunol* 1989; 19: 163-168.

Van de Graff W. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988;65:2124-2131.

Van de Graff W. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 1991;70:1328-1363.

Van der Touw T, O'Neil N, Brancatisano A, Amis T, Wheatly J, Engel L. Respiratory-related activity of soft palate muscles: augmentation by negative upper airway pressure. *J Appl Physiol* 1994;76:424-432.

- Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, Proença C, Cauchi S, Charpentier G, Tichet J, Fumeron F, Marre M, Meyre D, Balkau B, Froguel P. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. DESIR Study Group. *Diabetes*. 2008 Jan;57(1):244-54.
- Vgontzas A, Bixler E, Chrousos G. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* ,2005, 9, 211–224.
- Vgontzas A, Papanicolaou D, Bixler E, Hopper K, Lotsikas A, Lin H, Kales A, Chrousos G. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151–8.
- Vgontzas A, Papanicolaou D, Bixler E, Kales A, Tyson K, Chrousos G. Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82:1313-1316.
- Villaneuva T, Buchanana P, Yeea B, Grunstein R. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews* 2005, 9, 419-436.
- Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD, Ricart W, Vendrell J, Richart C, Tataranni PA, Wolford JK. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet*. 2003 Apr;112(4):409-13.
- Wadd W. *Cursory remarks on corpulence*. London: John Ebers & Co, 1829.
- Waldron I. What do we know about causes of sex differences in mortality?A review of the literature. In: Conrad P, Kern R, editors. *The Sociology of health and illness:critical perspectives*. New York: St.Martin's Press;1994. p. 42-55
- Walzog B, Gaehtgens P. Adhesion molecules: the path to a new understanding of acute inflammation. *News Physiol Sci* 2000;15:107-113.
- Wang C, Shen Y, Su C, Lo F, Lee S, Tsai H, Fan S. Investigation of the association between interleukin-1beta polymorphism and normal tension glaucoma. *Mol Vis*. 2007 May 14;13:719-23.
- Ward S, Westwick J. Chemokines: understanding their role in T-lymphocyte biology. *Biochem J*. 1998; 333:457-470.
- Ware J, McBrayer R, Scott J.Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*. 2000 15;23(2):165-70.
- Wasiko M, Hutt D, Parisi R, Neubauer J, Mezrich R, Edelman N. The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1569-1577.
- Watanabe T, Morimoto A, Sakata Y, Murakami N. ACTH response induced by interleukin-1 mediated by CRF secretion stimulated by hypothalamic PGE. *Experientia Basel* 1990;46:481-484.
- Weaver T. Outcome measurement in sleep medicine practice and research. 2. Assessment of neurobehavioral performance and mood. *Sleep Med Rev* 2001;5:223-236.
- Webb A, Collins K, Auron P, Eddy R, Nakai H, Byers M, Haley I, Henry W, Shows T. Interleukin-1 gene (IL-1) assigned to the long arm human chromosome 2. *Lymphokine Res* 1986; 5: 77-85.
- Weiss J, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker J. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:388-397.
- Wells C. The Ptolmaic jaw. *Appl Ther* 1967;9:768-771.

- West P, Kryger M. Continuous monitoring of respiratory variables during sleep by microcomputer. *Methods Inf Med*, 1983, 22: 198-202.
- Wetter D, Young T, Bidwell T, Badr M, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-2224
- Wheatley J, White D. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep*, 1993;16(suppl)S87-S89.
- White D. Centennial Review. The Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea Advances in the Past 100 Years. *Am J Respir Cell Mol Biol* ,2006, Vol 34. pp 1-6.
- White O, Lombard R, Cadieux R, Zwillich C. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age and obesity. *J Appl Physiol*, 1985, 58: 365-371.
- Whyte K, Alien M, Jeffrey A, Gould G, Douglas N. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q. J. Med.*, 1989, 72, 659-66.
- Wiegand O, Latz B, Zwillich C, Wiegand L. Geniohyoid muscle activity V in normal man during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 1990, 69: 1262-1269.
- Wietske R, Kox D, den Herder C, Laman M, van Tinteren H, de Vries N. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. DOI 10.1007/s00405-006-0090-2, 2006.
- Wilson A, di Giovine F, Blakemore A, Duf G. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF- α) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992; 1:353.
- Wittig R, Zorick F, Roehrs T, Sickelsteel J, Roth T. Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp J* 1988;36:13-15.
- Woloski B, Smith E, Meyer W, Fuller G, Blalock J. Corticotrophin-releasing activity of monokines. *Science* 1985; 230: 1035-1037.
- Woodson B, Garancis J, Toohill R. Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:1318-1322.
- Worsnop C, Naughton M, Barter C, Morgan T, Anderson A, Pierce R. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*., 1998,157, 111-15.
- Wright J, White J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CDOO1106.
- Yaggi, H, Concato, J, Walter N, Lichtman J, Brass L, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *Volume 353(19)*, 10 November 2005, pp 2034-2041.
- Yang J, Li CR, Li YB, Li RX, Sun LB, Huang HJ, Wang GB. The correlation between Kawasaki disease and polymorphisms of Tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 gene promoter. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2003 Aug;41(8):598-602.
- Yee B, Banerjee D, Wong K, Vedam H, Ward J, Phillips C. Effect of sibutramine-assisted weight loss on obstructive sleep apnea in men. *J Sleep Res* 2004;13(1):S72.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, 2003, 107:1129-1134
- Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S757-S762.

- Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1514-1519.
- Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing. *Thorax*. 1998; 53(suppl 3):S16-S19.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. the occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl Med* 1993;328:1230-1235.
- Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
- Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep*. 2000 15;23 Suppl 4:S122-6.
- Young T, Wetter D. Smoking as a risk factor for sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:A397.
- Yucesoy B, Peila R, White LR, Wu K, Johnson V, Kashon M, Luster M, Launer L. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with dementia in a community-based sample: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2006 Feb;27(2):211-7.
- Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, Riveiro A. Plasma Levels of Vascular Endothelial Markers in Obstructive Sleep Apnea *Archives of Medical Research* 37 (2006) 552–555.
- Zojia C, Wang J, Bettoni S, Sironi M, Renzi D, Chiaffarino F, Abboud H, Damme J, Mantovani A, Remuzzi G, Rambaldi A. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α induce gene expression and production of leukocyte chemotactic factors, colony-stimulating factors, and interleukin-6 in human mesangial cells. *Am J Pathol* 1991; 138: 91-1003.
- Zwillich C, Pickett C, Hanson F, Weil J. Disturbed sleep and prolonged apnea during nasal obstruction in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:158-160

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΑΥΛΙΝΑ Δ. ΑΛΜΠΑΝΙΔΟΥ

Ημερομηνία γέννησης : 30/07/1978
Τόπος γέννησης : Θεσσαλονίκη
Διεύθυνση κατοικίας : Απολλωνίου 1, Νεράιδα, 41334, Λάρισα
Τηλέφωνα επικοινωνίας : 2410 625390, 6977812781
Email : palmpan@med.uth.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

1999-2003 : ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
2004-2008 : ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Ακαδημαϊκό Έτος 2005-2006: Εργαστηριακός συνεργάτης (Κλινική Χημεία III) Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, ΑΤΕΙ Λάρισα
- Ακαδημαϊκό Έτος 2006-2007: Εργαστηριακός συνεργάτης (Κλινική Χημεία I και II, Ιστοπαθολογία III), Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, ΑΤΕΙ Λάρισα
- Ακαδημαϊκό Έτος 2007-2008: Εργαστηριακός συνεργάτης (Ιστοπαθολογία I, II, III και IV), Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, ΑΤΕΙ Λάρισα
- Επιστημονική υπεύθυνη του ερευνητικού έργου «Μοριακή Οφθαλμολογία» της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισα, 2006-2008 (Διευθυντής: Δ.Χατζούλης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας).

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Παρακολούθηση και εκπαίδευση σε ανώτερες τεχνικές, για διάστημα 5 μηνών, (Απρίλιος-Αύγουστος 2006) στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Nottingham (The University of Nottingham, Medical School, UK):

- Καλλιέργεια ιστών
- Διαχωρισμός και μεταφορά κυττάρων
- Σταθεροποίηση, μονιμοποίηση και μικροσκόπηση κυττάρων
- Ομογενοποίηση ιστού, μυ
- Απομόνωση RNA
- Κατασκευή «βιβλιοθηκών» cDNA
- Φασματοφωτομετρία RNA
- Τεχνική RT-PCR (Real-time Transcriptase Polymerase Chain Reaction)

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 03-05/12/1999 : 2^ο ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
09-11/11/2000 : 3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
01-03/12/2000 : 3^ο ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
27-29/09/2002 : 6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ
07-09/11/2002 : 4^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
29/11/2002 : ΗΜΕΡΙΔΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
«ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ»
29/11-1/12/2002: 5^ο ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
15-18/01/2003 : ΕΝΤΑΤΙΚΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ (48 ωρών)
« ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ & ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ»
29-30/01/2005: 1^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΑΘΛΗΤΩΝ
31/03-5/04/2005: XXXV INTERNATIONAL CONGRESS OF PHYSIOLOGICAL
SCIENCES, SAN DIEGO, USA
02-06/04/2005 : EXPERIMENTAL BIOLOGY/ IUPS, SAN DIEGO, CA, USA
21-23/10/2006 : 8^ο ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
25-26/11/2006 : ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
01-02/04/2006 : ΣΥΜΠΟΣΙΟ «ΟΒΑΡΙΑΝ STIMULATION»
08-09/04/2006 : 4^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑΣ ΕΝΩΣΗΣ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΩΝ
08-09/04/2006 : 6^ο ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
16-19/05/2006 : 20^ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΩΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΩΝ
05-07/05/2006 : 12^ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
01-03/06/2007 : 2^ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- 29-30/01/2005: 1^ο ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΑΘΛΗΤΩΝ, Αθήνα
«ΚΡΕΑΤΙΝΗ : ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑ»

05-07/05/2006: 12^ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΛΛΑΔΟΣ, Λάρισα
«ΜΥΟΣΤΑΤΙΝΗ: Η ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΣΤΑ ΒΟΟΕΙΔΗ,
ΕΝΩ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΙΣΧΑΝΗΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟΥΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ»
«ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ CD34+ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΜΥΕΛΟΔΥ-
ΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑ-
ΛΙΕΣ:ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΟΥ ΚΛΩΝΟΥ»

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Πληροφορική : Πτυχίο CAMBRIDGE International Diploma in IT Skills (2007)
Ξένη γλώσσα : Αγγλικά (IELTS, University of Cambridge, 2003)
Μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Κλινικής Χημείας – Βιοχημείας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της ερευνητικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης, τον κ.Α.Παπαδημητρίου, Καθηγητή Νευρολογίας, τον κ.Κ.Γουργουλιάνη, Καθηγητή Πνευμονολογίας και τον κ.Γ.Χατζηγεωργίου, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, για την επίβλεψη, υποστήριξη και αξιολόγηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Η συνεργασία μου με τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Γ.Χατζηγεωργίου, μου έδωσε την δυνατότητα να κατανοήσω τη σκοπιμότητα των ερευνητικών μου επιλογών και τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για το ενδιαφέρον και την αμέριστη συμπαράστασή του. Η εργασία αυτή δεν θα είχε την μορφή που παρουσιάζει με την ολοκλήρωσή της, χωρίς την επιστημονική του ετοιμότητα και την καθοριστική του συνεισφορά.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ.Χ.Παστάκα, Πνευμονολόγο, Επιμελήτρια Β', Υπεύθυνη του Εργαστηρίου Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, τον κ.Κ.Χρήστου, Πνευμονολόγο και την κ.Ε.Αντωνοπούλου, νοσηλεύτρια της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, για την πολύτιμη βοήθεια τους στην διάγνωση και καταγραφή των στοιχείων των ασθενών με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο και στην συλλογή των δειγμάτων ασθενών.

Τα πειραματικά στάδια της μελέτης, πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο Νευρογενετικής της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Κ.Αγγελάκη, Νευρολόγο και κ.Θ.Δαρδιώτη, ειδικευόμενο ιατρό Νευρολογίας, για την συμβολή τους στα πρώτα στάδια της εργαστηριακής μου εμπειρίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στη αδελφή μου Σ.Αλμπανίδου, Βιοχημικό καθώς και τον Δρ.Γ.Πήττα, για τις πολύτιμες συμβουλές τους στην τελική μορφοποίηση της εργασίας και την συνεχή συμπαράστασή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω προσωπικά την οικογένεια μου, για την εμπιστοσύνη και την υποστήριξη.