

UNIwersytet MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

WYDZIAŁ LEKARSKI

Z ODDZIAŁEM STOMATOLOGII

I ODDZIAŁEM NAUCZANIA W JĘZYKU ANGIELSKIM



NATALIA PIECZKO

„Związek pomiędzy wskaźnikiem bezdechów i spłyconych oddechów a obrazem klinicznym, markerami stanu zapalnego i zaburzeniami metabolicznymi.”

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR:

DR HAB. N. MED. ANNA SZPAKOWICZ

KLINIKA KARDIOLOGII

BIAŁYSTOK, 2022

Dziękuję Pani

Promotor dr hab. Annie Szpakowicz za wsparcie
oraz nieocenioną pomoc w przygotowaniu niniejszej
pracy.

Spis treści

Wstęp	4
Cel pracy	19
Materiał i metody	20
Wyniki	27
Dyskusja	46
Wnioski	60
Streszczenie w języku polskim	61
Streszczenie w języku angielskim	63
Indeks skrótów	65
Spis tabel i rycin	68
Zaświadczenie o realizacji wdrożenia.....	69
Piśmiennictwo	70

1. WSTĘP

1.1. Zaburzenia oddychania podczas snu

Zaburzenia oddychania podczas snu to niejednorodna grupa podanych niżej chorób. Na podstawie klasyfikacji opublikowanej przez *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) ¹ oraz zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczących rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS)² u dorosłych wyróżniamy:

1. Centralny bezdech senny (CBS)
2. Obturacyjny bezdech senny (OBS)
3. Zespół hipowentylacji/hipoksemii w czasie snu
4. Zespół hipowentylacji/hipoksemii w czasie snu związany z innymi chorobami
5. Inne zaburzenia oddychania w czasie snu: ZOCS niesklasyfikowane gdzie indziej.

Najczęstszym zaburzeniem spośród wyżej wymienionych jest obturacyjny bezdech senny.

1.2 Obturacyjny bezdech podczas snu (OSA) - definicje

Obturacyjny bezdech podczas snu (OSA, ang. *Obstructive Sleep Apnea*), zwany powszechnie obturacyjnym bezdechem sennym, jest to stan charakteryzujący się powtarzającymi się epizodami zamknięcia lub zwężenia górnych dróg oddechowych na

wysokości gardła podczas snu. Prowadzi to odpowiednio do bezdechów lub spłyceń oddychania. W tym czasie praca mięśni oddechowych jest zachowana lub wzmożona. Wynikiem tego są przejściowe niedotlenienie tkanek oraz wybudzenia ze snu.

Aby zatrzymanie oddechu można było zdefiniować jako **bezdech** musi on trwać minimum 10 sekund i charakteryzować się spadkiem amplitudy oddychania przynajmniej o 90%.

Kryterium rozpoznania **spłyceń oddychania** jest spadek amplitudy wahań ciśnienia w jamie nosowej o przynajmniej 30% z towarzyszącym spadkiem saturacji krwi o minimum 4%, trwające przynajmniej 10 sekund.

Przebudzenie związane z wysiłkiem oddechowym (RERA, *ang. respiratory effort-related arousal*) polega na uświadomionym lub nieświadomym przebudzeniu spowodowanym przynajmniej 10-sekundowym ograniczeniem przepływu powietrza (nie kwalifikującym się jako bezdech ani spłyceń oddychania) lub wzmożeniem pracy mięśni oddechowych. RERA rozpoznaje się, gdy czujniki mierzące aktywność mózgu pokazują, że fale mózgowie zmieniają się w fale alfa. Oznacza to, że pacjent obudził się, nawet jeśli nie zdaje sobie z tego sprawy. Część ośrodków zaczyna używać RERA do oceny ciężkości choroby.³

1.3 Epidemiologia obturacyjnego bezdechu podczas snu

OSA jest najczęstszym zaburzeniem oddychania związanym ze snem. Szacuje się, że na świecie cierpi na niego prawie miliard osób w wieku 30-69 lat.⁴ Częstość występowania OSA wynosi około 15% u mężczyzn i 5% u kobiet.⁵ Podwyższonego wskaźnik bezdechu i spłyceń oddechu ($AHI \geq 5$) stwierdza się częściej- u około 15-30% mężczyzn i 10-15 % kobiet.^{6 7}

1.4 Czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu podczas snu

Mechanizm zapadania się dróg oddechowych nie jest do końca poznany. Jako główne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia OSA wymieniane są:

1. Otyłość. Częstość występowania otyłości wzrasta na całym świecie, stan ten jest określany epidemią otyłości. Wydaje się, że kluczowe znaczenie ma obecność tkanki tłuszczowej w przedniej części szyi, co może wywoływać ucisk na narządy i drogi oddechowe i utrudniać przepływ powietrza.⁸ Inne potencjalne mechanizmy łączące otyłość i bezdech podczas snu to aktywacja układu współczulnego, ogólnoustrojowy stan zapalny i dysfunkcja śródbłonna.^{9 10}

2. Obwód szyi ponad 43 cm u mężczyzn oraz 41 cm kobiet. Jest to wartość określona na podstawie skali STOP-Bang. W przeanalizowanych przez mnie badaniach zmniejszenie obwodu szyi poprzez ćwiczenia jamy ustnej i gardła mogą znacząco zmniejszyć nasilenie i objawy OSA^{11 12}

3. Nieprawidłowości w budowie górnych dróg oddechowych i twarzoczaszki. Należą do nich m.in. przerost migdałków podniebiennych, długie podniebienie miękkie, polipy, długi języczek, krótka szyja czy też krzywa przegroda nosowa. Za prawdopodobne przyczyny uważa się także zmiany w mięśniach górnych dróg oddechowych, neuropatię gardła, czy przesunięcie płynu w kierunku szyi.¹³

Pozostałe czynniki, które mogą wpływać na występowanie choroby to:

1. Płeć — w grupie wiekowej poniżej 50. roku życia, częstość występowania choroby jest 2–3 większa u mężczyzn^{14 15 16}

2. Wiek — ryzyko wystąpienia choroby wzrasta wraz z wiekiem pacjenta.¹⁷
3. Czynniki genetyczne — Podaje się, że występowanie OSA może być po części uwarunkowane genetycznie.¹⁸Może wynikać z rodzinnego występowania otyłości i/lub zaburzeń budowy i czynności górnych dróg oddechowych.^{19 20}
4. Spożycie alkoholu.
5. Palenie tytoniu. Zarówno status palacza tytoniu jak i ilość wypalanych papierosów mogą być związane z występowaniem i ciężkością OSA.^{21 22 23}
6. przyjmowanie leków uspokajających i nasennych.
7. Niedoczynność tarczycy.²⁴
8. Akromegalia.²⁵

Choroba dotyka przede wszystkim starszych mężczyzn, ale może dotyczyć również kobiet i dzieci. Różnica między płciami staje się mniej wyraźna po menopauzie.^{26 27} OSA występuje częściej u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, astmą, w ciąży, akromegalią, niedoczynnością tarczycy, w zespole policystycznych jajników oraz chorobie Parkinsona.^{28 29}

30 31 32 33 34 35 36

1.5 Powikłania obturacyjnego bezdechu podczas snu

OSA nie jest chorobą izolowaną, mogą mu towarzyszyć liczne powikłania, zwłaszcza w zakresie chorób sercowo-naczyniowych i zaburzeń funkcji poznawczych . Pacjenci z OSA częściej chorują na: zastoinową niewydolność serca, migotanie przedsionków, nadciśnienie

tętnicze, nadciśnienie płucne, chorobę niedokrwienną serca. W OSA wzrasta również częstość występowania udaru.^{37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47}

Obturacyjny bezdech podczas snu jest powiązany z chorobami układu wewnątrzwydzielniczego. Patofizjologia OSA predysponuje do rozwoju insulinooporności i zaburzeń metabolizmu glukozy.^{48 49 50 51 52} U pacjentów z OSA dochodzi do aktywacji układu adrenergicznego i do wzrostu wydzielania kortyzolu.⁵³ Inne efekty hormonalne to zmniejszenie stężenia we krwi całkowitego i wolnego testosteronu oraz białka wiążącego hormony płciowe. Może to się wiązać z wystąpieniem zaburzeń erekcji, impotencji oraz spadku libido u mężczyzn. Deprywacja snu głębokiego może wpływać na zmniejszenie wydzielania hormonu wzrostu. To z kolei predysponuje do zaburzeń w metabolizmie tkanki kostnej, zmniejszenia masy mięśni a także przyrosty tkanki tłuszczowej.⁵⁴

U chorych na OSA przerywany sen, duże różnice ciśnień w górnym odcinku przewodu pokarmowego podczas bezdechów, nadmierna masa ciała oraz ciężkie postaci choroby predysponują do wystąpienia refluksu żołądkowo-przełykowego.⁵⁵

W ciężkiej postaci choroby lub gdy OSA współistnieje z inną przewlekłą chorobą układu oddechowego (najczęściej z POChP — wtedy nazywamy to zespołem nakładania) może dochodzić do rozwoju hipoksemicznej lub całkowitej niewydolności oddechowej.⁵⁶

Rzadkim powikłaniem opisywanym w literaturze w przebiegu OSA jest poliglobulia. Prowadzi do niej nierozpoznana lub nieleczona niewydolność oddychania w przebiegu choroby lub zespołu nakładania.⁵⁷

OSA prowadzi do pogorszenia funkcji poznawczych i rozwoju zaburzeń psychoemocjonalnych. Są one jednocześnie uznawane za typowe objawy OSA i zostały opisane w kolejnym rozdziale pracy doktorskiej.

Najpoważniejszą konsekwencją wystąpienia OSA jest zwiększone ryzyko zgonu, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale rośnie również śmiertelność całkowita. Po części wynika to z chorób towarzyszących i niekorzystnego profilu klinicznego pacjentów z OSA. Jednak wyższa śmiertelność jest również wykazana w analizach wieloczynnikowych, uwzględniających inne obciążenia pacjentów.^{58 59 60}

1.6 Objawy obturacyjnego bezdechu podczas snu

Objawy OSA dzieli się na nocne i dzienne. Do objawów występujących **podczas snu** należą: chrapanie, bezdechy, zwiększona aktywność ruchowa, wzmożona potliwość, duszność/dławienie się w czasie snu. Występujące w nocy suchość w jamie ustnej czy nykturia mogą być związane z OSA.^{61 62} Pomimo tego, że bezdechy są zjawiskiem występującym podczas snu, objawy OSA ujawniają się także **w czasie aktywności dziennej**. Są to m.in. nadmierna senność dzienna, poranne bóle głowy, spadek libido, zaburzenia pamięci i koncentracji oraz zaburzenia emocjonalne czy też depresja.^{63 64}

Według niektórych autorów, osobom ze stwierdzonym i nie leczonym OSA nie zaleca się prowadzenia samochodu ani obsługiwanie innych maszyn ze względu na zwiększenie ryzyka wypadków komunikacyjnych.⁶⁵

Należy brać pod uwagę diagnostykę różnicową. Nadmierna senność w ciągu dnia, nagłe przebudzenia lub nieprawidłowe odczucia podczas snu mogą wynikać z innych zaburzeń snu. Chrapanie może być izolowanym problemem, a nieleczona choroba refluksowa przełyku dawać podobne objawy. Wczesne poranne bóle głowy mogą być również związane z uszkodzeniami mózgu albo zaburzeniami metabolicznymi.

1.7 Diagnostyka – skale oceny ryzyka

W diagnostyce senności dziennej wykonywana jest skala Epworth.

Użycie skali Epworth polega na zadaniu pacjentowi następujących pytań:

Z jaką łatwością zapadłbyś w drzemkę lub zasnął w następujących sytuacjach?

- siedząc lub czytając,
- oglądając telewizję,
- siedząc w miejscu publicznym (zebranie, kino),
- podczas godzinnej, nieprzerwanej jazdy jako pasażer,
- po południu, leżąc,
- podczas rozmowy, siedząc,
- po bezalkoholowym obiedzie, siedząc,
- prowadząc samochód, podczas kilkuminutowego oczekiwania w korku

Na zadane pytania pacjent ma kilka wariantów odpowiedzi:

- 0 punktów- nigdy nie zasnę
- 1 punkt- małe prawdopodobieństwo zaśnięcia
- 2 punkty- prawdopodobnie zasnę
- 3 punkty- prawie na pewno zasnę

Kolejnym etapem jest zsumowanie punktów z poszczególnych odpowiedzi oraz interpretacja wyniku.

- 0-10 punktów - wynik prawidłowy
- 11-14 punktów - łagodna senność
- 15-18 punktów - umiarkowana senność
- > 18 punktów - ciężka senność, konieczność konsultacji lekarskiej

Uaktualniony kwestionariusz STOP-Bang stosuje się w celu oceny ryzyka OSA. Wymaga od probanta podania odpowiedzi Tak lub Nie na 8 pytań. Dotyczą one chrapania (czy jest ono na tyle głośne, że słychać je przez zamknięte drzwi lub przeszkadza partnerowi/partnerce podczas snu), zmęczenia (senności dziennej), uwag innych osób (czy inne osoby, z którymi śpimy zauważyły zaburzenia oddechu lub krztuszenie/dławienie), występowanie nadciśnienia, otyłość (BMI>35), wieku (>50 lat), płci męskiej, a także obwodu szyi (>43 cm dla mężczyzn i 41 dla kobiet).

Interpretacja skali STOP-Bang:

Niskie ryzyko OSA: odpowiedź „tak” na 0-2 pytania

Umiarkowane ryzyko OSA: odpowiedź „tak” na 3-4 pytania

Wysokie ryzyko OSA:

- odpowiedź „tak” na 5-8 pytań
- lub odpowiedź „tak” na 2 lub więcej z 4 pierwszych pytań + płeć męska
- lub odpowiedź „tak” na 2 lub więcej z 4 pierwszych pytań + BMI > 35 kg/m²
- lub odpowiedź „tak” na 2 lub więcej z 4 pierwszych pytań + szerokość szyi (43 cm dla mężczyzn, 41 cm dla kobiet) ⁶⁶

Jak pokazują badania skuteczność tych metod jest ograniczona i nie powinna być wykorzystywana jako jedyne narzędzie diagnostyczne oraz kwalifikujące do włączenia leczenia.⁶⁷

1.8 Urządzenia do diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu

Do diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu stosuje się cztery rodzaje urządzeń:

- I. Klasyczna **polisomnografia pełna (PSG)**.
- II. **Polisomnografia przenośna** (niedozorowana) – narzędzie posiadające przynajmniej 7 zmiennych, w tym wszystkie wymagane do oceny oddychania i struktury snu.
- III. **Poligrafia** - wykonywana przy zastosowaniu aparatów kontrolujących co najmniej 4 kanały m.in.: ruchy oddechowe brzucha i klatki piersiowej, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe, utlenowanie krwi. Nie jest w niej uwzględniona ocena struktury snu.
- IV. Badanie rejestrujące maksymalnie 2 zmienne. Do tego typu zalicza się m.in. pulsoksymetrię nocną.

Badania typu II–IV są przeznaczone do diagnostyki ambulatoryjnej.

Złotym standardem w diagnostyce OSA jest polisomnografia (PSG).²⁷ Jednak znacznym ograniczeniem tej metody jest duży koszt i niska dostępność badania. Pacjent wymaga całonocnego pobytu w ośrodku wykonującym badanie. Generuje to dodatkowe koszty.

Niska dostępność wynika z niewielkiej liczby ośrodków i specjalistów wykonujących i opisujących badanie.

PSG jest to badanie wykonywane w ośrodkach specjalistycznych – posiadających odpowiednie pomieszczenie, urządzenia oraz przeszkolony personel. W trakcie snu zbierane są równoczesne pomiary:

- elektroencefalograficzne (EEG),
- elektrookulogram (EOG),
- elektromiogram (EMG),
- elektrokardiogram (EKG),
- saturacja krwi tętniczej,
- ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha,
- przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe
- pozycja ciała.

EEG, EOG i EMG pozwalają uzyskać wiedzę, w jakiej fazie snu znajduje się badana osoba, a także pozwalają na rozpoznanie wybudzeń.

Poligrafia to uproszczona wersja polisomnografii. Badanie nie jest tak dokładne, ponieważ nie obejmuje oceny EEG, EOG i EMG. Można je przeprowadzić zarówno w szpitalu jak i w miejscu zamieszkania pacjenta. Zaletą badań innych niż polisomnografia jest prosta obsługa techniczna umożliwiającą instalację aparatu samodzielnie w domu przez pacjentów i stosunkowo niski koszt badania. Innym pozytywnym aspektem jest uniknięcie psychologicznego efektu „nocy w szpitalu”, co w połączeniu z ogromną liczbą przewodów i czujników może uniemożliwić naturalny, niezaburzony sen.

Wskazaniem do wykonania badania poligraficznego są:

1. Wysokie ryzyko OSA (postaci ciężkiej lub umiarkowanej) podstawie objawów klinicznych.
2. Ograniczona sprawność ruchowa utrudniająca lub wykluczająca możliwość wykonania badania I typu.
3. Kontrola efektywności leczenia OSA za pomocą metod innych niż CPAP.

Nie należy wykonywać badań typu III w diagnozowaniu bezdechów podczas snu u pacjentów, u których występują także choroby takie jak: choroby płuc, choroby nerwowomięśniowe i zastoinowa niewydolność serca. Nie należy jej również wykorzystywać u osób zgłaszających się z innymi zaburzeniami snu (lub ich podejrzeniem), takich jak: centralny bezdech senny, zespół okresowych ruchów kończyn dolnych, bezsenność, parasomnie, zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania lub narkolepsja.

Na rynku istnieją również inne urządzenia do ambulatoryjnej diagnostyki bezdechu sennego. Nie jest ustandaryzowane jakie parametry powinny one mierzyć. Zwykle jest to kompilacja pojedynczych badań wchodzących w skład badania polisomnograficznego. Należy jednak podkreślić, że służą one do badań przesiewowych, nie diagnostyki.

Podstawowe parametry oceniane w PSG i w poligrafii to **wskaźnik bezdechów i spłyconych oddechów (AHI, ang. *apnea-hypopnea index*)** oraz **wskaźnik RDI (ang. *respiratory disturbance index*)**.

Wskaźnik AHI oznacza liczbę bezdechów i spłyconych oddechów w ciągu godziny snu. Wskaźnik RDI jest sumą bezdechów, spłyceń oddychania oraz epizodów RERA przypadających na godzinę snu.

1.9 Kryteria rozpoznania obturacyjnego bezdechu podczas snu

Za podstawę rozpoznania OSA przyjmuje się kryteria AASM z 2005 roku.⁶⁸ Ustalono tam dwie definicje choroby:

1. $RDI \geq 5$ z towarzyszącymi poniższymi objawami klinicznymi

Przynajmniej 1 z 3:

- zasypianie wbrew własnej woli, nadmierna senność dzienna, nieefektywny sen, zmęczenie lub bezsenność,
- przebudzenia z uczuciem zatrzymania oddechu, duszności lub dławienia,
- partner pacjenta stwierdza podczas snu nawykowe chrapanie, bezdechy.

Lub

2. $RDI \geq 15$ niezależnie od objawów klinicznych

Podstawowym wskaźnikiem, który służy rozpoznaniu bezdechów podczas snu jest RDI. Powszechnie w praktyce lekarskiej i w badaniach naukowych jest wykorzystywany jest również AHI. Użycie w diagnostyce oraz do oceny zaawansowania wskaźnika AHI zamiast RDI jest możliwe, ponieważ najczęściej różnica pomiędzy RDI i AHI nie jest istotna klinicznie.⁶⁹

1.10 Klasyfikacja ciężkości obturacyjnego bezdechu podczas snu

Wartość AHI lub RDI jest podstawowym parametrem służącym zarówno do rozpoznania OSA, jak i do klasyfikacji jego ciężkości.

Polskie Towarzystwo Chorób Płuc w wytycznych z 2013 roku proponuje następujące punkty odcięcia RDI dla stopnia zaawansowania OSA: 5-15, 16-30 i >30.⁷⁰

Proponowane punkty odcięcia na podstawie AHI to 5-14, 15-29 i ≥ 30 .⁷¹

1.11 Leczenie obturacyjnego bezdechu podczas snu

Wszystkim pacjentom z OSA i z nadmierną masą ciała zaleca się jej redukcję oraz prowadzenie zdrowego stylu życia. Szacuje się, że zmniejszenie masy ciała o 10% może skutkować obniżeniem AHI o 26 %.⁷² Rosnące znaczenie ma farmakologiczne leczenie otyłości, zwłaszcza przy użyciu analogów GLP-1 (ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1). Jednym z najczęściej stosowanych i najlepiej przebadanych leków z grupy jest liraglutyd.^{73 74} W badaniu the SCALE Sleep Apnea, liraglutyd w dawce 3 mg dziennie w trakcie 32-tygodniowej obserwacji powodował istotną redukcję masy ciała i związany z tym spadek wartości AHI w porównaniu do placebo. Kolejne randomizowane badania kliniczne dotyczące tego tematu są w toku.⁷⁵

Chorym zaleca się również niespożywanie alkoholu oraz niekorzystanie z leków nasennych, gdyż ich działanie obniża napięcie mięśniowe.²⁷ W przypadku niektórych pacjentów poprawę może przynieść unikanie spania na wznak oraz regularny tryb dnia i nocy. Ponadto osobom z OSA zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu, choć nie ma dowodów na to, by takie postępowanie wpływało na przebieg choroby.⁷⁶

Najskuteczniejszą metodą leczenia OSA i metodą z wyboru jest utrzymywanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *ang. continuous positive airway pressure*). CPAP zapobiega zapadaniu się dróg oddechowych. Według badań podnosi jakość

życia pacjentów, zwiększa ich zdolności poznawcze.⁷⁷ Wskazania do leczenia tego typem urządzenia występują u chorych z AHI >30 lub u chorych z AHI >15 oraz dodatkowym czynnikiem takim jak: nasilona senność dzienna (>10 pkt Epworth) lub powikłania sercowo-naczyniowe. W leczeniu wykorzystywane są także urządzenia typu BiPAP. Różnią się tym, że mają dwa ustawienia ciśnienia: zalecane ciśnienie do wdechu (IPAP) i niższe ciśnienie do wydechu (EPAP). Umożliwiają w ten sposób pacjentowi łatwiejsze oddychanie. Są bardziej zaawansowane technicznie, wyposażone w dodatkowe czujniki oraz mogą pracować w wielu różnych ustawieniach. Zarówno CPAP jak i BiPAP podnoszą jakość życia pacjentów.⁷⁸ Podczas terapii CPAP zanotowano obniżenie ciśnienia tętniczego u osób go używających.⁷⁹

Uzupełnieniem zmiany stylu życia i terapii CPAP jest leczenie ortodontyczne albo operacyjne. Natomiast dotyczy to grupy chorych z wadami anatomicznymi twarzoczaszki. Najskuteczniejszym zabiegiem, przy prawidłowej kwalifikacji chorego wydaje się być przemieszczenie szczęki i żuchwy. Proponowany jest odmawiającym leczenia CPAP z prawidłowym BMI, bez innych chorób. Podaje się, że 75-100% operowanych odniesie korzyść z leczenia. Jednym z częściej wykonywanych zabiegów jest plastyka języczka, podniebienia i gardła (uwulopalatofaryngoplastyka). W wyniku zabiegu następuje redukcja objętości tkanek podniebienia miękkiego i bocznych ścian gardła z jednoczesnym usunięciem migdałów lub bez. W literaturze podaje się również laserową plastykę podniebienia jako metodę chirurgiczną. Jednakże nie potwierdzono korzystnego wpływu zabiegu na spadek wskaźnika AHI, zmniejszenie objawów choroby czy poprawę jakości życia. U pacjentów z mikrognatią oraz hipoplazją twarzoczaszki preferowanym zabiegiem jest poszerzenie szczęki i żuchwy. Inne stosowane zabiegi to termoablacja podniebienia miękkiego lub podstawy języka. Pierwsza z nich polecana jest przy odpowiednich anatomicznych zmianach oraz łagodnych objawach bezdechu podczas snu, niewymagających CPAP lub odmawiających go, zaś w drugim przypadku zabieg poleca się przy nietolerancji leczenia CPAP z prawidłowym lub nieznacznie

podwyższonym BMI. Znacznie rzadziej, u wybranych chorych zastosowanie znajdują implanty podniebienne, zabieg przemieszczenia przyczepu mięśnia bródkowo-językowego, podwieszenie kości gnykowej, tracheostomię czy leczenie wieloetapowe.^{80 81 82}

1.12 Obturacyjny bezdech podczas snu a stan zapalny

Patogeneza rozwoju OSA i wpływu tej choroby na funkcjonowanie organizmu nie jest w pełni poznana. Jedną z hipotez obejmuje związek z rozwojem stanu zapalnego, zarówno ogólnoustrojowego, jak i miejscowego. Występująca częściej u pacjentów z OSA niż u osób bez tego rozpoznania otyłość jest stanem prozapalnym, a zaburzenia fizjologii i okresy niedotlenienia związane z OSA dodatkowo nasilają obecny już stan zapalny. Najpowszechniej znanym i stosowanym markerem stanu zapalnego jest CRP. W szeregu badań wykazano podwyższone stężenie CRP u pacjentów z OSA.^{83 84 85} Udokumentowano związek między stężeniem CRP a stopniem zaawansowania OSA.^{86 87} Obserwowano również istotny związek między AHI a CRP w populacjach chorych bez rozpoznania OSA.^{88 89} W dużym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (10730 uczestników) wykazano, że stężenie CRP wiąże się z ryzykiem rozwoju OSA w ciągu długoterminowego follow-up (10-18 lat).⁹⁰

Kolejnym powszechnie używanym markerem stanu zapalnego jest interleukina 6 (IL6). Wykazano jej podwyższony poziom u pacjentów z OSA.^{91 92 93} oraz związek z AHI w populacji ogólnej.⁹⁴

1.13 Obturacyjny bezdech podczas snu a zaburzenia metaboliczne

Obturacyjnemu bezdechowi podczas snu towarzyszą złożone i nie do końca zbadane zaburzenia metaboliczne, w tym zaburzenia metabolizmu glukozy. Epizody hipoksji oraz niska

jakość snu (przede wszystkim liczne zaburzenia) powodują aktywację sympatycznego układu autonomicznego, wzrost produkcji kortyzolu i wzrost aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej (rośnie produkcja IL-6, TNF- α i leptyny).⁹⁵ Wtórnie do powyższych zjawisk pobudzana jest glukoneogeneza, glikogenoliza, lipoliza, rośnie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. W odpowiedzi na te zmiany dochodzi do rozwoju insulinooporności, upośledzenia tolerancji glukozy lub cukrzycy.^{96 97 98}

2. Cel pracy

Wartość AHI w populacji ogólnej może być może być związana z licznymi parametrami klinicznymi, z nasileniem ogólnoustrojowego stanu zapalnego, z biomarkerami chorób sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych.

Celem jest ocena związku pomiędzy wartością AHI a fenotypem uczestników badania populacyjnego.

Cele szczegółowe:

1. Ocena związku między wartością AHI a wywiadem chorób przewlekłych, badaniem przedmiotowym, panelem podstawowych badań laboratoryjnych, badaniem densytometrycznym i echokardiograficznym.
2. Ocena związku między wartością AHI a markerami stanu zapalnego.
3. Ocena związku między wartością AHI a biomarkerami chorób sercowo-naczyniowych.
4. Ocena związku między wartością HI a biomarkerami procesów metabolicznych oraz adhezji komórkowej.

a. Uzasadnienie podjętego tematu

OSA jest istotnym problemem zdrowotnym i społecznym. Występuje w populacji z relatywnie wysoką częstością, w wielu przypadkach nie jest zdiagnozowany lub nie jest skutecznie leczony. Pacjenci z OSA narażeni są na pogorszenie funkcji poznawczych, rozwój zaburzeń psychoemocjonalnych i chorób somatycznych, zwłaszcza chorób układu krążenia. Wyniki badań na temat związku między OSA a chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami metabolicznymi lub ogólnoustrojowym stanem zapalnym nie są w pełni rozstrzygające. Tymczasem poznanie tych zależności mogłoby być potencjalnie pomocne w identyfikacji chorych obciążonych najwyższym ryzykiem wystąpienia powikłań choroby i opracowywaniu nowych form terapii. Prosty i wiarygodny parametrem oceniającym prawdopodobieństwo rozpoznania OSA oraz określającym stopień jego ciężkości jest wskaźnik AHI.

3. Metody

3.1. Grupa badana

Uczestnicy badania pochodzili z badania populacyjnego Białystok PLUS, które miało na celu kompleksową ocenę stanu zdrowia lokalnej populacji ogólnej.⁹⁹ Badanie zaplanowano na lata 2015-2028. Probandi wybierani byli losowo. Losowanie było przeprowadzane wśród osób zameldowanych na terenie miasta Białystok w wieku od 20 do 80 lat. Docelowo projekt ma objąć 10 000 osób. W analizie uwzględniłam 189 uczestników, którzy wyrazili zgodę na udział w dodatkowej procedurze ambulatoryjnego badania w kierunku zaburzeń oddychania podczas snu.

3.2. Wykonywane badania

W ramach projektu pacjentom wykonywano:

- Badania krwi, w tym doustny test obciążenia glukozą
- Badanie antropometryczne
- Pomiar ciśnienia tętniczego
- EKG
- USG tętnic szyjnych
- Echo serca
- Badanie fluorescencji końcowych produktów glikacji w skórze
- Bodypletyzmografię
- Densytometrię
- Ambulatoryjne badanie w kierunku zaburzeń oddychania podczas snu.

Ponadto zbierano wywiad medyczny dotyczący chorób przewlekłych i stosowanych leków.

- Multipleksowe oznaczenia markerów stanu zapalnego, biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych i biomarkerów procesów metabolicznych oraz adhezji komórkowej.

3.2.1 Badania krwi, w tym doustny test obciążenia glukozą

Próbki krwi pobierano rano, na czczo, w dniu wizyty, z żył obwodowych. Metodą wirowania uzyskano z nich osocze. Oznaczenia biochemiczne wykonywano na urządzeniu Cobas c111 Roche - poziom glukozy we krwi, HbA1c, kreatynina, triglicerydy, hsCRP. Morfologię krwi badano na urządzeniu Mythic 18 (Cormay). Pozostałe osocze krwi przechowywano w temperaturze -80 °C.

Test doustnego obciążenia glukozą wykonywano u uczestników bez wywiadu cukrzycy, niezależnie od wartości glikemii na czczo (wartość ta nie była znana w momencie wykonywania testu). Podawano do wypicia roztwór zawierający 75 glukozy. Próbki krwi celem

uzyskania osocza pobierano po 60 i po 120 minutach. Uczestnicy byli instruowani, aby do momentu drugiego pobrania krwi nie przyjmować pożywienia ani napojów, nie palić papierosów i unikać intensywnej aktywności fizycznej.

3.2.2 Badanie antropometryczne

Oceniano masę ciała, wzrost, obwód szyi, obwód talii i obwód bioder. Przed przeprowadzeniem pomiarów osoby badane proszono o zdjęcie obuwia, rozebranie się do bielizny.

3.2.3 Pomiar ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze było mierzone metodą oscylometryczną z użyciem ciśnieniomierza naramiennego Omron M3 Comfort (Omron Healthcare Co. Ltd.). Badanie wykonywano w pozycji siedzącej. Pomiar wykonywano w pozycji siedzącej, mankiet zakładano na ramię ręki dominującej. Po 5-minutowym odpoczynku przeprowadzano 2 pomiary w odstępie 5 minut. Jeśli różnica w wartości ciśnienia pomiędzy pomiarami przekraczała 10 mmHg, po kolejnych 5 minutach odpoczynku, wykonywano kolejne 2 pomiary.

3.2.4 EKG

EKG spoczynkowe wykonywano z użyciem aparatu AMEDTEC ECGpro CardioPart 12 USB (AMEDTEC Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Germany). Analizowano rytm.

3.2.5 USG tętnic szyjnych

USG tętnic szyjnych przeprowadzał wykwalifikowany technik za pomocą aparatu Vivid™e9. W badaniu określano obecność blaszek miażdżycowej. Blaszka została

zdefiniowana zgodnie z Mannheim Intima-Media Thickness Consensus jako struktura ogniskowa, która zajmuje światło tętnicy na poziomie 0,5 mm lub 50% otaczającej IMT lub jest mniejsza niż 1,5 mm.¹⁰⁰

3.2.6 Echo serca

Echo serca przeprowadzał wykwalifikowany technik przy pomocy urządzenia do ultrasonografii Vivid™9 (General Electrics). W projekcji przymostkowej w osi długiej mierzono wymiar lewego przedsionka.

3.2.7 Badanie fluorescencji końcowych produktów glikacji w skórze

Końcowe produkty glikacji (AGEs, *ang. advanced glycation end products*) są uznawane za marker ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka cukrzycy. Możliwy jest nieinwazyjny pomiar AGEs z użyciem techniki pomiaru autofluorescencji skóry. Badanie wykonywano urządzeniem AGE Reader (DiagnOptics Technologies BV). Pomiary wykonywano w zakresie zdrowej skóry obu przedramion. Otrzymywano wynik w postaci wskaźnika autofluorescencji skóry.

3.2.8 Spirometria i bodypletyzmografia

Spirometria i bodypletyzmografia były przeprowadzone urządzeniem BodyBox 5500 (Medisoft), w sposób zalecany przez producenta.

3.2.9 Densytometria i skład ciała

Densytometrię oraz badanie składu ciała wykonywano z użyciem urządzenia Lunar iDXA (GE Healthcare). W badaniu tym jest używana minimalna i uznawana za bezpieczną dawkę promieniowania rentgenowskiego (porównywalna do dawki, jaką człowiek otrzymuje

w ciągu doby w swoim naturalnym środowisku) oraz jest badany poziom absorpcji tego promieniowania przy przejściu przez ciało). Uczestnicy badania byli proszeni o zdjęcie przedmiotów i części garderoby zawierających materiały osłabiające wiązkę promieniowania rentgenowskiego, typu zamki błyskawiczne, zatrzaski. Przeciwwskazanie do badania stanowiła ciąża.

3.2.10 Ambulatoryjne badanie w kierunku zaburzeń oddychania podczas snu

Posługiwałam się urządzeniem MED Recorder (Infoscan). Jest to urządzenie do ambulatoryjnej diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu typu III (poligrafia). Rejestrator bada przepływ krwi, tętno, przepływ powietrza przez usta i nos, ruchy klatki piersiowej i przepony, pozycję ciała oraz odgłosy chrapania. Informacje o wynikach poszczególnych komponentów przesyłane są do systemu teleinformatycznego. W rozprawie doktorskiej analizowałam wskaźnik AHI (wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów). Prawidłowo wskaźnik AHI powinien być niższy od 5. Uczestnicy z $AHI \geq 5$ stanowili grupę badaną, natomiast osoby z $AHI < 5$ grupę kontrolną.

Rycina 1. Urządzenie MED Recorder firmy Infoscán do ambulatoryjnej diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu. (Opublikowano za zgodą firmy Infoscán).



**3.2.11 Multipleksowe oznaczenia markerów stanu zapalnego,
biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych i biomarkerów
procesów metabolicznych oraz adhezji komórkowej.**

Analizy multipleksowe biomarkerów wykonywało laboratorium firmy Olink Proteomics (Uppsala, Szwecja).¹⁰¹ Laboratorium posługiwało się techniką proximity extension assay (PEA) opracowaną przez firmę Olink Proteomics. W metodzie tej dwa różne przeciwciała znakowane oligoneukleotydami DNA wiążą się z dwoma epitopami na poszczególnym białku

zainteresowania. Zestaw zaprojektowany jest w ten sposób, że po połączeniu się ze swoistym biomarkerem sondy DNA znajdują się na tyle blisko względem siebie, że ich komplementarność umożliwia hybrydyzację nici. Wówczas stają się one substratem polimerazy DNA. Kolejny etap to namnażanie DNA metodą ilościowego PCR (*ang. Quantitative PCR*). Ilość zaimplikowanego DNA jest wprost proporcjonalna do stężenia białka w próbce. Przez swoją specyfikę metoda nie umożliwia pomiaru stężenia biomarkerów w wartościach absolutnych, uzyskuje się względny poziom peptydów wyrażony w jednostce NPX (normalizowana ekspresja białka, *ang. Normalized Protein eXpression*). NPX jest określany w skali logarytmicznej (logarytm binarny, \log_2).

Próbki osocza rozmrażano w temperaturze 4°C, przygotowywano i umieszczano w zestawach multipleksowych, które następnie ponownie zamrażano (-80°C) i przesyłano do laboratorium Olink Proteomics. Użyto 3 paneli białek: Inflammation (markery stanu zapalnego), Cardiovascular III (biomarkery i potencjalne biomarkery chorób sercowo-naczyniowych) i Cardiometabolic (biomarkery procesów metabolicznych, adhezji komórkowej, odpowiedzi immunologicznej i aktywacji układu dopełniacza). Każdy z paneli umożliwiał oznaczenie poziomu 92 biomarkerów.

3.3 Analiza statystyczna

Uczestnicy z $AHI \geq 5$ stanowili grupę badaną, natomiast osoby z $AHI < 5$ grupę kontrolną. Pacjentów z grupy badanej i kontrolnej porównywałam z podziałem na podgrupy w zależności od płci.

Zmienne ilościowe porównywałam testem chi-kwadrat. Rozkłady zmiennych ciągłych badałam testem Shapiro-Wilka, różnice między grupami oceniałam testem U Manna-Whitneya.

Korelacje między AHI a innymi parametrami oceniałam sumarycznie w grupie 189 uczestników badania (zsumowana grupa badana i kontrola). Używałam testu Spearmana. Wyniki przedstawiłam jako korelacje rang Spearmana (R) i wartości p.

Celem oceny, czy związki między AHI a innymi parametrami mają charakter niezależny przeprowadziłam analizy wieloczynnikowe uwzględniające BMI, wiek i płeć. Posługiwałam się metodą regresji liniowej. Wyniki przedstawiłam pod postacią współczynnika β i wartości p.

Wartość $p < 0,05$ uznawałam za istotną statystycznie.

Wszystkie obliczenia wykonywałam w programie STATISTICA (STATSoft).

3.4 Zagadnienia etyczne

Zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku uzyskano 29 września 2016 r. (nr zatwierdzenia: R-I-002/323/2016). Wszystkie procedury były wykonywane po uzyskaniu uczestnika pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.

4. Wyniki

4.1 Charakterystyka kliniczna grupy

Do badania włączyłam 189 osób. Kobiety stanowiły 56,08 % uczestników. Średni wiek wyniósł $47,27 \pm 14,13$ lat, średnie BMI $27,14 \pm 5,14$ kg/m², średnie AHI $6,12 \pm 7,91$ epizodów/godzinę, średnie ciśnienie skurczowe $126,76 \pm 18,08$ mmHg, średnie ciśnienie rozkurczowe $84,12 \pm 10,65$ mmHg.

AHI ≥ 5 stwierdziłam u 71 uczestników (37,5%)- włączyłam ich do grupy badanej. Pozostałych 118 uczestników z AHI < 5 włączyłam do grupy kontrolnej.

W grupie badanej AHI w zakresie 5-14.99 miało 50 osób, AHI 15-29.99 18 osób, natomiast $AHI \geq 30$ 3 osoby.

W Tabeli I przedstawiłam charakterystykę porównawczą grupy badanej i kontrolnej w zakresie płci i obecności chorób przewlekłych. Uczestnicy z grupy badanej istotnie statystycznie częściej byli płci męskiej, częściej mieli wywiad nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, migotania przedsionków i astmy. Istotnie statystycznie częściej stwierdzano u nich blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych.

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pod kątem płci i chorób przewlekłych.

Zmienna	N=189	Grupa kontrolna (AHI<5) n = 118	Grupa badana (AHI≥5) n = 71	P
Płeć żeńska (%)	N=189	65,3 (N=77)	40,9 (N=29)	0,002
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie (%)	N=189	19,5 (N=23)	54,3 (N=38)	0,02
Wywiad cukrzycy (%)	N=189	0,9 (N=1)	9,9 (N=7)	0,01
Miażdżyca tętnic szyjnych w USG (%)	N=185	25 (N=29)	60,9 (N=42)	< 0.001
Wywiad nowotworu (%)	N=189	5,9 (N=7)	8,4 (N=6)	0,44
Wywiad migotania przedsiionków (%)	N=189	0,8 (N=1)	7 (N=5)	0,02
Wywiad astmy (%)	N=189	1,6 (N=2)	8,4 (N=6)	0,025
Wywiad POCHP (%)	N=189	5,9 (N=7)	12,6 (N=9)	0,39

W Tabeli II przedstawiłam dane dotyczące wieku i badania przedmiotowego w zależności od wartości AHI i płci. Grupę 1 stanowiły kobiety z AHI<5, Grupę 2 kobiety z AHI ≥5, Grupę 3 mężczyźni z AHI<5, Grupę 4 mężczyźni z AHI ≥5. Uczestnicy z AHI ≥5 byli

istotnie statystycznie starsi, mieli wyższe wartości ciśnienia tętniczego oraz BMI, ponadto większe obwody szyi, talii i bioder.

Tabela II . Wiek i dane z badania przedmiotowego w zależności od płci i wartości AHI.

BADANIE PRZEDMIOTOWE							
	Kobiety (N=106)			Mężczyźni (N=83)			
Zmienna	Grupa 1 AHI <5 n = 77	Grupa 2 AHI ≥5 n = 29	p1 (Grupa 1 vs. 2)	Grupa 3 AHI <5 n = 41	Grupa 4 AHI ≥5 n = 42	p2 (Grupa 3 vs. 4)	p3 (1+3 vs 2+4)
Wiek (lata)	43,3±13,0	54,7±13,4	< 0,001	40,8±11,8	54,2±13,6	< 0,001	< 0,001
BMI (kg/m ²)	25,2±4,8	29,5±7,3	< 0,001	25,9±3,5	29,5±4,4	< 0,001	< 0,001
Obwód szyi (cm)	33±2,8	34,9±6,2	< 0,001	38,8±2,2	42,3±3,3	< 0,001	< 0,001
Obwód talii (cm)	89,1±10,2	96,4±19,8	< 0,001	93,0±10,3	102,9±11,2	< 0,001	< 0,001
Obwód bioder (cm)	98,4±8,6	104,8±20,8	< 0,001	95,7±5,9	103,5±8	< 0,001	< 0,001
Ciśnienie skurczowe (mmHg)(N=188)	114,4±13,5	122,6±26,9	0,002	128,2±15,7	136,5±17,2	0,004	< 0,001
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg) (N=188)	78,5±8,5	82,87±17,6	0,003	82,7±10,2	88,0±10,7	0,02	< 0,001

W Tabeli III przedstawiłam wyniki badań laboratoryjnych w zależności od AHI i płci. Pacjenci z AHI ≥ 5 mieli wyższe stężenia glikemii i HbA1C, niższą liczbę płytek krwi. W podgrupie kobiet obserwowałam dodatkowo wyższe stężenie hemoglobiny i triglicerydów oraz gorszą funkcję nerek. Stężenie hsCRP nie różniło się istotnie w zależności od AHI.

Tabela III. Wyniki badań laboratoryjnych. w zależności od wartości AHI i płci

BADANIA LABORATORYJNE							
	Kobiety (N=106)			Mężczyźni (N=83)			
Zmienna	Grupa 1 AHI <5 n = 77	Grupa 2 AHI ≥5 n = 29	p1 (Grupa 1 vs. 2)	Grupa 3 AHI <5 n = 41	Grupa 4 AHI ≥5 n = 42	p2 (Grupa 3 vs. 4)	p3 (1+3 vs 2+4)
HGB (g/dl) (N=188)	13,1±1,2	13,5±0,9	0,01	15,18±1,09	15,29±1	0,92	< 0,001
PLT (tys./μl) (N=188)	247,6±51,6	228,2±61,2	0,27	215,9±49,8	206,1±42,0	0,35	0,01
Glukoza na czczo (mg/dl)	92,6±9,5	97,4±19,8	0,003	98,3±11,3	104,5±12,6	0,01	< 0,001
Poziom glukozy 2h po obciążeniu (mg/dl) (N=173)	114,1±33,5	130,9±37,3	0,003	108,2±32,7	123,1±12,6	0,04	< 0,001
HbA1c%(N=185)	5,3±0,4	5,4±1,0	0,001	5,3±0,3	5,5±0,4	0,009	< 0,001
kreatynina (mmol/l)	62,9±12,0	66,3±14,1	0,017	83,7±12,7	80,0±11,3	0,32	0,003
GFR (ml/min/m2)	88,8±32,0	52,0±11,9	< 0,001	70,5±29,5	81,8±36,9	0,14	0,01
Triglicerydy (mg/dl)	91,5±43	125,2±55,5	< 0,005	136±101	130,0±91,6	0,77	0,071
WBC (tys./μL) (N=188)	6,0±1,4	5,9±1,8	0,93	5,9±1,7	6,2±1,5	0,27	0,92
hsCRP mg/l	2,4±5,5	2,4±2,3	0,13	1,3±2,2	2,3±5,3	0,51	0,4

Tabela IV. Charakterystyka danych z innych badań w zależności od wartości AHI i płci

INNE BADANIA							
	Kobiety (N=106)			Mężczyźni (N=83)			
Zmienna	Grupa 1 AHI <5 n = 77	Grupa 2 AHI ≥5 n = 29	p1 (Grupa 1 vs. 2)	Grupa 3 AHI <5 n = 41	Grupa 4 AHI ≥5 n = 42	p2 (Grup a 3 vs. 4)	p3 (1+3 vs 2+4)
DENSYTOMETRIA							
% Tkanki tłuszczowej (N=141)	37±5	41±5	0,000	26±6	29±5	0,027	0,51
Masa tkanki tłuszczowej (g) (N=141)	25443,6± 8144,2	34017,7± 10671,7	0,0003	22062,4± 8618,1	28960,3± 9655,9	0,0008	0,509
Gęstość mineralna kości (g/cm ²) (N=141)	1,1±0,1	1,1±0,1	0,99	1,23±0,11	1,2±0,1	0,71	0,15
T-score: szyjka kości udowej	-0,6±1,1	-0,8±0,8	0,4	-0,2±1	-0,3±1	0,6	0,75
T-score: trójkąt Warda	-0,9±1,3	-1,1±0,8	0,6	-0,7±1,1	-0,9±1,1	0,6	0,6
T-score: krętarz większy	-0,5±1,1	-0,3±1,0	0,03	-0,1±1,2	0,5±1,1	0,50	0,0000
T-score: bliższy koniec kości udowej	-0,2±1,1	-0,2±0,9	0,9	0,0±1	0,3±1	0,2	0,2

WSKAŹNIK FLUORESCENCJI SKÓRY							
Wskaźnik fluorescencji skóry (AGEs) (N=125)	1,9±0,4	2,0±0,5	0,018	1,7±0,3	2,1±0,4	< 0,001	< 0,001
BODYPLETYZMOGRAFIA							
Całkowita pojemność płuc (L)(N=184)	5,3±0,8	5,1±0,7	0,16	7,3 ±1,0	7,2±1,0	0,74	0,07
Pojemność zalegająca (L)(N=184)	1,6±0,7	1,8±0,6	0,01	1,95±0,82	2,3±0,8	0,05	< 0,001
FVC % w.n.	100,6±11,5	98,9±24,7	0,7	103,9±11	103,8±12,3	0,96	0,98
FEV1 % w.n.	98,8±12,5	99,3±26	0,9	101,5±12,5	102,7±13	0,66	0,5
FEV1/FVC (%) (N=187)	97,7±6,7	96,3±19,7	0,7	97,4±8,2	98,8±7,9	0,4	0,9
ECHO SERCA							
Wymiar lewego przedsionka (mm) (N=174)	31,8±3,8	34,5±4,8	0,02	34,6±5,4	39,6±4,7	< 0,001	< 0,001

W Tabeli IV umieściłam dane z pozostałych badań w zależności od AHI i płci. Uczestnicy z $AHI \geq 5$ mieli porównywalną gęstość mineralną kości w stosunku do osób z prawidłowym AHI. Charakteryzowali się natomiast istotnie statystycznie wyższą średnią wartością wskaźnika T-score w obrębie krętarza większego. Biorąc pod uwagę, że mieli

jednocześnie wyższe wartości BMI, zbudowałam model analizy wieloczynnikowej zawierający BMI i AHI w charakterze zmiennych niezależnych a powyższą wartość T-score jako zmienną zależną. W tych warunkach T-score nie był istotnie powiązany z AHI ($\beta=0,01$, $p=0,9$).

W mojej analizie pacjenci z podwyższonym AHI mieli wyższe średnie wartości wskaźnika autofluorescencji skóry. W modelu regresji wielorakiej uwzględniającym AGEs jako zmienną zależną oraz wiek i AHI jako zmienne niezależne AGEs nie było w istotny sposób związane z wartością AHI ($\beta=0,054$, $p=0,44$). Było natomiast powiązane z wiekiem ($\beta=0,64$, $p<0,0001$).

Obserwowałam różnicę w objętości zalegającej płuc ocenionej w pletyzmografii, była ona większa u osób z $AHI \geq 5$. Wartości wskaźnika Tiffeneau (FEV_1/FVC), natężonej pojemności życiowej płuc wyrażonej w % wartości należnej (FVC) i nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej wyrażonej w % wartości należnej (FEV_1) nie różniły się w zależności od AHI.

Uczestnicy z podwyższonym AHI mieli większy wymiar lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym.

4.2. AHI a biomarkery stanu zapalnego w badaniu multipleksowym (panel Inflammation)

Pacjenci z grupy badanej i z grupy kontrolnej wykazywali szereg istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomów biomarkerów stanu zapalnego, co przedstawiłam w Tabeli V.

Tabela V. Poziom biomarkerów stanu zapalnego w grupie badanej i w grupie kontrolnej

Nr	Biomarker	AHI < 5 N=118	AHI ≥ 5 N=71	P Mann- Whinteny	R SPEARMAN	P SPEARMAN
1	4E-BP1	0,8±0,5	0,7±0,4	0,441	0,05	0,544
2	ADA	5,9±0,4	5,0±0,6	0,519	0,11	0,136
3	ARTN	1,2±0,4	1,3±0,4	0,610	0,07	0,378
4	AXIN 1	2,8±0,8	2,7±0,7	0,313	-0,05	0,468
5	Beta-NGF	0,4±0,2	0,4±0,1	0,249	-0,07	0,323
6	CASP-8	3,0±0,7	3,0±0,7	0,658	0,01	0,932
7	CCL11	8,4±0,4	8,5±0,4	0,076	0,23	0,002
8	CCL19	9,9±0,9	10,0±1,0	0,107	0,13	0,094
9	CCL20	7,3±0,9	7,4±1,2	0,336	0,05	0,489
10	CCL23	10,2±0,5	10,3±0,5	0,940	0,02	0,801
11	CCL25	6,7±0,5	6,8±0,5	0,264	0,14	0,057
12	CCL28	3,1±0,4	3,0±0,4	0,077	-0,19	0,011
13	CCL3	6,5±0,5	6,6±0,7	0,021	0,19	0,010
14	CCL4	7,1±0,5	7,2±0,5	0,066	0,15	0,043
15	CD244	6,6±0,4	6,6±0,6	0,600	0,02	0,810
16	CD40	11,7±0,3	11,8±0,3	0,024	0,13	0,094
17	CD5	5,8±0,3	5,7±0,5	0,577	-0,05	0,552
18	CD6	6,6±0,4	6,7±0,7	0,189	0,08	0,290
19	CD8A	10,1±0,6	10,0±1,0	0,606	-0,07	0,367
20	CDCP1	2,9±0,6	3,2±0,5	<0,001	0,40	<0,001
21	CSF_1	10,5±0,3	10,6±0,2	0,006	0,20	0,009
22	CST5	6,8±0,5	6,9±0,5	0,253	0,05	0,496
23	CX3CL1	4,9±0,4	5,0±0,7	0,029	0,19	0,010
24	CXCL10	9,9±0,8	10,1±0,9	0,063	0,13	0,082
25	CXCL11	8,3±0,7	8,3±1,0	0,859	0,04	0,614
26	CXCL1	4,9±0,4	5,0±0,7	0,152	-0,13	0,094
27	CXCL5	12,7±0,7	12,5±0,7	0,085	-0,09	0,211
28	CXCL6	9,6±0,5	9,5±0,8	0,419	-0,09	0,214
29	CXCL9	6,9±0,7	7,1±0,8	0,002	0,22	0,004
30	DNER	9,2±0,3	9,1±0,7	0,433	-0,03	0,700
31	EN-RAGE	5,6±1,0	5,6±1,0	0,504	-0,05	0,510
32	FGF-19	8,8±0,9	8,7±0,9	0,513	-0,09	0,253
33	FGF-21	5,4±1,4	5,9±1,2	0,016	0,20	0,007
34	FGF-23	1,4±0,7	1,2±0,3	0,268	-0,07	0,365
35	FGF_5	1,5±0,4	1,6±0,4	0,027	0,19	0,010
36	Flt3L	9,5±0,4	9,7±0,6	<0,001	0,35	<0,001
37	GDNF	2,1±0,4	2,3±0,4	0,011	0,21	0,006
38	HGF	9,4±0,4	9,5±0,4	0,181	0,17	0,023
39	IFN-gamma	7,5±1,1	7,4±1,0	0,493	0,06	0,428
40	IL10	4,0±0,5	4,1±0,5	0,113	0,06	0,459
41	IL-10RA	1,5±0,8	1,4±0,7	0,556	-0,13	0,095
42	IL-10RB	6,5±0,3	6,6±0,6	0,010	0,22	0,004

43	IL-12B	6,7±0,6	6,8±0,6	0,354	-0,03	0,743
44	IL-13	1,1±1,0	1,2±1,2	1,000	0,06	0,419
45	IL-15RA	1,8±0,2	1,9±0,3	<0,001	0,29	<0,001
46	IL-17A	2,2±0,6	2,2±0,5	0,820	0,03	0,662
47	IL-17C	3,3±0,6	3,5±0,7	0,306	0,04	0,589
48	IL-18	9,2±0,5	9,3±0,8	0,098	0,11	0,126
49	IL-18R1	8,8±0,4	8,9±0,4	0,0360	0,16	0,037
50	IL-1 alpha	-0,8±0,3	-0,8±0,5	0,585	<-0,01	0,977
51	IL-20	0,8±0,2	0,8±0,4	0,304	-0,12	0,120
52	IL-20RA	1,5±0,5	1,4±0,3	0,393	-0,09	0,227
53	IL-22	2,4±0,7	2,3±0,8	0,560	0,01	0,850
54	IL-24	1,4±0,7	1,3±0,7	0,172	-0,06	0,432
55	IL2	1,2±0,2	1,1±0,2	0,129	-0,14	0,056
56	IL-2RB	1,2±0,3	1,2±0,5	0,453	0,02	0,801
57	IL33	1,1±0,3	1,0±0,4	0,670	-0,13	0,073
58	IL4	0,7±0,6	0,7±0,6	0,844	-0,02	0,757
59	IL5	1,5±1,1	1,2±0,7	0,030	-0,13	0,092
60	IL6	2,4±0,7	2,6±0,7	0,019	0,24	0,001
61	IL7	3,9±0,4	3,7±0,6	0,061	-0,13	0,082
62	IL8	6,5±0,6	6,6±1,1	0,035	0,20	0,008
63	LAP TGF-beta-1	7,7±0,4	7,6±0,7	0,121	-0,10	0,192
64	LIF	0,2±0,4	0,2±0,4	0,085	-0,12	0,117
65	LIF-R	4,5±0,2	4,5±0,2	0,277	0,07	0,341
66	MCP-1	12,3±0,5	12,5±0,8	0,001	0,30	<0,001
67	MCP-2	9,6±0,6	9,7±0,9	0,049	0,11	0,142
68	MCP-3	2,5±0,5	2,8±0,5	0,001	0,25	<0,001
69	MCP-4	15,1±0,6	15,2±0,9	0,107	0,22	0,003
70	MMP-10	9,6±0,7	9,5±0,8	0,836	0,01	0,922
71	MMP-1	15,6±0,8	15,5±0,9	0,382	-0,04	0,623
72	NRTN	0,9±0,4	0,9±0,5	0,672	0,02	0,844
73	NT-3	2,2±0,3	2,2±0,4	0,182	-0,14	0,068
74	OPG	10,4±0,4	10,4±0,7	0,145	0,18	0,014
75	OSM	6,8±0,8	6,9±0,8	0,935	<0,01	0,957
76	PDL-1	5,9±0,4	5,8±0,6	0,468	0,07	0,323
77	SCF	9,8±0,3	9,9±0,3	0,290	0,06	0,433
78	SIRT2	3,3±0,8	3,3±0,7	0,886	-0,01	0,876
79	SLAMF1	2,8±0,4	2,9±0,3	0,923	0,066	0,374
80	ST1A1	3,4±1,1	3,1±1,1	0,193	-0,091	0,225
81	STAMBP	4,5±0,6	4,5±0,7	0,389	0,048	0,518
82	TGF-alpha	5,0±0,7	5,0±0,6	0,921	-0,006	0,939
83	TNFB	5,5±0,4	5,4±0,4	0,608	-0,067	0,371
84	TNF	2,9±0,4	3,2±1,1	0,043	0,157	0,035
85	TNFRSF9	7,1±0,4	7,2±0,6	0,040	0,113	0,130
86	TNFRSF14	6,5±0,7	6,4±0,9	0,681	-0,05	0,539

87	TRAIL	8,4±0,4	8,4±0,6	0,019	0,20	0,008
88	TRANCE	5,4±0,6	5,3±0,8	0,905	-0,03	0,721
89	TSLP	1,7±0,6	1,8±0,7	0,538	-0,03	0,668
90	TWEAK	9,7±0,4	9,7±0,7	0,933	-0,03	0,660
91	uPA	9,9±0,3	10,0±0,3	0,064	0,15	0,051
92	VEGFA	11,9±0,6	11,9±0,8	0,075	0,11	0,152

Wyniki wyrażono w jednostce NPX (normalizowana ekspresja białka, *ang. Normalized Protein eXpression*). Różnice i korelacje istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką. Rozwinięcia skrótów nazw biomarkerów w języku angielskim.¹⁰²

Poziom 25 białek z panelu zapalnego był istotnie związany z wartością AHI w teście korelacji Spearmana, co przedstawiłam w Tabeli 1. Test przeprowadziłam w grupie wszystkich uczestników włączonych do badania (N=189, zsumowana grupa badana i kontrolna).

Celem oceny, czy związki między AHI a innymi parametrami mają charakter niezależny przeprowadziłam 25 analiz wieloczynnikowych uwzględniających BMI, AHI i jedno z powyższych biomarkerów. Jedynym białkiem nadal istotnie związanym z AHI pozostało CDCP1 ($\beta=0,19$, $p=0,02$).

W kolejnym kroku oceniłam czy związek między AHI a CDCP1 jest uzależniony od wieku i płci uczestników. W tym modelu związek nie był już istotny ($\beta=0,04$, $p=0,95$). Poziom białka CDCP1 był związana z wiekiem ($\beta=0,64$, $p=0<0,0001$) i był istotnie wyższy w grupie mężczyzn niż w grupie kobiet (3,1±0,56 vs 2,9±0,52 NPX, $p=0,007$). Poziom CDCP1 nie różnił się między pacjentami z nowotworem w wywiadzie i bez (3,1±0,37 vs 3,0±0,55 NPX, $p=0,28$).

4.3 AHI a biomarkery i potencjalne biomarkery chorób sercowo-naczyniowych w badaniu multipleksowym (panel Cardiovascular III)

Pacjenci z grupy badanej i z grupy kontrolnej wykazywali szereg istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomów biomarkerów i potencjalnych biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych, co przedstawiłam w Tabeli VI.

Tabela VI. Poziom biomarkerów chorób sercowo naczyniowych w grupie badanej i w grupie kontrolnej .

Nr	Biomarker	AHI < 5 N=118	AHI ≥ 5 N=71	P Mann-Whitney	R SPEARMAN	P SPEARMAN
1	ALCAM	7,4 ± 0,3	7,5 ± 0,3	0,007	0,16	0,035
2	AP-N	5,9 ± 0,3	6,0 ± 0,3	0,175	0,10	0,177
3	AXL	8,8 ± 0,3	8,9 ± 0,3	<0,001	0,26	<0,001
4	AZU1	5,6 ± 0,8	5,5 ± 0,9	0,417	0,01	0,903
5	BLM hydrolase	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,4	0,062	0,12	0,104
6	CASP-3	6,0 ± 0,7	5,9 ± 0,6	0,372	-0,06	0,392
7	CCL15	7,5 ± 0,5	7,7 ± 0,5	0,018	0,15	0,038
8	CCL16	6,6 ± 0,6	6,8 ± 0,6	0,006	0,28	<0,001
9	CCL24	6,4 ± 0,9	6,5 ± 0,9	0,361	0,07	0,328
10	CD163	8,1 ± 0,5	8,3 ± 0,5	0,004	0,24	<0,001
11	CD93	10,8 ± 0,3	11,0 ± 0,2	<0,001	0,27	<0,001
12	CDH5	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,3	0,113	0,12	0,102
13	CHI3L1	5,9 ± 0,8	6,1 ± 0,7	0,035	0,22	0,003
14	CHIT1	4,3 ± 1,3	4,4 ± 1,6	0,215	0,14	0,054
15	CNTN1	4,8 ± 0,3	4,9 ± 0,3	0,228	0,08	0,292
16	COL1A1	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,4	0,485	0,07	0,374
17	CPA1	5,5 ± 0,7	5,7 ± 0,6	0,030	0,14	0,052
18	CPB1	5,8 ± 0,6	6,0 ± 0,6	0,005	0,18	0,017
19	CSTB	4,5 ± 0,4	4,8 ± 0,4	<0,001	0,38	<0,001
20	CTSD	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,4	0,003	0,32	<0,001
21	CTSZ	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,3	<0,001	0,29	<0,001
22	CXCL16	5,8 ± 0,3	5,9 ± 0,3	0,022	0,22	0,003
23	DLK-1	5,8 ± 0,7	6,3 ± 0,5	<0,001	0,41	<0,001
24	EGFR	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,126	0,10	0,158
25	Ep-CAM	6,3 ± 0,9	6,2 ± 1,0	0,360	-0,06	0,413

26	EPHB4	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,3	0,016	0,17	0,018
27	FABP4	4,8 ± 0,8	5,4 ± 0,8	<0,001	0,38	<0,001
28	FAS	5,8 ± 0,3	6,0 ± 0,3	<0,001	0,38	<0,001
29	Gal-3	4,7 ± 0,3	4,9 ± 0,3	0,01	0,22	0,002
30	Gal-4	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,5	<0,001	0,24	0,001
31	GDF-15	4,6 ± 0,5	5,1 ± 0,6	<0,001	0,42	<0,001
32	GP6	3,4 ± 0,5	3,4 ± 0,5	0,710	-0,02	0,755
33	GRN	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,3	0,047	0,14	0,064
34	ICAM-2	5,6 ± 0,3	5,7 ± 0,4	0,222	0,11	0,130
35	IGFBP-1	5,4 ± 1,0	5,0 ± 1,1	0,024	-0,22	0,003
36	IGFBP-2	8,3 ± 0,7	8,3 ± 0,8	1,0	-0,03	0,703
37	IGFBP-7	8,5 ± 0,3	8,7 ± 0,3	<0,001	0,35	<0,001
38	IL-17RA	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,4	0,618	-0,06	0,391
39	IL-18BP	6,2 ± 0,3	6,4 ± 0,3	<0,001	0,32	<0,001
40	IL-1RT1	5,8 ± 0,3	5,9 ± 0,2	0,083	0,10	0,156
41	IL-1RT2	6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,4	0,191	0,16	0,028
42	IL2-RA	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	0,280	0,10	0,162
43	IL-6RA	12,1 ± 0,4	12,1 ± 0,4	0,240	0,10	0,188
44	ITGB2	5,6 ± 0,4	5,7 ± 0,3	0,007	0,16	0,029
45	JAM-A	5,7 ± 0,5	5,7 ± 0,4	0,804	<0,01	0,912
46	KLK6	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,4	0,278	0,06	0,462
47	LDL receptor	5,3 ± 0,7	5,7 ± 0,6	<0,001	0,32	<0,001
48	LTBR	3,8 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,001	0,22	0,003
49	MB	6,9 ± 0,5	7,3 ± 0,5	<0,001	0,36	<0,001
50	MCP-1	5,4 ± 0,5	5,6 ± 0,4	0,001	0,32	<0,001
51	MEPE	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,6	0,430	-0,03	0,671
52	MMP-2	3,0 ± 0,3	3,1 ± 0,3	0,041	0,15	0,043
53	MMP-3	6,6 ± 0,7	6,9 ± 0,6	0,004	0,24	<0,001
54	MMP-9	7,0 ± 0,6	7,1 ± 0,6	0,494	0,03	0,655
55	MPO	3,7±0,5	3,8±0,5	0,448	0,01	0,894
56	Notch 3	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,4	0,072	0,15	0,047
57	NT-proBNP	2,7 ± 0,9	3,0 ± 1,0	0,210	0,11	0,124
58	OPG	3,4 ± 0,4	3,6 ± 0,3	0,009	0,23	0,002
59	OPN	7,5 ± 0,6	7,6 ± 0,6	0,346	0,10	0,166
60	PAI	8,0 ± 0,4	8,0 ± 0,4	0,938	0,09	0,250
61	PCSK9	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,3	0,015	0,15	0,047
62	PDGF podjednostka A	5,4 ± 0,4	5,3 ± 0,5	0,369	-0,09	0,244
63	PECAM-1	4,7 ± 0,3	4,8 ± 0,3	0,053	0,16	0,032
64	PGLYRP1	8,3 ± 0,5	8,3 ± 0,5	0,685	0,04	0,560
65	PI3	2,5±0,5	2,8 ± 0,6	0,139	0,17	0,033
66	PLC	7,9 ± 0,3	8,1 ± 0,3	0,003	0,25	<0,001
67	PON3	6,3 ± 0,6	6,0 ± 0,6	0,006	-0,23	0,002
68	PRTN3	5,6±0,7	5,5±0,7	0,511	<-0,01	0,990

69	PSP-D	3,1 ± 0,6	3,3 ± 0,6	0,014	0,14	0,062
70	RARRES2	11,4 ± 0,3	11,5 ± 0,3	0,032	0,21	0,005
71	RETN	6,8 ± 0,5	6,8 ± 0,4	0,363	0,02	0,845
72	SCGB3A2	2,8 ± 0,8	3,0 ± 1,0	0,300	0,02	0,813
73	SELE	10,3 ± 0,6	10,5 ± 0,6	0,083	0,19	0,010
74	SELP	10,0 ± 0,4	10,1 ± 0,4	0,061	0,15	0,049
75	SHPS-1	3,8 ± 0,4	3,9 ± 0,4	0,070	0,16	0,028
76	SPON1	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,001	0,26	<0,001
77	ST2	6,7 ± 0,6	6,8 ± 0,5	0,140	0,17	0,023
78	TFF3	6,3 ± 0,9	6,3 ± 0,4	0,031	0,16	0,030
79	TFPI	9,0 ± 0,4	9,2 ± 0,4	<0,001	0,26	<0,001
80	TIMP4	4,3 ± 0,6	4,4 ± 0,5	0,148	0,15	0,043
81	TLT-2	5,9 ± 0,4	5,9 ± 0,3	0,868	-0,01	0,913
82	TNF-R1	6,5 ± 0,4	6,7 ± 0,3	<0,001	0,36	<0,001
83	TNF-R2	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,3	<0,001	0,29	<0,001
84	TNFRSF10C	4,8 ± 0,5	5,0 ± 0,5	0,009	0,24	0,001
85	TNFRSF14	5,2 ± 0,3	5,3 ± 0,3	0,002	0,26	<0,001
86	TNFRSF13B	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	0,255	0,03	0,667
87	t-PA	5,0 ± 0,8	5,6 ± 0,6	<0,001	0,44	<0,001
88	TR-AP	4,8 ± 0,4	5,0 ± 0,4	<0,001	0,32	<0,001
89	TR	4,7 ± 0,8	4,5 ± 0,4	0,149	-0,08	0,269
90	uPA	5,5 ± 0,3	5,6 ± 0,3	0,021	0,15	0,036
91	U-PAR	5,7 ± 0,4	5,8 ± 0,4	0,162	0,10	0,160
92	vWF	6,7 ± 0,8	7,0 ± 0,8	0,001	0,18	0,017

Wyniki wyrażono w jednostce NPX (normalizowana ekspresja białka, *ang. Normalized Protein eXpression*). Różnice i korelacje istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką. Rozwinięcia skrótów nazw biomarkerów w języku angielskim.¹⁰³

W panelu biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych 54 peptydy wykazywały istotną korelację z wartością AHI, co przedstawiłam w Tabeli. Test przeprowadziłam w grupie wszystkich uczestników włączonych do badania (N=189, zsumowana grupa badana i kontrolna).

Zbudowałam 54 modele analizy wieloczynnikowej uwzględniające BMI, AHI i jedno z powyższych białek. W tych warunkach 10 biomarkerów wykazywało istotny statystycznie związek z AHI, co przedstawiłam w Tabeli VII.

Tabela VII. Związek wskaźnika AHI z biomarkerami chorób sercowo-naczyniowych po uwzględnieniu BMI. Przedstawiłam zależności istotne statystycznie.

Biomarker	β^*	p
AXL	0,21	0,01
CD93	0,21	0,02
CHI3L1	0,2	0,02
FAS	0,18	0,03
GDF-15	0,22	<0,01
IGFBP_7	0,2	0,01
IL-18BP	0,2	0,02
Białko MB	0,23	<0,01
Białko MMP-3	0,13	<0,01
Białko TR_AP	0,18	0,03

β^* - standaryzowany współczynnik regresji

Zbudowałam 10 modeli analizy wieloczynnikowej uwzględniających wiek, płeć i jedno z biomarkerów z Tabeli VII. Istotny statystycznie związek z AHI wykazywał AXL (Tyrosine-protein kinase receptor UFO) ($\beta^*=0,2$, $p=0,01$) i CHI3L1 (Chitinase-3-like protein 1), ($\beta^*=0,15$, $p=0,04$).

4.4 AHI a biomarkery procesów metabolicznych, adhezji komórkowej (panel Cardiometabolic)

Pacjenci z grupy badanej i z grupy kontrolnej wykazywali szereg istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomów biomarkerów procesów metabolicznych i adhezji komórkowej, co przedstawiłam w Tabeli VIII.

Tabela VIII. Poziom biomarkerów procesów metabolicznych i adhezji komórkowej w grupie badanej i w grupie kontrolnej .

Nr	Biomarker	AHI < 5 N=118	AHI ≥ 5 N=71	P Mann- Whitney	R SPEARMAN	P SPEARMAN
1	ANG	6,8 ± 0,4	6,9 ± 0,4	0,161	0,13	0,089
2	ANGPTL3	6,1 ± 0,5	6,1 ± 0,4	0,848	0,06	0,449
3	AOC3	3,9 ± 0,3	4,1 ± 0,2	0,040	0,17	0,019
4	APOM	6,8 ± 0,3	6,8 ± 0,3	0,984	0,06	0,383
5	C1QTNF1	4,8 ± 0,3	4,8 ± 0,3	0,991	0,05	0,522
6	C2	7,0 ± 0,4	7,0 ± 0,5	0,946	0,07	0,378
7	CA1	6,3 ± 0,8	6,3 ± 0,8	0,610	0,02	0,770
8	CA3	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,4	0,002	0,24	0,001
9	CA4	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,499	0,01	0,848
10	CCL14	7,2 ± 0,4	7,2 ± 0,3	0,973	0,04	0,629
11	CCL18	6,6 ± 0,9	6,7 ± 0,7	0,111	0,16	0,028
12	CCL5	6,1 ± 0,7	6,0 ± 0,6	0,239	-0,03	0,721
13	CD46	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,2	0,515	0,09	0,208
14	CD59	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,001	0,31	<0,001
15	CDH1	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,3	0,393	0,11	0,126
16	CES1	3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,8	0,872	0,12	0,091
17	CFHR5	8,2 ± 0,4	8,1 ± 0,4	0,311	-0,03	0,717
18	CHL1	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,3	0,942	0,01	0,884
19	CNDP1	6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,4	0,402	-0,05	0,538
20	COL18A1	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,850	0,01	0,860
21	COMP	8,2 ± 0,4	8,3 ± 0,4	0,031	0,23	0,001
22	CR2	7,9 ± 0,5	7,8 ± 0,4	0,020	-0,20	0,007
23	CRTAC1	3,8 ± 0,5	3,9 ± 0,5	0,630	0,02	0,797
24	CST3	6,7 ± 0,4	6,9 ± 0,3	0,001	0,30	<0,001
25	DEFA1	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,4	0,501	-0,05	0,551
26	DPP4	5,4 ± 0,4	5,5 ± 0,3	0,071	0,18	0,017
27	EFEMP1	5,5 ± 0,4	5,5 ± 0,3	0,261	0,12	0,091
28	ENG	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	0,561	-0,02	0,843
29	F11	7,1 ± 0,4	7,1 ± 0,3	0,352	0,17	0,021
30	F7	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3	0,866	0,09	0,238
31	FAP	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,3	0,697	0,07	0,342
32	FCGR2A	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,5	0,991	0,06	0,415
33	FCGR3B	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,565	-0,07	0,333
34	FCN2	6,7 ± 0,5	6,6 ± 0,5	0,254	-0,01	0,923

35	FETUB	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,4	0,170	-0,05	0,487
36	GAS6	5,4 ± 0,3	5,3 ± 0,3	0,012	-0,12	0,114
37	GNLY	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,3	0,654	0,05	0,523
38	GP1BA	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,3	0,993	0,03	0,727
39	ICAM1	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	0,983	0,07	0,321
40	ICAM3	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	0,147	-0,06	0,387
41	IGFBP3	4,7 ± 0,3	4,6 ± 0,4	0,007	-0,20	0,006
42	IGFBP6	6,1 ± 0,4	6,3 ± 0,3	0,003	0,23	0,002
43	IGLC2	6,5 ± 0,5	6,6 ± 0,5	0,791	0,14	0,057
44	IL7R	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,4	0,088	-0,10	0,187
45	ITGAM	- 0,1 ± 0,5	- 0,2 ± 0,3	0,146	-0,10	0,157
46	KIT	5,0 ± 0,3	4,8 ± 0,3	0,007	-0,19	0,012
47	LCN2	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,397	-0,05	0,498
48	LILRB1	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,2	0,213	0,13	0,088
49	LILRB2	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,3	0,107	0,18	0,016
50	LILRB5	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,7	0,602	-0,02	0,826
51	LTBP2	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,4	0,415	0,07	0,333
52	LYVE1	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4	0,287	<-0,01	0,998
53	MBL2	9,8 ± 1,2	9,6 ± 1,1	0,214	-0,11	0,151
54	MEGF9	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,3	0,445	0,10	0,177
55	MET	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,687	0,06	0,457
56	MFAP5	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,287	0,11	0,135
57	NCAM1	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3	0,336	0,13	0,072
58	NID1	5,1 ± 0,4	5,1 ± 0,3	0,240	-0,06	0,405
59	NOTCH1	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,2	0,216	0,09	0,232
60	NRP1	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,234	0,06	0,393
61	OSMR	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,722	0,07	0,348
62	PAM	2,6 ± 0,3	2,6 ± 0,3	0,975	0,10	0,172
63	PCOLCE	6,2 ± 0,4	6,4 ± 0,4	0,023	0,20	0,006
64	PLA2G7	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,3	0,537	0,11	0,154
65	PLTP	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3	0,148	-0,13	0,078
66	PLXNB2	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	0,006	0,24	0,001
67	PRCP	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3	0,106	0,16	0,026
68	PROC	5,1 ± 0,4	5,2 ± 0,4	0,172	0,15	0,041
69	PRSS2	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,230	0,11	0,132
70	PTPRS	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,892	-0,03	0,730
71	QPCT	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,355	-0,06	0,421
72	REG1A	7,1 ± 0,6	7,1 ± 0,4	0,533	0,12	0,101
73	REG3A	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,256	0,10	0,177
74	SAA4	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,6	0,642	0,09	0,233

75	SELL	9,2 ± 0,3	9,0 ± 0,3	0,007	-0,18	0,013
76	SERPINA5	9,3 ± 0,4	9,4 ± 0,3	0,332	0,16	0,029
77	SERPINA7	5,6 ± 0,3	5,7 ± 0,3	0,739	0,03	0,718
78	SOD1	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,571	<-0,01	0,963
79	SPARCL1	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,3	0,567	0,07	0,337
80	ST6GAL1	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,4	0,861	0,02	0,801
81	TCN2	5,2 ± 0,3	5,1 ± 0,3	0,299	-0,03	0,677
82	TGFBI	9,2 ± 0,4	9,2 ± 0,3	0,435	0,08	0,309
83	TGFBR3	4,0 ± 0,5	3,9 ± 0,5	0,274	-0,02	0,744
84	THBS4	5,4 ± 0,7	5,3 ± 0,5	0,839	0,06	0,390
85	TIE1	2,4 ± 0,3	2,3 ± 0,2	0,929	0,03	0,641
86	TIMD4	5,0 ± 0,4	5,0 ± 0,4	0,962	0,04	0,593
87	TIMP1	5,7 ± 0,3	5,7 ± 0,3	0,504	0,02	0,772
88	TNC	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,012	-0,12	0,092
89	TNXB	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,001	-0,19	0,010
90	UMOD	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,3	0,006	-0,17	0,023
91	VASN	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	0,170	0,10	0,156
92	VCAM1	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,3	0,888	<0,01	0,998

Wyniki wyrażono w jednostce NPX (normalizowana ekspresja białka, *ang. Normalized Protein eXpression*). Różnice i korelacje istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką. Rozwinięcia skrótów nazw biomarkerów w języku angielskim.¹⁰⁴

Poziom 21 białek z panelu Cardiometabolic był istotnie związany z AHI w teście korelacji Spearmana, co przedstawiłam w Tabeli VIII. Test przeprowadziłam w grupie wszystkich uczestników włączonych do badania (N=189, zsumowana grupa badana i kontrolna).

Zbudowałam 21 modeli analizy wieloczynnikowej uwzględniających BMI, AHI. W tych warunkach 2 biomarkery wykazywały istotny statystycznie związek z AHI. Były to CA3 ($\beta^*=0,26$, $p<0,01$), IGFBP3 ($\beta^*=-0,22$, $p<0,01$). Po uwzględnieniu w kolejnym modelu analizy wieloczynnikowej wieku i płci zależności między powyższymi biomarkerami a AHI nie były istotne statystycznie.

5. Dyskusja

5.1 Częstość występowania podwyższonego wskaźnika AHI na tle innych badań

W moim materiale, który, po uwzględnieniu ograniczeń, odpowiada populacji ogólnej, podwyższone AHI (≥ 5) stwierdziłam u 71 uczestników (37,5%). Jest to wysoki odsetek w porównaniu do innych badań. Częstość występowania OSA szacuje się na około 15% u mężczyzn i 5% u kobiet.¹⁰⁵ Częstość stwierdzania podwyższonego AHI (≥ 5), jest wyższa, ponieważ w tej grupie znajdują się również osoby bez objawów klinicznych pozwalających rozpoznać OSA. W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych obejmujących osoby zatrudnione, w wieku od 30 do 60-70 lat, AHI ≥ 5 stwierdzono się u 15-30% mężczyzn i 10-15 % kobiet.^{106 107} W polskim badaniu epidemiologicznym OSA stwierdzono obejmującym 767 mieszkańców Warszawy w średnim wieku 57 lat, AHI > 5 występowało u 27,8 % badanych¹⁰⁸. W moim badaniu wzięły udział osoby z populacji ogólnej miasta Białegostoku, które wyraziły chęć udziału w dodatkowej procedurze- poligrafii. Można założyć, że osoby z objawami OSA były częściej zainteresowane wykonaniem poligrafii, co zawiżyło odsetek osób z AHI ≥ 5 . Ponadto, częstość występowania zaburzeń oddychania, różni się między populacjami i ma tendencję wzrostową, co też może tłumaczyć wynik mojego badania.

5.2 Wskaźnik AHI a występowanie chorób przewlekłych

W moim badaniu występowanie chorób przewlekłych było częstsze w grupie z $AHI \geq 5$ niż w grupie kontrolnej. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 54,29% z nich (vs 19,49%), co jest zgodne z wynikami innych badań^{109 110 111}. Częściej również stwierdzałam na podstawie wywiadu cukrzycę typu 2 (9,86% vs 0,86%). W badaniu Wisconsin Sleep Cohort Study cukrzyca typu 2 występowała u 14,7% uczestników z $AHI \geq 5$ i u 2,8% uczestników z $AHI < 5$.

Związek cukrzycy z OSA nie jest jasny. Zarówno OSA, jak i cukrzyca współwystępują z otyłością i trudno jest potwierdzić bezpośrednie powiązanie między tymi dwoma chorobami. W badaniach randomizowanych leczenie OSA za pomocą CPAP nie powodowało ustępowania insulinooporności^{112 113 114}. Dla porównania, leczenie OSA wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego.¹¹⁵

W moim materiale podwyższone AHI wiązało się z częstszym występowaniem astmy. OSA oraz astma w części przypadków współwystępują ze sobą, po części mają wspólną patogenezę (w tym związaną ze stanem zapalnym) i czynniki ryzyka. U pacjentów z astmą OSA jest stwierdzany 2-krotnie częściej niż w odpowiednio dobranych grupach kontrolnych¹¹⁶. Nie ma natomiast danych epidemiologicznych wskazujących na częstsze występowanie POCHP u pacjentów z OSA niż u pacjentów kontrolnych dobranych pod względem obrazu klinicznego.¹¹⁷ Zła kontrola OSA może pogarszać przebieg astmy lub POCHP, między innymi przez nasilenie steru oksydacyjnego i stanu zapalnego oraz pogłębienie niewydolności oddechowej.^{118 119} I odwrotnie, astma i POCHP nasilają objawy kliniczne związane z OSA.

5.3 Wskaźnik AHI a migotanie przedsionków

W moim badaniu pacjenci ze zwiększonym AHI częściej mieli rozpoznanie migotania przedsionków (7% vs 0,8 %) i mieli większy wymiar lewego przedsionka niż osoby z prawidłowym AHI, co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań.^{120, 121, 122, 123, 124}

W jednej z analiz obejmującej 566 osób, AHI ≥ 30 wiązało się z czterokrotnie wyższym ryzykiem tej arytmii.¹²⁵ Obserwowane przeze mnie ryzyko wystąpienia arytmii było jeszcze wyższe, ale może to wynikać z niższej liczebności grupy badanej. Zwiększony rozmiar lewego przedsionka jest jednym z parametrów predysponujących do migotania przedsionków. Rozpoznanie OSA wiąże się również z przebudową i dysfunkcją lewego przedsionka, co można ocenić zaawansowanymi technikami echokardiograficznymi: śledzenia plamki (*ang. speckle tracking*) i echokardiografii trójwymiarowej czasu rzeczywistego.^{126, 127, 128, 129} Współwystępowanie OSA i arytmii ma ważne implikacje kliniczne związane z dodatkowymi możliwościami leczenia. W metaanalizie obejmującej 1217 pacjentów z OSA, którzy mieli wykonaną ablację migotania lub trzepotania przedsionków, terapia CPAP wiązała się z istotną redukcją ryzyka nawrotu arytmii w średnio 16-miesięcznej obserwacji (RR 0,6) i ze zmniejszeniem wymiaru lewego przedsionka.¹³⁰

OSA predysponuje do arytmii i zaburzeń przewodnictwa w sercu przede wszystkim w czasie snu. Najczęściej obserwowane są zahamowania zatokowe i bloki przedsionkowo-komorowe.¹³¹ Wykazano też, że epizody desaturacji krwi wiążą się ze zwiększeniem ilości przedwczesnych pobudzeń komorowych.¹³² Nasilenie zaburzeń koreluje z parametrami ciężkości OSA.¹³³ W związku z tym skuteczne leczenie OSA, w tym terapia CPAP, może wiązać się z redukcją arytmii.¹³⁴

5.4 Wskaźnik AHI a miażdżycę tętnic szyjnych

Wykazałam, iż probanci z $AHI \geq 5$ ponad dwukrotnie częściej mieli miażdżycę tętnic szyjnych niż osoby z grupy kontrolnej. Istnieją już badania potwierdzające częstsze występowanie miażdżycy w tej lokalizacji u pacjentów z OSA.^{135 136 137} OSA jest również w sposób niezależny od innych parametrów związany z grubością kompleksu intima-media.¹³⁸

Pacjenci z miażdżycą tętnic szyjnych, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia zabiegowego (endarterektomia lub implantacja stentu) w 80% mieli stwierdzony OSA w polisomnografii.¹³⁹ W grupie 96 chorych z miażdżycą tętnic szyjnych definiowaną jako zwężenie $>50\%$, OSA wystąpiło u 68% badanych. W analizie wieloczynnikowej ze stopniem zwężenia związane były: rozpoznanie OSA i nadciśnienie tętnicze (model zawierał szereg innych zmiennych które się okazały nieistotne statystycznie, w tym wiek i BMI).¹⁴⁰ U pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych (w większości dotyczącą kończyn dolnych) zakwalifikowanych do leczenia zabiegowego, OSA rozpoznano u 48% chorych.¹⁴¹ Wymagane są dalsze badania celem wyjaśnienia czy związek między OSA a miażdżycą obwodową ma charakter przyczynowo-skutkowy, czy też wynika z wieku pacjentów i chorób współistniejących.

5.5 Wskaźnik AHI a pomiary antropometryczne i skład ciała

Wysoka wartość obwodu szyi oraz otyłość to udokumentowane czynniki ryzyka OSA.¹⁴² W moim badaniu pacjenci z $AHI \geq 5$ mieli większy obwód szyi, talii i bioder oraz wyższy wskaźnik BMI. W analizie składu ciała metoda DEXA również obserwowałam istotne różnice w zakresie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej i masy tkanki tłuszczowej, ale tylko w analizach przeprowadzonych oddzielnie w podgrupie kobiet i w podgrupie mężczyzn. Wynika

to z różnych norm dla powyższych parametrów w zależności od płci, miernikiem otyłości o wspólnej normie dla obu płci jest BMI. Ciekawe jest to, że obserwowałam istotne różnice w zakresie wymiarów talii i bioder w analizie nie uwzględniającej płci, choć w przypadku tych parametrów wartości referencyjne się różnią.

Można to tłumaczyć faktem, że w patogenezie OSA większe znaczenie niż ilość tkanki tłuszczowej ma jej rozmieszczenie w okolicy szyi i brzucha.¹⁴³

5.6 Wskaźnik AHI a morfologia krwi

Zaobserwowałam znaczącą różnicę między pacjentami z podwyższonym i prawidłowym AHI w zakresie stężenia hemoglobiny, jednak w pewnym stopniu było to zależne od częstszego występowania płci męskiej u probantów z AHI ≥ 5 . W analizie wykonanej w podgrupach uwzględniających płeć, różnica pozostała istotna między kobietami z i bez bezdechu podczas snu. Epizody hipoksji wiążą się ze zwiększeniem wydzielania erytropoetyny, co może tłumaczyć wyższe stężenia hemoglobiny u tych chorych. W badaniu obejmującym 941 chorych z różnym stopniem nasilenia OSA wykazano stopniowy wzrost tego parametru w zależności od kategorii AHI, niezależnie od płci.¹⁴⁴ Podobne są wnioski z analizy obejmującej 1087 mężczyzn.¹⁴⁵ Poliglobulia wtórna jest jednak rzadkim zjawiskiem w OSA, wynika z rozwoju niewydolności oddechowej, przede wszystkim w przebiegu zespołu nakładania OSA z POCHP.¹⁴⁶

Istotna statystycznie niższa okazała się liczba płytek krwi u pacjentów z podwyższonym AHI. Nie ma to przełożenia na wyniki dotychczasowych badań. W analizie obejmującej 142 chorych ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową i OSA, liczba płytek krwi była pozytywnie skorelowana z wartością AHI.¹⁴⁷ Podobnie w analizie obejmującej 1087 mężczyzn z OSA.¹⁴⁸ W grupie dzieci z rozpoznaniem OSA uzyskano niejednoznaczne wyniki. W

pierwszym z badań obserwowano dodatnią korelację, w drugim różnice nie były istotne statystycznie.^{149 150} Nie są mi znane wyniki podobnej analizy w grupie populacyjnej.

5.7 Podwyższony wskaźnik AHI a ryzyko osteoporozy

Wykazałam wyższe wartości T-score krętarza większego kości udowej u uczestników z wysokim AHI. To by pozornie wskazywało, że zaburzenia oddychania podczas snu mają ochronny wpływ na gęstość kości. Zjawisko to można przypisać wyższemu wskaźnikowi BMI u osób z bezdechami. Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wieku i BMI związek między AHI i T-score nie był istotny statystycznie. Różnice w zakresie gęstości mineralnej kości i T-score pozostałych obszarów kości udowej badanych przy ocenie ryzyka osteoporozy nie były istotne statystycznie.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na odwrotną tendencję- OSA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy i zmniejszoną gęstością kości, niezależnie od płci, również w populacji pediatrycznej.^{151 152 153} Hipoksja wpływa na metabolizm kości poprzez hamowanie wzrostu osteoblastów, aktywację osteoklastów, nasilenie stresu oksydacyjnego. W metaanalizie obejmującej 7 badań i ponad 100 tysięcy uczestników iloraz szans wystąpienia osteoporozy w grupie OSA wynosił 1,92. Jak przyznają autorzy, nie było możliwości wykonania analizy uwzględniającej wpływ BMI na to zjawisko.^{154 155}

5.8 Wskaźnik AHI a wskaźnik fluorescencji skóry

W mojej analizie pacjenci z podwyższonym AHI mieli wyższe średnie wartości wskaźnika autofluorescencji skóry. Jest to pośrednia miara poziomu końcowych produktów glikacji w skórze (AGEs), ryzyka cukrzycy i ryzyka sercowo-naczyniowego. Podobne zależności

opisywano w przypadku stężenia AGEs w surowicy krwi.^{156 157} W pierwszym badaniu obejmującym 105 mężczyzn stężenie AGEs korelowało z wartością AHI i obniżało się podczas 3-miesięcznej terapii CPAP.¹⁵⁸ W metaanalizie oceniającej 670 pacjentów z OSA stężenie AGEs w surowicy było istotnie wyższe u osób z $AHI \geq 30$ niż w grupie kontrolnej.¹⁵⁹ Wartości referencyjne wskaźnika autofluorescencji skóry są w sposób liniowy uzależnione od wieku. Po uwzględnieniu wieku w analizie wieloczynnikowej nie obserwowałam zależności między AHI i AGEs. Nie przeprowadzono tego typu analizy w przedstawionych w przedstawionych w tym ustępie pracach.

5.9 Wskaźnik AHI a wyniki badań czynnościowych płuc

Nieprawidłowości w badaniu spirometrycznym nie są charakterystyczna dla OSA, jeśli nie towarzyszy mu astma lub POCHP.^{160 161}

W przeprowadzonym badaniu wartości wskaźnik Tiffeneau ($FEV1/FVC$), natężona pojemność życiowa płuc wyrażona w % wartości należnej (FVC) i nasiloną pierwszosekundową objętość wydechu wyrażona w % wartości należnej ($FEV1$) nie różniły się w zależności od AHI. Natomiast zaobserwowałam różnicę w objętości zalegającej płuc ocenionej w pletyzmografii, była ona większa u osób z $AHI \geq 5$, co może wynikać z częstszego występowania astmy i POCHP w tej grupie.

5.10 Wskaźnik AHI a parametry ogólnoustrojowego stanu zapalnego

W moim materiale nie wykazałam związku między stężeniem CRP a występowaniem AHI powyżej normy. Istotną korelację z AHI obserwowałam w przypadku 25 innych biomarkerów stanu zapalnego. Dodatkowo z AHI korelowały IL6 oraz TNF, poziomy powyższych biomarkerów były wyższe u uczestników z $AHI \geq 5$. Po uwzględnieniu w modelach regresji

logistycznej wartości BMI, zależność między AHI a biomarkerami pozostała istotna jedynie w przypadku CDCP1. Na tej podstawie można wysnuć wniosek, że zależność między AHI lub OSA a stanem zapalnym jest w znacznym stopniu determinowana wpływem BMI i częstszym występowaniem otyłości w grupie pacjentów z OSA.

Powyższa obserwacja jest zgodna z wynikami wielu wcześniejszych badań, w których stwierdzono, że związek OSA z CRP jest mniejszy lub nieistotny gdy uwzględniony jest wpływ BMI.¹⁶² W grupie uczestników z Framingham Heart Study związek AHI z CRP był nieistotny po uwzględnieniu BMI, natomiast w przypadku stężenia Il6 zależność pozostawała istotna statystycznie¹⁶³. Z drugiej strony w analizie prospektywnej 4 dużych kohort (łącznie ponad 10 tys. uczestników), wyższa wartość CRP była prospektywnie związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju OSA w długoterminowej obserwacji (OR 1,24 ,95% CI, 1,18-1,30). Po korekcie związek był słabszy, ale nadal istotny (1,07; 95% CI, 1,01-1,12).¹⁶⁴

Moje badanie jest pierwszym, które pokazuje związek między AHI i CDCP1. Mechanizm tej zależności jest niejasny. CDCP1 jest białkiem transbłonowym, które jest substratem dla kinaz Src. Bierze udział w procesach wzrostu guza nowotworowego i powstawaniu przerzutów. Ekspresja tego białka jest zwiększona w nowotworach prostaty, piersi, jajnika lub jelita grubego.^{165 166 167} Poziom CDCP1 jest czynnikiem prognostycznym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i wzrasta u dzieci z COVID-19, u których rozwinęło się układowe zapalenie naczyń.¹⁶⁸

W mojej analizie związek między AHI i CDCP1 był niezależny od BMI, ale istotność zniknęła po uwzględnieniu wpływu wieku i płci. Poziom CDCP1 korelował dodatnio z wiekiem i był wyższy u mężczyzn. Pacjenci z AHI ≥ 5 byli istotnie statystycznie starsi i większy odsetek w tej grupie stanowili mężczyźni. Nie zaobserwowałam związku między ekspresją CPCP1 a wywiadem nowotworu. Podsumowując, obserwowany przeze mnie związek między AHI i

CDCP1 może wynikać ze starszego wieku i wyższego odsetka mężczyzn w grupie z podwyższonym AHI, ale nie ze współwystępowania nowotworów w badanej grupie.

5.11 Wskaźnik AHI a biomarkery chorób sercowo-naczyniowych

Związek OSA jak i wartości AHI z chorobami sercowo-naczyniowymi jest szeroko udokumentowany, co przedstawiłam we wstępie i potwierdziłam w moim materiale. Natomiast mechanizm tych związków jest wielokierunkowy i nie w pełni poznany. W przeprowadzonej przeze mnie analizie ponad połowa biomarkerów i potencjalnych biomarkerów sercowo-naczyniowych wykazywała istotną korelację z wartością AHI. Jednak po uwzględnieniu w modelach analizy wieloczynnikowej wartości BMI istotny związek między AHI a biomarkerem obserwowałam jedynie w 10 przypadkach. Po korekcji modeli o wpływ płci i wieku wartość AHI była istotnie związana jedynie z poziomem AXL i CHI3L1. Na podstawie analizy piśmiennictwa mechanizm powyższych związków nie jest jasny.

AXL (Receptor kinazy tyrozynowo-białkowej UFO, *ang. Tyrosine-protein kinase receptor UFO*) jest onkogenem zaangażowanym w proliferację komórek, ich przeżycie, różnicowanie i migrację.¹⁶⁹ AXL bierze udział w procesie aktywacji płytek krwi i powstawania skrzeplin.^{170 171} Stężenie AXL jest obniżone u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.¹⁷² AXL jest również receptorem dla SARS-CoV-2, który sprzyja infekcji komórek nabłonka płuc i oskrzeli.¹⁷³

CHI3L1 (YKL-40, chitynazopodobne białko 1, *ang. chitinase-3-like protein 1*) to glikoproteina powiązana z chitynazami, ale pozbawiona aktywności hydrolizy chityny. Jest w stanie promować angiogenezę poprzez szlaki zależne i niezależne od VEGF. Uważa się również, że bierze udział w przebudowie tkanek i odpowiedziach komórkowych na zmiany w ich środowisku. Białko odgrywa rolę w odpowiedzi zapalnej komórek T pomocniczych typu 2

i zapaleniu wywołanym przez IL-13, regulując apoptozę komórek zapalnych i różnicowanie makrofagów.¹⁷⁴ Poziom CHI3L1 jest podwyższony u pacjentów z miażdżycą tętnic szyjnych i jest markerem niestabilności blaszek miażdżycowych.¹⁷⁵ Wysokie stężenie jest markerem ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową.^{176 177} Stężenie osocze CHI3L1 jest związane z ryzykiem migotania przedsionków w populacji ogólnej.¹⁷⁸ CHI3L1 jest również uważany za marker remodelingu lewej komory. Jest podwyższony u pacjentów z niewydolnością serca.¹⁷⁹ Ma wykazaną wartość w określaniu rokowania u pacjentów z niewydolnością serca z upośledzoną jak i z zachowaną frakcją wyrzutową.^{180 181} W trakcie 60-dniowej terapii chorych z niewydolnością serca sakubitrylem/walsartanem, stężenie CHI3L1 w osoczu istotnie spadało, czemu towarzyszyła istotna poprawa frakcji wyrzutowej i zmniejszenie objętości późnoskurczowej lewej komory.¹⁸²

Ciekawym biomarkerem jest GDF-15 (*ang. Growth/differentiation factor 15*), członek rodziny transformujących czynników wzrostu, wytwarzany przez kardiomiocyty, aktywowane makrofagi, komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich naczyń i adipocyty. Bierze udział w regulacji szlaków zapalnych i apoptotycznych potrzebnych do rozwoju, różnicowania i naprawy tkanek.. Jego stężenie wzrasta w wielu tkankach po urazie, niedokrwieniu i innych formach stresu, również zawale.^{183 184} GDF-15 jest biomarkerem ryzyka zgonu u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym, zawałem serca i niewydolnością serca.^{185 , 186 , 187}

TR-AP (fosfatazą kwaśną typu 5, *ang. Tartrate-resistant acid phosphatase type 5*) jest glikozylowanym enzymem metaloproteinowym wydzielanym przez osteoklasty, neurony i aktywowane makrofagi. Jest ona związana ze zmniejszoną aktywnością osteoklastów i może być zaangażowana w pewne stany patologiczne, takie jak choroby Gauchera i Hodgkina, białaczki włochate, limfocyty B i T.^{188 , 189} Poziom TR-AP w osoczu jest związany z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.¹⁹⁰

MMP-3 (metaloiproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 3, ang. Matrix metalloproteinase-3) jest proteinazą degradującą macierz zewnątrzkomórkową, jej ekspresja jest podwyższona w blaszkach miażdżycowych, co może przyczyniać się do ich destabilizacji. MMP-3 jest uznawana za czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.¹⁹¹ Jej stężenie jest podwyższone u chorych z zawałem serca¹⁹² oraz u pacjentów z migotaniem przedsionków.¹⁹³¹⁹⁴ Jądrowa MMP3 działa jako czynnik transkrypcyjny i proteinaza.^{195 196}

Mioglobina jest czułym markerem uszkodzenia mięśni, co czyni ją również markerem zawału serca u pacjentów z bólem w klatce piersiowej. Jest wykrywalna w osoczu 2-3 godziny od wystąpienia zawału serca. Obecnie nie jest stosowana w praktyce klinicznej- zalecanym biomarkerem zawału serca są wysokoczule troponiny.¹⁹⁷

IL-18BP (białko wiążące interleukinę-18, ang. *interleukin-18-binding protein*) zapobiega wiązaniu się IL18 z jej receptorem, hamując indukowaną przez IL18 produkcję IFN-gamma.¹⁹⁸ W modelach zwierzęcych zawału serca lub przeciążenia ciśnieniowego IL-18 stymuluje przerost kardiomiocytów i upośledzenie ich kurczliwości. U pacjentów stężenie IL-18 koreluje z ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i z niekorzystnym rokowaniem.¹⁹⁹

IGFBP7 (białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7, ang. Insulin-like growth factor-binding protein 7) reguluje insulinopodobne czynniki wzrostu w tkankach i może stymulować adhezję komórek.²⁰⁰ IGFBP7 jest biomarkerem miażdżycy tętnic obwodowych²⁰¹ i tętnic wieńcowych.²⁰² Jego stężenie w osoczu jest podwyższone u chorych z niewydolnością serca.²⁰³

FAS (ang. Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6), znany również jako antygen apoptozy 1 jest receptorem na powierzchni komórek, który prowadzi do zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozy). Wykazano również, że FAS promuje wzrost nowotworu, ponieważ podczas progresji nowotworu jego ekspresja spada i komórki stają się odporne na apoptozę.²⁰⁴ Bierze udział w patogenezie miażdżycy.²⁰⁵

CD93 (receptor C1q składnika dopełniacza, ang. complement component C1q receptor), jest receptorem transbłonowym, niegdyś uważanym za receptor dla C1q, ale obecnie uważa się, że odgrywa rolę w adhezji komórek i fagocytozie w monocytach i makrofagach.²⁰⁶ Jest potencjalnym biomarkerem miażdżycy.²⁰⁷

Z powyższych 10 biomarkerów jedynie CHI3L1 był badany w kontekście związku z OSA. W badaniu przeprowadzonym w Chinach w grupie o małej liczebności CHI3L1 było związane z występowaniem OSA jak i z ciężkością choroby ocenionej na podstawie wskaźnika AHI²⁰⁸, wyniki potwierdzono w analizie wieloczynnikowej. U pacjentów z OSA stężenie osoczowe CHI3L1 było markerem dysfunkcji śródbłonna^{209 210} i uszkodzenia wątroby.²¹¹ U pacjentów z OSA i nadciśnieniem tętniczym stężenie CHI3L1 jest wyższe niż w przypadku izolowanego OSA.²¹² Jest to zatem jedyny z badanych biomarkerów, który wykazuje niezależne powiązania z OSA jak i z układem sercowo-naczyniowym.

5.12 Wskaźnik AHI a biomarkery procesów metabolicznych i adhezji komórkowej

OSA jest chorobą powiązana z szeroko pojętymi zaburzeniami metabolizmu komórkowego, co jest pochodną między innymi współistniejącej otyłości i okresów nocnego niedotlenienia. W moim badaniu uczestnicy z podwyższonym AHI częściej mieli wywiad cukrzycy, mieli wyższe średnie stężenie glukozy na czczo i po 2 godzinach testu doustnego

obciążenia glukozą. W podgrupie kobiet $AHI \geq 5$ wiązało się z wyższym średnim stężeniem triglicerydów w osoczu niż w podgrupie kobiet z $AHI < 5$.

W panelu kardiometabolicznym poziom osoczowy 21 markerów korelował z wartością AHI. Po uwzględnieniu w analizie wieloczynnikowej wartości BMI zależność pozostała istotna tylko w przypadku CA3 oraz IGFBP3. Po uwzględnieniu w kolejnym modelu analizy wieloczynnikowej wieku i płci zależności między powyższymi biomarkerami a AHI nie były istotne statystycznie.

CA3 (anhydraza węglanowa 3, *ang. Carbonic anhydrase 3*) jest enzymem specyficznym tkankowo: występuje w mięśniach szkieletowych i gładkich oraz w mięśniu sercowym. CA3 jest odpowiedzialna za odwracalne uwodnienie dwutlenku węgla. Pod wpływem hipoksji w OSA ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla może wzrastać, co może warunkować wzrost poziomu CA3. Podejmowane były próby leczenia pacjentów z OSA lub z centralnym bezdechem podczas snu acetazolamidem, który jest inhibitorem anhydrazy węglanowej. W metaanalizie z medianą czasu podawania leku wynoszącą 6 dni acetazolamid istotnie redukował wartość AHI i podnosił saturację krwi. Celem wykorzystania klinicznego tego zjawiska wymagane są jednak długoterminowe badania.²¹³ Oprócz poprawy parametrów bezdechów podawanie acetazolamidu wiązało się również z istotnym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi.²¹⁴ Jest to bardzo ważne, ponieważ nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych powikłań OSA, a jego redukcja powyższą metodą może przyczynić się do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

IGFBP3 to białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) i hamujące jego funkcję. IGFBP3 wpływa również na białka błonowe modyfikując sygnalizację komórkową. Oznaczenie stężenia tej proteiny znajduje zastosowanie w diagnostyce chorób związanych z zaburzeniami wydzielania hormonu wzrostu (GH), w monitorowaniu skuteczności ich leczenia

oraz w wykrywaniu skutków chemioterapii i radioterapii nowotworów zwłaszcza w obszarze głowy. IGFBP3 wpływa na metabolizm glukozy, jego wysokie stężenie wiąże się z ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego.²¹⁵ Obniżone stężenie IGF-1 wiąże się z niekorzystnym profilem metabolicznym w populacji ogólnej.²¹⁶ Według innych doniesień zarówno wysokie jak i niskie stężenia powyższych białek mogą niekorzystnie wpływać na parametry zespołu metabolicznego.²¹⁷

5.13 Ograniczenia badania

Nie przeprowadzałam dokładnej specjalistycznej analizy badań poligraficznych, w związku z tym nie było możliwości odróżnienia bezdechów obturacyjnych i centralnych. Natomiast w moim materiale nie było osób po przebytym udarze lub z zastoinową niewydolnością serca, które są stanami predysponującymi do centralnych bezdechów. Nie dysponowałam wiarygodnym wywiadem dotyczącym objawów klinicznych towarzyszących OSA. W związku z powyższymi ograniczeniami nie stawialiśmy ani nie wykluczaliśmy rozpoznania OSA. W zakresie parametrów ocenianych w diagnostyce OSA analizowałam wybiórczo wskaźnik AHI, który jest dobrym parametrem oceniającym prawdopodobieństwo rozpoznania OSA oraz określającym stopień jego ciężkości.

Moja grupa badana nie odzwierciedla w pełni populacji ogólnej. Uczestnicy badania Białystok PLUS byli losowo wybrani z populacji ogólnej miasta Białegostoku, jednak do mojej analizy zostały włączone osoby, które wyraziły dodatkową zgodę na wykonanie poligrafii.

Liczebność ocenianej grupy jest stosunkowo niska, co mogło sprawić, że pewne zależności między AHI a innymi zmiennymi nie były w moim materiale istotne statystycznie.

6. Wnioski

1. Podwyższona wartość AHI występuje z dużą częstością w populacji ogólnej.
2. $AHI \geq 5$ wiąże się z częstszym występowaniem chorób przewlekłych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, migotania przedsionków, miażdżycy tętnic szyjnych.
3. Uczestnicy z $AHI \geq 5$ są starsi, charakteryzują się wyższym BMI, gorszymi parametrami gospodarki węglowodanowej, niższą liczbą płytek krwi.
4. Kobiety z $AHI \geq 5$ mają gorszą funkcję nerek i wyższe stężenie hemoglobiny we krwi. Nie potwierdziłam tej obserwacji w grupie mężczyzn.
5. Poziomy licznym biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych korelują z wartością AHI. W większości przypadków jest to uwarunkowane wpływem BMI i wieku, które są wyższe u pacjentów z $AHI \geq 5$. Jedynie w przypadku receptora kinazy tyrozynowo-białkowej UFO (AXL) i chitynopodobnego białka 1 (CHi3L1) związek z AHI miał charakter niezależny.
6. Wartość AHI jest związana z nasileniem ogólnoustrojowego stanu zapalnego i zaburzeń metabolizmu. Powyższe związki nie mają charakteru niezależnego, można je wytłumaczyć wpływem BMI i wieku.

Streszczenie

Wstęp

Obturacyjny bezdech podczas snu (OSA) jest chorobą o poważnych konsekwencjach klinicznych. Towarzyszą mu choroby sercowo-naczyniowe, zaburzenia metaboliczne i neuropoznawcze oraz zwiększona śmiertelność. Związek między OSA a ogólnoustrojowym stanem zapalnym lub chorobami sercowo-naczyniowymi nie jest w pełni wyjaśniony. W diagnostyce i określaniu stopnia zaawansowania OSA stosuje się wskaźnik bezdechów i splotych oddechów (AHI). Jest to liczba bezdechów i epizodów splotego oddychania w ciągu godziny snu. Prawidłowo wartość AHI powinna być niższa od 5.

Cele pracy

Celem pracy była ocena w populacji ogólnej zależności pomiędzy wartością AHI a fenotypem klinicznym uczestników, biomarkerami stanu zapalnego, zaburzeń metabolizmu i chorób sercowo-naczyniowych.

Metody

Grupa badana pochodziła z badania populacyjnego Białystok PLUS, mającego na celu kompleksową ocenę stanu zdrowia mieszkańców miasta (dokładny wywiad medyczny, rutynowe badania krwi, pomiary antropometryczne, echo serca, densytometria, spirometria, USG tętnic szyjnych). AHI mierzono za pomocą Infoscan MED-Recorder. Jest to urządzenie do ambulatoryjnej diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu typu III (poligrafia). W badaniu multipleksowym oznaczano poziom biomarkerów stanu zapalnego (panel Inflammation), chorób sercowo-naczyniowych (panel Cardiovascular III) oraz biomarkerów zaburzeń metabolicznych i adhezji komórkowej (panel Cardiometabolic). Oznaczenia wykonywało laboratorium firmy Olink (Uppsala, Szwecja) techniką proximity extension assay (PEA). W analizie statystycznej oceniałam parametry kliniczne i biomarkery w zależności od wartości AHI.

Wyniki

Grupę badaną stanowiło 189 pacjentów (średnia wieku $47,27 \pm 14,13$ lat, 56,08 % kobiet, $N = 106$). $AHI \geq 5$ stwierdzono u 71 uczestników (37,5%). Probandzi z $AHI \geq 5$ byli istotnie statystycznie starsi, mieli wyższe BMI, obwód szyi, ciśnienie krwi, większy lewy przedsionek, stężenie glukozy na czczo, niższą liczbę płytek krwi. Częściej występowało u nich nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, miażdżyca tętnic szyjnych lub cukrzyca typu 2. Liczne biomarkery korelowały z wartością AHI. W większości przypadków było to uwarunkowane wpływem BMI i wieku, które były wyższe u pacjentów z $AHI \geq 5$. Jedynie w przypadku 2 biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych związek z AHI miał charakter niezależny. Były to receptor kinazy tyrozynowo-białkowej UFO (AXL) i chitynopodobne białko 1 (CHi3L1).

Wnioski

Podwyższona wartość AHI występuje z dużą częstością w populacji ogólnej. Jest związana z częstszym występowaniem chorób przewlekłych i z niekorzystnym fenotypem klinicznym uczestników. Wartość AHI koreluje z nasileniem ogólnoustrojowego stanu zapalnego i zaburzeń metabolizmu oraz z poziomem biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych, jednak w większości przypadków wynika to z wpływu BMI i wieku uczestników. Otyłość i tkanka tłuszczowa są potencjalnymi czynnikami łączącymi OSA ze stanem zapalnym, chorobami sercowo-naczyniowymi i zaburzeniami metabolicznymi.

Abstract

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a disease with serious clinical consequences. It is accompanied by cardiovascular diseases, metabolic and neurocognitive disorders, and increased mortality. The relationship between OSA and systemic inflammation or cardiovascular disease is not fully understood. The Apnea Hypopnea Index (AHI) is used in the diagnosis and staging of OSA. This is the number of apnea and hypopnea episodes per hour of sleep. Correctly, the AHI value should be lower than 5.

The aim of the study

The aim of the study was to assess the relationship between the AHI value and the clinical phenotype of participants, biomarkers of inflammation, metabolism disorders and cardiovascular diseases in the general population.

Methods

The study group came from the Białystok PLUS population study that aimed at a comprehensive assessment of the health condition of the city's inhabitants (detailed medical interview, routine blood tests, anthropometric measurements, echocardiogram, densitometry, spirometry, ultrasound of the carotid arteries). AHI was measured using the Infoscan MED-Recorder. It is a device type III (polygraphy) for the outpatient diagnosis of sleep-related breathing disorders. In high-multiplex immunoassays, the level of biomarkers of inflammation (Inflammation panel), cardiovascular diseases (Cardiovascular III panel) and biomarkers of metabolic disorders or cellular adhesion (Cardiometabolic panel) were measured. The measurements were performed by the Olink laboratory (Uppsala, Sweden) using the proximity

extension assay (PEA) technique. In the statistical analysis, I assessed clinical parameters and markers depending on the AHI value.

Results

The study group comprised 189 patients (mean age 47.27 ± 14.13 years, 56.08% women, N = 106). AHI ≥ 5 was found in 71 participants (37.5%). Probands with AHI ≥ 5 were significantly older, had higher BMI, neck circumference, blood pressure, larger left atrium, increased fasting glucose, and lower platelet count. They had more frequent hypertension, atrial fibrillation, carotid atherosclerosis or type 2 diabetes. Numerous biomarkers correlated with the AHI value. In most cases, this was due to the influence of BMI and age, which were higher in patients with AHI ≥ 5 . Only in the case of 2 biomarkers of cardiovascular diseases was the association with AHI independent. These were the tyrosine-protein kinase receptor UFO (AXL) and chitinase-3-like protein 1 (CHi3L1).

Conclusions

Increased AHI value is common in the general population. It is associated with a higher incidence of chronic diseases and an unfavorable clinical phenotype of participants. The AHI value correlates with the severity of systemic inflammation and metabolic disorders as well as with the level of cardiovascular disease biomarkers, but in most cases it is due to the influence of BMI and age of the participants. Obesity and adipose tissue are potential factors linking OSA with inflammation, cardiovascular disease and metabolic disorders.

Indeks skrótów

AF, *ang. atrial fibrillation*. Migotanie przedsionków

AGEs, *ang. advanced glycation end products*. Końcowe produkty zaawansowanej glikacji

AHI, *ang. apnea-hypopnea index*. Liczba bezdechów i słyconych oddechów na godzinę snu

AXL, *ang. Tyrosine-protein kinase receptor UFO*. Receptor kinazy tyrozynowo-białkowej
UFO

BiPAP *ang. biphasic positive airway pressure*. Dwupoziomowe ciśnienie w płucach

BMI *ang. body mass index*. Wskaźnik masy ciała

CA3, *ang. Carbonic anhydrase 3*. Anhydraza węglanowa

CD93, *ang. complement component C1q receptor*. Receptor C1q składnika dopełniacza

CHI3L1, *ang. chitinase-3-like protein 1*. Chitynazopodobne białko 1, inaczej YKL-40.

CDCP1, *ang. CUB domain-containing protein 1*. Białko 1 zawierające domenę CUB.

CPAP *ang. Continuous Positive Airway Pressure*. Stałe dodatnie ciśnienie w drogach
oddechowych

CRP, *ang. C Reactive Protein*. Białko C-reaktywne

EEG, elektroencefalografia,

EOG, elektrookulogram

EMG, elektromiogram

EKG, elektrokardiogram

FAS, *ang. Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6*. Antygen apoptozy 1

GDF-15, *ang. Growth/differentiation factor 15*

HBA1c, Hemoglobina glikowana

IGFBP3, *ang. Insulin-like growth factor-binding protein 3*. Białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1)

IGFBP7, *ang. Insulin-like growth factor-binding protein 7*. Białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7.

IL-6, Interleukina 6.

IL-18BP, *ang. interleukin-18-binding protein*. Białko wiążące interleukinę-18.

MMP-3, *ang. Matrix metalloproteinase-3*. Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 3.

OBS Obturacyjny bezdech podczas snu

OSA, *ang. Obstructive sleep apnea*. Obturacyjny bezdech podczas snu

PLT *ang. Platelets*. Trombocyty, inaczej płytki krwi.

POChP, Przewlekła obturacyjna choroba płuc

PSG *Polisomnografia*

RDI, *ang. Respiratory Disturbance Index*. Liczba bezdechów, sptyceń oddychania oraz epizodów RERA przypadających na godzinę snu.

RERA, *ang. Respiratory effort related arousal*. Wybudzenia spowodowane wysiłkiem oddechowym

TNF, *ang. Tumor necrosis factor*. Czynn timer martwicy nowotworów, dawniej kachektyna.

TR-AP (fosfatazą kwaśną typu 5, ang. Tartrate-resistant acid phosphatase type 5)

ZOCS zaburzenia oddychania w czasie snu

Rozwinięcie skrótów pozostałych biomarkerów w języku angielskim znajduje się pod adresem:

<https://www.olink.com/products-services/target/cardiometabolic-panel/>

oraz

<https://www.olink.com/products-services/target/inflammation/>

Spis tabel i rycin

STR 24 Rycina 1. Urządzenie MED Recorder firmy Infoscan do ambulatoryjnej diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu. (Opublikowano za zgodą firmy Infoscan).

STR 29 Tabela I. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej- płeć i obecność chorób przewlekłych.

STR 30 Tabela II . Charakterystyka danych z badania przedmiotowego w zależności od wartości AHI i płci

STR 32 Tabela III. Charakterystyka danych z badań lab. w zależności od wartości AHI i płci

STR 33 – 34 Tabela IV. Charakterystyka danych z innych badań w zależności od wartości AHI i płci

STR 36 – 38 Tabela V. Poziom biomarkerów stanu zapalnego w grupie badanej i w grupie kontrolnej

STR 39 – 41 Tabela VI. Poziom biomarkerów chorób sercowo naczyniowych w grupie badanej i w grupie kontrolnej .

STR 42. Tabela VII. Związek wskaźnika AHI z biomarkerami chorób sercowo-naczyniowych po uwzględnieniu BMI.

STR 43 –45. Tabela VIII. Poziom biomarkerów procesów metabolicznych i adhezji komórkowej w grupie badanej i w grupie kontrolnej .

ZAŚWIADCZENIE O REALIZACJI WDROŻENIA

Student: Natalia Pieczko

Mentor: Piotr Sobiś

Współpraca: INFOSCAN S.A.

Urządzenie i jego zastosowanie: MED Recorder – urządzenie stosowane zdalnie diagnozujące zaburzenia oddychania podczas snu (obturacyjny bezdech senny)

Zmiany w urządzeniu podczas współpracy: w wyniku fazy testowania w warunkach zbliżonych do rzeczywistych zmieniliśmy EKG w Rejestratorze MED Recorder z 3 kanałów odprowadzeń na 1

Data wdrożenia: luty 2020

Zastosowanie medyczne: Senne zaburzenia oddychania nie są izolowanym problemem. Często badaniu poddawane są osoby starsze, z zaburzeniami poznawczymi. Trzeba pamiętać, że ryzyko wystąpienia sennych zaburzeń rośnie wraz z wiekiem. Usunięcie dwóch odprowadzeń EKG przede wszystkim upraszcza prawidłowe założenie urządzenia, a co za tym idzie umożliwia otrzymanie rzetelnego wyniku bez powtarzania wyniku. Zastosowane rozwiązanie nie wpływa na jakość wyniku i odczyt, ponieważ z jednego odprowadzenia otrzymujemy wystarczające pomiary – takie jak pomiar tętna, średniego tętna czy też rytm. Istotne wydaje się też to, że bez względu na wiek każdy pacjent ma większy komfort snu – mniej przewodów, o które można się zaczepić czy je zerwać. Co w stopniu coraz bliższym odtwarza domowe, codzienne warunki snu.

Zastosowanie ekonomiczne: Usunięcie 2 elektrod EKG nieznacznie obniża koszt produkcji urządzenia, koszt jednorazowych elektrod, koszt dezynfekcji, nieznacznie również skraca czas opisu badania i jego przesyłu (ilość danych), co może wpływać na koszt zasobów ludzkich.


Piotr Sobiś
PREZES ZARZĄDU

-
- ¹ American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2005.
- ² Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013;81(3):221–258.
- ³ Palombini Lde O. Critérios diagnósticos e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono: RERA [Diagnostic criteria and treatment for sleep-disordered breathing: RERA]. *J Bras Pneumol*. 2010 Jun;36 Suppl 2:19-22. Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132010001400007. PMID: 20944976.
- ⁴ Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7:687.
- ⁵ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90:47.
- ⁶ Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108:246.
- ⁷ Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006.
- ⁸ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013;81(3):221–258.
- ⁹ Kojic B, Dostovic Z, Ibrahimagic OC, et al. Risk Factors in Acute Stroke Patients With and Without Sleep Apnea. *Med Arch*. 2021 Dec;75(6):444-450. doi: 10.5455/medarh.2021.75.444-450. PMID: 35169372; PMCID: PMC8802685.
- ¹⁰ Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23770180; PMCID: PMC4461232.
- ¹¹ Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016 Mar;149(3):631-8. doi: 10.1378/chest.15-0903. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26378880.
- ¹² Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, et al. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 15;179(10):962-6. doi: 10.1164/rccm.200806-981OC. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19234106.
- ¹³ Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jun 25;1:15015. doi: 10.1038/nrdp.2015.15. PMID: 27188535.
- ¹⁴ Dancy D.R., Hanly P.J., Soong C, et al. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 151–155
- ¹⁵ Eichling P.S., Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J. Clin. Sleep Med*. 2005; 15: 291–300.
- ¹⁶ Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):136-43. doi: 10.1513/pats.200709-155MG. PMID: 18250205; PMCID: PMC2645248.
- ¹⁷ Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009; 33:907.
- ¹⁸ Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4:583.

-
- ¹⁹ Guilleminault C., Partinen M., Hollman K, et al. Familiar aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545–1551.
- ²⁰ Kaparianos A., Sampsonas F., Karkoulis K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome and genes. *Neth. J. Med.* 2006; 64: 280–289.
- ²¹ Zhu HM, Yi HL, Guan J, et al. Relationship between smoking and the severity of OSA. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2019 Sep;33(9):862-865;869. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.016. PMID: 31446706.
- ²² Esen AD, Akpınar M. Relevance of obstructive sleep apnea and smoking: Obstructive sleep apnea and smoking. *Fam Pract.* 2021 Mar 29;38(2):181-186. doi: 10.1093/fampra/cmaa112. PMID: 33128376.
- ²³ Zhu HM, Yi HL, Guan J, et al. Relationship between smoking and the severity of OSA. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2019 Sep;33(9):862-865;869. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.016. PMID: 31446706.
- ²⁴ Resta O., Pannacciulli N., Di Gioia G, et al. High prevalence of previously unknown subclinical hypothyroidism in obese patients referred to a sleep clinic for sleep disordered breathing. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2004;14: 248–253.
- ²⁵ Weiss V., Sonka K., Pretl M. i wsp. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J. Endocrinol. Invest.* 2000; 23: 515–519.
- ²⁶ Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J AllergyClinImmunolPract.* 2016 Sep-Oct;4(5):852-61. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.022. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27372597.
- ²⁷ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J RespirCritCareMed* 2001; 163:608.
- ²⁸ Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, et al. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex HeartInst J.* 2018 Jun 1;45(3):151-161. doi: 10.14503/THIJ-15-5678. PMID: 30072851; PMCID: PMC6059510.
- ²⁹ Mehra R. Sleepapnea and the heart. *CleveClin J Med.* 2019 Sep;86(9 Suppl 1):10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03. PMID: 31509499.
- ³⁰ Sharma S, Stansbury R, Hackett B, et al. Sleepapnea and pulmonary hypertension: A riddle waiting to be solved. *PharmacolTher.* 2021 Nov;227:107935. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107935. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34171327.
- ³¹ González-Pliego JA, González-Marines D, Guzmán-Sánchez CM, et al. Apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial. Las evidencias de su relación [Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension. Evidence of their relationship]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016 May-Jun;54(3):338-43. Spanish. PMID: 27100980.
- ³² Dominguez JE, Krystal AD, Habib AS. Obstructive Sleep Apnea in Pregnant Women: A Review of Pregnancy Outcomes and an Approach to Management. *Anesth Analg.* 2018 Nov;127(5):1167-1177. doi: 10.1213/ANE.0000000000003335. PMID: 29649034; PMCID: PMC6733415.
- ³³ García-Álvarez M, Climent V. Sleepapnea and cardiovascular complications of the acromegaly. Response to the medical treatment. *Minerva Endocrinol.* 2019 Jun;44(2):159-168. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02930-9. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30482010.
- ³⁴ Kittle WM, Chaudhary BA. Sleepapnea and hypothyroidism. *SouthMed J.* 1988 Nov;81(11):1421-5. doi: 10.1097/00007611-198811000-00020. PMID: 3055327.

-
- ³⁵ Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350. Epub 2013 Oct 22. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):e2462. PMID: 24151290; PMCID: PMC5399492.
- ³⁶ Elfil M, Bahbah EI, Attia MM, Eldokmak M, Koo BB. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Cognitive and Motor Functions in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Mar;36(3):570-580. doi: 10.1002/mds.28412. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296545.
- ³⁷ Nieto F.J., Young T.B., Bonnie K.L., et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829–1836.
- ³⁸ Narkiewicz K., Pesek C.A., Kato M. i wsp. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039–1043.
- ³⁹ Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378.
- ⁴⁰ Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest.* 2015 Oct;148(4):945- 952. doi: 10.1378/chest.15-0229. PMID: 25927872.
- ⁴¹ Riaz S, Bhatti H, Sampat PJ, Dharmoon A. The Converging Pathologies of Obstructive Sleep Apnea and Atrial Arrhythmias. *Cureus.* 2020 Jul 25;12(7):e9388. doi: 10.7759/cureus.9388. PMID: 32754415; PMCID: PMC7386049.
- ⁴² Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. The Interplay between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Front Neurol.* 2017 Dec 11;8:668. doi: 10.3389/fneur.2017.00668. PMID: 29312113; PMCID: PMC5732262.
- ⁴³ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010 Jul 27;122(4):352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625114; PMCID: PMC3117288.
- ⁴⁴ Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 Aug;7(8):1311-22. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11. PMID: 26380759; PMCID: PMC4561280.
- ⁴⁵ Siebert J., Kowalczyk W., Trzeciak B., Sadowska A. Sleep apnea syndrome or atrio-ventricular Block and hypertension. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 197–200.
- ⁴⁶ Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, , et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 15;182(2):269-77. doi: 10.1164/rccm.200911-1746OC. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339144; PMCID: PMC2913239.
- ⁴⁷ Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015 Dec;29(12):705-12. doi: 10.1038/jhh.2015.15. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25761667.
- ⁴⁸ Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018 Sep;9(5):991-997. doi: 10.1111/jdi.12823. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29453905; PMCID: PMC6123041.
- ⁴⁹ Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* 2017 Nov;152(5):1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009. Epub 2017 May 17. PMID: 28527878; PMCID: PMC5812754.
- ⁵⁰ Punjabi N.M., Shahar E., Redline S, et al.; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 521–530.

-
- ⁵¹ Reichmuth K.J., Austin D., Skatrud J.B., et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 17: 1590–1595.
- ⁵² Botros N., Concato J., Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 2009; 122: 1122–1127.
- ⁵³ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.
- ⁵⁴ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P, Czajkowska-Malinowska M, Cofta S, Jonczak L, Radliński J, Taźbirek M, Wasilewska J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.
- ⁵⁵ Zhanon A.M., Senior B.A. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 453–458.
- ⁵⁶ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P, Czajkowska-Malinowska M, Cofta S, Jonczak L, Radliński J, Taźbirek M, Wasilewska J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.
- ⁵⁷ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P, Czajkowska-Malinowska M, Cofta S, Jonczak L, Radliński J, Taźbirek M, Wasilewska J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.
- ⁵⁸ Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(8):e1000132. doi: 10.1371/journal.pmed.1000132. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19688045; PMCID: PMC2722083.
- ⁵⁹ Labarca G, Dreyse J, Salas C, et al. A Validation Study of Four Different Cluster Analyses of OSA and the Incidence of Cardiovascular Mortality in a Hispanic Population. *Chest.* 2021 Dec;160(6):2266-2274. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.047. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34217682.
- ⁶⁰ Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med.* 2019 Sep;86(9 Suppl 1):10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03. PMID: 31509499.
- ⁶¹ Sowho M, Sgambati F, Guzman M, et al. Snoring: a source of noise pollution and sleep apnea predictor. *Sleep.* 2020 Jun 15;43(6):zsz305. doi: 10.1093/sleep/zsz305. PMID: 31837267; PMCID: PMC8152862.
- ⁶² Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, et al.. Obstructive sleep apnea syndromes should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. *Can Urol Assoc J.* 2016 Jul-Aug;10(7-8):E241-E245. doi: 10.5489/cuaj.3508. Epub 2016 Jul 12. PMID: 28255415; PMCID: PMC5325753.
- ⁶³ Vanek J, Prasko J, Genzor S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med.* 2020 Aug;72:50-58. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.017. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32544796.
- ⁶⁴ Hobzova M, Prasko J, Vanek J, et al.. Depression and obstructive sleep apnea. *NeuroEndocrinol Lett.* 2017 Oct;38(5):343-352. PMID: 29106789.
- ⁶⁵ Karimi M, Hedner J, Häbel H, et al. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep.* 2015 Mar 1;38(3):341-9. doi: 10.5665/sleep.4486. PMID: 25325460; PMCID: PMC4335527.
- ⁶⁶ Własność: University Health Network, więcej informacji: www.stopbang.ca

⁶⁷Lee JL, Chung Y, Waters E, et al. The Epworth sleepiness scale: Reliably unreliable in a sleep clinic population. *J Sleep Res.* 2020 Oct;29(5):e13019. doi: 10.1111/jsr.13019. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109336.

⁶⁸American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual.* Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2005.

⁶⁹Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.

⁷⁰Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P, Czajkowska-Malinowska M, Cofta S, Jonczak L, Radliński J, Taźbirek M, Wasilewska J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.

⁷¹Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017 Mar 15;13(3):479–504. doi: 10.5664/jcsm.6506. PMID: 28162150; PMCID: PMC5337595.

⁷²Peppard P.E., Young T., Palta M., et al.. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–3021.

⁷³Scott LJ. Liraglutide: a review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 2015 May;75(8):899–910. doi: 10.1007/s40265-015-0408-8. PMID: 25985864.

⁷⁴Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016 Aug;40(8):1310–9. doi: 10.1038/ijo.2016.52. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27005405; PMCID: PMC4973216.

⁷⁵Sprung VS, Kemp GJ, Wilding JP, et al. Randomised, controlled Multicentre trial of 26 weeks subcutaneous liraglutide (a glucagon-like peptide-1 receptor Agonist), with or without continuous positive airway pressure (CPAP), in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obstructive sleep apnoea (OSA) (ROMANCE): study protocol assessing the effects of weight loss on the apnea-hypnoea index (AHI). *BMJ Open.* 2020 Jul 22;10(7):e038856. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038856. PMID: 32699168; PMCID: PMC7380950.

⁷⁶Hofstein V. Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep* 2002; 25: 519–524.

⁷⁷Wang G, Goebel JR, Li C, et al. Therapeutic effects of CPAP on cognitive impairments associated with OSA. *J Neurol.* 2020 Oct;267(10):2823–2828. doi: 10.1007/s00415-019-09381-2. Epub 2019 May 20. PMID: 31111204.

⁷⁸Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res.* 2016 Dec;25(6):731–738. doi: 10.1111/jsr.12430. Epub 2016 May 30. PMID: 27242272; PMCID: PMC5436801.

⁷⁹Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, et al.. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 May 15;179(10):962–6. doi: 10.1164/rccm.200806-981OC. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19234106.

⁸⁰Randerath W.J., Verbraecken J., Andreas S. i wsp. the European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. *ERS TASK FORCE REPORT. Non-CPAP therapies in obstructive sleep.* *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1000–1028.

⁸¹Aurora R.N., Casey K.R., Kristo D. i wsp. Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep* 2010; 33: 1408–1413

⁸²Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia*

Polska. 2013;81(3):221–258.

⁸³ Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, et al.. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2006 Aug;28(2):378-85. doi: 10.1183/09031936.06.00084905. PMID: 16880368.

⁸⁴ Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1696-701. doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.025. Epub 2007 Apr 26. PMID: 17466499.

⁸⁵ Li K, Wei P, Qin Y, et al. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(19):e6850. doi: 10.1097/MD.0000000000006850. PMID: 28489776; PMCID: PMC5428610.

⁸⁶ Ibidem

⁸⁷ Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1696-701. doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.025. Epub 2007 Apr 26. PMID: 17466499.

⁸⁸ Taheri S, Austin D, Lin L, et al. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)--no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep*. 2007 Aug;30(8):991-6. doi: 10.1093/sleep/30.8.991. PMID: 17702268; PMCID: PMC1978379.

⁸⁹ Chami HA, Fontes JD, Vasani RS, et al. Vascular inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort. *Sleep* 2013; 36: 763-768.

⁹⁰ Huang T, Goodman M, Li X, et al. C-reactive Protein and Risk of OSA in Four US Cohorts. *Chest*. 2021 Jun;159(6):2439-2448. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.060. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529772; PMCID: PMC8213962.

⁹¹ Zhang D, Xiao Y, Luo J, et al. Measurement of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2019 Sep;23(3):785-793. doi: 10.1007/s11325-018-1760-1. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30542936; PMCID: PMC6700235.

⁹² Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H. Roles of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms, serum IL-6 levels, and treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016 May;20(2):719-31. doi: 10.1007/s11325-015-1288-6. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26564171.

⁹³ Baril AA, Beiser AS, Redline S, et al. Interleukin-6 Interacts with Sleep Apnea Severity when Predicting Incident Alzheimer Disease Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(4):1451-1457. doi: 10.3233/JAD-200545. PMID: 33459710; PMCID: PMC8803404.

⁹⁴ Chami HA, Fontes JD, Vasani RS, et al. Vascular inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort. *Sleep* 2013; 36: 763-768

⁹⁵ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013;81(3):221–258.

⁹⁶ Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., et al.; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol*. 2004; 160: 521–530.

⁹⁷ Reichmuth K.J., Austin D., Skatrud J.B., Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 17: 1590–1595.

-
- ⁹⁸ Botros N., Concato J., Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am. J. Med.* 2009; 122: 1122–1127.
- ⁹⁹ <https://bialystok.plus/o-projekcie/>
- ¹⁰⁰ Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):346-9. doi: 10.1159/000081812. Epub 2004 Nov 2. PMID: 15523176.
- ¹⁰¹ <https://www.olink.com/products-services/target/>
- ¹⁰² <https://www.olink.com/products-services/target/inflammation/>
- ¹⁰³ <https://www.olink.com/products-services/target/cardiometabolic-panel/>
- ¹⁰⁴ <https://www.olink.com/products-services/target/cardiometabolic-panel/>
- ¹⁰⁵ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90:47.
- ¹⁰⁶ Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108:246.
- ¹⁰⁷ Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006.
- ¹⁰⁸ Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zieliński J. Sleepdisordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J. Sleep Res.* 2008; 17: 73–81
- ¹⁰⁹ Nieto F.J., Young T.B., Bonnie K.L et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283:1829–1836.
- ¹¹⁰ Narkiewicz K., Pesek C.A., Kato M. et al.. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039–1043
- ¹¹¹ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378.
- ¹¹² Lam J.C., Lam B., Yao T.J. et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 138–145.
- ¹¹³ West S.D., Nicoll D.J., Wallace T.M., et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62: 969–974.
- ¹¹⁴ Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 720–727.
- ¹¹⁵ McNicholas W.T, Bonsignore M.R.; and the Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–178.
- ¹¹⁶ Locke, Brian & Lee, Janet & Sundar, Krishna. (2022). OSA and Chronic Respiratory Disease: Mechanisms and Epidemiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 19. 5473. 10.3390/ijerph19095473.
- ¹¹⁷ Malhotra A, Schwartz AR, Schneider H, et al; ATS Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology. Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive

Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Feb 1;197(3):289-299. doi: 10.1164/rccm.201712-2510ST. PMID: 29388824; PMCID: PMC6835051.

¹¹⁸ Trzepizur W, Mansour Y, Gagnadoux F. Association entre l'asthme et le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil : quelles conséquences en pratique clinique ? [Obstructive sleep apnea and asthma: Clinical implications]. *Rev Mal Respir.* 2021 May;38(5):506-513. French. doi: 10.1016/j.rmr.2020.10.006. Epub 2021 May 18. PMID: 34020837.

¹¹⁹ Abdul Razak MR, Chirakalwasan N. Obstructive sleep apnea and asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016 Dec;34(4):265-271. doi: 10.12932/AP0828. PMID: 28042927.

¹²⁰ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.

¹²¹ Riaz S, Bhatti H, Sampat PJ, Dhmoon A. The Converging Pathologies of Obstructive Sleep Apnea and Atrial

Arrhythmias. *Cureus.* 2020 Jul 25;12(7):e9388. doi: 10.7759/cureus.9388. PMID: 32754415; PMCID: PMC7386049.

¹²² Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. The Interplay between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Front Neurol.* 2017 Dec 11;8:668. doi: 10.3389/fneur.2017.00668. PMID: 29312113; PMCID: PMC5732262.

¹²³ Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010 Jul 27;122(4):352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625114; PMCID: PMC3117288.

¹²⁴ Olejarz W, Głuszko A, Cyran A, Bednarek-Rajewska K i wsp. TLRs and RAGE are elevated in carotid plaques from patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020 Dec;24(4):1573-1580. doi: 10.1007/s11325-020-02029-w. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32076951; PMCID: PMC7679342.

¹²⁵ Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E. i wsp. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 910–916.

¹²⁶ Lu M, Wang Z, Zhan X, Wei Y. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev.* 2021 Jul 30;10(1):212. doi: 10.1186/s13643-021-01759-6. PMID: 34330323; PMCID: PMC8325188.

¹²⁷ Olejarz W, Głuszko A, Cyran A, Bednarek-Rajewska K i wsp. TLRs and RAGE are elevated in carotid plaques from patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020 Dec;24(4):1573-1580. doi: 10.1007/s11325-020-02029-w. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32076951; PMCID: PMC7679342.

¹²⁸ Wan Q, Xiang G, Xing Y et al. Left atrial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a combined assessment by speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography. *Ann Palliat Med.* 2021 Mar;10(3):2668-2678. doi: 10.21037/apm-20-1125. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33691436.

¹²⁹ Lu M, Wang Z, Zhan X, Wei Y. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev.* 2021 Jul 30;10(1):212. doi: 10.1186/s13643-021-01759-6. PMID: 34330323; PMCID: PMC8325188.

¹³⁰ Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2018 Jun;46:5-11. doi: 10.1016/j.sleep.2018.02.013. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29773211.

¹³¹ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące

rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013;81(3):221–258.

¹³² Shepard J.W., Garrison M.W., Grither D.A., Dolan G.F. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335–340.

¹³³ Somers V.K. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J. Am. Col. Cardiol.* 2008; 52: 686–717.

¹³⁴ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013;81(3):221–258.

¹³⁵ Olejarsz W, Głuszko A, Cyran A, Bednarek-Rajewska K i wsp. TLRs and RAGE are elevated in carotid plaques from patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020 Dec;24(4):1573-1580. doi: 10.1007/s11325-020-02029-w. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32076951; PMCID: PMC7679342.

¹³⁶ Sapiña-Beltrán E, Gracia-Lavedan E, Torres G, et al.; ILERVAS group. Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea and Its Association With Atherosclerotic Plaques in a Cohort of Subjects With Mild-Moderate Cardiovascular Risk. *Arch Bronconeumol.* 2021 Feb 13:S0300-2896(21)00051-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.01.026. Epub ahead of print. PMID: 33741145.

¹³⁷ Kyliantiras I, Craig S, Nethononda R, et al. Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea--a cardiovascular magnetic resonance study. *Atherosclerosis.* 2012 Jun;222(2):483-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.036. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22560328; PMCID: PMC4978311.

¹³⁸ Zhou M, Guo B, Wang Y, et al. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2017 Aug;68(7):575-583. doi: 10.1177/0003319716665985. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27581069.

¹³⁹ Nahorecki A, Postrzech-Adamczyk K, Świącicka-Klama A, Skomro R, Szuba A. Prevalence of Sleep Apnea in Patients with Carotid Artery Stenosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1211:69-75. doi: 10.1007/5584_2019_397. PMID: 31301061.

¹⁴⁰ Ehrhardt J, Schwab M, Finn S, et al. Sleep apnea and asymptomatic carotid stenosis: a complex interaction. *Chest.* 2015 Apr;147(4):1029-1036. doi: 10.1378/chest.14-1655. PMID: 25429400.

¹⁴¹ Szymanski FM, Gorko D, Platek AE i wsp. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with peripheral arterial diseases. *Sleep Breath.* 2020 Sep;24(3):1035-1041. doi: 10.1007/s11325-019-01950-z. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728764; PMCID: PMC7426286.

¹⁴² Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2013;81(3):221–258.

¹⁴³ Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008 Feb;31 Suppl 2(7):S303-9. doi: 10.2337/dc08-s272. PMID: 18227501; PMCID: PMC2453667.

¹⁴⁴ Cummins E, Waseem R, Piyasena D, et al. Can the complete blood count be used as a reliable screening tool for obstructive sleep apnea? *Sleep Breath.* 2022 Jun;26(2):613-620. doi: 10.1007/s11325-021-02383-3. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34185230.

¹⁴⁵ Fan Z, Lu X, Long H, Li T, Zhang Y. The association of hemocyte profile and obstructive sleep apnea. *J Clin Lab Anal.* 2019 Feb;33(2):e22680. doi: 10.1002/jcla.22680. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30246267; PMCID: PMC6818565.

¹⁴⁶ Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2013;81(3):221–258.

¹⁴⁷ Saygin M, Ozturk O, Ozguner MF, et al. Hematological Parameters as Predictors of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Angiology.* 2016 May;67(5):461-70. doi: 10.1177/0003319715595934. Epub 2015 Jul 19. PMID: 26195559.

¹⁴⁸ Fan Z, Lu X, Long H, Li T, Zhang Y. The association of hemocyte profile and obstructive sleep apnea. *J Clin Lab Anal.* 2019 Feb;33(2):e22680. doi: 10.1002/jcla.22680. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30246267; PMCID: PMC6818565.

¹⁴⁹ Shen T, Wang J, Li L, Qiao Y, Yan X, Chen M, Tang X, Zou J, Zhao Y. Changes in platelet count and coagulation parameters in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2022 Jun;26(2):871-878. doi: 10.1007/s11325-021-02443-8. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34291360.

¹⁵⁰ Erdim I, Erdur O, Oghan F, Mete F, Celik M. Blood count values and ratios for predicting sleep apnea in obese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Jul;98:85-90. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.043. Epub 2017 May 1. PMID: 28583511.

¹⁵¹ . Sadaf S, Shameem M, Siddiqi SS, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Bone Mineral Density. *Turk Thorac J.* 2021 Jul;22(4):301-310. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.20051. PMID: 35110247; PMCID: PMC8975338.

¹⁵² Sies NS, Zaini AA, de Bruyne JA, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) as a risk factor for secondary osteoporosis in children. *Sci Rep.* 2021 Feb 4;11(1):3193. doi: 10.1038/s41598-021-82605-6. PMID: 33542317; PMCID: PMC7862364.

¹⁵³ Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol Metab.* 2016 Jul 2;14(3):e36317. doi: 10.5812/ijem.36317. PMID: 27942262; PMCID: PMC5136464.

¹⁵⁴ Lam JC, Tan KC, Lai AY, et al.. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med.* 2012 Jan;13(1):15-20. doi: 10.1016/j.sleep.2011.07.015. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22137116.

¹⁵⁵ Lam JC, Tan KC, Lai AY, et al.. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med.* 2012 Jan;13(1):15-20. doi: 10.1016/j.sleep.2011.07.015. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22137116.

¹⁵⁶ Lam JC, Tan KC, Lai AY, et al.. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med.* 2012 Jan;13(1):15-20. doi: 10.1016/j.sleep.2011.07.015. Epub 2011 Dec 3. PMID: 22137116.

¹⁵⁷ Wu X, She W, Niu X, Chen X. Association between serum level of advanced glycation end products and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2018 Nov;46(11):4377-4385. doi: 10.1177/0300060518786906. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30209960; PMCID: PMC6259378.

¹⁵⁸ Wu X, She W, Niu X, Chen X. Association between serum level of advanced glycation end products and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2018 Nov;46(11):4377-4385. doi: 10.1177/0300060518786906. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30209960; PMCID: PMC6259378.

-
- ¹⁵⁹ Mehfooz N, Siraj F, Shabir A et al. Spirometric abnormalities in patients with sleep-related breathing disorders. *J Family Med Prim Care*. 2021 Feb;10(2):1009-1014. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1018_20. Epub 2021 Feb 27. PMID: 34041113; PMCID: PMC8138423.
- ¹⁶⁰ Mehfooz N, Siraj F, Shabir A et al. Spirometric abnormalities in patients with sleep-related breathing disorders. *J Family Med Prim Care*. 2021 Feb;10(2):1009-1014. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1018_20. Epub 2021 Feb 27. PMID: 34041113; PMCID: PMC8138423.
- ¹⁶¹ Ashraf M, Shaffi SA, BaHamman AS. Spirometry and flow-volume curve in patients with obstructive sleep apnea. *Saudi Med J*. 2008 Feb;29(2):198-202. PMID: 18246226.
- ¹⁶² Taheri S, Austin D, Lin L et al. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)--no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007; 30: 991-996.
- ¹⁶³ Chami HA, Fontes JD, Vasan RS, et al. Vascular inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort. *Sleep* 2013; 36: 763-768
- ¹⁶⁴ Huang T, Goodman M, Li X, Sands SA, et al. C-reactive Protein and Risk of OSA in Four US Cohorts. *Chest*. 2021 Jun;159(6):2439-2448. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.060. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529772; PMCID: PMC8213962.
- ¹⁶⁵ Orchard-Webb DJ, Lee TC, Cook GP, Blair GE. CUB domain containing protein 1 (CDCP1) modulates adhesion and motility in colon cancer cells. *BMC Cancer*. 2014 Oct 9;14:754. doi: 10.1186/1471-2407-14-754. PMID:25301083; PMCID: PMC4200232.
- ¹⁶⁶ Harrington BS, He Y, Khan T, et al. Anti-CDCP1 immuno-conjugates for detection and inhibition of ovarian cancer. *Theranostics*. 2020 Jan 12;10(5):2095-2114. doi: 10.7150/thno.30736. PMID: 32104500; PMCID: PMC7019151.
- ¹⁶⁷ Pollan SG, Teng PC, Jan YJ, et al. Loss of CDCP1 triggers FAK activation in detached prostate cancer cells. *Am J Clin Exp Urol*. 2021 Aug 25;9(4):350-366. PMID: 34541033; PMCID: PMC8446766.
- ¹⁶⁸ Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, et al. Elevated levels of serum CDCP1 in individuals recovering from severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY)*. 2022 Feb 16;14(4):1597-1610. doi: 10.18632/aging.203898. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172279; PMCID: PMC8908919.
- ¹⁶⁹ Challier C, Uphoff CC, Janssen JW, Drexler HG. Differential expression of the ufo/axl oncogene in human leukemia-lymphoma cell lines. *Leukemia*. 1996 May;10(5):781-7. PMID: 8656672.
- ¹⁷⁰ Zhou J, Yang A, Wang Y, et al. Tyro3, Axl, and Mertk receptors differentially participate in platelet activation and thrombus formation. *Cell Commun Signal*. 2018 Dec 12;16(1):98. doi: 10.1186/s12964-018-0308-0. PMID: 30541554; PMCID: PMC6291976.
- ¹⁷¹ Branchford BR, Stalker TJ, Law L et al. The small-molecule MERTK inhibitor UNC2025 decreases platelet activation and prevents thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):352-363. doi: 10.1111/jth.13875. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29045015; PMCID: PMC5858881.
- ¹⁷² Ptaszynska-Kopczynska K, Sawicka E, Marcinkiewicz-Siemion M, Tarasiuk E, Lisowska A, Szpakowicz A, Witkowski M, Kaminski M, Charkiewicz K, Laudanski P, Charkiewicz M, Musial WJ, Kaminski KA. Chemokines profile in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Adv Med Sci*. 2020 Mar;65(1):102-110. doi: 10.1016/j.advms.2019.11.007. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31923769.
- ¹⁷³ Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res*. 2021 Feb;31(2):126-140. doi: 10.1038/s41422-020-00460-y. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33420426; PMCID: PMC7791157.
- ¹⁷⁴ Zhao T, Su Z, Li Y et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Sep 14;5(1):201. doi: 10.1038/s41392-020-00303-7. PMID: 32929074; PMCID: PMC7490424.

-
- ¹⁷⁵ Tsantilas P, Lao S, Wu Z, et al. Chitinase 3 like 1 is a regulator of smooth muscle cell physiology and atherosclerotic lesion stability. *Cardiovasc Res.* 2021 Dec 17;117(14):2767-2780. doi: 10.1093/cvr/cvab014. PMID: 33471078; PMCID: PMC8848327.
- ¹⁷⁶ Kastrup J, Johansen JS, Winkel P, et al. ; CLARICOR Trial Group. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009 May;30(9):1066-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehp049. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19270316.
- ¹⁷⁷ Harutyunyan M, Götze JP, Winkel P et al. Serum YKL-40 predicts long-term mortality in patients with stable coronary disease: a prognostic study within the CLARICOR trial. *Immunobiology.* 2013 Jul;218(7):945-51. doi: 10.1016/j.imbio.2012.10.015. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23294528.
- ¹⁷⁸ Marott SC, Benn M, Johansen JS, et al. YKL-40 levels and atrial fibrillation in the general population. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1354-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.006. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22525348.
- ¹⁷⁹ Rathcke CN, Kistorp C, Raymond I, Hildebrandt P, Gustafsson F, Lip GY, Faber J, Vestergaard H. Plasma YKL-40 levels are elevated in patients with chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2010 Apr;44(2):92-9. doi: 10.3109/14017430903402218. PMID: 19961288.
- ¹⁸⁰ Bouwens E, van den Berg VJ, Akkerhuis KM, et al. Circulating Biomarkers of Cell Adhesion Predict Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *J Clin Med.* 2020 Jan 10;9(1):195. doi: 10.3390/jcm9010195. PMID: 31936828; PMCID: PMC7020068.
- ¹⁸¹ Chirinos JA, Orlenko A, Zhao Let al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 24;75(11):1281-1295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069. PMID: 32192654; PMCID: PMC7147356.
- ¹⁸² Bolla GB, Fedele A, Faggiano A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 May 13;22(1):217. doi: 10.1186/s12872-022-02647-0. PMID: 35562650; PMCID: PMC9101988.
- ¹⁸³ May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):494-500. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200426. PMID: 33566936; PMCID: PMC8159541.
- ¹⁸⁴ Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res.* 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26273671; PMCID: PMC4530250.
- ¹⁸⁵ Kempf T, Sinning JM, Quint A, et al. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Jun;2(3):286-92. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.824870. Epub 2009 Mar 31. PMID: 20031597.
- ¹⁸⁶ Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007 Feb 27;115(8):962-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17283261.
- ¹⁸⁷ Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 11;50(11):1054-60. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.091. Epub 2007 Aug 24. PMID: 17825714.
- ¹⁸⁸ Lausch E, Janecke A, Bros M, et al. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet.* 2011 Feb;43(2):132-7. doi: 10.1038/ng.749. Epub 2011 Jan 9. PMID: 21217752.

-
- ¹⁸⁹ Briggs TA, Rice GI, Daly S et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet.* 2011 Feb;43(2):127-31. doi: 10.1038/ng.748. Epub 2011 Jan 9. PMID: 21217755; PMCID: PMC3030921.
- ¹⁹⁰ Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K et al. Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2017 Oct 1;24(10):1058-1068. doi: 10.5551/jat.39339. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28428481; PMCID: PMC5656768.
- ¹⁹¹ Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase-3 predicts clinical cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a 5 years cohort study. *Mol Biol Rep.* 2019 Oct;46(5):4699-4707. doi: 10.1007/s11033-019-04914-4. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31218540.
- ¹⁹² Owolabi US, Amraotkar AR, Coulter AR, et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Feb;49(2):235-244. doi: 10.1007/s11239-019-02004-7. PMID: 31808123; PMCID: PMC9012982.
- ¹⁹³ De With RR, Artola Arita V, Nguyen BO et al. Different circulating biomarkers in women and men with paroxysmal atrial fibrillation: results from the AF-RISK and RACE V studies. *Europace.* 2022 Feb 2;24(2):193-201. doi: 10.1093/europace/euab179. PMID: 34329401; PMCID: PMC8824515.
- ¹⁹⁴ Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Dec 28;11:77. doi: 10.1186/1471-2261-11-77. PMID: 22204652; PMCID: PMC3276440.
- ¹⁹⁵ Wei S, Wu Q, Gao H, Pei C. Correlations of MMP-3 and MMP-9 gene polymorphisms with diabetic retinopathy. *Panminerva Med.* 2021 Jun;63(2):239-240. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03686-3. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31355596.
- ¹⁹⁶ Zhang Y, Mo Y, Yuan J, et al. MMP-3 activation is involved in copper oxide nanoparticle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells. *Nanotoxicology.* 2021 Dec;15(10):1380-1402. doi: 10.1080/17435390.2022.2030822. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35108494.
- ¹⁹⁷ Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 13;: PMID: 32860058.
- ¹⁹⁸ Servonnet A, Dubost C, Martin G, et al. Y a-t-il un intérêt au dosage de la myoglobine en 2017 ? [Myoglobin: still a useful biomarker in 2017?]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2018 Apr 1;76(2):137-141. French. doi: 10.1684/abc.2018.1326. PMID: 29623882.
- ¹⁹⁹ O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med.* 2014 Jun 12;20(1):221-9. doi: 10.2119/molmed.2014.00034. PMID: 24804827; PMCID: PMC4069269.
- ²⁰⁰ Jin L, Shen F, Weinfeld M, Sergi C. Insulin Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)-Related Cancer and IGFBP3 and IGFBP7 Crosstalk. *Front Oncol.* 2020 May 15;10:727. doi: 10.3389/fonc.2020.00727. PMID: 32500027; PMCID: PMC7242731.
- ²⁰¹ Szyszkowska A, Barańska S, Sawicki R, Tarasiuk E, Dubatówka M, Kondraciuk M, Sawicka-Śmiarowska E, Knapp M, Głowiński J, Kamiński K, Lisowska A. Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP-7)-New Diagnostic and Prognostic Marker in Symptomatic Peripheral Arterial Disease?-Pilot Study. *Biomolecules.* 2022 May 17;12(5):712. doi: 10.3390/biom12050712. PMID: 35625639; PMCID: PMC9138972.
- ²⁰² Lisowska A, Świącki P, Knapp M, Gil M, Musiał WJ, Kamiński K, Hirnle T, Tycińska A. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP 7) as a new biomarker in coronary heart disease. *Adv Med Sci.* 2019 Mar;64(1):195-201. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.017. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30769262.

-
- ²⁰³ Hage C, Bjerre M, Frystyk J, Gu HF, Brismar K, Donal E, Daubert JC, Linde C, Lund LH. Comparison of Prognostic Usefulness of Serum Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018 Jun 15;121(12):1558-1566. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.02.041. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29622288.
- ²⁰⁴ Martínez-Lostao L, Anel A, Pardo J. How Do Cytotoxic Lymphocytes Kill Cancer Cells? *Clin Cancer Res*. 2015 Nov 15;21(22):5047-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0685. PMID: 26567364.
- ²⁰⁵ Cai W, Devaux B, Schaper W, Schaper J. The role of Fas/APO 1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*. 1997 Jun;131(2):177-86. doi: 10.1016/s0021-9150(97)06099-1. PMID: 9199270.
- ²⁰⁶ Kishore U, Reid KB. C1q: structure, function, and receptors. *Immunopharmacology*. 2000 Aug;49(1-2):159-70. doi: 10.1016/s0162-3109(00)80301-x. PMID: 10904115.
- ²⁰⁷ Mälärstig A, Silveira A, Wågsäter D, et al. Plasma CD93 concentration is a potential novel biomarker for coronary artery disease. *J Intern Med*. 2011 Sep;270(3):229-36. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02364.x. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21332844.
- ²⁰⁸ Wang X, Xing GH. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Jan;74(1):74-8. doi: 10.3109/00365513.2013.859726. PMID: 24405178.
- ²⁰⁹ Jafari B, Mohsenin V. Chitinase-3-like protein-1 (YKL-40) as a marker of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2016 Sep;25:87-92. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.001. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27823723.
- ²¹⁰ Jafari B, Elias JA, Mohsenin V. Increased plasma YKL-40/chitinase-3-like-protein-1 is associated with endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2014 May 30;9(5):e98629. doi: 10.1371/journal.pone.0098629. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(8):e106395. PMID: 24878721; PMCID: PMC4039537.
- ²¹¹ Cai J, Lyu X, Huang P, et al. Increased Levels of CHI3L1 and HA Are Associated With Higher Occurrence of Liver Damage in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 25;9:854570. doi: 10.3389/fmed.2022.854570. PMID: 35280860; PMCID: PMC8913888.
- ²¹² Li K, Chen Z, Qin Y, Wei YX. Plasma YKL-40 Levels Are Associated with Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 13;2019:5193597. doi: 10.1155/2019/5193597. PMID: 31001555; PMCID: PMC6436335.
- ²¹³ Schmickl CN, Landry SA, Orr JE, et al. Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2020 Dec;158(6):2632-2645. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.078. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32768459; PMCID: PMC7768933.
- ²¹⁴ Eskandari D, Zou D, Grote L, et al. Acetazolamide Reduces Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Sleep Med*. 2018 Mar 15;14(3):309-317. doi: 10.5664/jcsm.6968. PMID: 29510792; PMCID: PMC5837832.
- ²¹⁵ Friedrich N, Nauck M, Schipf S, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between insulin-like growth factor I and metabolic syndrome: a general population study in German adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Sep;29(6):452-62. doi: 10.1002/dmrr.2412. PMID: 23576494.
- ²¹⁶ Lam CS, Chen MH, Lacey SM, et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and its binding protein-3: metabolic and genetic correlates in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Jul;30(7):1479-84. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.203943. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20378848; PMCID: PMC2891230.
- ²¹⁷ Yeap BB, Chubb SA, Ho KK, et al. IGF1 and its binding proteins 3 and 1 are differentially associated with metabolic syndrome in older men. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):249-57. doi: 10.1530/EJE-09-0852. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917654.