



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јелена Вучковић-Филиповић

**Процена улоге аутономног нервног система у повезаности
опструктивне sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја
неинвазивним методама**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

ментор: др сци. мед. Иван Чекеревац, ванредни професор

Крагујевац, 2018. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме: Јелена Вучковић-Филиповић	
Датум и место рођења: 11.02.1976. године, Крагујевац	
Садашње запослење: лекар специјалиста интерне медицине, КЦ Крагујевац	
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов: Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне “sleep арнее“ и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама	
Број страница: 292	
Број слика: 15	
Број библиографских података: 331	
Установа и место где је рад израђен: Клиника за Кардиологију и Клиника за Пулмологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија	
Научна област (УДК): Интерна медицина	
Ментор: проф.др Иван Чекеревац	
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 13.11.2014.године	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-45/14 од. 04.02.2015. године,	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:	
<ol style="list-style-type: none">1. Доц. др Горан Давидовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник2. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан3. Доц. др Миодраг Вукчевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
<ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Интерна медицина</i>, председник2. Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Интерна медицина</i>, члан3. Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Интерна медицина</i>, члан4. Доц. др Миодраг Вукчевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област <i>Интерна медицина</i>, члан5. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Физиологија</i>, члан	
Датум одбране дисертације:	

Сажетак

Sleep арнеа се описује као присуство најмање пет прекида дисања дужих од 10 секунди на један сат спавања уз постојање ноћно-дневних тегоба. Хипопнеа се дефинише као смањење протока ваздуха за више од 50% удружен са смањењем SatO₂ за најмање 4%. Показано је да хипопнеа има исте клиничке последице као апнеа у сну. У зависности од механизма прекида дисања извршена је подела sleep арнее на опструктивну, централну и мешовиту. Постоје бројни механизми којима се објашњава повезаност sleep арнее и кардиоваскуларних поремећаја, од којих је најзначајнија повећана активност симпатичког нервног система. Циљ овог истраживања је да се неинвазивним методама испита улога симпатичког нервног система у повезаности sleep арнее и кардиоваскуларних поремећаја, као и њихова учесталост.

Активност симпатичког нервног система испитивана је индиректном методом спектралне анализе варијабилности срчане фреквенце. Испитивана је учесталост следећих кардиоваскуларних поремећаја код болесника са sleep арнеом: учесталост и тип хипертензије, варијабилност и одсуство ноћног пада крвног притиска; поремећаји срчаног ритма, исхемијске промене и метаболички поремећаји (дијабетес мелитус, поремећаји липида).

Резултати:

1. Потврђена је значајно учесталија појава OSA код мушкараца са односом мушкарци:жене = 3:1 што потврђује резултате ранијих истраживања.
2. Телесна тежина, индекс телесне масе, обим струка и обим врата значајно су се разликовали у смислу већих вредности код пацијената са OSA.
3. Степен дневне поспаности, процењен помоћу Epworth скале поспаности линеарно се повећавао са повећањем степена тежине OSA.
4. Код испитаника са OSA постоји значајан степен хипоксије што се показало линеарним смањењем минималне и средње сатурације кисеоником и линеарним повећањем степена дестурације са повећањем степена OSA:
5. Без обзира на повишен ниво симпатичке активности и степен тежине OSA није била повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења, као ни значајне

промене минималне и максималне срчане фреквенце, што се може објаснити применом бета-блокатора у високом проценту (> 60%). OSA није значајно утицала на повећање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења

6. Најчешћи коморбидитети код испитаника са OSA били су дислипидемија и хипертензија.
7. Учесталост хипертензије била је значајна код испитаника са OSA. Анализа вредности добијених амбулаторним мониторингом крвног притиска није издвојила дијастолну хипертензију као доминантан тип хипертензије као што је очекивано. На основу добијених резултата, узимајући у обзир све факторе који могу да утичу на вредности крвног притиска, могли бисмо да наведемо комбиновану систолну и дијастолну дневну хипертензију као потенцијално доминантан тип код испитиване популације испитаника са OSA. Non-dipping се у посматраном узорку није издвојио као статистички значајан ни у једној од спроведених анализа.

Abstract

Sleep apnea is described as a presence of at least five consecutive breathing interruptions longer than 10 seconds per hour of sleep with the presence of symptoms during night and day. Hypopnea is defined as a reduction in airflow by more than 50% associated with a reduction of oxygen saturation by at least 4%. It has been shown that hypopnea has the same clinical consequences as sleep apnea. Depending on the respiratory failure mechanism, the sleep apnea was divided into obstructive, central and mixed. There are numerous mechanisms that explain the connection of sleep apnea and cardiovascular disorders, the most significant of which is the increased activity of the sympathetic nervous system. The aim of this study was to examine the role of the sympathetic nervous system using non-invasive methods in connection with sleep apnea and cardiovascular disorders, as well as their frequency.

The activity of the sympathetic nervous system is tested by the indirect method of spectral analysis of heart rate variability. The frequency of the following cardiovascular disorders in patients with sleep apnea was investigated: the frequency and type of hypertension, the variability and absence of a nighttime fall in blood pressure; heart rhythm disorders, ischemic changes and metabolic disorders (diabetes mellitus, lipid disorders).

Results:

1. Obstructive sleep apnea was more frequent in men, with male-female ratio: men = 3: 1, which confirms the results of previous studies.
2. Body weight, body mass index, waist circumference, and neck circumference significantly differed in terms of higher values in patients with OSA.
3. The degree of daily sleepiness, estimated with the Epworth scale, increased linearly with increasing degree of OSA.
4. There is a significant degree of hypoxia in subjects with OSA, which has been shown by a linear decrease in the minimum and mean oxygen saturation and a linear increase in the desaturation degree with an increase in OSA severity:
5. Regardless of the elevated level of sympathetic activity and severity of OAS, mean heart rate was not increased during 24-hour follow-up, nor significant change in minimum and maximum heart rate were observed, which can be explained by a high percentage of usage

of beta-blockers (>60%). OSA did not significantly affect the incidence of cardiac rhythm disorders.

6. The most common comorbidities in OSA patients were dyslipidemia and hypertension.
7. The incidence of hypertension was significant in subjects with OSA. An analysis of the values obtained by ambulatory blood pressure monitoring did not distinguish diastolic hypertension as the dominant type of hypertension as expected. On the basis of the obtained results, taking into account all the factors that can affect the blood pressure values, we could refer to combined systolic and diastolic daily hypertension as a potentially dominant type in the observed population of the OSA respondents. Non-dipping did not distinguish itself in the observed sample as statistically significant in any of the conducted analyzes.

ЗАХВАЛНИЦА

„Дело неће бити исправно ако намера није исправна“

- Сенека –

Надам се да ћу овим радом бити исправна пред својом породицом и пред другима, јер ми је намера била исправна.

Скраћенице

OSA - опструктивна sleep apnea

CSA - централна sleep apnea

AHI - apnea-hypopnea index

BMI - (body mass index) индекс телесне масе

CPAP - (continuous positive airway pressure) континуирани позитивни притисак кисеоника у дисајним путевима

SNS - симпатички нервни систем

АМКП - амбулаторни мониторинг крвног притиска

ROS - реактивни кисеонички радикали

MSNA - регистровање симпатичке активности мишићних крвних судова микронеурографијом

SSNA - регистровање симпатичке активности кожных крвних судова микронеурографијом

HRV - варијабилност срчане фреквенце

NN - интервали између QRS комплекса који настају услед деполаризације синусног чвора

SDNN - стандардна девијација NN интервала

MSLT - Multiple sleep latency тест

MWT - Multiple wakefulness тест

ESS - (Epworth Sleepiness Scale) скала поспаности по Epworth-у

ЕЕГ - електроенцефалограм

ЕМГ - електромиограм

ЕОГ - електроокулограм

ЕКГ - електрокардиограм

NADH - никотинамид аденин динуклеотида

ADP - аденозин-дифосфата

PAP - позитиван притисак у дисајним путевима

BPAP - позитиван притисак у два нивоа

VLF - веома ниско фреквентна компонента

LF - ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце

HF - високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце

NN50 - број NN узастопних интервала током 24-часа већих од 50 ms
SVES - суправентрикуларске екстрасистоле
VES - коморске екстрасистоле
AV - атриовентрикуларни блок
BDG - блок десне гране
BLG - блок леве гране
СКП - систолни крвни притисак
ДКП - дијастолни крвни притисак
МАП - средњи артеријски притисак
ПП - пулсни притисак
RPP - двоструки производ
ОАД - орални антидијабетици
ДМ - дијабетес мелитус
ИМ - инфаркт миокарда
ЛК - лева комора
ЛП - лева преткомора
ДК - десна комора
АП - плућна артерија
ОДИ - индекс десатурације кисеоником
HDL - липопротеин високе густине
LDL - липопротеин ниске густине
УН - укупни холестерол
АСЕ - ангиотензин конвертујући ензим;
Са - калцијум
HFpEF - срчана инсуфицијенција са очуваном ејекционом фракцијом

**ПРОЦЕНА УЛОГЕ АУТОНОМНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА У ПОВЕЗАНОСТИ
ОПСТРУКТИВНЕ SLEEP АРНЕЕ И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПОРЕМЕЋАЈА
НЕИНВАЗИВНИМ МЕТОДАМА**

С А Д Р Ж А Ј

Редни број	Поглавље	Страница
1.	Увод	13
1.1.	Историјат.....	15
1.2.	Дефиниција sleep арнее.....	20
1.2.1.	Опструктивна sleep арнеа (OSA).....	20
1.2.2.	Централна sleep арнеа (CSA).....	21
1.3.	Фактори ризика.....	23
1.3.1.	Анатомија главе и врата.....	23
1.3.2.	Гојазност.....	23
1.3.3.	Пол и животна доб.....	24
1.3.4.	Други фактори ризика.....	24
1.4.	Патофизиологија опструкције горњих дисајних путева оболелих од OSA.....	25
1.4.1.	Анатомски фактори.....	25
1.4.2.	Неуромускуларни фактори.....	26
1.4.3.	Неуровентилаторни фактори.....	28
1.4.4.	Ретенција течности и ноћна прерасподела течности у лежећем положају.....	29
1.4.5.	Улога аутономног нервног система у патофизиологији OSA.....	32
1.5.	Методe за процену активности симпатичког нервног система.....	41
1.5.1.	Valsalva маневар.....	41
1.5.2.	Тест дубоког дисања.....	42
1.5.3.	Тест хладном водом.....	42
1.5.4.	Ортостатски тест.....	43
1.5.5.	Мерење нивоа неуротрансмитера.....	44
1.5.6.	Степен преливања норадреналина.....	44
1.5.7.	Микронеурографија.....	45
1.5.8.	Улога варијабилности срчане фреквенце у процени активности симпатичког нервног система код пацијената са OSA.....	45
1.5.9.	Мерење варијабилности срчане фреквенце.....	47
1.5.9.1.	Временски домен варијабилности срчане фреквенце.....	47
1.5.9.2.	Статистичке методе за процену варијабилности срчане фреквенце.....	48
1.5.9.3.	Геометријске методе за процену варијабилности срчане фреквенце.....	49
1.5.9.4.	Фреквентни домен варијабилности срчане фреквенце.....	49
1.5.9.4.1.	Краткотрајни записи.....	49
1.5.9.4.2.	Дугорочни записи.....	51
1.6.	Клиничка презентација опструктивне sleep арнее.....	52
1.6.1.	Хркање.....	52
1.6.2.	Прекомерна дневна поспаност.....	52
1.6.3.	Осведочене арнее.....	54
1.7.	Полисомнографија.....	54

1.7.1.	Кућни преносиви апарати за мониторинг сна.....	55
1.8.	Патофизиологија механизма који повезују OSA са кардиоваскуларним ризиком.....	57
1.8.1.	Активација симпатичког нервног система и кардиоваскуларна варијабилност.....	58
1.8.2.	Запаљење.....	58
1.8.3.	Дисфункција ендотела.....	59
1.8.4.	Промене интра-торакалног притиска.....	59
1.9.	Опструктивна sleep apnea и кардиоваскуларне болести.....	60
1.9.1.	Исхемија миокарда.....	60
1.9.2.	Срчана инсуфицијенција.....	61
1.9.3.	Плућна хипертензија.....	64
1.9.4.	Мождани удар.....	64
1.9.5.	Аритмије.....	65
1.9.6.	Опструктивна sleep apnea и хипертензија.....	69
1.10.	Терапија опструктивне sleep apnee.....	75
1.10.1.	Континуирани позитивни притисак у дисајним путевима (CPAP).....	76
2.	Циљеви и хипотезе.....	78
2.1.	Циљеви.....	78
2.2.	Хипотезе.....	80
3.	Материјал и методе.....	82
3.1.	Врста студије.....	82
3.2.	Популација, време и место истраживања.....	82
3.3.	Јединице посматрања и узорак.....	82
3.3.1.	Укључујући критеријуми.....	83
3.3.2.	Искључујући критеријуми.....	83
3.4.	Извор података и варијабле.....	83
3.4.1.	Постављање дијагнозе и одређивање степена тежине OSA.....	83
3.4.2.	Амбулаторни мониторинг крвног притиска (АМКП).....	84
3.4.3.	24-часовни мониторинг срчаног ритма-ЕКГ Холтер мониторинг.....	85
3.4.4.	Трансторакална ехокардиографија.....	87
3.4.5.	Лабораторијске анализе.....	88
3.4.5.1.	Одређивање липидног статуса.....	88
3.4.5.2.	Одређивање нивоа глукозе у серуму.....	89
3.4.6.	Независне и зависне варијабле.....	90
3.5.	Статистичка анализа.....	92
4.	Резултати.....	94
4.1.	Опште карактеристике испитаника.....	94
4.2.	Општи изглед испитаника.....	96
4.3.	Вредности посматраних скорова параметара сатурације кисеоником.....	100
4.4.	Хемодинамски параметри.....	105
4.5.	Вредности лабораторијских параметара.....	117
4.6.	Коморбидитети.....	123
4.7.	Терапија хипертензије и опструктивна sleep apnea.....	126
4.8.	Ехокардиографски параметри код пацијената са OSA.....	128
4.9.	Параметри варијабилности срчане фреквенце код пацијената са OSA.....	129
4.10.	Степен тежине опструктивне sleep apnee.....	130
4.10.1.	Опште карактеристике испитаника према степену тежине OSA.....	130

4.10.2.	Општи изглед испитаника и степен тежине OSA.....	132
4.10.3.	Вредности скорова посматраних параметара сатурације кисеоником и степен тежине OSA.....	139
4.10.4.	Хемодинамски параметри према степену тежине OSA.....	147
4.10.5.	Вредности лабораторијских параметара и степен тежине OSA.....	161
4.10.6.	Коморбидитети и степен тежине OSA.....	163
4.10.7.	Терапија хипертензије и степен тежине OSA.....	165
4.10.8.	Параметри варијабилности срчане фреквенце према степену тежине OSA..	165
4.11.	Анализа предиктора појаве OSA различитог степена тежине.....	167
4.11.1.	Предиктори разлике између здравих испитаника и испитаника са благом OSA.....	167
4.11.2.	Предиктори разлике између здравих испитаника и испитаника са умереном OSA.....	170
4.11.3.	Предиктори разлике између здравих испитаника и испитаника са тешком OSA.....	173
5.	Дискусија.....	176
5.1.	Дефиниција, опште и социо-епидемиолошке карактеристике.....	176
5.2.	Општи изглед испитаника, гојазност и метаболички поремећаји.....	182
5.3.	Процена прекомерне дневне поспаности.....	186
5.4.	OSA и механизми настанка кардиоваскуларних болести.....	188
5.5.	OSA и аритмије.....	192
5.6.	OSA и ехокардиографски параметри.....	196
5.7.	OSA и коморбидитети.....	197
5.7.1	OSA и метаболички синдром.....	201
5.8.	OSA и хипертензија.....	204
5.9.	Улога амбулаторног мониторинга крвног притиска код пацијената са OSA.....	217
5.10.	Неинвазивне методе за процену активности симпатичког нервног система код пацијената са OSA.....	220
6	Закључци.....	225
7	Литература.....	227
I	Прилози.....	266

ПРОЦЕНА УЛОГЕ АУТОНОМНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА У ПОВЕЗАНОСТИ ОПСТРУКТИВНЕ SLEEP APNEE И КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПОРЕМЕЋАЈА НЕИНВАЗИВНИМ МЕТОДАМА

1. Увод

Спавање је физиолошко стање које има више функција, укључујући одржавање метаболизма мозга, одмор кардиоваскуларног система и одржавање равнотеже метаболизма глукозе. Спавање представља трећину људског живота и значајно утиче на многобројне физиолошке процесе (1).

Окрепљујућа функција коју спавање има представља много више од одмора. Спавање је активан процес који има сопствени програм са низом различитих фаза сна, и функционисање аутономног нервног система повезано је са тим фазама. Сан је интегрисан у циркадијални ритам и дешава се углавном током тамне фазе дана са просечним трајањем од 7-8 сати (1).

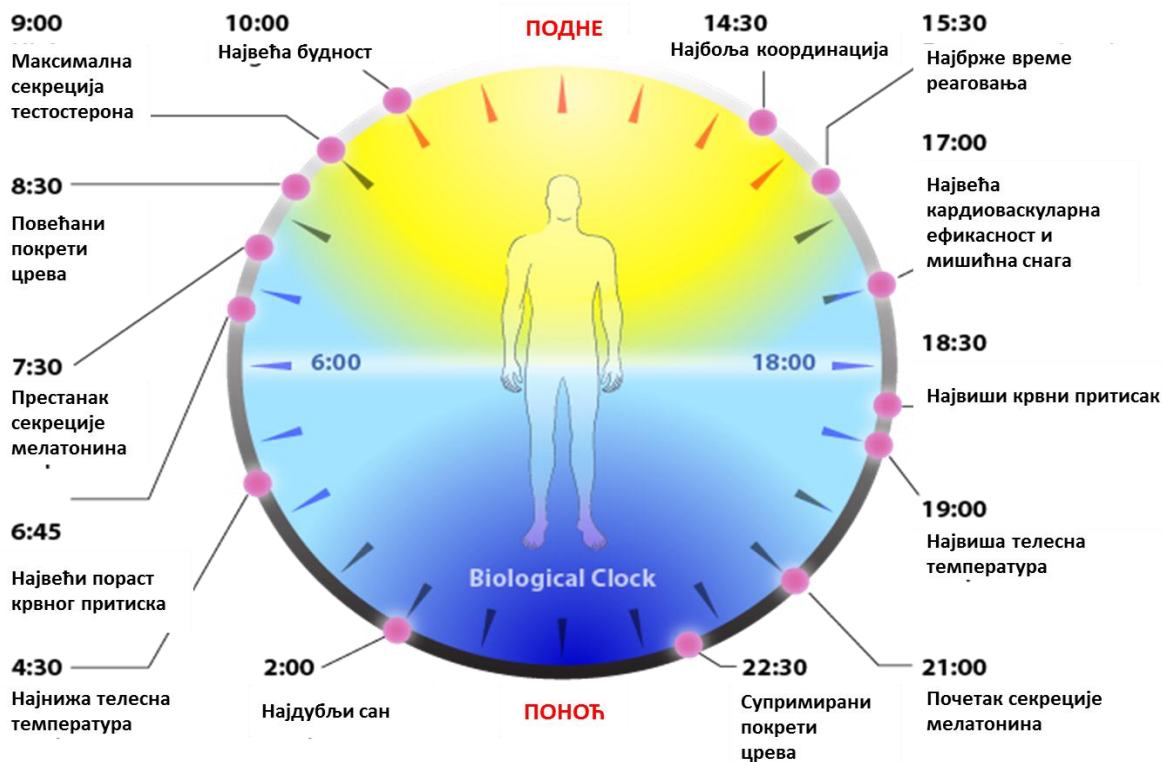
Кључно питање у физиологији сна, зашто спавамо, је и даље без одговора. Добро је познато да су многи процеси који служе за опоравак организма повезани са процесом спавања. Физичка рекреација, ендокрини и имунски процеси блиско су повезани са спавањем. Обнављање менталних функција, интегрисање меморије, расположење и понашање су такође зависни од здравог и несметаног сна (1).

Већина физиолошких функција показује карактеристичне промене које прате смењивање фаза сан-будно стање. Бихејвиоралне активности и аутономне функције се смањују како би се прилагодиле нижим метаболичким потребама. Аутономни нервни систем је веома сложен систем који одржава хомеостазу организма кроз контролу вентилације, откуцаја срца, артеријског крвног притиска, секреције у цревима и протока крви кроз бубреге (2).

Циљ метаболичке контроле вентилације је да се одрже вредности O_2 , CO_2 и pH у њиховим нормалним опсезима. На почетку спавања, из минута у минут, вентилација се

смањује што доводи до благог пораста вредности pCO_2 . Ова повишена вредност pCO_2 се током сна одржава. Током прелазне фазе сна уочава се променљиво дисање са променама респираторне фреквенце. Током овог периода, фазе периодичног дисања могу се јавити код здравих особа. Током дубљег сна, дисање постаје веома редовно са малим варијацијама респирација и дисајног волумена (3). Број срчаних откуцаја се смањује у почетним фазама спавања, или чак пре, док траје поспаност. На тај начин срчана фреквенца прати смањене метаболичке захтеве.

Контрола срчане фреквенце током сна смањује синусни ритам и прати различите унутрашње регулаторне механизме који се описују као неправилни и одговарају симпатичкој нервној активности током REM фазе сна. Ова специфична варијабилност срчане фреквенце може се квантитативно изразити као дугорочна корелација помоћу метода анализе нелинеарних сигнала изведених из метода статистичке физике (4,5).



Слика 1 – циркадијални ритам са карактеристичним променама у одређеним периодима дана

Варијабилност срчане фреквенције повезана са респираторним циклусом налази се у фреквентном опсегу од 0.15-0.4 Hz и означена је као варијабилност високе фреквенције (HF). Она се приписује парасимпатичкој контроли срчане фреквенце. Спорија варијабилност срчане фреквенције у опсегу од 0.04-0.15 Hz означена је као ниско-фреквентна варијабилност (LH) срчане фреквенце и одражава барорефлексну симпатичку контролу срчане фреквенце. Ова два параметра се могу међусобно укрстити чиме се добија LF/HF индекс (однос) који одражава симпатико-вагалну равнотежу. Симпатико-вагална равнотежа представља одраз смањења активности симпатичког нервног система у дубљим фазама спавања (5).

Артеријски крвни притисак регулисан је васкуларним отпором и тонусом симпатичког нервног система. Током REM фазе сна вредност систолног крвног притиска значајно је виша у односу на NREM фазу сна. Код пацијената са хипертензијом или поремећајима дисања током спавања крвни притисак током REM фазе сна може да достигне изузетно високе вредности које су последица периферне вазоконстрикције и активације симпатикуса (1).

1.1. Историјат

Спавање и сан били су предмет интересовања још старих грчких филозофа и научника али су најранији записи у погледу научног разумевања механизма спавања и сна настали тек средином двадесетог века. Од тада је постигнут велики напредак у истраживању ове области иако још увек постоје бројне недоумице.

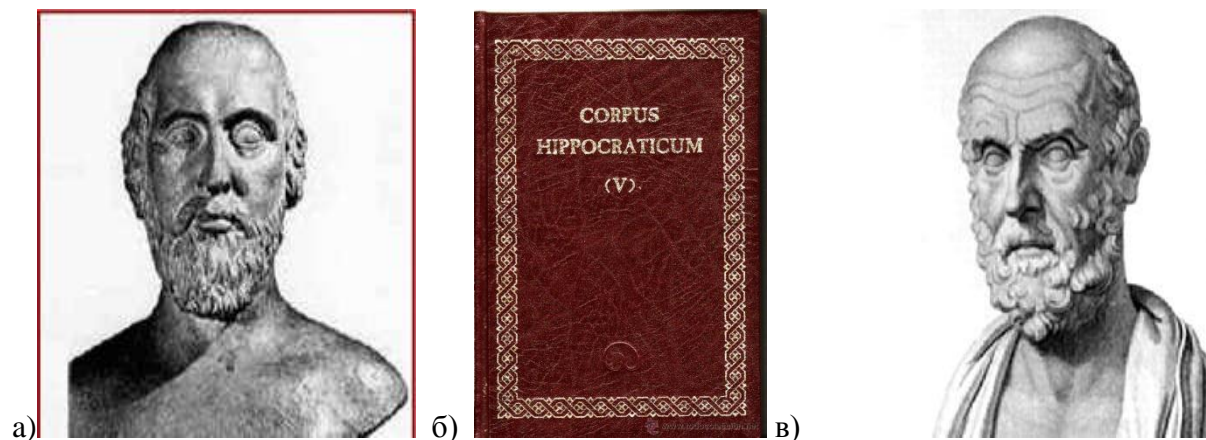
Још је у својој епској грчкој поеми „Одисеја“, 800-600. године пре нове ере, Номер написао „у свом првом сну призови најбоље расположење“. Овај одломак односио се на прву фазу сна која је дефинисана вековима касније и на сегментне карактеристике спавања.

Најранију теорију сна документовао је грчки филозоф и лекар Алстаеон, око 450. године пре нове ере, који је сан дефинисао као губитак свести који настаје када крв из крвних судова пређе на површину тела. Његова тврдња можда данас делује исувише

поједностављено али је настала као резултат директног посматрања и експериментисања што је било револуционарно за тај период.

Касније, око 400. године пре нове ере, Хипократ је у свом делу „Corpus Hippocraticus“ записао да се током спавања крв повлачи у унутрашње делове организма те је због тога токо спавања тело хладно на додир.

Око 350. године пре нове ере Aristotel је закључио да је спавање време физичког опоравка организма. Он наводи да је „спавање одузетост примарног чулног органа која га чини немоћним да оствари своју улогу у складу са потребама, у циљу његовог опоравка“. Пошто се у том периоду сматрало да је центар свести срце, Aristotel наводи да је почетак сна заправо директан резултат „топлих испарења“ која срце покреће из желуца током варења.



Слика 2 – а) Alcmaeon; б) Corpus hippocraticus; в) Hippocrates

Грчки лекар Galen је 162. године пре нове ере закључио да је центар свести мозак а не срце како се до тада сматрало.

У периоду ренесансе, од 1400-1599. године, бројни филозофи и научници су подржавали теорију да је спавање покренуто недостатком крви, или кисеоника, у мозгу. Други су сматрали да је последица токсина који се накупљају током дана и ослобађају током ноћи. Постоје и тврдње да је спавање резултат инхибиторних рефlekса који покрећу

бројне механизме у телу како би се оно „искључило“ у циљу одмора. Оваква схватања одржала су се вековима касније, до открића улоге коју мозак има у контроли спавања и будног стања.

Иако то није доказано, многи научници су тврдили да је Leonardo da Vinči спавао само по 15 минута на сваких 2 сата због чега се овакав образац спавања означен као полифазично спавање понекада назива и „da Viničijevo спавање“.

Енглески лекар Tomas Cogan је 1584.године у свом делу „Рај здравља – The heaven of health“ подржао Aristotel-ове ставове о спавању као последици испарења током варења, наводећи да месо, млеко и вино производе најјача испарења и успављују много брже од осталих намирница.

William Shakespeare је у својим бројним делима описивао спавање и снове. Бројне ликове у његовим делима муче ноћне море, лоши снови или пак инсомниа. У свом делу Henry IV, издатом 1598. године, он кроз лик Sir John Falstaff-а први пут описује повезаност спавања и поремећаја дисања који су данас признати као медицинска стања (опструктивна sleep apnea и Cheyne-Stockes-ово дисање) (6).

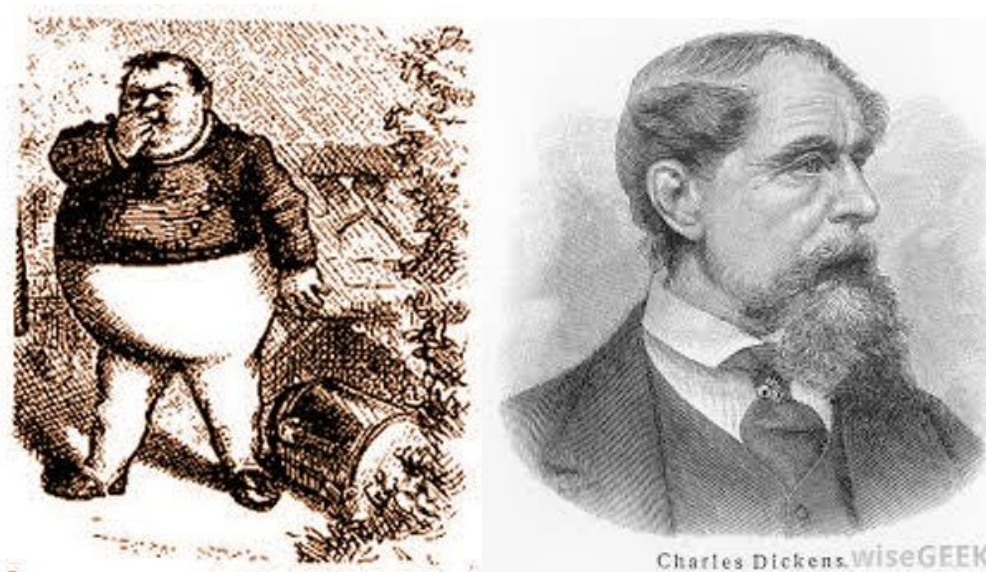


Слика 3 – а) Sir John Falstaff – лик из дела Henry IV код кога су описани поремећаји дисања током сна; б) ноћне море из дела Ruchard III; в) William Shakespeare

У периоду од 1700-1800. године дошло је до развоја неурологије и у том периоду су откривене бројне улоге мозга, између осталог и у процесу спавања. У овом периоду откривен је ендогени циркадијални ритам код биљака који се касније користио као основа за разумевање циркадијалног ритма човека, као и бројна истраживања на животињама.

Napoleon Bonaparte је једна од историјских личности за коју бројни историчари и експерти у области физиологије спавања сматрају да је имао *sleep apneu* због својих физичких карактеристика у каснијим годинама (кратак, дебео врат, гојазност...). Током живота он је имао посебан образац спавања од неколико сати током ноћи уз буђење пре 3 сата ујутру и кратко дремање током дана. Позната је његова изјава да је довољно „шест сати сна за мушкарце, седам сати за жене и осам сати за будале“.

У чувеном делу Charles-a Dickens-a, *The Pickwick Papers*, из 1835.године, описан је лик гојазног дечака Јоје-а, који може да заспи током свакодневних активности и против своје воље (7). Опис овог лика послужио је Sir William Osler-у, да у осмом издању своје књиге *The Principles and Practice of Medicine* (1914.године), уведе термин *Pickwickian syndrome*, којим је описао гојазне и поспане пацијенте (8).



Слика 4 – „Fat boy Joe“ – лик описан у делу Charles-a Dickens-a

Даблински лекари, John Cheyne (1818. године) и William Stokes (1854. године), приметили су и описали два случаја ирегуларног дисања код пацијената у тешкој срчаној

инсуфицијенцији. Били су то први описи поремећаја дисања у току сна у званичној медицинској литератури (9). Данас се ово периодично дисање назива *Cheyne-Stockes*-ово дисање, у њихову част.

W.H. Broadbent, лекар болнице St. Mary Hospital, у Лондону, први је описао и публикувао занимљив случај пацијента са поремећајем дисања у сну који је „сличан *Cheyne-Stockes*-овом дисању“, у *Lancet*-у 1877. године (10). То је заправо прва публикација којом је детаљно описана опструктивна *sleep apnea* (OSA), каква је данас позната. Касније (1889. године) су уследили описи *Caton*-а и *Morissona*-а, нових случајева OSA.

Werner Gerardy и Dieter Herberg, (1959. године) направили су прве ЕЕГ записе у току сна пацијената са *Pickwickian* синдромом, уз податаке о срчаном ритму. Све до *Henri Gastaut*-а, поремећаји дисања су сматрани секундарним и да настају као последица пораста CO₂ и његовог централног деловања или токсичног ефекта на структуре горњих дисајних путева. Тек је *Gastaut*, шеф неуробиолошке истраживачке групе из Мерсеја, са својим младим сардником *Bernard Duroc*-ом, додатним мерењем протка ваздуха респираторним сензорима у ноздрвама и устима, показао да је појава периода без дисања – апнее, последица опструкције горњих дисајних путева. *Gastaut*-ова група је и дала поделу на три различита типа апнее - обструктивна, централна и мешана (11).

Lugaresi и сарадници (1964. године) показали су да постоје варијације системског и плућног артеријског притиска током и након OSA, са падом притиска на почетку апнее и драматичног скока када дође до поновног успоставања дисања (12).

Од касних седамдесетих до осамдесетих година 20. века, истраживања су донела нова сазнања из физиологије сна и дисања. Од средине двадесетих година до данас, долази до праве експлозије базичних, клиничких и епидемиолошких истраживања, која указују на преваленцу, узроке, последице и могућу терапију. Због високе преваленце поремећаја сна у току дисања, ова област истраживања постаје занимљива великом броју научника различитих дисциплина и клиничких субспецијалности. Поред тога, *sleep apnea* као озбиљан и још увек нејасно дефинисан клинички проблем, комерцијално је атрактиван у

смислу дијагностиковања и лечења, укључујући отварање великог броја клиника на Западу који се баве овим пацијентима (13).

1.2. Дефиниција

Према другој Интернационалној класификацији поремећаја сна из 2005.године (*2nd International Classification of Sleep Disorders - ICSD II*), у поремећаје сна се убрајају:

- инсомнија,
- парасомнија,
- поремећаји дисања у току сна,
- циркадијални поремећаји и
- поремећаји покрета у сну (14).

Поремећаји дисања у току сна су: опструктивна sleep арнеа (OSA), централна sleep арнеа (CSA) - (изолирана и удружена са Cheyne-Stokes-овим дисањем) и хиповентилациони синдром гојазних - *Pickwickian* синдром (Табела 1). Сматра се да су ови поремећаји сна чести и да погађају око 20% популације (15, 16).

1.2.1. Опструктивна sleep арнеа (OSA)

OSA се дефинише као прекид вентилације током сна, у трајању од 10 секунди или дуже, изазван комплетним колапсом горњих дисајних путева са повећаним респираторним напором. Опструктивна хипопнеа се дефинише као редукција протока ваздуха до 50% која је повезана са десатурацијом артеријске крви кисеоником за најмање 4%. Дијагноза OSA се поставља на основу апнеа-хипопнеа индекса (apnea-hypopnea index АИИ - број апнеа/хипопнеа по сату сна), који је већи од 5 и постојања симптома (гласно хркање, прекомерна дневна поспаност, ноћна диспнеа, јутарње главобоље...) (17).

OSA погађа приближно 2-4% популације средње животне доби (40-65 година), али је честа и у дечијем узрасту и адолесценцији. Чешће се јавља код мушкараца него код жена у односу 2:1 до 3:1. OSA је повезана са повећаним кардиоваскуларним и цереброваскуларним морбидитетом. Ово је болест од социоекономског значаја и значаја за јавно здравље (честе саобраћајне незгоде, незгоде на послу...) (16).

Тежина OSA одређује се на основу апнеа/хипопнеа индекса. Када је АНІ од 5 до 15 респираторних догађаја на 60 минута спавања у питању је благи облик, код умереног облика АНІ је већи од 15 (15-30), а када је АНІ већи од 30 догађаја на 60 минута спавања говори се о тешком облику. АНІ мањи од 5 респираторних догађаја у току једног сата спавања се толерише, због несавршености респираторне регулације (18).

1.2.2. Централна sleep апнеа (CSA)

Централна sleep апнеа се дефинише као прекид вентилације током сна услед поремећаја на нивоу центара за дисање, у трајању до 10 секунди или дуже, без присуства респираторних напора. Појава више од 5 епизода које су праћене симптомима прекида сна и/или хиперсомноленцијом током дана дефинише се као CSA синдром.

CSA може се јавити као удружена са *Cheyne-Stokes*-овим дисањем углавном код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Карактерише се периодима апнее, хипопнее и крешендо-декрешендо шемом дисања. Може се јавити и као изолована. CSA готово увек има елементе OSA, па се смтра да је изолована CSA ретко стање. Иако не постоји консензусна одлука о стандардима за јасну диференцијацију, сматра се да CSA постоји уколико је 50-80% догађаја настало централним механизмима. У мешовитој SA постоји комбинација централних и периферних патофизиолошких механизма (17).

Табела 1. Упоредни приказ клиничке презентације, дијагностичких метода и терапијских могућности OSA и CSA

OSA	CSA
Знаци, симптоми и фактори ризика	
Хркање Сведочена апнеа Гојазност и/или повећан обим врата Хиперсомоленија Мушки пол, Анатомија фаринкса, Хипертензија, Јутарње главобоље, Сексуална дисфункција, Промене у понашању	Конгестивна срчана инсуфицијенција Пароксизмална ноћна диспнеа Сведочена апнеа Малаксалост/хиперсомноленија Мушки пол, Старије животно доба, Митрална регургитација, Атријална фибрилација, <i>Cheyne-Stokes</i> -ово дисање у будном стању, хипервентилација са хипокапнијом
Скрининг и дијагностички тестови	
Упитници 24-часовни ЕКГ (Холтер) мониторинг Оксиметрија – у току ноћи Амбулантна полисомнографија Хоспитална полисомнографија	Оксиметрија – у току ноћи Амбулантна полисомнографија Хоспитална полисомнографија
Терапијске опције	
Редукција телесне масе Избегавање алкохола и седатива Позитиван притисак у дисајним путевима Постура Орални уређаји Хирургија Увулопалатофарингопластика Тонзилектомија Трахеостомија	Терапија срчане инсуфицијенције Позитиван притисак у дисајним путевима Оксигено-терапија

1.3. Фактори ризика

1.3.1. Анатомија главе и врата

Фарингеални део дисајног пута као потпору нема ригидне структуре, већ му потпору пружају мишићна активност и мека ткива. Код сужења овог дела дисајног пута, повећава се мишићна активност која омогућава проходност ваздуха током сна. Код исцрпљивања ових механизма долази до колапса меких структура и настанка супстрата за OSA. Показано је да пацијенти са OSA имају већи језик, меко непце, парафарингеалне масне јастучиће. Стања попут гојазности (повећање обима врата), краниофацијалних абнормалности (ретрогнација, микрогнација, мандибуларна хипоплазија), макроглосија, хипертрофичне тонзиле и аденоиди сужавају горње дисајне путеве (19).

Битан удео у настанку OSA има и назална анатомија. Повећање назалне резистенције, доводи до повећања негативног притиска посредством дијафрагме, изазивајући колапс фарингеалних структура (19, 20).

1.3.2. Гојазност

Гојазност је добро познат фактор ризика за OSA. Многе студије су показале да постоји јасна корелација OSA и прекомерне телесне масе. У Wisconsin Sleep Cohort студији показано је да пацијенти са порастом тежине за 10% своје телесне масе а са благом OSA (AHI<5) имају значајно повећање ризика за прелезак у умерени или тежак облик (AHI>15). Сматра се да 70% гојазних са индексом телесне масе (body mass index – BMI) већим од 40 kg/m² има OSA. Може се рећи да прекомерна телесна маса повећава ризик за добијање OSA или погоршање исте код оних који је већ имају (21). Гојазност и BMI не корелирају увек са тежином OSA. Обим врата, однос струк-кук и степен централне гојазности су можда бољи предиктори OSA код мушкараца (19).

Резултати Sleep Heart Health Study су показали да су жене посебно подложне за настанак OSA услед пораста телесне масе, што се може објаснити полним разликама у дистрибуцији масног ткива али и хормонским факторима (22).

1.3.3. Пол и животна доб

Епидемиолошке студије су показале да је учесталост OSA у општој популацији чешћа код мушкараца у односу 2:1. Међутим у *Wisconsin Sleep Cohort* студији показано је да је менопауза значајан фактор ризика за жене тако да овај однос варира у односу на животну доб. Могуће објашњење за ову различиту учесталост OSA међу половима може бити дистрибуција масног ткива, где је масно ткиво код мушкараца више у пределу горењег дела тела и врата (андроидни тип) док је код жена дистрибуција углавном у доњем делу тела (гиноидни тип). Такође је методом нуклеарне магнетне резонанце доказано да мушкарци имају више фарингеалног масног ткива и мека ткива у односу на жене (21, 23).

Повезаност животне доби и OSA је комплексна. Више студија је показало да код деце због грађе структуре ждрела и аденоида расте преваленца за OSA, следећи пик је у средњем животном добу када настаје удружено са другим факторима ризика, и касније долази до значајног пораста учесталости у након 60 година (19). Објашњења се могу наћи у повећању резистенције на нивоу горњих дисјаних путева, затим повећању масног ткива парафарингелано, слабљењу фарингелних мишића и смањењу површине фаринкса (20).

1.3.4. Други фактори ризика

У факторе ризика се још могу убројити употреба алкохола и лекова који могу довести до депресије централног нервног система, затим ендокрини поремећаји типа хипотиреоидизма, акромегалије. Значајан фактор ризика су цереброваскуларне и неуромишићне болести. Сматра се и да је пушење, према епидемиолошким студијама, могући фактор ризика. Процењује се да је три пута већа учесталост OSA код пушача у односу на непушаче. То се објашњава хроничном инфламацијом горњих дисјаних путева. Генетске студије су показале да постоји и фамилијарна појава OSA која је нарочито повезана са краниофацијалним аномалијама као факторима ризика (19).

1.4. Патофизиологија опструкције горњих дисајних путева оболелих од OSA

Фаринкс је комплексна структура која има неколико функција као што су говор, гутање и дисање. Састоји се од преко 20 мишћа који су подељени у четири дела: назофаринкс (од назалних хоана до почетка меког непца), велофаринкс (од почетка меког непца до увуле), орофаринкс (од увуле до епиглотиса) и хипофаринкс (од епиглотиса до гласних жица). Човечији фаринкс представља цев која може бити склона колапсу најпре због своје дужине, мекоткивних структура које је чине и флотирајуће хиоидне кости, што може довести до повећања екстралуминалног ткивног притиска.

Фарингеални дилататорни мишићи одржавају проходност горњих дисајних путева захваљујући рефлексним путевима централног нервног система. Све горе поменуто наводи на закључак да је фарингеални колапс код оболелих од OSA повезан са анатомским факторима (ткивним структурама) и динамаским променама (неуромускуларни одговор током сна) (23).

1.4.1. Анатомски фактори

Структурне промене које укључују тонзиларну хипертрофију, ретрогнацију и варијације у краниофацијалним структурама повезане су са повећаним ризиком од фарингеалног колапса и развоја OSA (24, 25). Етничке различитости у краниофацијалним анатомским структурама представљају потенцијално објашњење за повећану преваленцу оболелих од OSA за одређени степен гојазности (26). Студије у којима су коришћена компјутеризована томографија и нуклеарна магнетна резонанца показале су да депозити масног ткива и субмукозни едем на латералним зидовима сужавају лумен фаринкса и предиспонирају појаву OSA током сна (27, 28). Структурне и механичке промене горњих дисајних путева играју главну улогу у развоју (29).

Генетски фактори такође имају улогу у развоју OSA. Група аутора је показала да наследност има улогу у развоју краниофацијалних структура које могу да предиспонирају појаву OSA (30). Гојазност, положај доње вилице, акромегалија и тонзиларна

хипертрофија подстичу колапс ждрела што доводи до појаве OSA у случају поремећаја неуромускуларне активности током сна (31, 32).

Гојазност је значајан фактор ризика за OSA који је повезан са повећаним обимом врата и запремином перифарингеалног масног ткива које може довести до сужавања горњих дисајних путева (33, 34). Доказана је корелација између повећане запремине перифарингеалног масног ткива и степена OSA, као и повећана запремина субмукозног увуларног масног ткива код болесника којима је рађена увуларна ресекција (35, 36).

Компресивни ефекат масног ткива које се налази око фаринкса може довести до колапса горњих дисајних путева али и одложити деловање дилататорних мишића фаринкса који одржавају проходност горњих дисајних путева. Гојазност је повезана са OSA и кроз смањење плућног капацитета, посебно резидуалног плућног волумена, што се повезује са смањењем трахеалне тракције на фарингеални сегмент дисајног пута.

Показано је да повећање плућних волумена резултира повећањем трахеалне тракције и стабилизацијом горњих дисајних путева током инспирације. Студије су показале да побољшањем плућних волумена долази до смањења зависности од примене континуираног позитивног притиска кисеоника (CPAP-а) (37, 38).

1.4.2. Неуромускуларни фактори

Потребно је нагласити да анатомски фактори нису искључиво предиспонирајући за колапс фарингеалних структура током сна. Показано је да жене иако имају мањи фаринкс и орофарингеални спој од мушкараца имају значајно мању преваленцу OSA. Неуромускуларни фактори играју значајну протективну улогу у спречавању колапса горњих дисајних путева. Више аутора је показало на моделу гениоглосалног електромиограма да је активност смањена током периода апнее, док је активност повећана када долази до успостављања проходности горњих дисајних путева. Више различитих фарингеалних мишићних група игра важну улогу у успостављању проходности и стабилизацији горњих дисајних путева (нпр. тоничка активност *m.tensor palatini*) и дилатацији горњих дисајних путева током инспирације (*m.genioglossus*) (39).

Код оболелих од OSA током будности, повећана геноглосална активност и активност m.tensor palatini су доказане, као и значајно мања активност поменутих мишића након апликације позитивног назалног притиска. Код здравих особа не постоји повећана активност поменутих мишића као ни пад активности након апликације позитивног назалног притиска. Све наведено указује на то да повећана активност дилататорних мишића горњих дисајних путева компензује анатомске предиспозиције за развој OSA.

Смањење активности поменутих мишићних група преко серотонергичких, адренергичких, холинергичких и хистаминергичких путева хипотетички доводи до појаве OSA и опструкције горњих дисајних путева код пацијената са анатомским предиспозицијама (32, 37, 38, 40).

Pressure sensing механизми играју важну улогу у модулацији неуромускуларне активности током сна и будности. Рефлекс негативног притиска игра важну улогу у стабилизацији горњих дисајних путева током инспирације. Постоји више доказа који указују да је рефлекс негативног притиска повезан са механорецепторима у фаринксу (41, 42, 43).

Постоји могућност да је OSA последица трауме горњих дисајних путева због репетитивног колапса и отварања горњих дисајних путева што резултира фиброзом мишићних и нервних влакана. Поремећај сензорних путева и рецептора у горњим дисајним путевима играју важну улогу. Хистопатолошки налази и имунохемијске промене палатофарингеуса и ишића увуле код пацијената са OSA у односу на здраве особе потврђују то (44, 45).



Слика 5 – дисајни путеви током нормалног дисања, делимичне и потпуне опструкције

1.4.3. Неуровентилаторни фактори

Вентилаторни контролни механизми имају важну улогу у модулацији фарингеалне колапсабилности током сна. Правовремена активација фарингеалних дилататорних мишића стабилизује горње дисајне путеве непосредно пре уласка ваздуха у дисајне путеве, што указује на координацију између централног нервног система, горњих дисајних путева и дијафрагме.

Ова координација се успоставља помоћу централних и периферних хеморецептора који детектују хиперкапнију и хипоксемију што последично условљава ранију активацију дилататорних мишића горњих дисајних путева и спречавање фарингеалног колапса (23).

Централни респираторни центри у možданом стаблу прецизно регулишу ниво кисеоника и угљендиоксида преко многобројних неуронских веза које укључују периферне механо- и хемо-рецепторе, који не само да утичу на активацију мишића дисајних путева, већ утичу и на промену обрасца и дубину дисања што одржава ниво артеријских гасова у уском опсегу. Овако комплексан систем неуронских петљи може постати нестабилан (46).

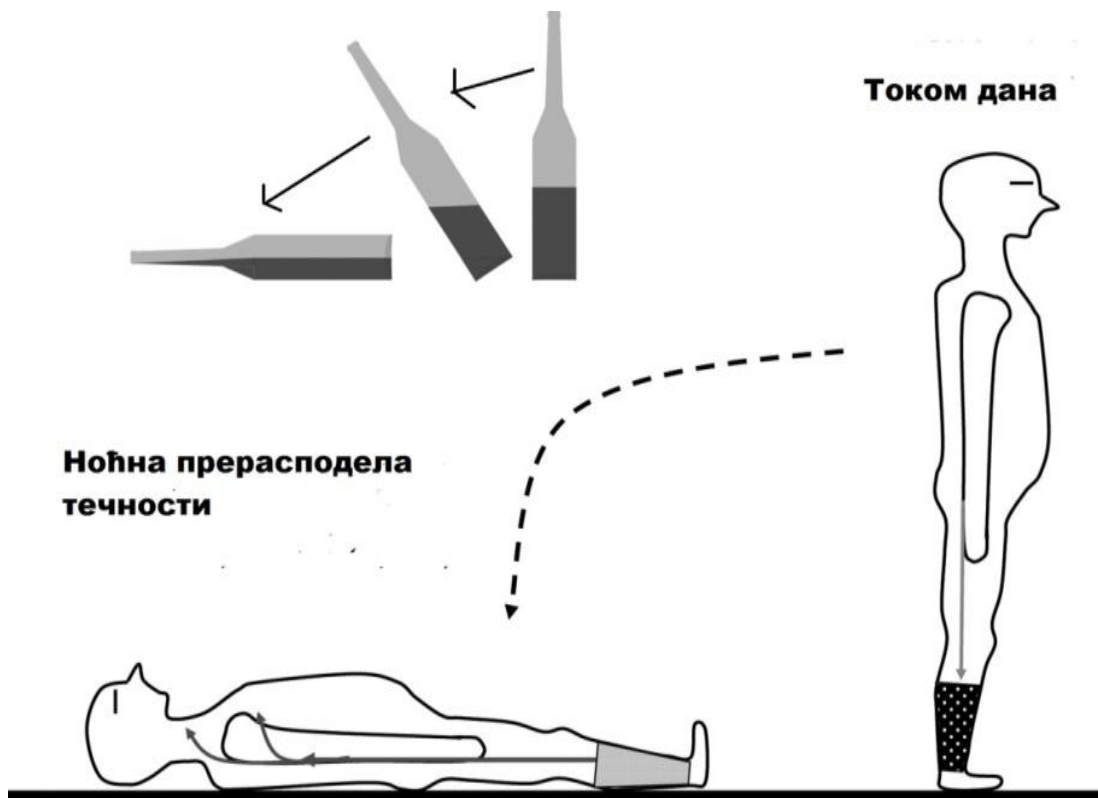
Проценом контроле вентилаторне нестабилности показано је да је вентилаторна нестабилности већа у групи пацијената са озбиљном OSA него у групи са благом OSA (47, 48).

1.4.4. Ретенција течности и ноћна прерасподела течности у лежећем положају

Висока преваленца OSA код особа које нису гојазне, са срчаном инсуфицијенцијом, резистентном хипертензијом и бубрежном инсуфицијенцијом, указује на повезаност ретенције течности и OSA. Ноћна рострална прерасподела течности у лежећем положају доводи до дистензије вратних вена и едема парафарингеланог меког ткива који повећава ткивни притисак горњих дисајних путева, што за полседницу има већу склоност ка опструкцији горњих дисајних путева и плућну конгестију (49, 50, 51).

Ретенција натријума и воде код гојазних, оболелих од срчане инсуфицијенције и хипертензије може бити неурогеног карактера (оштећење симпатичких нервних влакана које доводи до стимулације лучења ренина и последичне ретенције натријума и воде), хуморалног карактера (секундарна последица активације ренин-ангиотензин-алдостеронске спреге) и дијететског карактера (49, 50, 51).

Ова хипотеза је тестирана петоминутном апликацијом позитивног притиска на доње екстремитете код здравих особа. Оваквим тестом је показано да се вратна циркумференција повећала, парафарингеална трансферзална површина смањила, а парафарингеална резистенција и склоност ка колапсу симултано увећала као последица смањења запремине течности у доњим екстремитетима (52).



Слика б – механизам прерасподеле течности током ноћи

Прерасподела течности из доњих екстремитета током ноћи је директно пропорционална времену проведеном у седећем положају и степену едема доњих екстремитета а обрнуто пропорционална дневној физичкој активности. Ово указује на то да је запремина течности која се прерасподељује из доњих екстремитета у значајној корелацији са седентарним начином живота. Оваква запажања указују да оболели од кардиоваскуларних болести који су склони задржавању течности, током ноћи, у току ростралне расподеле телесне течности из доњих екстремитета имају доказано већу склоност ка OSA услед сужења фаринкса, и већу склоност ка колапсу горњих дисајних путева током сна (52, 53, 54).

У прилог хипотези о ростралној прерасподели течности током ноћи говори и студијски рад у коме су испитивани болесници са хроничном венском инсуфицијенцијом који су носили компресивне чарапе током дана. Показано је да је у групи болесника који су редовно носили компресивне чарапе током дана и на тај начин смањили дневну

акумулацију течности у доњим екстремитетима АНІ индекс био за 35% нижи него у контролној групи (55, 56).

Ретенција натријума са последичним повећањем запремине телесне течности такође потврђује хипотезу о ростралној прерасподели течности током ноћи. Показано је да је степен OSA код оболелих од срчане инсуфицијенције у корелацији са дијететским уносом натријума, што се објашњава ретенцијом натријума и воде, као и интензивирањем диуретске терапије код пацијената са акутном егзацербацијом дијастолне инсуфицијенције леве коморе. Код оболелих од OSA и резистентне хипертензије, блокирањем алдостеронских рецептора и радиофреквентном симпатичком денервацијом дошло је до смањења АНІ индекса на мање од 30. Такође, промена режима дијализе из дневне у ноћну код оболелих од OSA и хроничне бубрежне инсуфицијенције је указала на значајно смањење АНІ индекса (57, 58).

Када се говори о ростралној расподели течности из доњих екстремитета у лежећем положају, треба нагласити да постоје и радови који не подржавају ову хипотезу. Група аутора је испитивала озбиљност OSA у првој и другој половини ноћи током сна, где јасно није постојала разлика у првој и другој групи, те је самим тим хипотеза о ростралној прерасподели течности у лежећем положају доведена у питање. Међутим, потребно је нагласити да у овим радовима није испитивана промена запремине течности у доњим екстремитетима у лежећем положају (59).

Запремина течности код оболелих од срчане инсуфицијенције, која се током ноћи рострално прерасподели у директној је корелацији са АНІ индексом. Значајан удео телесне течности која се прерасподељује из доњих екстремитета се акумулира у плућима што изазива плућну конгестију и стимулише хипервентилацију. Показано је да је низак PaCO₂ код оболелих од срчане инсуфицијенције у корелацији са повишеним притиском пуњења леве коморе претежно због вагалне стимулације неурорецептора плућном конгестијом. Оваква запажања иду у прилог концепту ретенције течности и прерасподеле течности током ноћи (60, 61).

На основу ових запажања долази се до закључка да је повећана преваленца OSA код оболелих од кардиоваскуларних болести у односу на осталу популацију

недвосмислено у вези са ретенцијом натријума и воде и ноћном ростралном прерасподелом течности из доњих екстремитета (62, 63).

1.4.5. Улога аутономног нервног система у патофизиологији OSA

Још од 1850-их година постоје докази да су симпатички нерви тонички активни, што је доказано студијом у којој је сецирање или електрична стимулација вратних симпатичких нерава довела до промена у протоку крви у уху зечева. Међутим, тек су 1930. године, Adrian, Bronk и Phhilis објавили први детаљан опис активности симпатичког нервног система. Њихов рад заснован је на две основне чињенице:

1) промене у симпатичкој активности су синхронизоване са учешћем многобројних неурона у настанку промена и

2) промене се дешавају ритмично, током сваког срчаног циклуса (64).

Поменути аутори су такође описали да је укупна активност симпатикуса константа која се повећава током асфиксије или мањег пада крвног притиска. Ово је био први директан доказ за Hunt-ову претпоставку из 1899. године да је “срце под константним утицајем симпатичких импулса” (65, 66).

Активност симпатичког нервног система (SNS) контролише бројне виталне функције у организму са посебно значајним дејством на артеријски крвни притисак. Брзом променом нивоа активности симпатикуса степен вазоконстрикције у крвним судовима бројних виталних органа у телу је поремећен. Ово доводи до повећања или смањења протока крви у органима, утиче на функцију органа, периферни отпор и артеријски крвни притисак. За разлику од моторних неурона симпатички нерви су константно активни тако да у свим инервисаним крвним судовима остаје одређени степен вазоконстрикције (66).

Од када је први пут описана 1930. године активност симпатичког нервног система је привукла пажњу две велике групе истраживача: неурофизиолози су у активности SNS-а видели могућност схватања начина повезаности различитих подручја централног нервног система и контроле ових активности, док су кардиоваскуларни физиолози препознали

значај утицаја симпатикуса на проток крви и значај мерења одговора SNS-а на различите стимулусе, лекове и патолошка стања (66, 67, 68).

Симпатички нервни систем значајно утиче на рад кардиоваскуларног система. Тоничка активност SNS-а је углавном генерисана неуронима смештеним у ростралној вентролатералној медули и регулисана је активношћу артеријских барорецептора, кардиопулмоналних механорецептора и хеморецептора. На симпатичку активност утичу и неурони лимбичког система, хипоталамуса и коре великог мозга (69, 70).

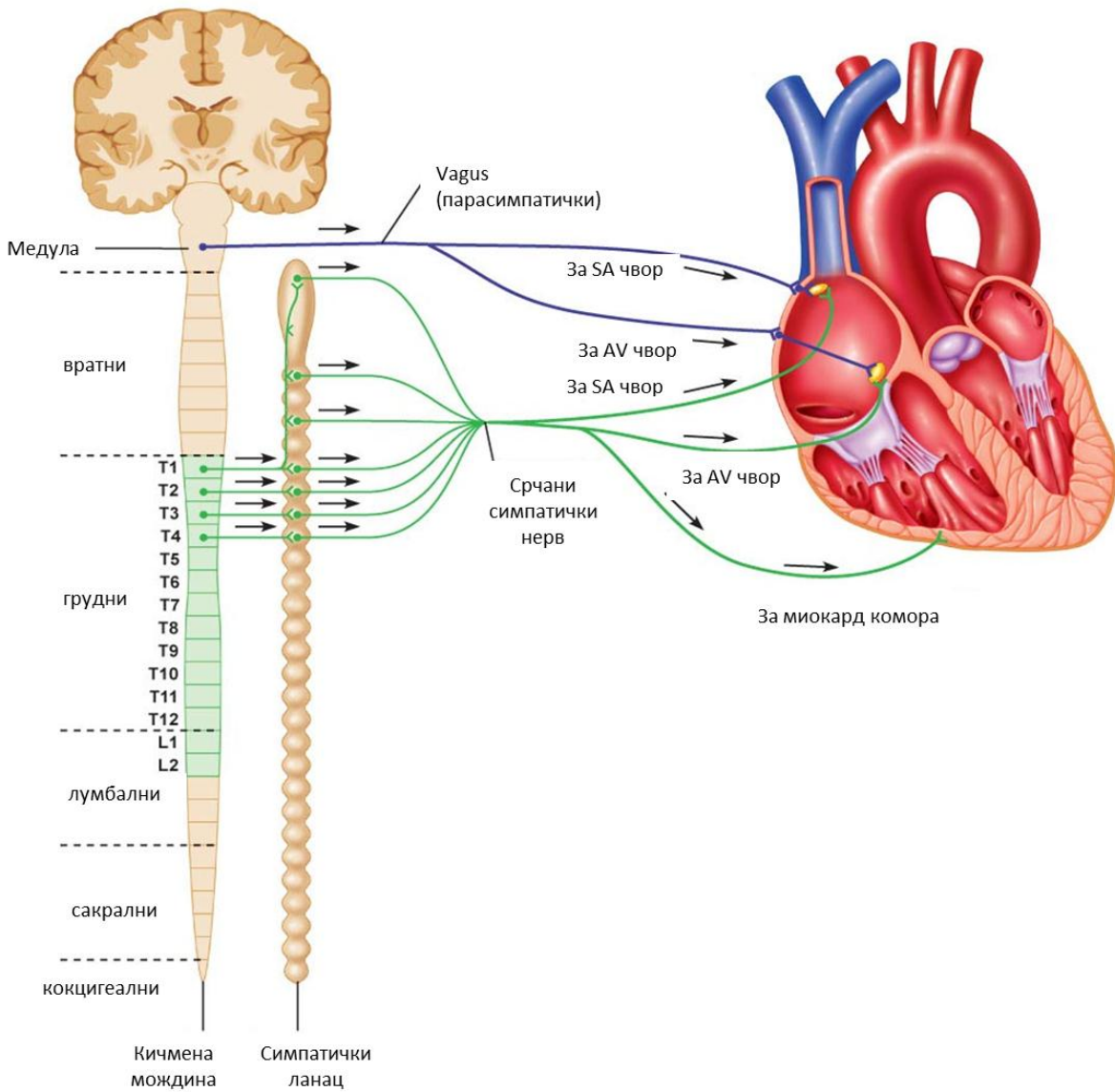
Центар SNS-а налази се у латералним (бочним) деловима сиве масе кичмене мождине, у сегментима T1-L2 где су смештена тела симпатичких нервних ћелија. Одатле полазе нервна влакна (аксони) која долазе до ганглија паравертебралног симпатичког ланца (преганглијска влакна). Аксони напуштају кичмену мождину путем предњег корена спиналних живаца и након изласка из кичмене мождине преганглијска симпатичка влакна напуштају спинални живац и преко белих комуникантних грана стижу у паравертебралне симпатичке ганглије (66, 70).

Влакна се могу синапсама повезати са ганглионарним симпатичким ћелијама одговарајуће ганглије, могу се пружати нагоре и надоле у ланцу и направити синапсу у другој ганглији у ланцу, или могу проћи кроз ганглије без стварања синапсе и продужити пут неким од симпатичких нерава до превертебралних симпатичких ганглија где ће направити синапсу. У симпатичким ганглијама нервни импулси се пребацују на постганглијска влакна која путују до својих крајњих одредишта – унутрашњих органа (66, 70).

Дејство SNS-а остварује се преко неуротрансмитера, првенствено ацетилхолина, и ослобађањем хормона, као што су адреналин и норадреналин. Неуротрансмитери се везују за одговарајуће рецепторе на ћелијама чијом се активацијом постижу промене односно остварује одређено дејство. Рецептори за које се везују адреналин и норадреналин су α_1 , α_2 , β_1 и β_2 рецептори (70).

Након активације SNS-а норадреналин се ослобађа из гранула у којима је складиштен, пролази синаптичку пукотину и стимулише α_1 и β рецепторе на површини

ефекторских ћелија. Ослобађање норадреналина регулисано је механизмом негативне повратне спреге. Повећано ослобађање норадреналина настаје као ефекат стимулације пресинаптичких β рецептора (70).



Слика 7 – анатомске карактеристике инервисаности срца симпатичким и парасимпатичким влакнима

Иако скоро једну трећину живота човек проведе спавајући, истраживања кардиоваскуларних болести дуго су била фокусирана само на догађаје у будном стању. Интересовање за утицај спавања на кардиоваскуларне догађаје се повећало након објављивања истраживања које су спровели истраживачи у Бостону, касних 1980-тих година, који су испитивали утицај циркадијалних образаца на појаву инфаркта миокарда, мозданог удара и изненадне срчане смрти. Овим истраживањем откривено је да се највећи број кардиоваскуларних догађаја дешава у раним јутарњим сатима, пре буђења и непосредно након буђења. Повећана инциденца инфаркта миокарда у раним јутарњим сатима је иницијално приписана порасту вредности крвног притиска и срчане фреквенце након буђења (70, 71).

Касније анализе исте студијске популације показале су да не постоји повећање учесталости инфаркта миокарда код пацијената са стабилном коронарном болешћу који су на терапији бета-блокаторима што је указало на значајну улогу симпатичког нервног система на настанак ових догађаја (71).

Нормалан сан представља предуслов за оптимално функционисање током будног стања. Постоје значајни докази који указују да поремећена архитектура сна игра значајну улогу у патогенези кардиоваскуларних болести, укључујући и хипертензију. Са епидемиолошког и практичног аспекта најзначајнија повезаност симпатичког нервног система и кардиоваскуларних догађаја огледа се у уској повезаности OSA и хипертензије. OSA се карактерише репетитивним епизодама прекида протока ваздуха кроз респираторне путеве услед инспираторног колапса горњих дисајних путева током сна са последичним смањењем сатурације крви кисеоником (72, 73, 74).

Полисомнографска испитивања комбинована са амбулаторним мониторингом крвног притиска (АМКП) и микронеурографијом показала су да физиолошко регулисање функције кардиовакуларног система током сна зависи од фазе сна. Током NREM фазе сна уочава се смањење крвног притиска, спорија срчана фреквенца и смањена симпатичка активност. Најниже вредности крвног притиска, срчане фреквенце и симпатичке активности региструју се током IV фазе NREM спавања. Током REM фазе спавања

симпатичка активност се двоструко повећава у односу на активност током будног стања (75).

Физиолошка активност кардиоваскуларног система током сна је поремећена код пацијената са OSA. Код нормалних особа, вредност крвног притиска и симпатичка активност су повезане са фазом сна док регулисање функције кардиоваскуларног система код пацијената са OSA зависи од поновљених епизода апнее током сна и њиховог броја. Апноичне епизоде трају по неколико секунди и доводе до хипоксије и хиперкапније са секундарном активацијом хеморецептора. Ова активација условљава повећану количину импулса у симпатичким влакнима која инервишу крвне судове што доводи до пораста крвног притиска који даље доводи до повећања захтева миокарда за кисеоником, уз смањено допремање кисеоника због хипоксије и хиперкапније (76, 77).

Повећана активност SNS-а одржава се и у будном стању што је код пацијената са OSA повезано са повећањем варијабилности крвног притиска и смањењем варијабилности срчане фреквенце, који доприносе повећању ризика за оштећење циљних органа (78, 79).

Постоје значајни докази да поремећаји дисања повезани са спавањем играју значајну патофизиолошку улогу у кардиоваскуларним болестима. Ово је нарочито изражено у OSA где је дисање прекинуто на нивоу горњих дисајних путева услед сужења или колапса уз континуиране респираторне напоре. Понављане ноћне епизоде блокирања горњих дисајних путева доводе до периодичне асфиксије и повећане мишићне симпатичке нервне активности и крвног притиска као резултат активације хеморецептора. Симпатички одговор на хипоксију може бити поремећен током времена, при чему повећана активност хеморецептора може имати улогу у патогенези хроничне прекомерне активности симпатикуса.

Код особа са OSA поред поремећаја активности хеморецептора постоји и поремећај барорефлексне контроле мишићне активности SNS-а. Током времена ове периодичне активације SNS-а током ноћи могу довести до пораста просечног степена активности током дана чак и када су дисање, сатурација кисеоником и ниво угљен-диоксида нормални. Треба нагласити да симпатичка активација није једини фактор који узрокује дугорочне последице OSA. Бројни фактори су укључени у патогенезу OSA укључујући

поремећаје азот-оксида, ендотелин, оксидативни стрес, интерлеукин, лептин и инсулин. Доказано је међутим да активација симпатикуса представља први маркер у патолошкој каскади.

Током хипоксије активација хеморецептора повећава хипервентилацију како би се побољшало допремање кисеоника путем крви што је праћено вазоконстрикцијом, посредованом активацијом симпатикуса, у циљу прерасподеле протока оксигенисане крви ка виталним органима (76, 80, 81), и брадикардијом посредованом парасимпатичком активноћу у циљу смањења потреба миокарда за кисеоником (80, 82). Током сваког респираторног циклуса одговор кардиоваскуларног система је максималан током издаха, а смањен током удаха (83); међутим, овај инхибиторни механизам респираторних аферентних влакана уз ексцитацију симпатичких и парасимпатичких еферентних влакана, посредоване активацијом хеморецептора, је дисфункционалан током прекида дисања (80).

Апнеа спречава интензиван кардиоваскуларни одговор у циљу одржавања адекватног допремања кисеоника и смањења потреба миокарда за кисеоником. Ово је физиолошки рефлекс за очување кисеоника, слично рефлексу који се јавља током потапања лица и прекида дисања током рођења. Нажалост, овај физиолошки одговор на хипоксију постаје патолошки када се прекомерна активност симпатикуса годинама одржава као што је случај код OSA (80, 84).

Током стреса долази до удруженог дејства неколико сензорних сигнала што доводи до интегрисаног рефлексног одговора. На пример, постоји централна повезаност између топлотне сензације у екстремитетима и активације аферентних артеријских барорецептора која спречава барорефлексну вазоконстрикцију на локалном нивоу чиме се одржава потреба за одвођењем топлоте без утицаја на крвни притисак. Друга значајна интеракција огледа се у повезаности између повећања крвног притиска и активности барорецептора која надјачава рефлекс хеморецептора да спрече хипервентилацију и рефлексну вазоконстрикцију. Код хипертензивних особа одговор хеморецептора на хипоксију и прекид дисања је претеран што узрокује појачану активност SNS-а и брадикардију која је резултат дејства парасимпатичког нервног система (80).

Неадекватно и константно повећање активности симпатикуса код пацијената са OSA утиче на развој хипертензије, оштећења циљних органа и повећава морталитет. Сам механизам повећања активности симпатикуса код ових пацијената је недовољно разјашњен. Неколико фактора, укључујући гојазност и повећану осетљивост каротидних хеморецептора на интермитентну хипоксију се сматрају главним механизмима. Сматра се да гојазност делује кроз механичку опструкцију горњих дисајних путева и повећање симпатичке активности услед дејства лептина, инсулина, ангиотензина и цитокина. Ова теорија се може довести у питање због чињенице да многи пацијенти који имају OSA нису гојазни (85).

Претерана осетљивост каротидних хеморецептора на интермитентну хипоксију је доказана у студијама са животињским моделима. Описана је пластичност гломус ћелија каротидних тела уз дугорочну сензибилизацију (86, 87), као и повезаност са стварањем реактивних кисеоничких врста (ROS), акумулација фактора који индукује хипоксију (HIF1) повезана са дејством азот-оксида (NOX2) и транскрипционог коактиватора CREB-везујућег протеина (88).

Једно од могућих контроверзних објашњења за дисфункцију SNS-а код пацијената са OSA је да прекомерна симпатичка активност узрокује неуропластичност која повећава ексцитаторну активност на нивоу ростралне вентралатералне медуле и одржава висок тонус симпатикуса независно од периферних сензорних сигнала (89).

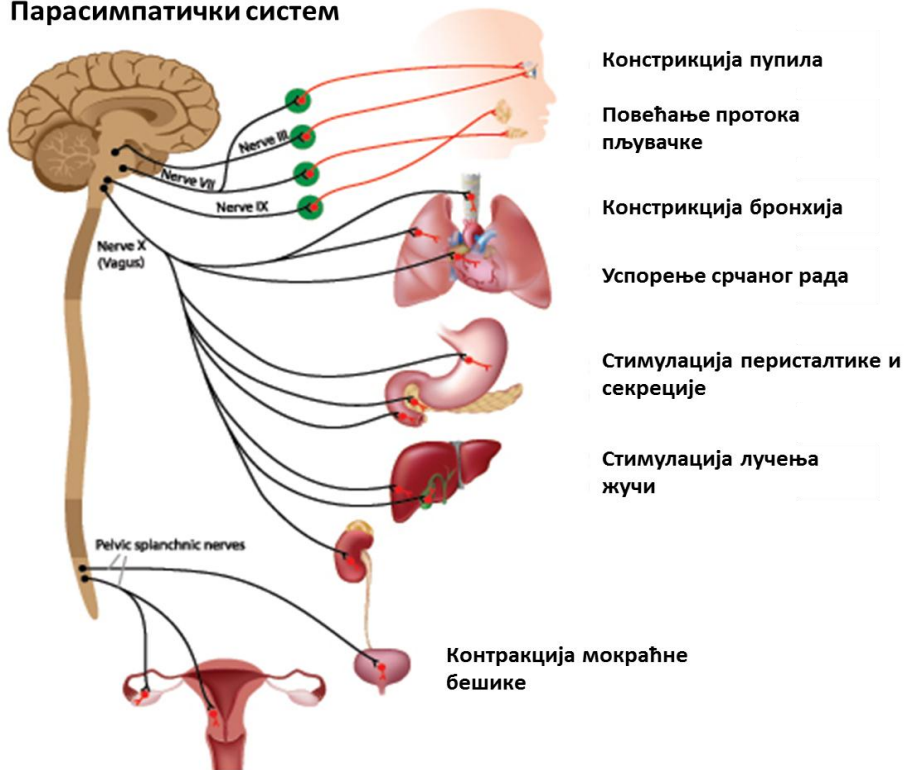
Johnson и сарадници су открили да сензитизација ангиотензином II ствара молекуларни неурогени супстрат у централним неуронима који узрокује хипертензију. Ови аутори су открили да су након периода продужене сензитизације прохипертензивни молекули најизраженији у појединим деловима централног нервног система што доводи до повећања активности симпатикуса (90).

Стварање ових прохипертензивних молекула може бити узроковано бројним факторима средине, психогеним стресом, укључујући и епизоде апнее које се јављају код пацијената са OSA. Молекуларна сензитизација може се одржавати механизмом позитивне повратне спреге што може објаснити константан хипертензивни ефекат код хроничне интермитентне хипоксије (91).

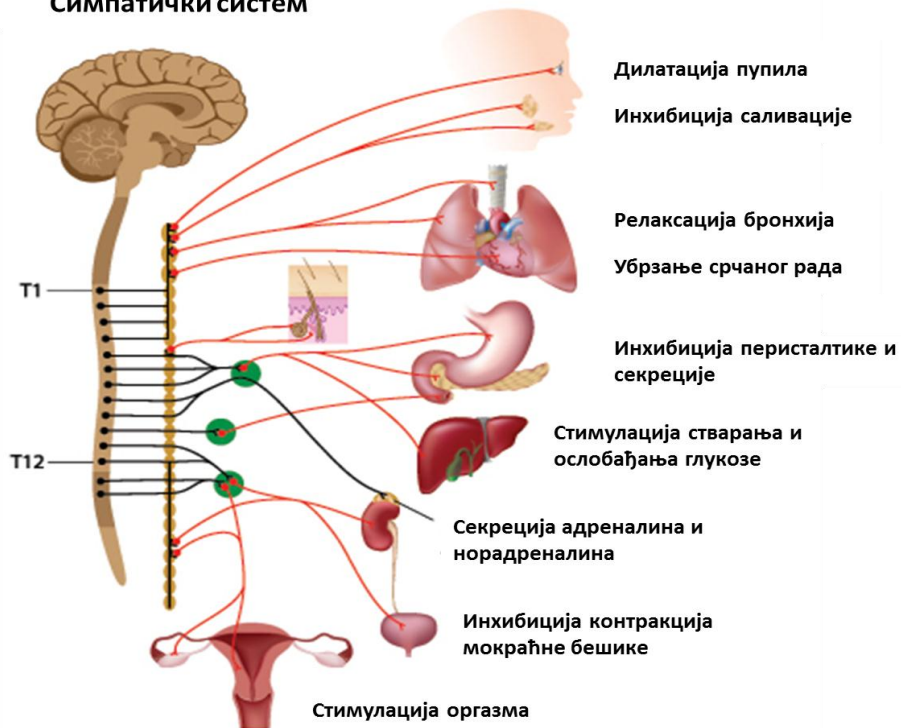
Постоје убедљиви докази да је тонус симпатикуса значајно повишен током буђења код пацијената са OSA у поређењу са здравим особама што може повећати учесталост хипертензије код пацијената са OSA. Међутим, мало је вероватно да благо повећање дневног крвног притиска, које је откривено да се јавља код пацијената са OSA, буде у потпуности одговорно за значајно повећање ризика за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет код ових пацијената (92, 93). Ограничење студија које испитују утицај симпатикуса на OSA је у томе што није упоредо испитивана активност парасимпатикуса (вагуса) или је описана аутономна равнотежа. Вагус и симпатикус имају различите механизме који их контролишу што омогућава независне промене њиховог тонуца у одржавању хомеостазе (94, 95).

Познато је да престанак вагусне еферентне активности има негативан утицај на кардиоваскуларни систем због чега су Hilton и сарадници упоредо испитивали еферентну вагусну и симпатичку активност у будном стању код пацијената са OSA и контролне групе здравих особа. Циљ истраживања било је испитивање утицаја нисходне регулације вагуса у развоју кардиоваскуларних болести код пацијената са OSA (92). Метода коју су користили у испитивању активности обе компоненте аутономног нервног система била је варијабилност срчане фреквенце.

Парасимпатички систем



Симпатички систем



Слика 8 – дејство симпатичког и парасимпатичког нервног система на функцију органа

1.5. Методе за процену активности симпатичког нервног система

Већина тестова за испитивање активности симпатикуса заснива се на процени кардиоваскуларних рефлекса изазваних специфичним провокативним маневрима. Стимулуси који подижу вредност крвног притиска, као што су изометријске вежбе или вазопресорни тест хладном водом/предметом доводе до активације симпатикуса. Такође, одговор крвног притиска на ортостатска тестирања и Valsalva маневар су одраз активности симпатикуса. Промене срчане фреквенце током ортостатског тестирања и Valsalva маневра, као и током дубоког дисања или рефлекса рођења, одражавају активност парасимпатикуса (96, 97, 98).

С обзиром на сложеност аутономног нервног система не постоји ниједан тест који прецизно одражава функцију специфичне гране овог система, тако да се ради обично неколико тестова који се базирају на различитим рефлексима. Формирано је неколико сетова аутономних тестова од којих је најпознатији Ewing-ов сет, који се најчешће, користи у дијагностици дијабетесне неуропатије и обухвата Valsalva маневар, одговор на дубоко дисање, ортостатско тестирање и изометријске вежбе (96). Од недавно се као специфичније дијагностичке методе за процену активности аутономног система користе варијабилност срчане фреквенце и микронеурографија.

1.5.1. Valsalva маневар

процењује функцију барорецептора. То је добровољни форсирани експиријум током кога пораст трансторакалног притиска механички доводи до пролазног повећања крвног притиска (фаза 1), које активацијом барорецептора, спонтано изазива благу брадикардију. Затим, због смањеног враћања венске крви и ниског ударног волумена, крвни притисак опада уз компензаторну тахикардију (фаза 2). Када се заврши експиријум (фаза 3), долази до додатног пролазног пада крвног притиска због ширења плућних крвних судова, уз пораст срчане фреквенце. У фази 4, вероватно због активирања барорецептора, настаје нагли пораст крвног притиска изнад почетне вредности уз пратећу брадикардију (96, 99).

На основу хемодинамских промена може се израчунати неколико индекса од којих је најзначајнији Valsalva однос који се израчунава тако што се најдужи RR интервал из фазе 4 подели са најкраћим RR интервалом у фази 2 и на самом почетку фазе 3. Вредност односа мања од 1.21 се сматра абнормалном. Valsalva однос одражава активност парасимпатикуса док промене крвног притиска одражавају функцију симпатикуса. Недостаци теста су могућност грешака при извођењу али и утицај година, пола, положаја тела и терапија (99).

1.5.2. Тест дубоког дисања

Овај тест се заснива на феномену респираторне аритмије, која је најизраженија при респираторној фреквенци од 6 удисаја у минути. Испитаник се замоли да дише на овај начин (са 5 секунди трајања удаха и 5 секунди трајања издаха), након чега се израчунава разлика између просечне вредности највећих убрзања срчане фреквенце током удаха и највећих успорења током издаха. Разлика не би требала да буде нижа од 10-15 откуцаја у минути. Респираторна аритмија се смањује са годинама и након 50-те године би требала да буде најмање 5 откуцаја у минути. Овим тестом може се израчунати и експираторно-инспираторни однос који представља однос између најдужег RR интервала током издаха и најкраћег RR интервала током удаха, током 5 срчаних циклуса. Код млађих особа овај однос не би требало да буде већи од 12. На тест могу утицати године, срчана фреквенца у миру, ВМІ и лекови (99, 100).

1.5.3. Тест хладном водом

потапање руку или ногу у хладну воду (4 C°) током 60-90 секунди, због активације аферентних влакана за бол и температуру на површини коже као и емоционалне реакције, доводе до активације SNS-а и последичног пораста крвног притиска и убрзања срчане фреквенце. Израчунава се пораст дијастолног крвног притиска који би нормално требало да буде већи од 15 mmHg (96, 99, 100).

Друга врста реакције настаје након потапања лица у воду уз задржавање даха (рефлекс роњења), који без обзира на температуру воде доводи до брадикардије. Откуцаји срца се смањују за око 40 откуцаја у минути, док се крвни притисак повећава за око 25

mmHg. Постоји модификован хладни фацијални тест у коме се на лице испитаника ставља хладан облог (1-2 °C) током 1-3 минута. Овај модификовани тест има сличну сензитивност за испитивање парасимпатичког одговора али се боље толерише од стране испитаника и може се користити код особа које нису у стању да сарађују током извођења других маневара (101).

1.5.4. Ортостатски тест

током овог теста се процењује хемодинамски одговор на усправан положај. Пре теста испитаник одмара у лежећем положају. Непосредно након заузимања усправног положаја значајна количина крви се прераспоређује у крвне судове доњих екстремитета, што смањује враћање венске крви и ударни волумен срца. У циљу одржавања вредности хемодинамских параметара организам иницира физиолошку компензаторну реакцију.

Реакција се може поделити на фазу непосредног наглог пада систолног и дијастолног крвног притиска и израженог убрзања срчане фреквенце (првих 30 секунди), фазу ране стабилизације, која се јавља након 1-2 минута, и фазу одговора на продужену ортостазу након стајања дужег од 5 минута. Укључивање компензаторних механизма на прераспodelу крви изазвану гравитацијом у фази стабилизације доводе до убрзања срчане фреквенце за око 10-15 откуцаја у минути, и благи пад систолног крвног притиска, док се дијастолни крвни притисак повећава за око 10 mmHg (102).

Процена промена срчане фреквенце (30/15 однос) врши се у почетној фази прилагођавања на ортостазу (првих 45 секунди), а однос се израчунава као количник максималног RR интервала (око 30-ог откуцаја) и минималног RR интервала (око 15-ог откуцаја) у овом периоду. Однос 30/15 треба да буде најмање 1,04, али се смањује са годинама (103).

Промене крвног притиска се процењују на основу нешто каснијег одговора на усправан положај (након 4 минута). Израчунавају се као разлика између почетне вредности након устајања и минималне вредности крвног притиска у усправном положају. Пад систолног крвног притиска за више од 20 mmHg и дијастолног за више од 10 mmHg сматра се абнормалним. Оваква реакција се смањује са годинама (96).

1.5.5. Мерење нивоа неуротрансмитера

Мерење циркулишућих катехоламина и других супстанци на које утиче дејство аутономног нервног система спада у класичне методе за процену његове функције (104). Активност SNS-а се процењује на основу концентрације норадреналина у плазми или урину. Ова метода има значајна ограничења с обзиром да је поновно преузимање норадреналина променљиво и зависи од густине базиларног плексуса и брзине протока крви у одређеном органу. Поред тога, циркулишући норадреналин представља само мали део (5-10%) укупне количине неуротрансмитера који се излучују из нервних завршетака (105).

Процена концентрације норадреналина у плазми је поузданија метода у односу на раније коришћену методу мерења концентрације адреналина, норадреналина и њихових прекурсора и метаболита у урину (105).

Значај процене концентрације катехоламина у плазми се повећава уколико се комбинује са проценом одговора на примену адренергичких антагониста и агониста (фенилефрин, тирамин и изопротеренол) или ако се промене концентрација процењују након физиолошких стимулуса попут стајања. Утврђено је да код здравих испитаника концентрација норадреналина треба да се повећа за око 100%, након 5-10 минута од ортостатског теста (97, 103).

1.5.6. Степен „преливања“ норадреналина

ова метода омогућава процену ослобађања норадреналина у одређеним циљним органима. Метода се базира на примени интравенске инфузије мање количине норадреналина обележеног трицијумом, што омогућава да се клиренс ове супстанце у ткиву одузима од концентрације норадреналина у плазми а остатак представља маркер "преливања" неуротрансмитера из неуроефекторне спојнице. Ово "преливање" у условима мировања одражава лучење норадреналина из симпатичких нервних завршетака (105).

1.5.7. Микронеурографија

ова метода користи присуство постганглијских симпатичких влакана као одвојеног анатомског дела у мешовитим соматским нервима. Симпатичка активност великих, периферних нерава лоцираних површински, испод коже (обично перонеални, тибидјални или медијални нерв) региструје се директно преко микроелектрода уметнутих у мишићни сноп или под кожу (105).

Микронеурографија омогућава одвојено регистровање симпатичке активности мишићних (MSNA) или кожных (SSNA) крвних судова. Мишићна симпатичка нервна активност одражава вазоконстрикторни сигнал који путује до крвних судова скелетних мишића. Веома је осетљива на промене крвног притиска и регулисана је активношћу артеријских и кардиопулмоналних барорефлекса. Ови рефлекси не утичу на SSNA (96, 105).

SSNA одражава вазомоторне нервне импулсе за крвне судове коже. Записи се значајно разликују у погледу морфологије. Досадашње студије показале су да је мерење симпатичке активности из периферних нерава сигурна, прецизна и конзистентна метода. Поред тога, доказано је да снимци регистровани из једног екстремитета поуздано одражавају симпатичку активност у целом организму. Значајна предност ове методе је и квантитативно одређивање симпатичке активности (96, 105).

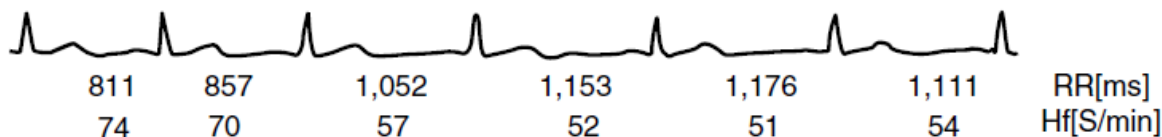
1.5.8. Улога варијабилности срчане фреквенце у процени активности аутономног нервног система код пацијената са OSA

Варијабилност срчане фреквенце (HRV) је неинвазивни, електрокардиографски маркер активности симпатичке и вагусне компоненте аутономног нервног система и њиховог утицаја на синоатријални чвор. Ова метода користи се за изражавање укупне варијабилности тренутне срчане фреквенце и RR интервала (интервали између QRS комплекса нормалне синусне деполаризације). Анализа варијабилности срчане фреквенце одређује тонус аутономног нервног система. У нормалном срцу са очуваним аутономним нервним системом, постоје сталне физиолошке варијације синусних циклуса које указују

на уравнотежено симпатико-вагално стање и нормалну варијабилност срчане фреквенце (106).

Најједноставнија анализа варијабилности срчане фреквенце је процена варијација између срчаних откуцаја током одређеног временског интервала која се може извршити помоћу ЕКГ записа, процене пулсног таласа, срчаних тонова и сличним методама. У пракси је најпогоднији и најпрецизнији метод мерење раздаљине QRS комплекса која се изражава у милисекундама (ms), а као резултат се добија троцифрен или четвороцифрен број, зависно од дужине записа који се интерпретира (106, 107).

Варијабилност срчане фреквенце је могуће мерити за различите временске интервале, па на основу тога постоје краткорочна мерења (најчешће 5-минутни запис, понекада 10-20-минутни) и дугорочна мерења (најчешће 24-часовни запис регистрован помоћу ЕКГ Холтер мониторинга).



Слика 9 – варијабилност срчане фреквенце мерена у кратком временском интервалу са израчунатом вредношћу RR интервала у ms и вредностима срчане фреквенце

Постоји неколико начина за процену варијабилности срчане фреквенце али се у пракси најчешће користе процена временског и фреквентног домена варијабилности. Обе методе, и начин њиховог анализирања детаљно су описани у препорукама које су 1996. године објавили Европско Удружење Кардиолога и Северно-Америчко Удружење за Пејсинг и Електрофизиологију (108).

Концепт варијабилности срчане фреквенце примећен је још од стране древних лекара али су се специфичне методе за процену варијабилности појавиле тек пре око 150 година. Први запис о срчаном ритму пронађен је у Herophilus-овим списима (између 335–280. године п.н.е), који је описао ритмични начин пулсирања артерија. Galen је касније описао 8 различитих карактеристика пулса и његову примену у прогнози болести. Лекари

Западних земаља најчешће цитирају Galena по питању дијагностиковања болести помоћу пулса, али ова метода се такође користила и у старој Индији и Кини где је развијена још између 800-те и 200-те године п.н.е (109, 110, 111).

Након Другог Светског рата варијабилност срчане фреквенце добила је свој клинички значај када су Hon и Lee 1965. године по први пут пратили HRV у ЕКГ запису фетуса. Они су приметили да је смањена варијабилност између узастопних срчаних откуцаја повезана са лошом прогнозом и да се то може уочити и пре развоја клинички видљивих симптома (109, 110, 111).

У кардиологији, Wolf је први који је указао на могућу повезаност између HRV и стања нервног система 1967. године. Највеће интересовање за HRV почело је 1980-их година када су Axelrod и други аутори почели да анализирају фреквентни домен HRV (109, 110, 111).

Најзначајнији помак у примени HRV у кардиологији начињен је 1987. године када је Kleiger указао на могућу улогу стандардне девијације NN интервала (SDNN) у предвиђању смртог исхода након акутног инфаркта миокарда. Истраживање које је спровео Kleiger и испитивања HRV применом краткотрајних записа која је спровео Bigger, била су увод у развој препорука за примену варијабилности срчане фреквенце као дијагностичке методе од стране Европског Удружења Кардиолога и Северно-Америчког Удружења за Пејсинг и Електрофизиологију 1996. године (109, 110, 111).

1.5.9. Мерење варијабилности срчане фреквенце

1.5.9.1. Временски домен варијабилности срчане фреквенце

Методe временског домена HRV су најједноставније. Ове методе одређују разлике између интервала узастопних нормалних QRS комплекса или разлике у срчаној фреквенци у одређеном временском периоду. Континуирани ЕКГ запис детектује сваки QRS комплекс у тзв. нормалним интервалима, односно, интервалима између QRS комплекса који настају услед деполаризације синусног чвора (NN интервали). За одређивање HRV неопходно је да сваки откуцај срца буде детектован (108, 109).

1.5.9.2. Статистичке методе за процену варијабилности срчане фреквенце

Из серије срчаних циклуса, нарочито циклуса детектованих током дужег периода (24-часовног периода најчешће) могу се одредити статистички параметри временског домена HRV. Постоје две врсте: параметри добијени директним мерењем NN интервала или тренутне срчане фреквенце и параметри добијени мерењем разлике између NN интервала. Варијабле се могу добити анализом читавог ЕКГ записа или коришћењем мањих сегмената записа (108-111).

Најједноставнији и врло користан параметар варијабилности срчане фреквенце је стандардна девијација свих нормалних RR (NN) интервала (SDNN) регистрованих током синусног ритма. Овај параметар се једноставно одређује помоћу 24-часовног ЕКГ Холтер мониторинга. При мерењу SDNN сви RR интервали који почињу или се завршавају превременим преткоморским или коморским комплексима се аутоматски бришу из забележеног сегмента, и самим тим из анализе. SDNN се углавном одређује за 24-часовни период и вредност се изражава у милисекундама (ms) (108-111).

Дељењем стандардне девијације NN интервала забележене током 24-часовног периода на 5-минутне интервале добијају се два параметра: SDNN и SDANN индекс чије се вредности такође изражавају у милисекундама. SDNN индекс представља просечну вредност стандардних девијација свих 5-минутних интервала током 24-часовног периода, док SDANN индекс представља стандардну девијацију просечних вредности свих 5-минутних интервала (108-111).

У параметре временског домена варијабилности срчане фреквенце спадају и: r-MSSD и pNN50. r-MSSD израчунава квадратни корен просечних вредности квадрата разлике између узастопних NN интервала током 24 часа; pNN50 израчунава проценат разлике између узастопних NN интервала током 24 часа који су већи од 50 ms. Оба индекса мере краткотрајне варијације NN интервала зато што се заснивају на поређењу узастопних откуцаја срца. Сви поменути индекси варијабилности срчане фреквенце, осим pNN50, изражавају се у милисекундама (108-111).

1.5.9.3. Геометријске методе за процену варијабилности срчане фреквенце

Серија NN интервала може да се претвори у геометријске обрасце као што су дистрибуција густине трајања NN интервала, дистрибуција густине разлике суседних NN интервала, Logenz-ов график NN или NN интервала. За већину геометријских метода потребно је да се секвенца RR или NN интервала измери или претвори у дискретну скалу која није ни превише фина ни сувише груба и омогућава формирање хистограма. Мерење триангуларног индекса HRV је саставни део мерења густине дистрибуције сигнала, а заснива се на мерењу NN интервала на дискретној скали (108-111).

1.5.9.4. Фреквентни домен варијабилности срчане фреквенце

Различите спектралне методе за анализу тахограма се користе у последњих 50 година. Анализа густине спектралне енергије може да се класификује на непараметарске и параметарске методе. Предности непараметарских метода су: једноставност примењених алгоритама (брза Fourier трансформација) и брзина анализирања (108-111).

Предности параметарских метода су: прецизније одређивање спектралних компоненти које се могу разликовати независно од претходно изабраних фреквенција; једноставна анализа спектра са аутоматским одређивањем ниско- и високо-фреквентних компоненти спектра и једноставним одређивањем централне фреквенције сваке компоненте; и тачније израчунавање густине спектра чак и на мањем узорку у коме се претпоставља да је сигнал углавном стационаран (108-111).

1.5.9.4.1. Краткотрајни записи

Три главне спектралне компоненте се разликују у спектру израчунатом из краткотрајног записа, трајања од 2-5 минута: VLF (веома ниско-фреквентна, <0.03-0.04 Hz), LF (ниско-фреквентна, 0.04-0.15 Hz) и HF (високо-фреквентна, 0.15-0.4 Hz). Дистрибуција енергије, односно укупне моћи и централне фреквенце ниско- и високо-фреквентне компоненте није фиксна и варира у односу на промене у аутономним модулацијама срчаних циклуса. Измерене вредности VLF, LF и HF компоненте се изражавају у укупној вредности (ms^2). LF и HF се могу такође изразити и у нормализованим јединицама што се израчунава као пропорција релативне вредности сваке

компоненте у односу на укупну моћ минус вредност VLF компоненте. Изражавањем LF и HF компоненте у нормализованим јединицама приказује се равнотежа између две гране аутономног нервног система. Нормализоване јединице би требало увек додати апсолутној вредности ради комплетне анализе спектралних компоненти (108-111).

1.5.9.4.2. Дугорочни записи

Спектрална анализа се може користити за анализу NN интервала у 24-часовном периоду. Анализа тада обухвата и ултра ниско-фреквентну компоненту (ULF <0.003 Hz), као додатак претходно описаним компонентама. Спектрална анализа 24-часовног записа или спектра одређеног из краћег записа, нпр. 5-минутног, обезбеђује просечне вредности које се могу приписати ниско- и високо-фреквентној компоненти (108-111).

HF се сматра маркером активности вагуса (парасимпатичке компоненте аутономног нервног система) и на њу утиче респираторни циклус, тако да делимично корелира са постојањем респираторне синусне аритмије (109).

LF је под утицајем и симпатичког и парасимпатичког система али се најчешће тумачи као последица појачане симпатичке активности (психички, физички стрес, симпатомиметски фармаколошки агенси). Ова компонента у највећој мери представља барорефлексну модулацију срчаних циклуса као одговор на спонтане промене крвног притиска које су под утицајем симпатичких и парасимпатичких еферентних механизма (109).

LF/HF однос указује на уравнотежену адренергичку активност и код здравих, одраслих особа износи између 1-2 (109).

Variable	Units	Normal values (mean \pm SD)
Time domain analysis of nominal 24 h ^[181]		
SDNN	ms	141 \pm 39
SDANN	ms	127 \pm 35
RMSSD	ms	27 \pm 12
HRV triangular index		37 \pm 15
Spectral analysis of stationary supine 5-min recording		
total power	ms ²	3466 \pm 1018
LF	ms ²	1170 \pm 416
HF	ms ²	975 \pm 203
LF	n.u.	54 \pm 4
HF	n.u.	29 \pm 3
LF/HF ratio		1.5–2.0

Слика 10– нормалне вредности параматара варијабилности срчане фреквенце

1.6. Клиничка презентација OSA

Најчешћи симптоми OSA су прекомерна дневна поспаност, хркање, сведочене паузе у дисању приликом спавања, јутарње главобоље, нагла буђења из сна, неосвежавајући сан, који доводе до поремећаја когниције, пажње, расположења, интелектуалних вештина и моторне координације. Пацијенти са OSA имају значајно повећан број саобраћајних незгода у поређењу са здравом популацијом (112, 113).

1.6.1. Хркање

Хркање је најчешћи симптом због којег се пацијент јавља лекару. Настаје као последица вибрација структура усне дупље и орофаринкса (112). Иако овај симптом није специфичан само за ову болест, сматра се да тежина хркања може бити од помоћи, јер гласно хркање вероватније указује на OSA него што је то случај са блажим обликом (114). Процењује се да око 95% пацијената са OSA хрче током сна (115, 116).

1.6.2. Прекомерна дневна поспаност

Прекомерна дневна поспаност је најчешћи дневни симптом OSA. Узроци могу бити различити попут других поремећаја сна, поремећаја расположења, деловања појединих лекова, па поспаност није специфичан симптом за OSA и не колерише добро са тежином болести (112). Поред велике преваленце овог симптома у склопу неких других узрока, 80-90% оних који се јаве лекару са овим симптомом, имају дијагнозу поремећаја сна. Требало би поспаност диференцијално разликовати од малакалости, летаргије, умора. Пацијенти који осећају малаксалост, летаргију или исцрпљеност могу осећати умор али не и хиперсомноленцију. Анемија, конгестивна срчана слабост, депресија или хипотиреоза су стања која се могу презентовати овим неспецифичним симптомима. Права поспаност је обично узрокована неадекватним трајањем сна, фрагментацијом сна или повећаном потребом за сном (113).

Поспаност се проценити на више начина. Процена према понашању подразумева посматрање учесталости зевања, фацијалне експресије или извођење тестова као што су симулатор вожње, тест психомоторне вигиланце или процена времена реакције.

Поспаност се субјективно процењује различитим скалама: *Profile of Mood States*, *Stanford Sleepiness Scale* и *Epworth Sleepiness Scale* и многе друге. Постоји и директно електрофизиолошко мерење: MSLT (Multiple sleep latency test) и MWT (Multiple wakefulness test), пупилометрија и евоцирани мождани потенцијали (117).

Epworth Sleepiness Scale (ESS) је најчешће коришћена скала субјективне процене поспаности јер је лака за дистрибуцију, брза, јефтина и поуздана (Табела 2.). Испитаници оцењују на скали од 0-3 вероватноћу да заспе током свакодневних активности (0 – никада не би задремали, 1 – мала вероватноћа да би задремали, 2 – умерена вероватноћа, 3 – велика вероватноћа). Скор 6-7 говори у прилог нормалној сомноленцији, 8-12 блажој поспаности, 13-17 умереној поспаности и скор 18 и већи указује на тешку поспаност. Недостаци ESS су што не корелира увек са тежином OSA и зато што се заснива на самоевалуацији, па одговори могу бити непоуздани или лажни (118).

Табела 2 *Epworth Sleepiness Scale* – Ерwort-ова скала поспаности

Ситуације	Поспаност
Седење и читање	0 – никад не би задремали
Гледање телевизије	
Седење на јавном месту-пасивно	1 – мала вероватноћа
Путник у ауту у току једног часа без паузе	
Поподневни одмор	2 – умерена вероватноћа
Разговор са особом	
Седење у миру након ручка	3 – велика вероватноћа
У ауту, током краткоррајне паузе у вожњи	

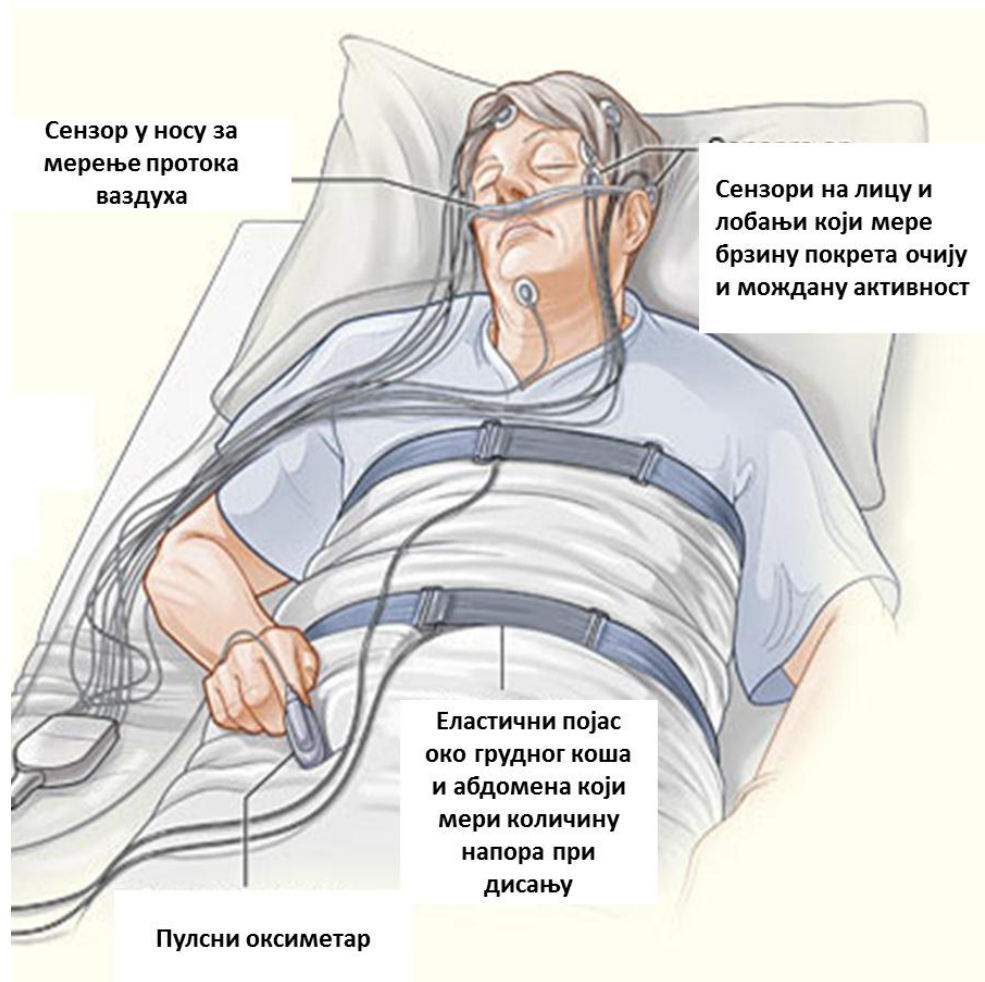
1.6.3. Сведочене апнее

Најчешће партнер може да сведочи паузама у дисању - апнеама током сна партнера. Осим тога партнер може давати податак о нападима гушења или панике приликом буђења у току ноћи. Диференцијално дијагностички и друга стања као што су конгестивна срчана слабост, астма и ларингоспазам, могу дати сличне ноћне симптоме. Гушење у току ноћи са сличним карактеристикама, јавља се и код пацијената са пароксизмалном ноћном диспнеом (113).

1.7. Полисомнографија

Златни стандард за постављање дијагнозе OSA је полисомнографија која представља уједно и метод за одређивање нивоа позитивног притиска у дисајним путевима који је неопходан за лечење. Полисомонографија се ради у специјалним лабораторијама у трајању од 6 сати, колико је неопходно за постављање дијагнозе. Касније, пацијент се јавља на контролни преглед ради одређивања неопходног притиска који би превенирао периоде апнее/хипопнее. Овај метод обједињује електроенцефалограм (ЕЕГ), електромиограм (ЕМГ), електроокулограм (ЕОГ), електрокардиограм (ЕКГ), микрофон за детекцију хркања, положај тела и покрете ногу, канилу за ороназални проток ваздуха, електроде за мерење напона зида грудног коша и пулсни оксиметар за одређивање сатурације крви кисеоником, као и видео запис (112, 113).

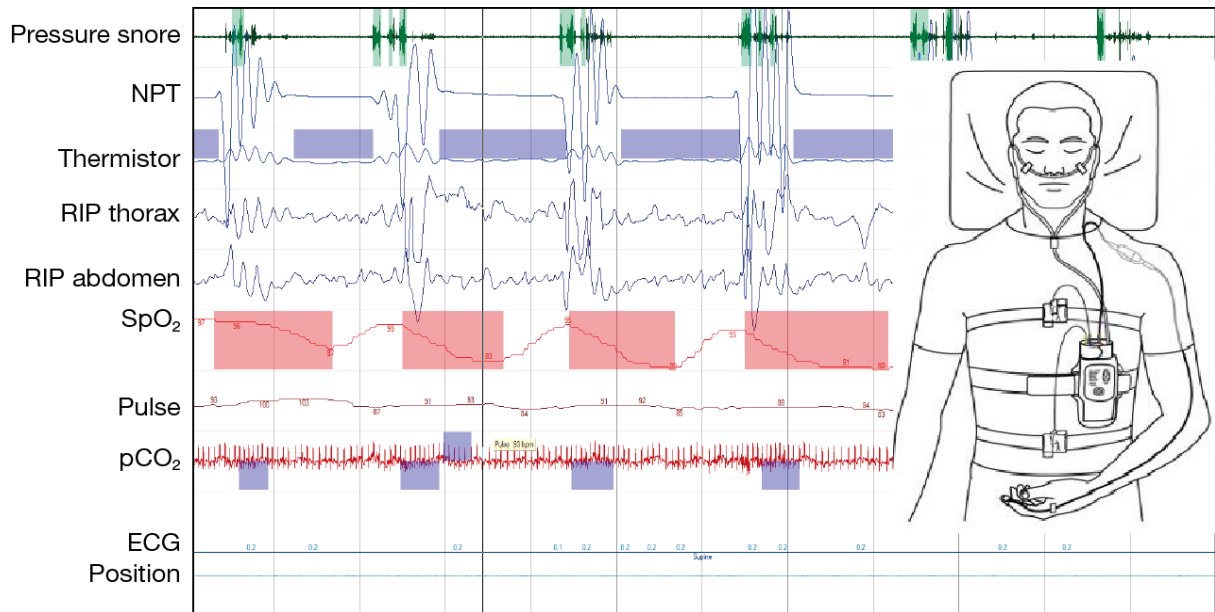
Полисомонографија је високоспецифична и сензитивна за пацијенте који су према факторима ризика, клиничкој презентацији и физикалном налазу означени као високоризични за OSA. Ипак, то није случај са онима који су нискоризични. Фактори који могу утицати на веродостојност података су положај тела у току сна и употреба лекова који ремете REM фазу спавања (112, 113).



Слика 11 - полисомнографија

1.7.1. Кућни преносиви апарати за мониторинг сна

Због потребе за раним постављањем дијагнозе и лечењем, са порастом преваленце OSA и недовољним бројем специјалних лабораторија за полисомнографију, користе се преносиви за мониторинг сна. Користе се најчешће код високоризичних пацијената за умерену или тешку OSA без коморбидитета или удружених поремећаја сна. Ова метода је погодна за пацијенте, јефтина је, али због одсуства надзора над пацијентом и могућих кварова, постоји често губитак података који се процењује на 8-16%. Портابل уређаје не би требало користити у OSA скринингу, дијагнози других поремећаја сна нити у одсутву обученог кадра. Датаљније препоруке о употеби ових уређаја дала је Америчка академија за медицину сна (112, 119).



Слика 12 – изглед налаза добијеног портабл уређајем за мониторинг сна

1.8. Патофизиолошки механизми који повезују OSA са кардиоваскуларним ризиком

Када се говори о повезаности између OSA и кардиоваскуларних болести мора се најпре одговорити на три кључна питања. Прво: Да ли је OSA независни кардиоваскуларни фактор ризика? Друго: Ако је тако, да ли лечење OSA смањује кардиоваскуларни ризик, морбидитет и морталитет? Треће: Да ли је скрининг на OSA индикуван код пацијената са високим ризиком за кардиоваскуларне болести?

На основу података из неконтролисаних студија нелечена, умерена до тешка OSA је повезана са повећаном стопом нефаталних кардиоваскуларних догађаја, чак и након релативно кратког праћења. Најмање четири лонгитудиналне студије потврдиле су повећан кардиоваскуларни морбидитет код пацијената са OSA, али истовремена појава других кардиоваскуларних фактора ризика често ограничава процену независне улоге OSA у патогенези кардиоваскуларних болести (120-124).

Бројна истраживања показала су да постоји бидирекциона тј узрочно-последична веза између OSA и кардиоваскуларних болести. Међутим, ова повезаност не мора увек подразумевати узрочно-последични однос. Пацијенти са OSA су често гојазни и имају друге компоненте метаболичког синдрома (тј најмање три од следећих кардиоваскуларних фактора ризика: централну гојазност, системску хипертензију, низак HDL, повишене триглицериде и интолеранцију глукозе). Присуство ових фактора отежава процену независних ефеката OSA на кардиоваскуларни ризик (125, 126).

Иако OSA није уврштена у званичне протоколе и алгоритме за процену кардиоваскуларног ризика, референтна кардиолошка удружења препознала су њен значај у настанку или погоршању бројних кардиоваскуларних болести, пре свега хипертензије, коронарне болести, срчане инсуфицијенције, аритмија и можданог удара, а све чешће се OSA сматра и једним од предиктора напрасне срчане смрти (127, 128).

Пацијенти са OSA имају интермитентну хипоксемију и ретенцију CO₂ која мења аутономни и хемодинамски одговор током сна. Иако не постоје чврсти докази о узрочној

улози OSA, чести ноћни кардиоваскуларни стресогени догађаји, које ови пацијенти годинама проживљавају могу допринети развоју хроничних кардиоваскуларних болести. Акутна хипоксемија активира патофизиолошке механизме који такође доводе до акутних ноћних кардијалних догађаја (129, 130).

1.8.1. Активација симпатичког нервног система и кардиоваскуларна варијабилност

Код пацијената са OSA рекурентне ноћне апнее прати активација симпатикуса. Изражена активација симпатичког нервног система перзистира током дана чак и у стању са нормоксемијом. Појачана мишићна симпатичка активност периферних крвних судова код пацијената са OSA највероватније не зависи од гојазности. Пацијенте са OSA карактерише и убрзан срчани рад у будном стању током одмора, што такође указује на појачан симпатички одговор (4, 129, 130, 131).

1.8.2. Запаљење

Хипоксемични стрес може имати улогу у активацији системских инфламаторних одговора. Заправо, пацијенти са OSA (који имају комбинацију понављаних епизода хипоксемије и депривацију сна) имају повишене вредности цитокина, адхезивних молекула, серумског амилоида А и С реактивног протеина у плазми. Повећани нивои CRP-а код пацијената са OSA су независни од гојазности (132, 133, 134).

Код пацијената са OSA јавља се и појачана активација леукоцита. *In vitro* експерименти су показали већи афинитет везивања моноцита за ендотел крвних судова код пацијента са OSA него у контролној групи, али утврђено је и да се та активност моноцита може умањити применом континуираног позитивног притиска у дисајним путевима, помоћу CPAP методе (135, 136).

Истраживања на ћелијским културама такође указују да интермитентна хипоксија подстиче различите реакције у поређењу са константном хипоксијом и може објаснити везу између OSA и развоја кардиоваскуларних болести. Интермитентна хипоксија која је праћена комплетном реоксигенацијом селективно активира проинфламаторни транскрипциони фактор (NF κ B) и фактор некрозе тумора- α (TNF- α) код пацијента са OSA. Ови ефекти се могу редуковати употребом CPAP-а (137).

1.8.3. Дисфункција ендотела

Код пацијената са OSA је утврђено да настанку дисфункције ендотела заједнички доприносе повећан оксидативни стрес и системски инфламаторни одговор, као и смањен ниво азот-моноксида (NO) и апоптоза ћелије (138, 139). Иако постоје контрадикторни резултати поводом постојања ендотелне дисфункције код пацијената са OSA, недавни подаци указују на смањену експресију азот моноксид синтетазе (eNOS) и фосфорилване азот моноксид синтетазе (P-eNOS) у ендотелу, што говори у прилог ендотелној дисфункцији. Ове промене су реверзибилне након четворо-недељне терапије CPAP-ом. Ова студија је показала инверзни однос између eNOS и P-eNOS у ендотелним ћелијама вена и тежине OSA (140, 141). Притисак кисеоника може имати важну улогу у продукцији азот-оксида, заправо, сматра се да је ендотелна дисфункција спроводних крвних судова код пацијената са OSA пропорционална ноћној хипоксемији (142).

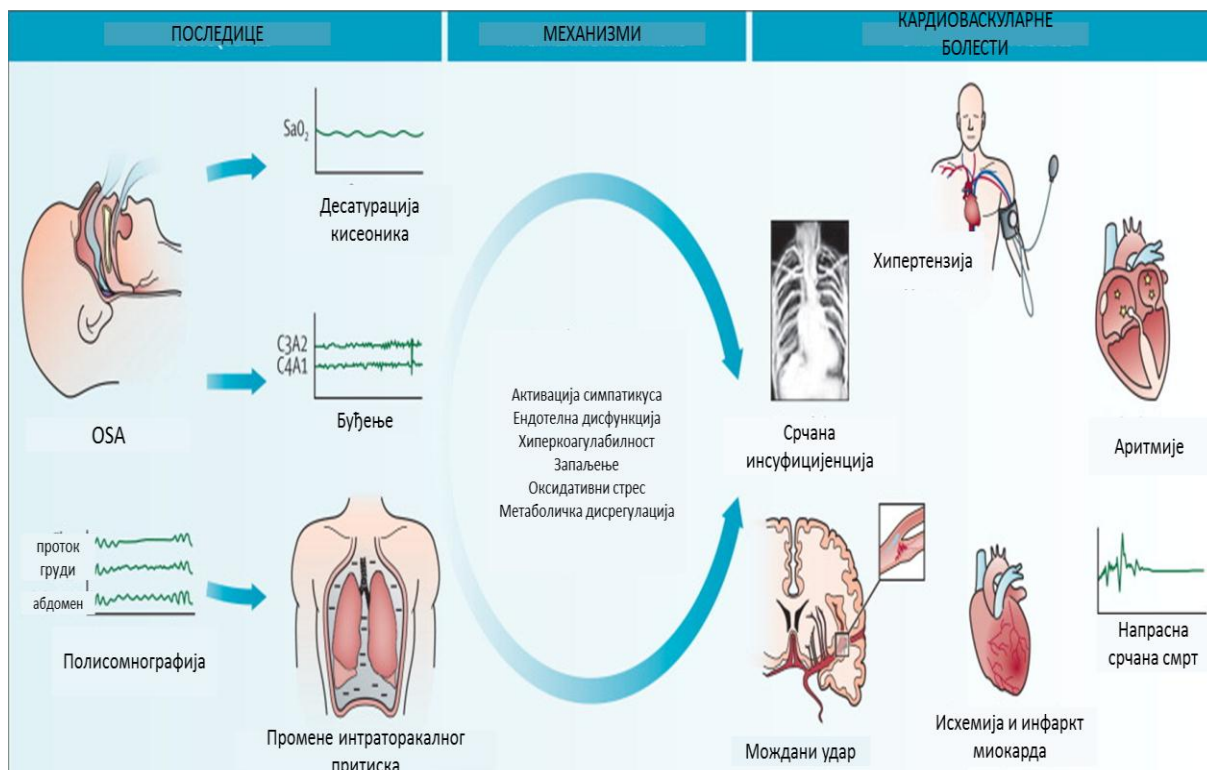
Експериментални подаци указују да хипоксемија индукује ослобађање ендотелина-1 у хуманој култури ендотелних ћелија. Показано је да нелечење озбиљне OSA већ у трајању од неколико сати може довести до повећања нивоа ендотелина-1, што корелира са променама у крвном притиску. Скорашња истраживања указују на улогу ендотелина-1 у повећању крвног притиска код пацијената са OSA (143).

1.8.4. Промене интра-торакалног притиска

Код оболелих од OSA изненадни и понављајући инспираторни напор, који се јавља насупрот затвореним горњим дисајним путевима током епизода апнее, узрокује промене негативног интраторакалног притиска који повећава трансмурални градијент у преткоморама, коморама и аорти. То може пореметити функцију комора, што ће довести до аутономне и хемодинамске нестабилности.

Умерена и тешка OSA је удружена са поремећеном функцијом леве и десне коморе, повећаним волуменом леве преткоморе, зидним стресом, као и поремећеном дијастолном функцијом. Ове промене могу допринети развоју фибрилације преткомора и срчаном застоју. Sampol и сарадници указују да повећани трансмурални притисак у аорти

представља додатни ризик за настанак дисекције аорте код пацијената са OSA (144, 145, 146, 147).



Слика 13 – патофизиолошки механизми који повезују OSA и кардиоваскуларне болести

1.9. OSA и кардиоваскуларне болести

1.9.1. Исхемија миокарда

Бројни експериментални подаци су показали да хронична интермитентна хипоксија индукује атеросклерозу код пацијената чија је исхрана заснована на високом уносу холестерола (148). Утврђено је да су код пацијената са OSA без коморбидитета присутни рани знаци атеросклерозе. У недавној клиничкој студији коју су спровели Turmel и сарадници доказана је снажна корелација између АНП и волумена атеросклеротског плака који се одређује помоћу интраваскуларног ултразвука (149). Хронични ефекти у OSA који доприносе атерогенези укључују системску инфламацију, оксидативни стрес, активацију глатке васкулатуре, активацију лимфоцита, редукцију липида у макрофагима, липидну

пероксидацију, дисфункцију липопотеина велике густине и ендотелну дисфункцију (150).

Насупрот томе, акутни ефекти OSA потенцијално могу бити окидач руптуре плака и срчане исхемије. У ове ефекте се могу убројати тешка интермитентна хипоксемија, ацидоза, повећан крвни притисак и симпатичка вазоконстрикција које су у директној вези са променама интраторакалног и кардијалног трансмуралног притиска. Код пацијената са OSA се описује ноћна ангина и депресија ST сегмента које могу бити реверзибилне након примене CPAP терапије. Касније студије нису доказале ноћна оштећења миокарда, која се могу детектовати мерењем нивоа тропонина Т пре и након сна, код пацијената са већ утврђеном коронарном болешћу и умереном до тешком OSA (17, 151, 152).

Недавни подаци показују да пацијенти са OSA имају дневне варијације када је у питању појава инфаркта миокарда. У општој популацији највећа вероватноћа јављања инфаркта миокарда је између 06:00 и 11:00 часова. Насупрот томе, код скоро половине пацијента са OSA инфаркт миокарда се јавља током сна, између 22:00 и 06:00 часова. Ова запажања могу указати на то да је OSA преципитирајући фактор у настанку ноћног инфаркта миокарда, који повећава вероватноћу настанка изненадне срчане смрти код пацијената са OSA (153, 154).

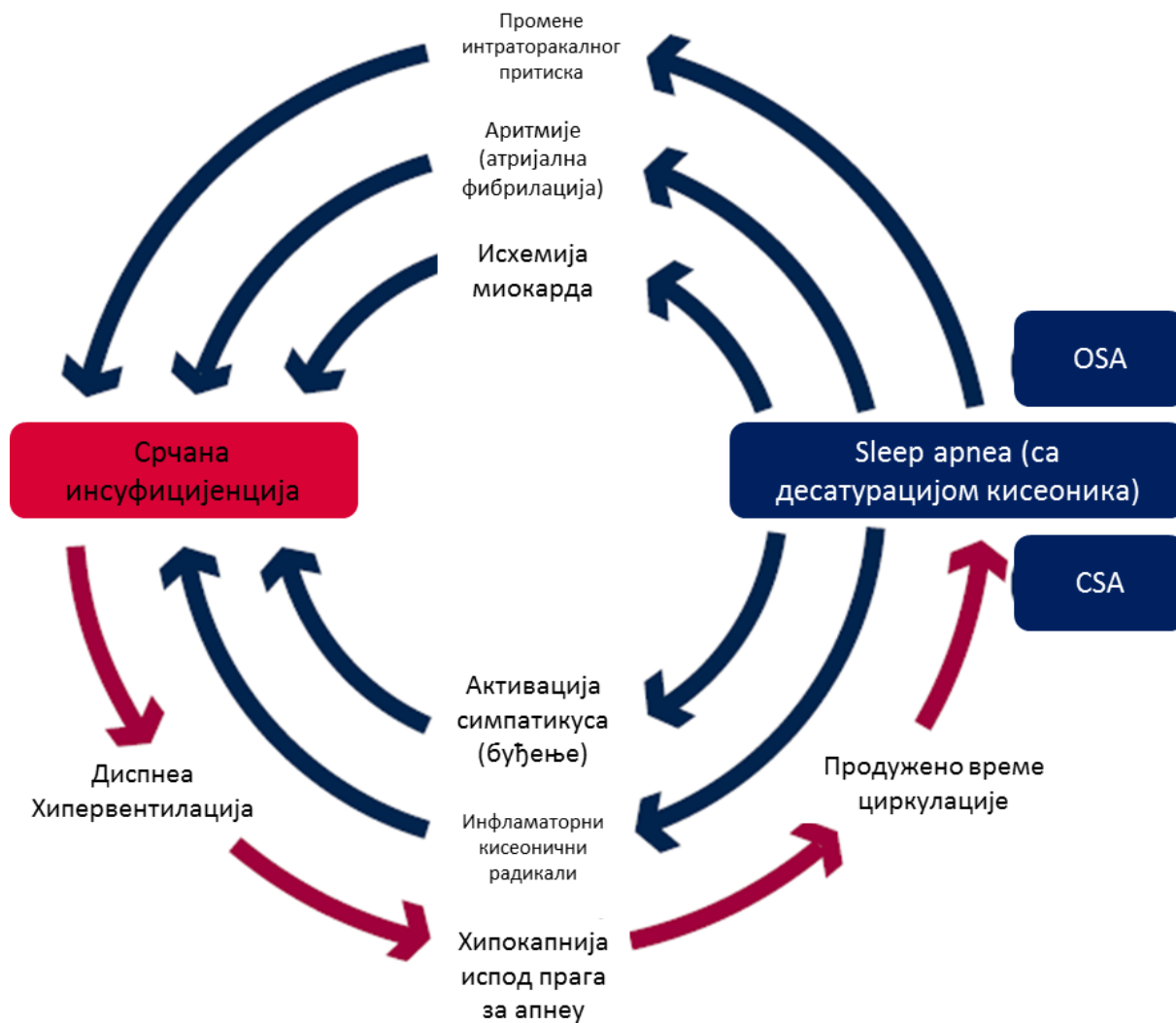
Лечење OSA смањује могућност нових кардиоваскуларних догађаја код пацијената са OSA и коронарном болешћу. Истраживања која су спровели Doherty и сарадници показала су да је укупан број кардиоваскуларних смрти мањи код пацијената лечених CPAP-ом у поређењу са пацијентима који не толеришу ову врсту терапије. Иако постоје бројни показатељи повезаности између OSA и коронарне болести, и даље не постоји јасан доказ о узрочности (17, 155).

1.9.2. Срчана инсуфицијенција

OSA је често присутна код пацијената са систолном срчаном инсуфицијенцијом и дијастолном дисфункцијом. Сматра се да око 10 % пацијената са систолном срчаном инсуфицијенцијом има OSA. Повезаност ових стања заснива се на запажању да се систолна и дијастолна функција побољшавају након адекватног лечења поремећаја дисања

током сна. Док терапија CPAP-ом са једне стране повећава ејекциону фракцију, са друге стране не постоји јасан доказ да лечење OSA смањује морталитет код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом (156, 157).

Опструкција дисајних путева која се учестало јавља током ноћи и индукује нагло повећање трансмуралног притиска у левој комори може имати битну улогу у развоју исхемије миокарда, контрактилне дисфункције и дилатације коморе. Појачан симпатички одговор и повећање крвног притиска могу погоршати срчану инсуфицијенцију код пацијената са удруженом OSA. Срчана инсуфицијенција може директно погоршати OSA стварањем едема у меким ткивима врата. Смањење интраваскуларног волумена и венске конгестије током лечења срчане инсуфицијенције потенцијално може смањити озбиљност OSA (158).



Слика 14 – повезаност OSA и срчане инсуфицијенције

1.9.3. Плућна хипертензија

Код пацијената са OSA преваленца плућне хипертензије је од 17% до 53%. Могуће је да тако велика разлика у учесталости постоји због методолошких проблема попут нерепрезентативног узорка. Иако пацијенти са OSA имају честе епизоде повећања притиска у плућној артерији, сматра се да се за разлику од примарне плућне хипертензије ова плућна хипертензија јавља у блажем облику. Пацијенти са OSA који развију и плућну хипертензију често имају повишен BMI, болест левог срца, паренхимску плућну болест и већу ноћну десатурацију кисеоником. Хипоксична вазоконстрикција са последичним васкуларним ремоделовањем сматра се примарним механизмом развоја плућне хипертензије која је удружена са OSA. Притисак у плућној артерији и плућни васкуларни одговор на хипоксију се може редуковати CPAP терапијом (159, 160).

1.9.4. Мождани удар

Мождани удар се доводи у везу са OSA како у студијама пресека, тако и у студијама случај-контрола у којима се OSA претежно јавља код пацијената са можданим ударом. Пацијенте са повећаним ризиком за настанак OSA и можданог удара карактеришу сличне демографске одлике. Варијације крвног притиска, смањење можданог крвног протока, измењена мождана ауторегулација, ендотелна дисфункција, убрзана атерогенеза и про-тромботичко и про-инфламаторно стање су само неки од механизма који су одговорни за повећану могућност настанка можданог удара код OSA (161).

OSA код пацијената који су преживели мождани удар може бити удружена са смањеном мотивацијом, когнитивним поремећајем, повећаним ризиком за настанак новог можданог удара и смрћу. Постоји и значајна веза између АHI и степена метаболичког оштећења у белој можданој маси. Ове промене могу бити удружене са неурофизиолошком и когнитивном дисфункцијом код пацијената са OSA (162).

Могућност рехабилитације након можданог удара се повећава применом CPAP-а која се може започети у акутном можданом удару код 50 % пацијената који имају удружен поремећај дисања у сну, али његова хронична употреба је оправдана само код малог броја

пацијената. И даље остаје нејасно да ли је OSA као независтан фактор значајан узрок можданог удара (163).

1.9.5. Аритмије

OSA је одговорна за поновљену десатурацију кисеоника у крви која последично доводи до повећања концентрације угљен-диоксида, баро- и хеморефлексну дисфункцију што доводи до активације симпатичког нервног система. Стално повећана активност SNS-а доводи до абнормалног електричног ремоделовања преткомора што доводи до појаве преткоморских аритмија, најчешће атријалне фибрилације (164).

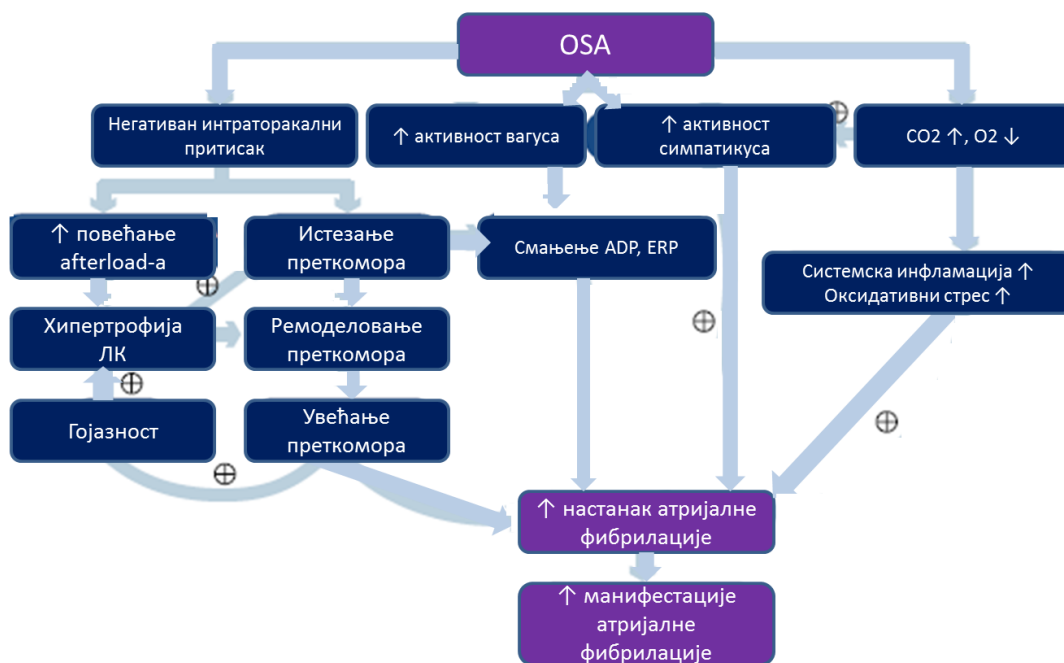
Електрично ремоделовање може довести до одређеног нивоа интератријалног блока што доприноси појави преткоморских аритмија. Повећана симпатичка активност повезана са респираторним догађајима (прекиди дисања током сна) може активирати респираторно зависну стимулацију активације акционог потенцијала (165, 166).

У многобројним истраживањима је доказано да постоји значајна повезаност између хипертензије и OSA, али је откривена и повезаност између хипертензије и атријалне фибрилације код ових пацијената. Поремећај преткоморске структуре узрокован хипертензијом код оболелих од OSA није најзначајнији фактор. Форсиран респираторни напор узрокован опструкцијом горњих дисајних путева током периода апнее доводи до промена трансмуралног притиска и мерљивих промена димнезија срчаних шупљина. Ове акутне структурне појаве током прекида дисања могу провоцирати појаву атријалне фибрилације преко јонских канала који се активирају растегањем зида преткоморе (167, 168).

Брадиаритмије су повезане са продуженим периодима апнее и хипоксемије код оболелих од OSA што повећава активност вагуса и симпатичку активацију периферних крвних судова, мишића, бубрега али не и можданих крвних судова. Активација вагуса која узрокује брадиаритмије код малог броја болесника (око 10%) доводи до атриовентрикуларног блока високог степена или асистолије у одсуству болести спроводног система срца (169).

Повезаност OSA и аритмија је први пут запажена пре више од 30 година. У истраживању које су спровели Tilkian и сарадници праћен је ефекат атропина и трахеотомије на срчани ритам у стању будности и сна код пацијената оболелих од OSA. Ефекат је праћен употребом континуираног 24-часовног ЕКГ мониторинга, електроенцефалографије и тетсова респираторне функције (170).

Показано је да је спавање повезано са значајном синусном аритмијом (93%), екстремном синусном брадикардијом (40%), асистолијом (33%), атриовентрикуларним блоком другог степена (13%), коморским поремећајима ритма, најчешће превременим коморским контракцијама (66%) и коморским тахикардијама (40%). Аритмије које се јављају током стања будности су у већини случајева превремене коморске контракције (40%). Истраживање је показало да се током сна код пацијената оболелих од OSA најчешће јавља синусна аритмија која је често праћена тахиаритмијама и брадиаритмијама које потенцијално могу угрозити живот пацијената (164, 170).



Слика 14 – повезаност OSA и атријалне фибрилације

Иако није утврђено да ли је штетнија фаза хипоксемије или фазе поновне оксигенације која јој следи, сматра се да хипоксија делује подстицањем ослобађања

реактивних кисеоничних радикала и повећањем симпатичке активности. Под физиолошким условима хипоксемија делује на каротидна тела изазивајући хипервентиляцию и симпатичку активацију (171).

Насупрот томе, опструкција горњих дисајних путева, спречавањем ширења плућа и истезањем влакана са ваголитичким дејством у плућима, изазива рефлекс рођења. Ово доводи до пораста крвног притиска и рефлексне брадикардије индуковане дејством вагуса.

Последична хиперпнеа при буђењу шири периферна аферентна влакна у плућима што је повезано са ваголитичким одговором (Herning-Breuer рефлекс) и заједно са повећањем тонууса симпатикуса у великој мери повећава срчану фреквенцу (172).

Одговор на опструктивни прекид дисања обухвата повећање симпатичког и парасимпатичког тонууса у срцу и периферним крвним судовима. Сматра се да хипоксемија индукује и брадиаритмије и тахиаритмије. Код паса, хипоксемична стимулација каротидних тела изазива брадиаритмију путем активације вагуса што се може спречити применом атропина, док тахиаритмије настају због активирања симпатикуса и могу се спречити аблацијом ганглионских плексуса или аутономном блокадом (173).

Ин витро студије су показале да су понављане епизоде хипоксије и поновне оксигенације повезане са повећаним оксидативним стресом због стварања ROS који настају због инхибиције комплекса I у митохондријалном ланцу транспорта електрона, повећања активности никотинамид аденин динуклеотид фосфата (NADPH) и ксантин-оксидазе и смањеног нивоа антиоксиданаса. Студије на животињским моделима су показале да оксидативни стрес индукован интермитентном хипоксијом доводи до оксидације протеина оксидацију и липидне пероксидације у миокарду (174).

Структурне промене миокарда могу довести до микро-исхемије чиме се повећава ризик за настанак поремећаја реполаризације и тиме повећана подложност настанку коморских аритмија. Код људи се сматра да повећан оксидативни стрес повећава ризик за настанак аритмија преко следећих механизма: трошење нивоа аденозин-три-фосфата (АТФ-а), изражене осцилације мембранског потенцијала митохондрија и промена у концентрацијама калцијума (Ca^{2+}), калијума (K^{+}), никотинамид аденин динуклеотида

(NADH), аденозин-дифосфата (ADP) и међупроизвода циклуса трикарбоксилне киселине у матриксу. Ове промене стварају регионе нехомогене ексцитабилности у миокарду што фаворизује развој re-entry аритмија (175, 176).

Опструктивна апнеа и хипопнеа су повезани са поновљеним инспираторним напорима против колапса горњих дисајних путева који доводе до негативног интраторакалног притиска, који могу бити и до -80 mmHg. Овај механизам који се понавља током сваке фазе апнее може довести до истезања срчаног зида и интраторакалних крвних судова што може довести до краткорочног електричног и дугорочног механичког ремоделовања преткомора и леве коморе чиме се повећава ризик за појаву преткоморских и коморских поремећаја ритма (177).

У једној клиничкој студији у коју је укључено 400 испитаника од OSA у 48 % случајева је утврђена аритмија; код 18% пацијената је била присутна брадиаритмија, *sustained* коморска тахикардија код 2%, синусни арест код 11%, атриовентрикуларни блок другог степена код 8% и учестале превремене коморске контракције код 19% пацијената. Просечан број апнеа, старост, телесна маса и најнижа сатурација кисеоником током сна нису се значајно разликовале код пацијената са аритмијом у поређењу са пацијентима са опструктивним дисајним променама. Најзначајније абнормалности биле су *nonsustained* коморска тахикардија код 8 пацијената, синусни арест који траје између 2,5-13 секунди код 43 пацијената и атриовентрикуларни блок другог степена код 31 пацијента. Код 75 пацијената су запажене учестале (више од 2 откуцаја у минути) превремене коморске контракције током сна (178).

Flemons и сарадници су испитивали преваленцу аритмија код 263 пацијената како би утврдили везу између аритмије и OSA. Учесталост аритмија код пацијената са и без OSA била је следећа: превремене коморске контракције, укључујући коморску тахикардију (1,3% према 4,1%); учестале превремене коморске контракције, више од 30 по сату (2,6% према 6,2%); атриовентрикуларни блок другог степена (1,3% према 4,1%) и синусни арест (5,2% према 1,0%). Утврђено је да нема статистички значајне разлике и да присуство или одсуство аритмије није у вези са тежином OSA (179).

Да би испитали дискрепанцу оваквих резултата Becker и сарадници су код 239 пацијената са OSA континуирано пратили срчани ритам, сатурацију кисеоником, звук хркања и позицију тела. Истраживање је показало да се брадиаритмије јављају искључиво током апнеа и хипопнеа, а нису уочене у хипервентилацији, па су закључили да постоји јасна веза између брадиаритмија и тежине апнее (180).

Анализа подгрупа у Sleep Heart Health студији је открила четвороструко повећање превалнце атријалне фибрилације код болесника са АНГ већим од 30 у поређењу са болесницима без поремећаја дисања током сна (болесници су упоређени у односу на пол, године живота, ВМИ и расу).

У истој студији је показана значајна веза између поремећаја дисања током сна и броја превремених коморских контракција по сату (181).

Посматрајући велики број клиничких студија које су испитивале везу између OSA и поремећаја срчаног ритма може се закључити да оболели од OSA имају 2 до 4 пута већи ризик од развоја сложених поремећаја срчаног ритма.

1.9.6. OSA и хипертензија

Веза између OSA и хипертензије је јасно утврђена током претходних деценија, са око 50% пацијената са OSA који имају хипертензију као коморбидитет и око 37% и 56% пацијената са хипертензијум који имају OSA. Иако је у бројним студијама са анималним моделима доказано да повезаност хипоксемије и OSA има значајну улогу у настанку хипертензије, на студијама које су спроведене на људима ову везу је било тешко доказати. Овај недостатак настаје због повезаности OSA са бројним другим клиничким карактеристикама и коморбидитетима који могу допринети настанку OSA као што су године, пол, ВМИ, метаболички синдром и дијабетес. Посебно значајан фактор је гојазност. The Wisconsin Sleep Cohort студија је показала да је повезаност између OSA и хипертензије независна од других фактора, укључујући и ВМИ. Касније, у the Wisconsin студији и the Sleep Heart Health Study (SHHS) потврђена је независна повезаност између OSA и хипертензије (182, 183, 184).

Описано је неколико различитих механизма преко којих би се могла објаснити повезаност између OSA и хипертензије, и других кардиоваскуларних компликација. Ноћне епизоде хипоксемије и хиперкапније су окидач за активацију симпатичког нервног система што се одражава на повећање нивоа норадреналина у плазми, повећање катехоламина у урину и повећање активности симпатикуса у мишићима (185, 186). Цикличне промене интраторакалног притиска услед респираторног напора због сужења дисајних путева могу довести до значајних промена у пуњењу комора, повећања интракардијалних трансмуралних притисака и секундарних промена у активности аутономног нервног система. Хипоксемија може довести до формирања слободних кисеоничних радикала што може довести до активације инфламаторних путева, што се огледа у порасту нивоа циркулишућег C-реактивног протеина и ослобађањем цитокина – процеси који су описани као иницијалне промене у атеросклерози (182).

Највише доказа о повезаности OSA и хипертензије добијено је из Wisconsin Sleep Cohort студије која је показала да постоји дозно-зависна повезаност између поремећаја дисања током сна при иницијалном прегледу и последичног развоја хипертензије након 4 године праћења. На основу доказа из ове студије може се закључити да су поремећаји дисања током сна значајан фактор ризика за настанак хипертензије у општој популацији (183).

Чак и блага sleep арнеа може значајно довести до повећања вредности крвног притиска. Неслагања у ставовима да постоји независна повезаност између OSA и хипертензије у две велике лонгитудиналне студије настала су због чињенице да се ова повезаност може приписати другим факторима (пре свега гојазности) пре него самој sleep арнеа. Разлике у резултатима настале су због различитих методолошких приступа. Иако се учесталост sleep арнее повећава старењем, повезаност поремећаја повезаних са спавањем и хипертензије може бити ублажена старењем. Резултати из Sleep Heart Health студије показали су да је OSA независно повезана са хипертензијом код особа у средњем животном добу али не и код старијих. Код особа млађих од 60 година АНГ је значајно повезан са већом вероватноћом за настанак систолне / дијастолне хипертензије (184).

Хипертензија је често непрепозната код пацијената са OSA уколико се вредности крвног притиска мере само у ординацији. Доказано је да амбулаторни мониторинг крвног притиска може имати значајну улогу у постављању дијагнозе хипертензије код пацијената са OSA. Око 42% пацијената са OSA има повишене вредности крвног притиска у ординацији, 58% има дневну хипертензију и 76% ноћну хипертензију. Карактеристично за пацијенте са OSA је присуство “nondipping” профила хипертензије, који је сам по себи повезан са лошијом прогнозом код пацијената са кардиоваскуларним болестима. OSA повећава учесталост оштећења циљних органа код пацијената са хипертензијом и представља независтан фактор ризика за развој хипертрофије леве коморе (187, 188).

Постоји утицај OSA на функционалне и структурне карактеристике великих артерија чиме доприноси настанку хипертензије и прогресији атеросклерозе. Код пацијената средњих година са OSA који немају узнапредовалу болест кардиоваскуларног система је доказано да постоји повећана променљивост пулног таласа и повећана дебљина интима-медије (188).

Резистентна хипертензија дефинисана је као вредност крвног притиска изнад циљних вредности без обзира на адекватну примену три антихипертензивна лека, укључујући најмање један диуретик, или вредност крвног притиска контролисана помоћу више од три антихипертензивна лека. Учесталост резистентне хипертензије је око 20–30% од свих пацијената са хипертензијом и повезана је са повећаним ризиком за настанак кардиоваскуларних компликација и možданог удара (189, 190).

OSA је најчешћи коморбидитет код пацијената са резистентном хипертензијом. У студији пресека која је укључила 437 пацијената од којих је 82 % пацијената са резистентном хипертензијом имало неки степен OSA, а 56 % ових пацијената имало је умерену или тешку OSA. Међу пацијентима са OSA, они који су имали резистентну хипертензију имали су тежи степен OSA у односу на пацијенте без резистентне хипертензије. Пацијенти са резистентном хипертензијом углавном су били старији, чешће мушкарци, гојазнији и са већом учесталошћу дијабетеса, карактеристике које су често повезано са OSA (191, 192).

Поред претходно описаних механизма који учествују у повезаности OSA и хипертензије, повећана активност ренин-ангиотензин-алдостерон система је предложена као додатни механизам преко кога OSA може потенцирати настанак резистентне хипертензије. Неколико студија показало је да постоји повезаност OSA и хипералдостеронизма код пацијената са резистентном хипертензијом. Остаје неразјашњено да ли је резистентна хипертензија повезана са OSA директно или преко заједничких коморбидитета (193, 194, 195).

Приликом постављања дијагнозе хипертензије повезане са OSA највећу улогу има примена амбулаторног мониторинга крвног притиска (АМКП). Постоји неколико разлога зашто је АМКП користан за дијагнозу хипертензије у популацији пацијената са OSA: многи пацијенти имају више фактора ризика што захтева посебан приступ у постављању дијагнозе хипертензије и процену контроле крвног притиска; преваленца резистентне хипертензије је висока што захтева сложен режим лечења ради адекватне 24-часовне контроле крвног притиска; преваленца ноћног non-dipping и/или riser/reverse-dipper профила је честа (196).

Употреба 24-часовног АМКП почела је крајем 1970-их. У почетку, уређаји су били велики, тешки, и гломазни, данас су уређаји знатно мањи и скоро сви користе осцилометријски метод мерења за одређивање нивоа крвног притиска. Овом методом елиминише се потенцијални утицај на мерене вредности и добијају информације о нивоу крвног притиска и срчане фреквенце током 24 часа. Велики број читавања добијених у току уобичајених активности пружају супериорну процену правих вредности крвног притиска и могу се користити за постављање дијагнозе хипертензије. Осим тога, могу се добити и информације о варијабилности крвног притиска, циркадијалним променама, као и ефекат окружења и емоционалног стања на ниво крвног притиска (197).

АМКП има предност у процени ризика за настанак кардиоваскуларних догађаја у односу на вредности крвног притиска измерене у ординацији. Неколико студија је показало да 24-часовни крвни притисак боље корелише са кардиоваскуларним исходом у односу на клиничке вредности крвног притиска (198, 199). У подстудији Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial, Staessen и сарадници су показали да је код старијих

особа са нелеченом изолованом систолном хипертензијом амбулаторна вредност систолног крвног притиска била значајнији предиктор кардиоваскуларног ризика од клиничких вредности. У другим студијама доказана је предност ове методе и у процени ризика за мождани удар (200).

Нага и сарадници су у студији на 1.007 испитаника показали да су дневне и ноћне вредности измерене помоћу 24-часовног АМКП уско повезане са ризиком од настанка „немих“ цереброваскуларних лезија детектованих магнетном резонанцом, док клинички измерене вредности крвног притиска нису биле повезане са субклиничким цереброваскуларним догађајима. Најјачи предиктор немих цереброваскуларних догађаја била је ноћна вредност крвног притиска (201).

Хипертензивни пацијенти са OSA представљају високо-ризичну групу која има већу корист од строге контроле крвног притиска. Због тога је разумевање карактеристика хипертензије повезане са OSA неопходно за постизање добре 24-часовне контроле крвног притиска, укључујући период мировања (202).

OSA има већи утицај на настанак дијастолне хипертензије код млађих особа у односу на систолну хипертензију која се јавља код старијих. За пацијенте са OSA је карактеристична честа резистентна хипертензија али и повећана учесталост маскиране хипертензије у виду ноћне и јутарње хипертензије. Због тога пацијенти са OSA најчешће имају non-dipping или riser образац крвног притиска (202). Non-dipp-ери и riser-и имају повишен ризик за хипертензивно оштећење циљних органа и нежељене кардиоваскуларне догађаје. Овакви обрасци крвног притиска се јављају код: (1) стања са смањеним циркулишућим волуменом (конгестивна срчана инсуфицијенција, хроничне болести бубрега, итд), (2) аутономне нервне дисфункције (ортостатска хипотензија, дијабетес, итд) и (3) лошег квалитета сна (OSA, депресија, итд) (202).

Када се посматра dipping феномен поставља се питање да ли треба посматрати само вредност систолног крвног притиска или само дијастолног и/или треба узети у обзир средњи артеријски притисак? Ефекат физичке активности на систолни и дијастолни крвни притисак није једнак. Са повећањем активности постоји готово линеарно повећање систолног крвног притиска, док дијастолни крвни притисак има тенденцију смањења.

Дакле, класификација dipping-а може да варира зависно од тога који се параметар користи (203). Већина уређаја који се користе за АМКП врши осцилометријско мерење крвног притиска. Помоћу ове методе се средњи артеријски притисак може одредити најтачније па се сматра да би требало користити ове вредности за класификацију dipping-а.

Такође би термин који се односи на „ноћни“ dipping требало променити у dipping „током сна“ обзиром да овај феномен неће настати уколико особа не спава у току ноћи (пример за то су особе које раде ноћну смену). Код ових особа се у првих 24 сата ноћног рада dipping образац претвара у non-dipping. Постепено се током наредних дана поново јавља dipping феномен али током спавања у дневном периоду (204, 205). Због тога је неопходно користити дневник како би се дефинисао период спавања. Друга метода је коришћење кратких интервала, на пример од поноћи до 6 ујутро. На тај начин се избегава преклапања периода у којима су пацијенти могли бити будни или отишли на спавање (206).

Применом друге методе се искључује јутарњи скок крвног притиска. Пошто non-dipp-ери имају скроман пораст јутарњег крвног притиска у поређењу са dipp-ерима, ово неће имати значајан утицај на процену њиховог статуса током ноћи. Особе које су класифиоване као гранични dipp-ери коришћењем других метода могу се класификовати као non-dipp-ери овим методом (207).

Не постоји још увек довољно доказа који би указали на то да ли нека специфична класа антихипертензивних лекова треба бити коришћена за лечење хипертензије повезане са OSA. У студијама које су до сада спроведене није дошло до промене АНГ при примени било које класе антихипертензивних лекова, укључујући α -methildopa и β -блокаторе, који имају централно дејство, антагонисте калцијумских канала, и АСЕ инхибиторе, указујући на то да ниједна од познатих класа антихипертензивних лекова може самостално постићи значајно дејство код пацијената са OSA (208, 209).

Студија спроведена на малом броју пацијената показала је да β -блокатори значајно смањују дијастолни крвни притисак измерен у ординацији у поређењу са Ca²⁺ антагонистима, АСЕ инхибиторима, блокаторима ангиотензинских рецептора и диуретицима. У другој студији је показано значајно смањење ноћног систолног и

дијастолног крвног притиска након примене β -блокатора у поређењу са Ca^{2+} антагонистима, АСЕ инхибиторима и блокаторима ангиотензинских рецептора. Није било значајне разлике у степену смањења дневног крвног притиска током буђења, нити било какве разлике у поређењу са диуретицима (210).

1.10. Терапија OSA

Терапија опструктивне OSA подразумева више приступа: континуирани позитивни притисак у дисајним путевима (continuous positive airway pressure – CPAP), бихејвиорална терапија, орални уређаји и хирушко лечење (17, 144). За сада не постоји терапијска опција која би била прихватљива за велики број пацијената, због чега се ставља посебан акценат на индивидуализацију доступних терапијских метода.

Бихејвиорална терапија укључује редукцију телесне масе (идеално BMI 25kg/m² или мањи), физичка активност, промена постуре тела, избегавање алкохолних пића и седатива пред спавање. Прва мера у лечењу је уклањање променљивих фактора ризика, а међу њима најважнија је редукција телесне масе. Редукција доводи до снижавања АHI, побољшања ефикасности сна, смањења хркања и поправљања сатурације крви кисеоником. Позициона терапија се односи на постуру тела у току сна. То је метод који који спречава пацијента да спава у положају супинације. Уочено је да се периоди прекида дисања посебно јављају у положају супинације, па се избегавање ове позиције у току сна постиже појасевима, непријатним објектима, алармима и посебно дизајнираним јастуцима (144, 211).

Орални уређаји могу побољшати проток ваздуха кроз горње дисајне путеве повећањем површине и/или смањењем њихове колапсабилности (нпр. поправљање мускуларног тонуса). Постоје уређаји за репозицију мандибуле или уређаји за задржавање језика. Студије показују да се употребом ових уређаја смањују симптоми, успешност у снижавању АHI је половична али је још увек нејасан ефекат на кардиоваскуларни ризик. (144, 211).

Хирушко лечење има за циљ да повећа површину дисајних путева и да смањи отпор при протоку. Примењују се трахеотомија и увулопалатоластика. Хирушке методе

лечења су непријатне за пацијента, од великог значаја су у хитним стањима. Нема студија које би показале и упоредиле CPAP и хирушке методе у смислу редукције кардиоваскуларног ризика (17).

1.10.1. Континуирани позитивни притисак у дисајним путевима (CPAP)

Позитиван притисак у дисајним путевима (PAP) се постиже апаратима који се користе за лечење пацијената са поремећајима дисања у сну, укључујући и OSA. Континуирани позитиван притисак (CPAP) и позитиван притисак у два нивоа (BPAP) представљају две форме PAP који се титрирају током полисомнографије како би се одредио један фиксан притисак за CPAP и фиксан инспираторни и експираторни позитиван притисак за BPAP (212).

CPAP је примарна терапија за пацијенте са OSA. Примењује се преко ороназалне маске или назалне каниле, која је повезана за уређај који одржава континуирани позитивни притисак у дисајним путевима. Вредност притиска се одређује у току контролне полисомнографије и дефинише као притисак довољан да уклони све симптоме и периоде апнеје и/или хипопнеје у свим фазама спавања и позицијама тела. Највећи проблем ове методе лечења је свакако адхеренција (17). Позитиван притисак у дисајним путевима у два нивоа BPAP је такође опција за пацијенте, посебно оне са хроничном опструктивном болешћу плућа. Наиме, исто се користи позитиван притисак али у два нивоа и то нижи притисак у експиријуму (144).

Препоруке за одређивање адекватног позитивног притиска у дисајним путевима обухватају:

(1) сви кандидати за PAP требало би да прођу адекватну едукацију, практичну вежбу и пробу маске;

(2) CPAP треба повећавати док се не изгубе сви пратећи респираторни догађаји или недостигне препоручени максимум притиска;

(3) препоручени стартни CPAP је 4cm воденог стуба;

(4) препоручени максимални CPAP је 15cm воденог стуба за млађе од 12 година а за старије је 20cm воденог стуба;

(5) CPAP треба подићи уколико се бележи бар једна епизода апнее за млађе тј бар две за старије;

(6) CPAP треба подићи уколико се бележи бар једна епизода хипопнее за млађе тј бар три за старије;

(7) CPAP се може повећати уколико се бележи гласно хркање;

(8) уколико пацијенти не могу да се навикну на CPAP, требало би покушати са ВРАР; такође уколико и на маскималном договореном CPAP постоје респираторни догађаји, може се превести на CPAP (212).

CPAP је терапија доводи до редукције симпатичке активности, системског крвног притиска и артеријске крутости, повећава сензитивност барорефлекса и утиче на ендотелну дисфункцију, чиме се претпоставља да редукује кардиоваскуларни ризик (144).



Слика 15 – уређај за примену континуираног позитивног притиска кисеоника (CPAP)

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1. Циљеви

Генерални циљ ове студије је да се испита учесталост појединих кардиоваскуларних болести код болесника са sleep арнеом и њихова повезаност преко повишене активности симпатичког нервног система.

У складу са општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Процена варијабилности срчане фреквенце као индиректног показатеља активности аутономног нервног система у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
2. Испитивање повезаности година и пола са појавом и степеном тежине sleep арнее.
3. Испитивање учесталости и процена степена тежине гојазности код болесника са sleep арнеом коришћењем телесне тежине, индекса телесне масе, обима струка и обима врата у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
4. Процена степена дневне поспаности и повезаности са степеном тежине sleep арнее.
5. Испитивање степена хипоксије и десатурације код пацијената са sleep арнеом у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
6. Испитивање утицаја sleep арнее на промене срчане фреквенце у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
7. Испитивање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења (синусна тахикардија, синусна брадикардија, преткоморске екстрасистоле, фибрилација преткомора, коморске екстрасистоле АВ блокови) код болесника са sleep арнеом у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
8. Испитивање повезаности sleep арнее и ехокардиографских параметара (величина леве преткоморе, дебљина леве коморе, систолна функција) у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
9. Испитивање учесталости коморбидитета код пацијената са sleep арнеом (метаболички синдром, дијабетес мелитус, дислипидемије, хипертензија, исхемија миокарда, претходни инфаркт миокарда, срчана инсуфицијенција, анемија, бронхијална астма) у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.

10. Испитивање учесталости хипертензије, примене антихипертензивне терапије и повезаности степена тежине sleep апнее са степеном тежине хипертензије.
11. Испитивање повезаности sleep апнее са појединим фенотиповима хипертензије процењених помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.
12. Испитивање повезаности sleep апнее и dipping обрасца крвног притиска процењеног помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска у односу на вредност апнеа/хипопнеа индекса.

2.2. Хипотезе

1. Варијабилност срчане фреквенце је повећана као одраз повећане активности и доминације дејства симпатичког нервног система код пацијената са sleep арнеом.
2. Постоји значајна повезаност sleep арне са полом и годинама живота испитаника.
3. Учесталост гојазности је значајна код пацијената са sleep арнеом, уз линеарно повећање степена гојазности (повећање индекса телесне масе, обима струка и обима врата) са степеном тежине sleep арне.
4. Постоји значајна корелација прекомерне дневне поспаности и степена тежине sleep арне.
5. Код пацијената са sleep арнеом постоји изражени степен хипоксије и десатурације кисеоником који зависи од степена тежине sleep арне.
6. Степен тежине sleep арне утиче на вредности срчане фреквенце и учесталост промена срчане фреквенце.
7. Учесталост поремећаја срчаног ритма и спровођења (синусна тахикардија, синусна брадикардија, преткоморске екстрасистоле, фибрилација преткомора, коморске екстрасистоле АВ блокови) зависи од степена тежине sleep арне.
8. Код пацијената са sleep арнеом често је повећана величина леве преткоморе, хипертрофија леве коморе и систолна дисфункција леве коморе.
9. Код пацијената са sleep арнеом постоји значајна учесталост коморбидитета: метаболички синдром, дијабетес мелитус, дислипидемије, хипертензија, исхемија миокарда, претходни инфаркт миокарда, срчана инсуфицијенција, анемија, бронхијална астма.
10. Код пацијената са sleep арнеом постоји значајна учесталост хипертензије и примене појединих група антихипертензивних лекова (АСЕ инхибитори, бета

блокатори, диуретици, антагонисти калцијума), степен тежине хипертензије у ординацији је у корелацији са степеном тежине sleep арнее.

11. Код пацијената са sleep арнеом постоји преминација појединих фенотипова хипертензије процењених помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска: дијастолна хипертензија, јутарња хипертензија.
12. Код пацијената са sleep арнеом постоји изражена учесталост non-dipping феномена која корелира са степеном тежине sleep арнее.

3. Материјал и методе

3.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као проспективно, нетерапијско, интервентно клиничко истраживање, усмерено на испитивање учесталости кардиоваскуларних поремећаја код болесника са sleep арнеом. У кохорти болесника са sleep арнеом ће бити идентификовани испитаници код којих се јављају кардиоваскуларни поремећаји, њихова учесталост у односу на тежину sleep арнее и улога симпатичког нервног система у овој повезаности.

Додатно, у студији ће нарочито бити праћена учесталост дијастолног облика хипертензије и одсуство пада крвног притиска током ноћи, одређени поремећаји срчаног ритма (синусне паузе, тахи-бради синдром, атријална фибрилација, блокови грана Хисовог снопа, АВ блокови, коморске екстрасистоле, коморска тахикардија), метаболички поремећаји и исхемијске промене.

3.2. Популација, време и место истраживања

За истраживање су регрутовани пацијенти оба пола, старости од 18 до 80 година, који су били хоспитализовани на Клиници за пулмологију Клиничког центра Крагујевац, у периоду од јуна до децембра 2014.године, због полиграфског испитивања а због сумње на опструктивну sleep арнеу (OSA). На основу резултата полиграфа, пацијенти су подељени на три једнаке групе од по 25 пацијената, са верификованом OSA. Контролну групу чинили су одрасли пацијенти без дијагностиковане, односно са искљученом OSA.

3.3. Јединице посматрања и узорак

Истраживање је урађено на 100 испитаника. Сви испитаници сврстани су у четири групе:

- I група (контролна група): особе код којих полиграфски није дијагностикована, односно код којих је искључена OSA (апнеа/хипопнеа индекс < 5).
- II група: особе са благом OSA (апнеа/хипопнеа индекс 5-15).
- III група: особе са умереном OSA (апнеа/хипопнеа индекс 15-30).
- IV група: особе са тешком OSA (апнеа/хипопнеа индекс > 30).

3.3.1. Укључујући критеријуми:

- старост од 18-80 година,
- оба пола,
- позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести,
- потписан информисани пристанак.
- посебан укључујући критеријум за контролну групу је било одсуство OSA које је полиграфски потврђено.

3.3.2. Искључујући критеријуми:

- старост < 18 односно > 80 година;
- труднице и дојиље;
- атријална фибрилација,
- дијагностикована болест јетре, бубрега и штитасте жлезде,
- дијагностиковани неуропсихијатријски поремећаји који у терапији користе седативе,
- имплантиран вештачки водич срца,
- пацијенти који нису потписали информисани пристанак или са другим објективним разлозима да не учествују у испитивању,
- пацијенти са фаталним исходом.

3.4. Извор података и варијабле

3.4.1. Постављање дијагнозе и одређивање степена тежине OSA

Први корак у процени дневне поспаности било је коришћење Epworth-ове скале/упитника поспаности. Испитаници су замољени да оцене вероватноћу да заспе у осам различитих ситуација које велики број људи обавља свакодневно. Оцењивање ситуација вршео је на скали од 0-3, где је 0 – никад не би задремали, 1 - мала вероватноћа да задрема, 2 - умерена вероватноћа да задрема, 3 - велика вероватноћа да задрема. Резултати осам питања су сабрани како би се добио један број. Опсег 0-9 је сматран нормалним, који указује да особа нема изражену дневну поспаност док је резултат од 10-24 говорио у прилог могућем поремећају сна (213).

Сви пацијенти подвргнути су испитивању сна коришћењем стандарних метода употребом STARDUST апарата (полиграфија), који бележи срчану фреквенцу, положај и покрете тела, звукове дисања и артеријску сатурацију кисеоником са индексом десатурације кисеоника. Проток ваздуха (респирације) регистрован је и мерен помоћу ороназалног термокуплера. Респираторни покрети и напори регистровани су помоћу електрода постављених на грудни кош и абдомен (трансдјусери). Артеријска сатурација кисеоником континуирано је мерена пулсним оксиметром током читаве ноћи. Трајање артеријске десатурације квантификовано је као укупно време када је артеријска сатурација кисеоником била мања од 90%.

Апнеа је дефинисана као одсуство протока ваздуха (респирације) дуже од 10 секунди у присуству пезистентних респираторних напора. Хипопнеа је дефинисана као удружена редукција протока ваздуха већа или једнака од 50% и снижење артеријске сатурације оксигемоглобином за више или једнако 4%. Апнеа-хипопнеа индекс (АИИ) је дефинисан као број епозода апнее и хипопнее по сату сна. Праг за постављање дијагнозе OSA је био АИИ већи од 5. Пацијенти су према томе класификовани на четири групе: без OSA/контролна група - АИИ мањи од 5; блага OSA – АИИ од 5-15; умерена OSA – АИИ од 16-30; тешка OSA – АИИ већи од 30.

3.4.2. Амбулаторни мониорниг крвног притиска (АМКП)

Пре извођења амбулаторног мониторинга крвног притиска прикупљени су подаци о претходној хипертензији и антихипертензивној терапији, анамнестички и увидом у медицинску документацију. Свим пацијентима је при првом контакту, приликом физикалног прегледа извршено мерење крвног притиска у ординацији како би се добијене вредности упоредиле са вредностима које ће се добити помоћу АМКП, ради искључивања/потврђивања „ефекта белог мантила“. Током мерења крвног притиска у ординацији обављена су најмање два мерења, са размаком од 1-2 минута, након што је пацијент седео 3-5 минута. Крвни притисак је класификован према препорукама Европског удружења кардиолога и Европског удружења за хипертензију из 2013.године (188).

Амбулантни мониторинг крвног притиска регистрован је помоћу апарата SCHILER BP – 102 плус. Апарат је подешен тако да се систолни и дијастолни артерисјки крвни притисак мере на сваких 30 минута током 24:00 часа. Дневни период дефинисан је као интервал од 06:00 сати ујутру до 10:00 сати увече, а ноћни период између 10:00 сати увече и 06:00 сати ујутру. Најмање 14 мерења током дневног периода и 7 током ноћног времена сматрани су валидним за процену резултата и тумачење АМКП. Пацијенти који су имали мање од 70% валидних мерења морали су да понове мерење.

У оквиру профила артериског крвног притиска праћени су и клинички и експериментални: дневни, ноћни и 24-часовни систолни притисак, дневни, ноћни и 24-часовни дијастолни притисак, средњи артеријски притисак, срчана фреквенца, пулсни притисак, производ срчане фреквенце и систолног крвног притиска – двоструки производ, јутарњи скок крвног притиска, оптерећење крвним притиском (систолни и дијастолни) током дана, током ноћи и 24-часовно, dipping (пад) систолног и дијастолног крвног притиска.

Према препорукама Европског удружења кардиолога и Европског удружења за хипертензију из 2013.године граничне вредности узете за дневни крвни притисак су 135/85 mmHg, за ноћни период 120/70 mmHg, а за 24-часовни крвни притисак 130/80 mmHg. Просечан пад систолног и дијастолног крвног притиска током ноћи за најмање 10% сматран је карактеристиком нормалног 24-часовног профила крвног притиска (dipping). Према поменутиим препорукама за дијагнозу и лечење артеријског крвног притиска пацијенти су подељени у четири групе dipping профила. Оптерећење крвним притиском је апарат рачунао аутоматски а вредности веће од 20% су сматране повишеним.

3.4.3. 24-часовни мониторинг срчаног ритма - ЕКГ Холтер мониторинг

У циљу откривања поремећаја срчаног ритма коришћен је 24-часовни ЕКГ Холтер мониторинг којим је регистрован срчани ритам током дневно-ноћних активности у периоду од 24 сата. Према посебном упутству испитаници су на штампаном обрасцу водили краћи дневник о активностима у току дана, и описали евентуалне тегобе и време њихове појаве. На апарату постоји дугме-маркер за које је испитаницима објашњено да притисну када осете било коју нелагодност (што остаје забележено у меморији апарата), и ту исту нелагодност евидентира у дневнику.

Апаратом NOVACOR су регистрована 3 ЕКГ канала који представљају модификоване одводе II, aVF и V₅, чији сигнали су меморисани помоћу специјалне картице убачене у апарат. Помоћу холтер ЕКГ мониторинга регистровани су следећи параметри: минимална, максимална, просечна срчана фреквенца, поремећаји срчаног ритма (синусна брадикардија, тахикардија, синусна аритмија, преткоморска фибрилација), компензаторне паузе или прекиди у раду срца, параметри варијабилности срчане фреквенце.

Током тумачења записа 24-часовног ЕКГ Холтер мониторинга нарочито је праћена учесталост следећих поремећаја ритма: синусне паузе, тахи-бради синдром, атријална фибрилација, блокови грана Хисовог снопа, АВ блокови, коморске екстрасистоле, коморска тахикардија.

Ова неинвазивна дијагностичка метода, поред полиграфије, представља основу истраживања помоћу које је на индиректни начин вршена процена активности аутономног нервног система. Процена подразумева спектралну анализу срчане фреквенце, односно, процену цикличних варијација R-R интервала. На овај начин превазиђено је ограничење студије у смислу немогућности директне процене симпатичке активности због недоступности метода за одређивања катехоламина у плазми, као једне од најпоузданијих метода.

У склопу процене варијабилности срчане фреквенце обрађени су статистички параметри временског домена (SDNN, SDANN, NN50) и фреквентни домен (спектрална анализа) варијабилности на основу препорука референтног удружења (214). Спектрална анализа варијабилности урађена је коришћењем брзе Fourier трансформације која је интегрисана у софтвер за читавање и интерпретацију резултата, HolterSoft Ultima. Параметри који су анализирани у склопу спектралне анализе су: LF компонента, HF компонента, LF/HF однос, LF нормализоване мере, HF нормализоване мере, VLF компонента. Као показатељ симпатичке активности/предоминације анализирана је LF компонента, за вагусну предоминацију HF компонента, а као параметар аутономне равнотеже LF/HF однос. Додатно су анализиране нормализоване мере LF и HF компоненте као помоћни параметри.

3.4.4. Трансторакална ехокардиографија

Трансторакална ехокардиографија је неинвазивна метода прегледа срца помоћу које се добијају квантитативни и квалитативни подаци о срчаним структурама и протоцима кроз срчане шупљине, ушћа и припадајуће крвне судове срца. Преглед се изводи тако што се ултразвучна сонда која се налази у руци лекара прислања на више тачака на грудном кошу. Одбијањем ултразвучних таласа од меких ткива грудног коша и срца постиже се визуелизација срчаних структура, крвних судова срца и околних ткива на монитору ехоснографског апарата.

Приликом извођења ехокардиографског прегледа пацијент лежи на левом боку, са левом руком савијеном испод главе, а десном опруженом уз тело. Овакав положај болесника је неопходан јер се срце прислања уз леви предњи зид грудног коша, те се на тај начин квалитативно добија најбоља слика која омогућава најбољу квалитативну процену срчаних структура, као и квантитативна мерења у дводимензионалном, М моду и квантитативна мерења колор, континураним, пулсним и ткивним доплером.

Пошто је срце комплексан орган, потребно је преглед обавити из више различитих пројекција. Визуелизација срчаних структура се постиже постављањем ултразвучне сонде у други или трећи међуребарни простор уз леву стерналну ивицу са орјентацијом курсора ка десном рамену за дуги прастернални пресек или орјентацијом курсора ка левом рамену и усмеравањем ултразвучног снопа ка левом куку за кратки парастернални пресек. Такође, потребно је обавити преглед и са срчаног врха, пети или шести међуребарни простор на медиоклавикуларној линији где се постижу следећи ехокардиографски пресеци: четири шупљине са орјентацијом курсора између 2 и 3 часа, пет шупљина са каудалном ангулацијом ултразвучног снопа, две шупљине, ротацијом курсора за 20 степени контра од казаљке на сату из добијеног четворошупљинског пресека и три шупљине ротацијом курсора за још 15 до 20 степени.

Ехокардиографски преглед има своја ограничења. Код пацијената са деформитетима грудног коша, гојазних, пацијената са неуобичајено уским међуребарним просторима или хиперинфлацијом плућа визуелизација срчаних структура може бити отежана, некада и немогућа.

За извођење студијског рада коришћен је ехоснографски апарат Samsung Medison Еко 7 са кардиоваскуларном сондом P2-4BA. Сви прегледи су рађени у лежећем левом

бочном положају. Мерени су следећи параметри у М моду: дебљина зидова лева коморе, крајња дијастолна и систолна димензија, дијаметар леве преткоморе, дијаметар десне коморе. Систолна функција леве коморе је одређивана модификованим Симпсоновим методом из четири и две шупљине.

Дводимензионалним мерењем је одређиван дијаметар корена и асцендентног дела аорте као и дијаметар стабла пулмоналне артерије и њених грана. Колор доплером су квантификоване валвуларне инсуфицијенције, док су континуираним и пуслним доплером мерени протоци над аортним, митралним, пулмоналним и трикуспидним ушће.

Систолни притисак десне коморе је одређиван индиректним методом, преко брзине регургитационог млаза трикуспидне валвуле, додавањем градијента притиска у десној преткомори који је процењиван на основу дијаметра доње шупље вене и процента њеног колапса у инспиријуму. Сва мерења су урађена према препорукама Америчког ехокардиографског друштва, у три узастопна срчана циклуса, при чему је коришћена средња вредност у односу на три мерења (215, 216, 217).

3.4.5. Лабораторијске анализе

Све планиране лабораторијске анализе спроведене су Централној и Хематолошкој лабораторији Клиничког Центра Крагујевац.

3.4.5.1. Одређивање липидног статуса

Липопротеински профил обухвата одређивање вредности укупног холестерола, LDL-холестерола, HDL-холестерола, триглицерида и индекса атерогенеза израчунатих из ових параметара. За одређивање липопротеинског профила неопходно је 7 mL венске крви која се центрифугира на 3000 обртаја у току 20 минута на собној температури, чиме се издваја серум. У серуму се потом одређују наведене липопротеинске фракције. Вредности ће бити класификоване на основу препорука Европског Удружења Кардиолога и Европског Удружења за Атеросклерозу. Факторима ризика сматраће се повишене вредности укупног холестерола $> 6.2 \text{ mmol/L}$, триглицерида $> 1.7 \text{ mmol/L}$ и LDL-

холестерола $> 1.8 \text{ mmol/L}$ и снижене вредности HDL-холестерола $< 1.0 \text{ mmol/L}$ за мушкарце и $< 1.2 \text{ mmol/L}$ за жене (218).

3.4.5.2. Одређивање нивоа глукозе у серуму

Ниво глукозе у серуму ће бити одређиван из узорка крви узетог за одређивање липидног статуса, а вредности ће бити подељене на снижене и повишене у односу на референтне вредности лабораторије КЦ Крагујевац. За дефинисање интолеранције глукозе (преддијабетес) и дијабетес мелитуса биће коришћена класификација Групе за дијабетес и кардиоваскуларне болести Европског Удружења Кардиолога и Европске Асоцијације за дијабетес из 2007. године (преддијабетес – $5,6\text{-}6,9 \text{ mmol/L}$, дијабетес мелитус - $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$) (219)

Посебним факторима ризика сматраће се године и пол болесника, позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларне болести и гојазност која ће бити процењена помоћу неколико параметара. Свим болесницима биће мерен обим врата као посебан фактор ризика за настанак OSA.

За процену и одређивање типа гојазности мериће се обим струка (фактор ризика за мушкарце $> 102 \text{ cm}$, за жене $> 88 \text{ cm}$) и индекс телесне масе (BMI). Индекс телесне масе биће израчунат као количник телесне масе у килограмима и телесне висине у метрима квадратним. Према класификацији Светске Здравствене Организације из 1998. болесници ће бити подељени у пет категорија: потхрањеност ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), нормална ухрањеност (18.5 до 24.9 kg/m^2), предгојазност (25 до 29.9 kg/m^2), гојазност првог степена (30 до 34.9 kg/m^2), гојазност другог степена (35 до 39.9 kg/m^2), морбидна гојазност ($> 40 \text{ kg/m}^2$) (220).

Сва истраживања спроведена код пацијената са OSA и кардиоваскуларним порећајима урађена су уз писани пристанак испитаника и у складу са стандардима прописаним од стране надлежног Етичког комитета и у складу са Хелсиншком Декларацијом.

3.4.6. Независне и зависне варијабле

а) Независна варијабла је тежина sleep апнеа (апнеа/хипорпеа индекс).

б) Зависне варијабле су:

Демографске карактеристике и социо-епидемиолошки подаци: пол, старост, пушење, породично оптерећење за КВБ

Општи изглед пацијената: телесна тежина, телесна висина, индекс телесне масе, обим струка, обим врата, гојазност

Вредност посматраних скорова параметара сатурације O₂: Ерwort скала поспаности, ODI, минимална SaO₂, средња SaO₂

Хемодинамски параметри: срчана фреквенца (минимална, средња, максимална), поремећаји срчаног ритма (исхемијске промене, синусни поремећаји ритма – тахикардија и брадикардија, ритам лутајућег водича, преткоморски поремећаји ритма – преткоморске екстрасистоле, фибрилација преткомора, коморски поремећаји ритма – коморске екстрасистоле; АВ блокови и блокови грана), хипертензија – вредности крвног притиска (претходна хипертензија, претходна антихипертензивна терапија, систолни и дијастолни крвни притисак у ординацији, АМКП: дневни, ноћни и 24-часовни систолни крвни притисак; дневни, ноћни и 24-часовни дијастолни крвни притисак, средњи артеријски притисак, пулсни притисак, двоструки производ (RPP), dipping систолног и дијастолног крвног притиска; дневно, ноћно и 24-часовно оптерећење систолним крвним притиском; дневно, ноћно и 24-часовно оптерећење дијастолним крвним притиском; јутарњи скок крвног притиска)

Лабораторијски параметри: HDL-холестерола, LDL-холестерола, укупног холестерола, триглицерида, индекс атеросклерозе; однос УН/HDL, вредности гликемије.

Коморбидитети: дијабетес мелитус, срчана инсуфицијенција, коронарна болест, хиперлипидемија, претходни инфаркт миокарда, анемија, бронхијална астма, број коморбидитета

Терапија: антиаритмици, АСЕ инхибитори, бета блокатори, антагонисти калцијума, диуретици, број антихипертензивних лекова

Ехокардиографски параметри: енд-дијастолна и енд-сistolна димензија леве коморе, хипертрофија леве коморе, ејекциона фракција, димензија леве преткоморе, димензија десне коморе, димензија плућне артерије

Параметри варијабилности срчане фреквенце: веома ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце (VLF); ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце (LF), LF нормализоване мере, високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце (HF), HF нормализоване мере, однос LF/HF, стандардна девијација (SDNN), број NN узастопних интервала током 24-часа већих од 50 ms (NN50);

3.5. Статистичка анализа

Прорачун узорка је заснован на основној претпоставци да је учесталост хипертензије прогресивно већа код особа са већим апнеа/хурорпеа индексом. Подаци о учесталости sleep апнее у општој популацији и популацији са кардиоваскуларним болестима процењени су на основу података из студије (Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012; 126: 1495-1510), према којој је учесталост sleep апнее 5-10% у општој популацији, а 47 до 83 % код различитих кардиоваскуларних болести.

Коришћењем одговарајућег програма за χ^2 -тест (Dupont WD, Plummer: Power and Simple Size Calculations for studies Involving Linear Regression, Controlled Clinical Trial 1998; 19: 589-601), два независна узорка са α 0,05, снага студије 0,8, пропорције учесталости у 2 групе 0,1 и 0,47 са алокацијом 1:1, добијено је 22 испитаника по групи. Имајући у виду да студија подразумева 4 студијске групе, укупан број болесника је предвиђен на 100, по 25 у свакој истраживачкој групи.

Подаци су анализирани коришћењем статистичког софтвера SPSS 19.0 за Windows за дескриптивну статистику, анализу варијансе, корелацију. Резултати су презентовани као вредности са стандардном девијацијом. За процену значајних разлика између група коришћени су Студентова Т подела, χ^2 -квадрат тест, Mann Whitney U тест и ANOVA. Вредност p мања од 0.05 сматрана је значајном.

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори појаве OSA различитог степена тежине. Циљ ове анализе био је да се дефинишу параметри разлика између испитаника без OSA и испитаника са OSA лаког, умереног и тешког степена, односно да се дефинишу фактори ризика везани за појаву OSA, као и последице које она има на здравље испитаника.

Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна логистичка регресија којом се испитује могућа разлика између испитаника без OSA и са sleep апне-ом различитог степена тежине, у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан у униваријантном моделу.

Статистички значајан утицај фактора добијен униваријантном анализом објашњава утицај тог фактора на појаву посматраних обољења али у присуству свих осталих фактора.

Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвајају се фактори који су били са независним утицајем на појаву OSA различитог степена тежине.

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највиши значај као “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” (exp (B)) и он нам показује колико пута су испитаници са посматраним факторима ризика под већом вероватноћом појаве OSA.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опште карактеристике испитаника

Поделом испитаника на добне групе: 25-40 година, 41-60 и 61-80 година, није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са и без OSA унутар посматраних добних група, с' тим да је нешто већа учесталост испитаника са OSA било у групи старости од 60 до 81 године (табела 3).

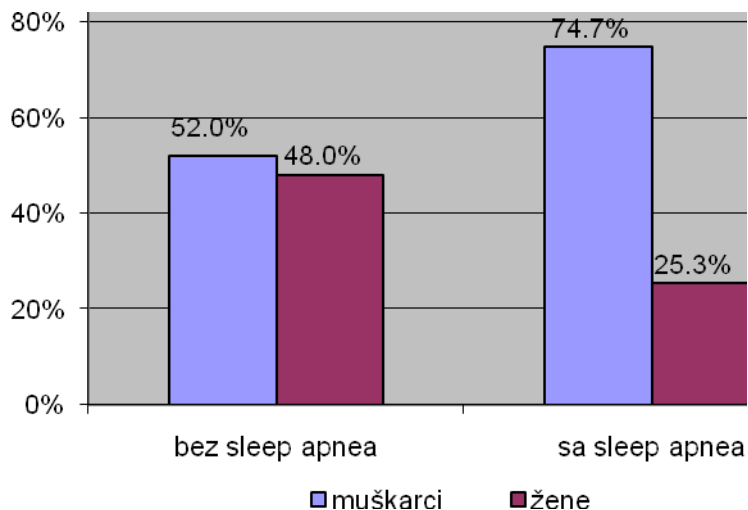
Између испитаника са и без OSA, уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола (табела 3). У групи са OSA, испитаници мушког пола били су статистички значајно више заступљени више заступљени (графикон 1).

Табела бр. 3 - Опште карактеристике пацијената

Опште карактеристике	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
Број испитаника (N)	25	75		
Старосне групе	25-40 година	4 (16, 0%)	10 (13,3%)	
	41-60 година	16 (64,0%)	34 (45,3%)	^b p=0,152
	61-80 година	5 (20,0%)	31 (41,3%)	
Пол n (%)	Мушкарци	13 (52%)	56 (74,7%)	^b p=0,034*
	Жене	12 (48%)	19 (25,3%)	

*статистички значајна разлика; ^a Mann Whitney U test; ^bχ²-test;

Графикон 1 - Пол испитаника



Није уочена статистички значајна разлика у учесталости пушача, непушача и бивших пушача, између испитаника са и без OSA (табела 4). Статистички значајна разлика није уочена ни у учесталости испитаника са и без породичног оптерећења кардиоваскуларним болестима (табела 4).

Табела бр. 4 - Навике и породично оптерећење

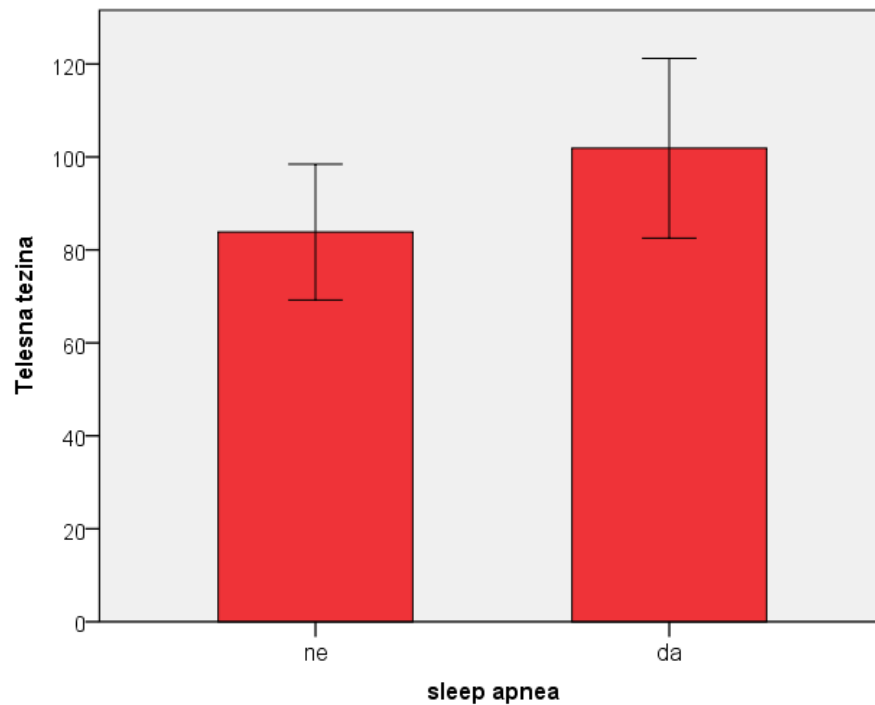
Посматрани параметри n (%)	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
Пушење	Да	9 (36,0%)	31 (41,3%)	^a p=0,706
	Не	11 (44,0%)	34 (45,3%)	
	Бивши пушач	5 (20,0%)	10 (13,3%)	
Породично оптерећење КВБ	Да	20 (80,0%)	55 (73,3%)	^a p=0,505
	Не	5 (20,0%)	20 (26,7%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; КВБ – кардиоваскуларне болести

4.2. Општи изглед испитаника

Уочена је статистички значајна разлика у телесној тежини пацијената са и без OSA (табела 5). Испитаници са овим поремећајем имали су статистички значајно већу телесну тежину (графикон 2).

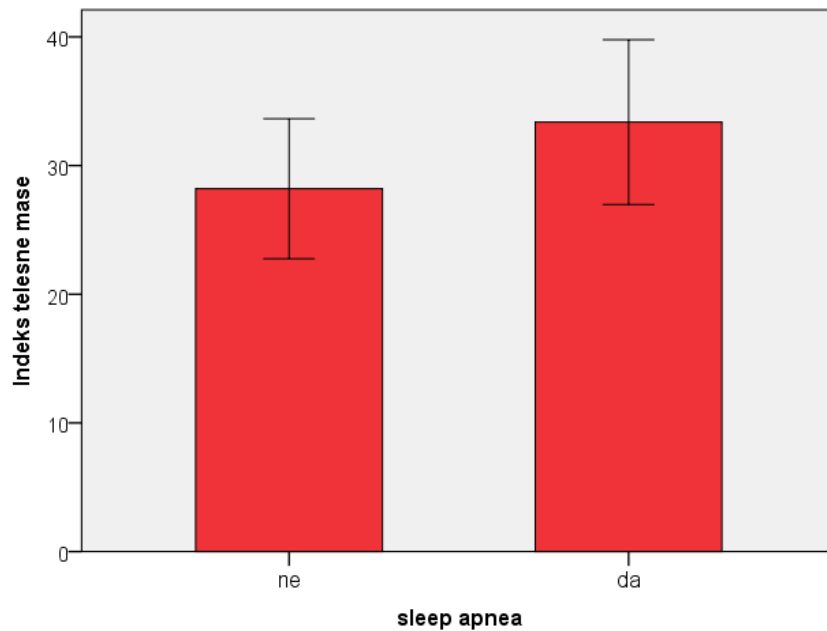
Графикон 2 - Телесна тежина испитаника



Није уочена статистички значајна разлика у телесној висини испитаника са и без OSA (табела 5).

BMI статистички значајно се разликовао између испитаника са и без OSA (табела 5). Вредности BMI код испитаника са OSA биле су значајно веће, него у групи без овог поремећаја (графикон 3).

Графикон 3 - ВМІ испитаника

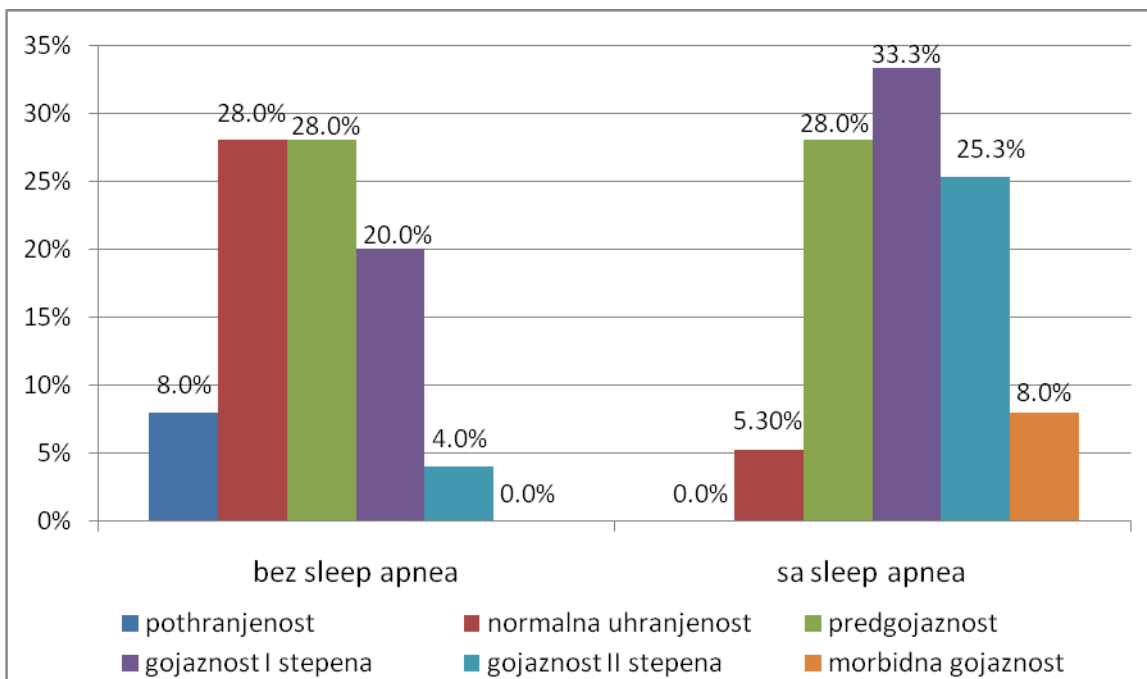


Учесталост испитаника са различитим вредностима ВМІ, статистички значајно се разликовала посматрано у односу на присутност OSA у анализираној групи испитаника (табела 5).

Испитаници са OSA у већем броју случајева имали су ВМІ већи од 25 kg/m^2 . У групи без OSA више од половине испитаника имало је ВМІ од $18\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ или у распону од $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, док нико није био морбидно гојазан.

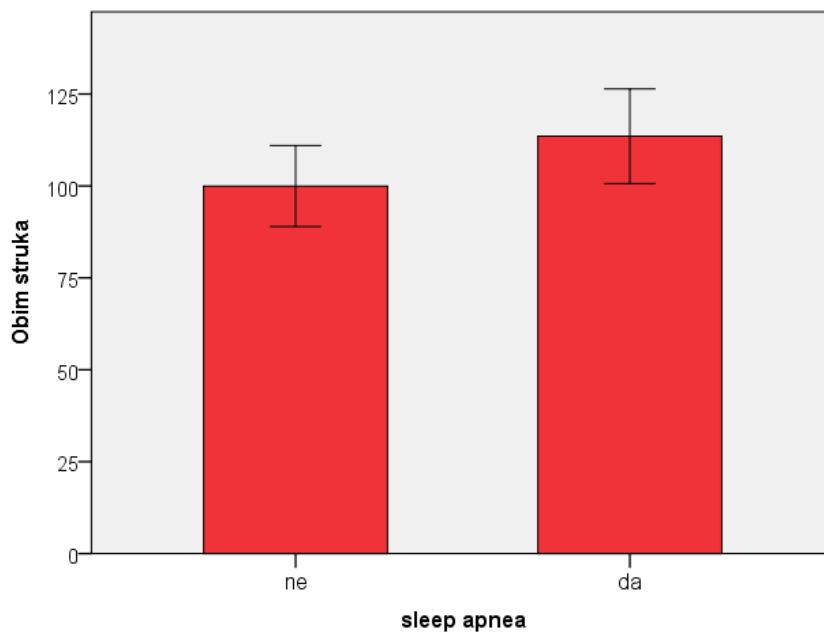
8% испитаника са OSA било је морбидно гојазно, 5,3% испитаника из ове групе било је нормално ухрањено, највише испитаника имало је гојазност I степена (трећина испитаника из ове групе) док су испитаници са гојазношћу II степена и предгојазни испитаници били приближно исто заступљени (око једна четвртина испитаника), графикон 4.

Графикон бр. 4 - ВМІ испитаника



Уочена је статистички значајно већа учесталост испитаника са OSA, посматрано у односу на гојазност испитаника (табела 5). Око 95% испитаника са OSA било је гојазно.

Графикон бр. 5 - Обим струка испитаника



Обим струка код испитаника са OSA био је статистички значајно већи него код испитаника без OSA (графикон 5).

Табела бр. 5 - Општи изглед пацијента

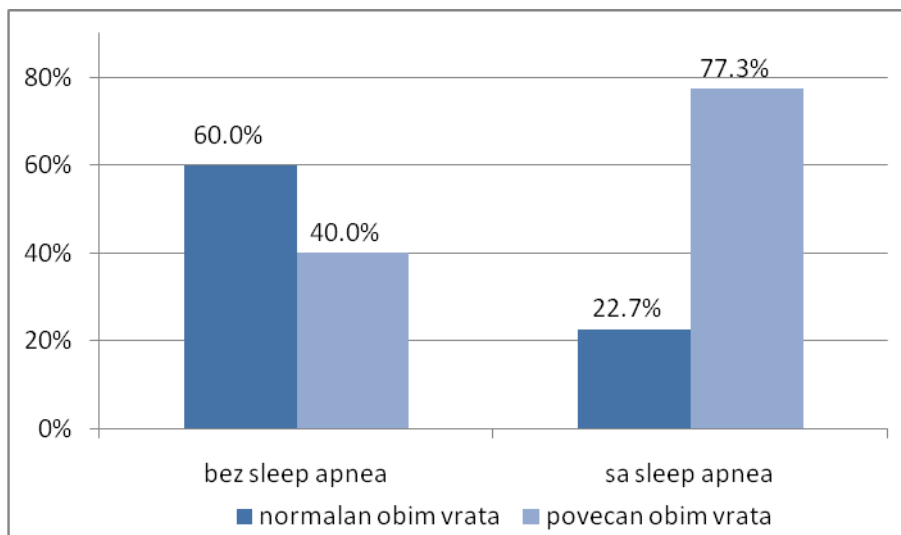
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
Телесна тежина (kg)	83,84 \pm 14,60 (85,0; 57-110)	101,88 \pm 19,32 (99,0; 67-187)	^a p=0,000*	
Телесна висина (cm)	172,84 \pm 11,36 (175,0; 148-200)	175,51 \pm 8,89 (176,0; 146-197)	^c p=0,282	
БМИ	28,20 \pm 5,44 (27,75; 18,12-38,16)	33,38 \pm 6,40 (32,11; 21,2-54,63)	^a p=0,000*	
БМИ	<18 kg/m ²	2 (8,0%)	0 (0%)	
	18-24.9 kg/m ²	7 (28,0%)	4 (5,3%)	
	25-29.9 kg/m ²	7 (28,0%)	21 (28,0%)	^b p=0,002*
	30-34.9 kg/m ²	5 (20,0%)	25 (33,3%)	
	35-39.9 kg/m ²	4 (16,0%)	19 (25,3%)	
>40 kg/m ²	0 (0%)	6 (8,0%)		
Гојазност	Да	16 (64,0%)	71 (94,7%)	^b p=0,000*
	Не	9 (36,0%)	4 (5,3%)	
Обим струка	99,96 \pm 11,03 (99,0; 78-121)	113,52 \pm 12,86 (113,0; 84-145)	^c p=0,000*	
Обим струка	Нормалан	11 (44,0%)	14 (18,7%)	^b p=0,011*
	Повећан	14 (56,0%)	61 (81,3%)	
Обим врата	42,20 \pm 11,74 (40,0; 32-96)	42,86 \pm 3,94 (42,0; 35-53)	^a p=0,011*	
Обим врата	Нормалан	15 (60,0%)	17 (22,7%)	^b p=0,001*
	Повећан	10 (40,0%)	58 (77,3%)	

*статистички значајна разлика; ^at-test; ^b χ^2 -test; ^cMann Whitney U test; БМИ – body mass index

Статистички значајна разлика уочена је и у заступљености испитаника са повећеним обимом струка посматрано у односу на присутност OSA (табела 5). Испитаници са OSA у већем броју случајева имали су повећан обим струка.

Испитаници са OSA имали су статистички значајно већи обим врата (табела 5). Повећан обим врата имало је 77,3% испитаника са OSA односно 40% испитаника без OSA (графикон 6).

Графикон 6 - Обим врата испитаника



4.3. Вредности посматраних скорова параметара сатурације O₂

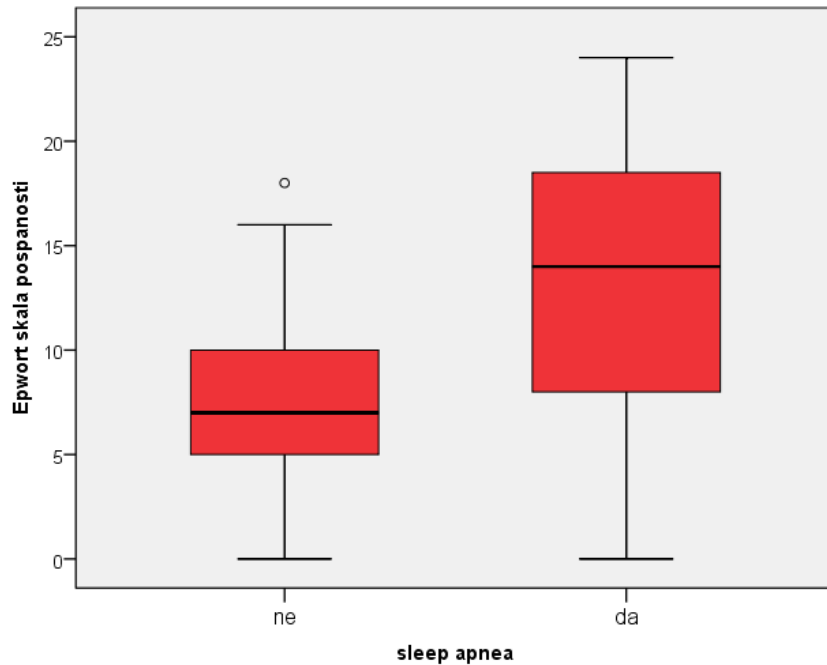
Табела бр. 6 - Вредности посматраних скорова

Посматрани параметри ($\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max)/n (%))	Sleep apnea		Значајност
	Не	Да	
Ерwort скала поспаности	7,76 \pm 4,58 (7,0; 0-18)	13,21 \pm 6,36 (14,0; 0-24)	^b p=0,001*
Ерwort			^a p=0,001*
	19 (76,0%)	28 (37,3%)	
	6 (24,0%)	47 (62,7%)	
АHI	2,28 \pm 1,58 (2,40; 0,10-4,70)	27,84 \pm 19,43 (21,1; 5,8-75,9)	/
ODI	1,97 \pm 1,64 (1,9; 0,1-6,0)	24,87 \pm 17,92 (18,4; 5,2-74)	^b p=0,000*

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 2-test; ^cMann Whitney U test

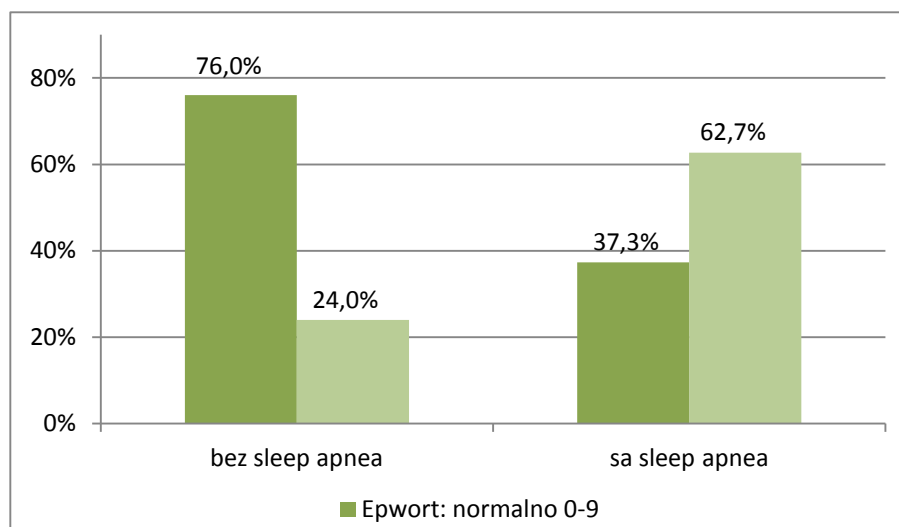
Испитаници са OSA имали су статистички значајно веће оцене Ерwort-ове скале поспаности (табела 6). Вредности овог скорa код испитаника са OSA биле су приближно дупло веће него код испитаника без овог поремећаја (графикон 7).

Графикон бр. 7 - Ерwort скала поспаности



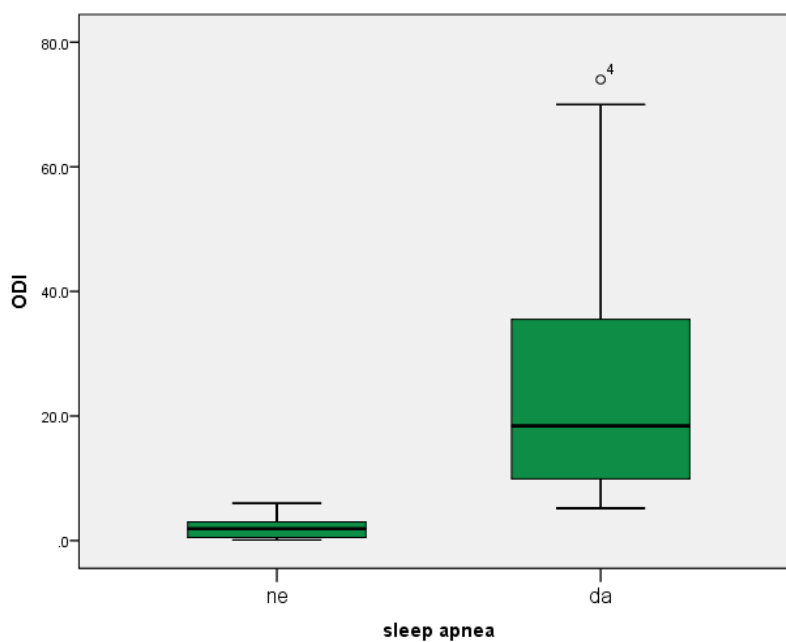
Око једне четвртине испитаника без OSA имало је вредности Ерwort-ове скале поспаности у распону вредности од 10 до 24, док је три четвртине имало вредности у опсегу од 0 до 9. У групи са OSA тај однос је био обрнут: две трећине испитаника имало је вредности Ерwort-ове скале веће од 9 док је једна трећина имало вредности овог сора мањи од 9, графикон 8.

Графикон 8 - Epwort скала поспаности



Статистички значајна разлика уочена је и у вредностима ODI сора између испитаника са и без OSA (табела б). Вишеструко веће вредности овог параметра забележене су код испитаника са овим поремећајем

Графикон бр. 9 - ODI скор



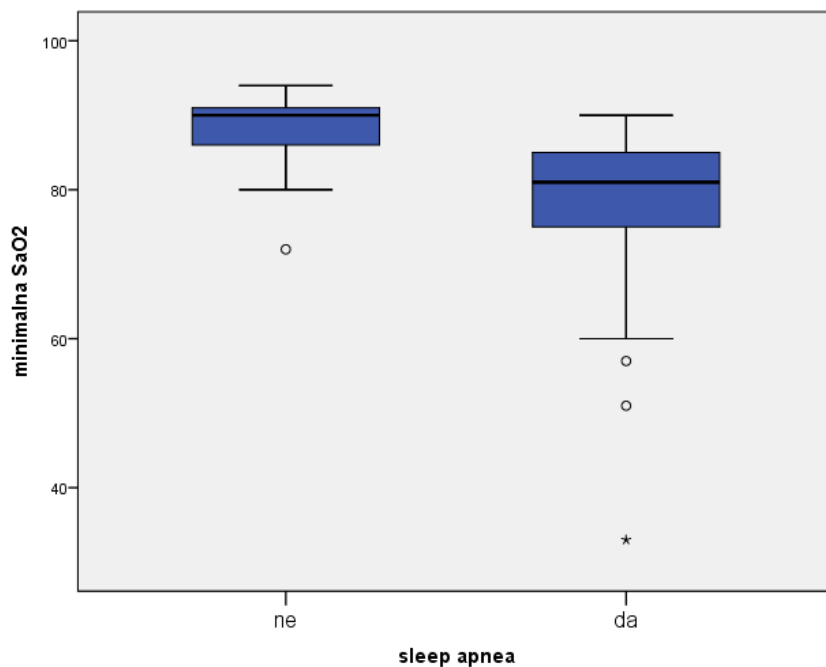
Табела бр. 7 - Вредности параметара сатурације и OSA

Посматрани параметри ($\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max)/n (%))	Sleep apnea		Значајност
	Не	Да	
Минимална SaO ₂	88,04 \pm 4,76 (90,0; 72-94)	78,56 \pm 9,61 (81,0; 33-90)	^a p=0,000*
Средња SaO ₂	94,76 \pm 2,31 (95,0; 89-98)	91,11 \pm 4,12 (92,0; 75-97)	^a p=0,000*
Индикована терапија	HDR	25 (100,0%)	/
	CPAP	0 (0,0%)	

*статистички значајна разлика; ^aMann Whitney U test; HDR – хигијенско-дијететски режим; CPAP – континуирани позитивни притисак кисеоником

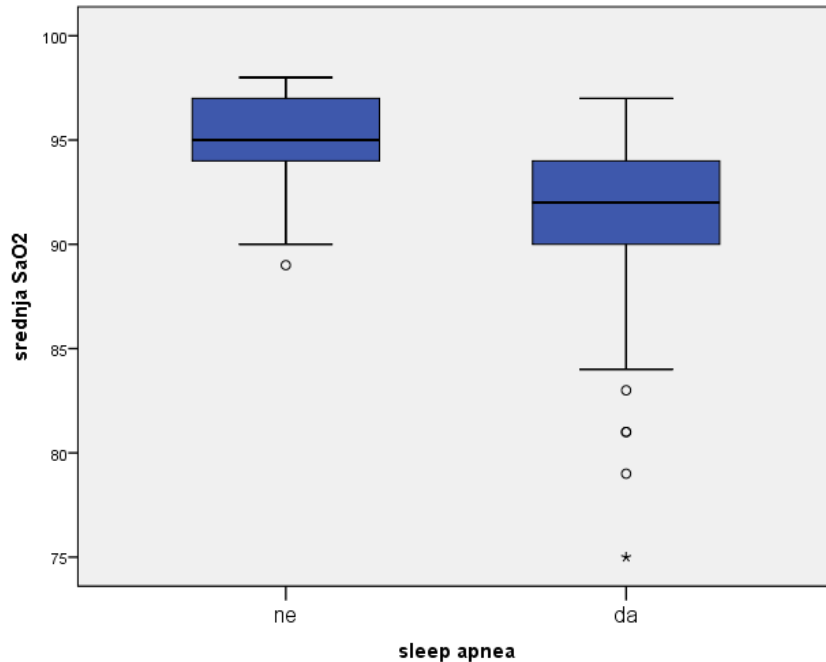
Код испитаника са OSA уочене су статистички значајно мање вредности минималне SaO₂, табела 7.

Графикон бр. 10 - Минималана SaO₂



Статистички значајна разлика између испитаника са и без OSA уочена је у вредностима средње SaO₂ (табела 7). Вредности овог параметра у групи са OSA биле су статистички значајно мање (графикон 11).

Графикон бр. 11 - Средња SaO₂



4.4. Хемодинамски параметри

Табела бр. 8 - Срчана фреквенца

Посматрани параметри ($\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Sleep apnea		Значајност
		Не	Да	
Срчана фреквенца	<80/мин	6 (24,0%)	18 (24,0%)	^a p=1,000
	>80/мин	19 (76,0%)	57 (76,0%)	
Мин. срчана фреквенца		47,88 \pm 5,69 (48; 39-60)	48,04 \pm 6,90 (49; 29-65)	^b p=0,723
	Средња срчана фреквенца	73,64 \pm 10,93 (74; 51-92)	75,19 \pm 10,95 (75; 59-123)	
Макс. срчана фреквенца		126,88 \pm 21,34 (131; 84-164)	123,88 \pm 24,36 (120; 94-200)	^b p=0,225

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 2-test; ^b Mann Whitney U test

Између испитаника са и без OSA није уочена статистички значајна разлика у вредностима параметра везано за срчану фреквенцу: учесталост испитаника са сниженом, нормалном и повишеном срчаном фреквенцом, учесталост испитаника са срчаном фреквенцом мањом и већом од 80/мин, у вредностима минималне, средње и максималне срчане фреквенце (табела 8).

Табела бр. 9 - Поремећаји срчаног ритма

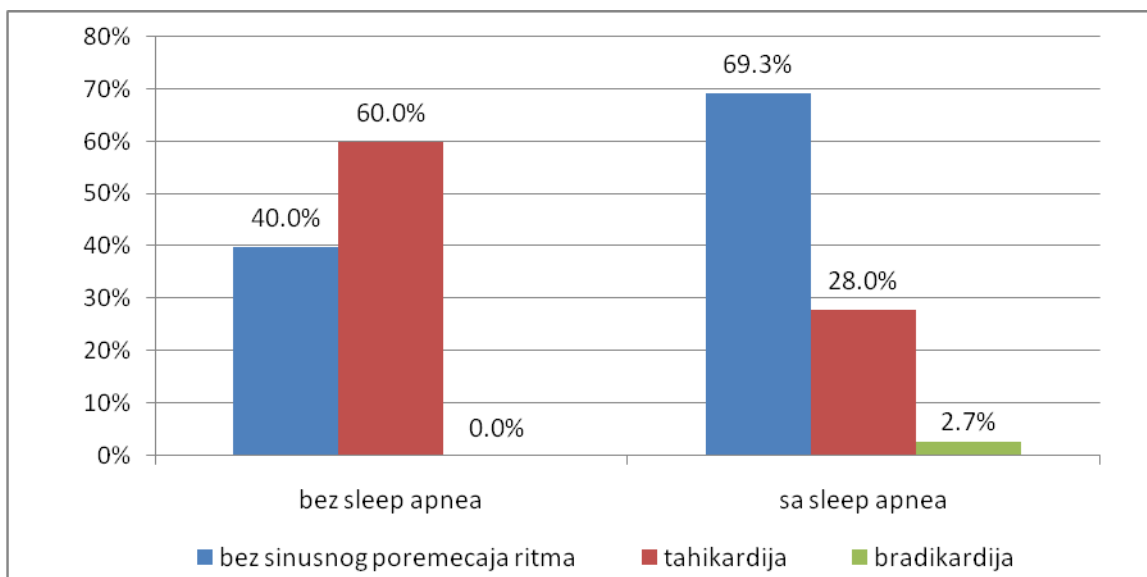
Посматрани параметри n (%)	Sleep apnea		Значајност
	Не	Да	
Исхемијске промене	1 (4,0%)	14 (18,7%)	^a p=0,075
Поремећај ритма	20 (80,0%)	61 (91,3%)	^a p=0,883
Синусни поремећај ритма	не	52 (69,3%)	^a p=0,014*
	тахикардија	21 (28,0%)	
	брадикардија	0 (0%)	
Ритам лутајућег водича	2 (8,0%)	4 (5,3%)	^a p=0,627
Преткоморски поремећаји ритма	не	35 (46,7%)	^a p=0,418
	не	15 (60,0%)	
SVES	појединачне	25 (33,3%)	^a p=0,322
	комбиноване	15 (20,0%)	
Фибрилација преткомора	не	63 (84,0%)	^a p=0,033*
	не	0 (0%)	
Фибрилација преткомора	пароксизмална	5 (6,7%)	^a p=0,103
	перманентна	7 (9,3%)	
Коморски поремећаји ритма	не	54 (72,0%)	^a p=0,450
	не	9 (36,0%)	
VES	појединачне	17 (22,7%)	^a p=0,426
	комбиноване	2 (2,7%)	
АВ блок I	не	71 (94,7%)	^a p=0,623
	не	23 (92,0%)	
	не	0 (0%)	
АВ блок II	не	71 (94,7%)	^a p=0,623
	не	23 (92,0%)	
	не	0 (0%)	
Блокови грана	BDG	3 (4,0%)	^a p=0,623
	BLG	1 (1,3%)	

*статистички значајна разлика; а_χ 2-test; bMann Whitney U test; SVES – суправентрикулске екстрасистоле; VES – коморске екстрасистоле; AV – атриовентрикуларни; BDG – блок десне гране; BLG – блок леве гране.

Учесталост испитаника са исхемијским променама на срцу била је нешто већа у групи са OSA али не и статистички значајно (табела 9). Статистички значајна разлика није уочена ни у броју испитаника са поремећајем ритма.

Између испитаника са и без OSA уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са синусним поремећајем ритма. Испитаници без OSA имали су у статистички значајно већем броју ову врсту аритмија. Код испитаника без OSA у 40% случајева није забележен синусни поремећај ритма док је 60% испитаника имало синусну тахикардију. У групи са OSA 69,3% испитаника било је без синусног поремећаја ритма, 28% испитаника имало је синусну тахикардију и 2,7% испитаника имало је синусну брадикардију (графикон 12).

Графикон 12 - Синусни поремећај ритма и OSA



Није уочена статистички значајна разлика у појави ритма лутајећег водича и преткоморских поремећаја ритма између испитаника са и без OSA (табела 8).

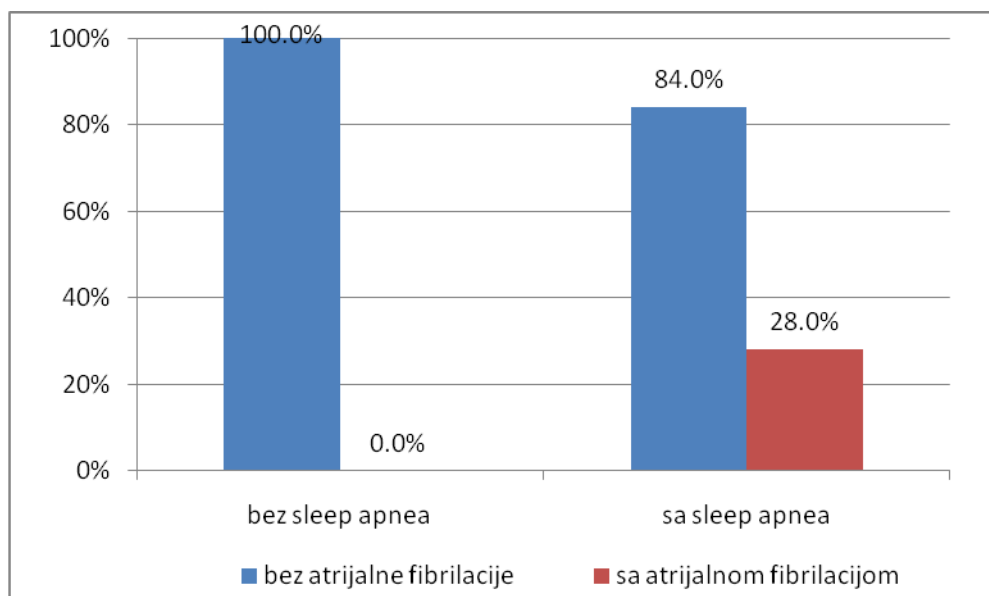
Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника без SVES и са појединим облицима SVES између група са и без OSA (табела 9). Код испитаника са SVES није уочена статистички значајна разлика у појави појединачних и комбинованих SVES ($p=0,296$), посматрано у односу на присутност OSA код испитаника. Такође није уочена

статистички значајна разлика ни у заступљености бигеминије, тригеминије и оба поремећаја ритма између посматраних група испитаника (табела 9).

Уочена је статистички значајна разлика у појави атријалне фибрилације (табела 9). Она је била присутна само код испитаника са OSA, у 16% случајева. У групи са OSA није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са пароксизмалном и перманентном атријалном фибрилацијом (графикон 13).

Посматрано у односу на појаву OSA није уочена статистички значајна разлика у учесталости појављивања коморских поремећаја ритма (табела 9). Заступљеност испитаника без VES и са појединим облицима VES није се статистички значајно разликовала између група испитаника са и без OSA.

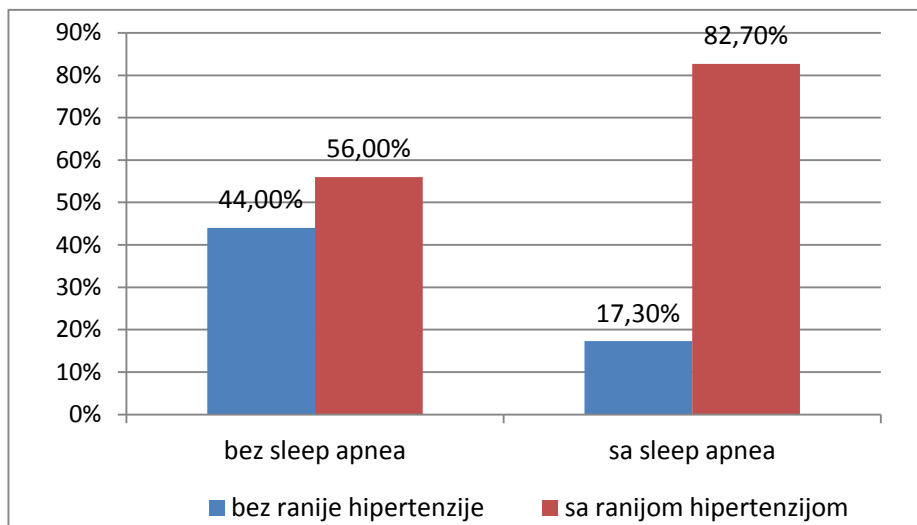
Графикон 13 - Атријална фибрилација и OSA



Између анализираних група испитаника унутар група испитаника са VES није уочена статистички значајна разлика у појави појединачних, кобинованих ($p=0,372$), као ни у појави бигеминија, тригеминија и оба напред наведена поремећаја ритма ($p=0,591$).

Између испитаника са и без OSA није уочена статистички значајна разлика у појави AV блока и блока гране Нисс-овог снопа (табела 9).

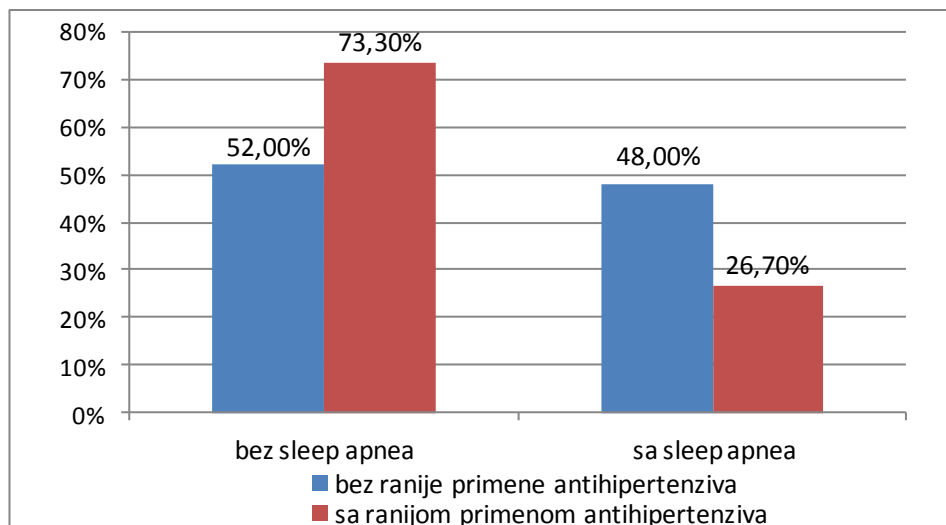
Графикон 14 - Претходна хипертензија и OSA



Између испитаника са и без OSA уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са податком о претходној хипертензији (табела 10). Испитаници у групи са OSA у већем проценту су имали раније хипертензију (графикон 14).

Статистички значајна разлика, између посматраних група, уочена је у заступљености испитаника са ранијом применом антихипертензива (табела 10). Испитаници у групи са OSA, у статистички значајно већем броју су били на ранијој антихипертензивној терапији (графикон 15).

Графикон 15 - Претходна примена антихипертензива и OSA



Табела бр. 10 - Вредности крвног притиска

Посматрани параметри n (%)/ (X±SD (Med, min-max))		Sleep apnea		Значајност
		Не	Да	
Претходна хипертензија		14 (56,0%)	62 (82,7%)	^a p=0,007*
Претходна антихипертензивна терапија		13 (52,0%)	55 (73,3%)	^a p=0,048*
СКП у ординацији		134,92±20,19 (137; 100-163)	142,21±20,05 (141; 101-197)	^c p=0,119
ДКП у ординацији		82,68±22,29 (77; 41-143)	86,09±14,93 (87; 41-119)	^c p=0,387
Дневни СКП		123,72±15,91 (126; 89-146)	137,60±18,01 (137; 108-196)	^c p=0,001*
Дневни СКП	до 135mmHg	18 (72,0%)	34 (45,3%)	^a p=0,021*
	>135mmHg	7 (28,0%)	41 (54,7%)	
Ноћни СКП		118,92±19,69 (120; 87-170)	127,82±20,31 (124; 91-185)	^b p=0,071
Ноћни СКП	до 120mmHg	13 (58,0%)	27 (36,0%)	^a p=0,157
	>120mmHg	12 (42,0%)	48 (64,0%)	
24-часовни СКП		121,48±17,17 (124; 92-156)	133,73±17,71 (131; 101-185)	^c p=0,003*
24-часовни СКП	до 130mmHg	17 (68,0%)	37 (49,3%)	^a p=0,105
	>130mmHg	8 (32,0%)	38 (50,7%)	
Дневни ДКП		77,20±9,98 (78; 57-93)	85,20±12,23 (85; 61-114)	^c p=0,004*
Дневни ДКП	до 85mmHg	18 (72,0%)	38 (50,7%)	^a p=0,063
	>85mmHg	7 (28,0%)	37 (49,3%)	
Ноћни ДКП		70,52±10,65 (71; 51-87)	75,57±12,15 (76; 52-106)	^c p=0,067
Ноћни ДКП	до 70mmHg	12 (42,0%)	30 (40,0%)	^a p=0,483
	>70mmHg	13 (58,0%)	45 (60,0%)	
24-часовни ДКП		74,36±9,77 (74; 58-91)	81,47±11,28 (82; 61-110)	^c p=0,006*
24-часовни ДКП	до 80mmHg	16 (64,0%)	36 (48,0%)	^a p=0,166
	>80mmHg	9 (36,0%)	39 (52,0%)	
МАП		95,36±12,93 (95; 72-128)	101,83±12,87 (102; 60-134)	^c p=0,032*
МАП <70mmHg		0 (0%)	1 (1,3%)	
МАП 70-110mmHg		23 (92,0%)	61 (81,3%)	^a p=0,433
	>110mmHg	2 (8,0%)	10 (10,0%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann Whitney U test; ^ct-test; СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак; МАП – средњи артеријски притисак

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима систолног и дијастолног крвног притиска измерених у ординацији при иницијалном прегледу између испитаника са и без OSA (табела 10).

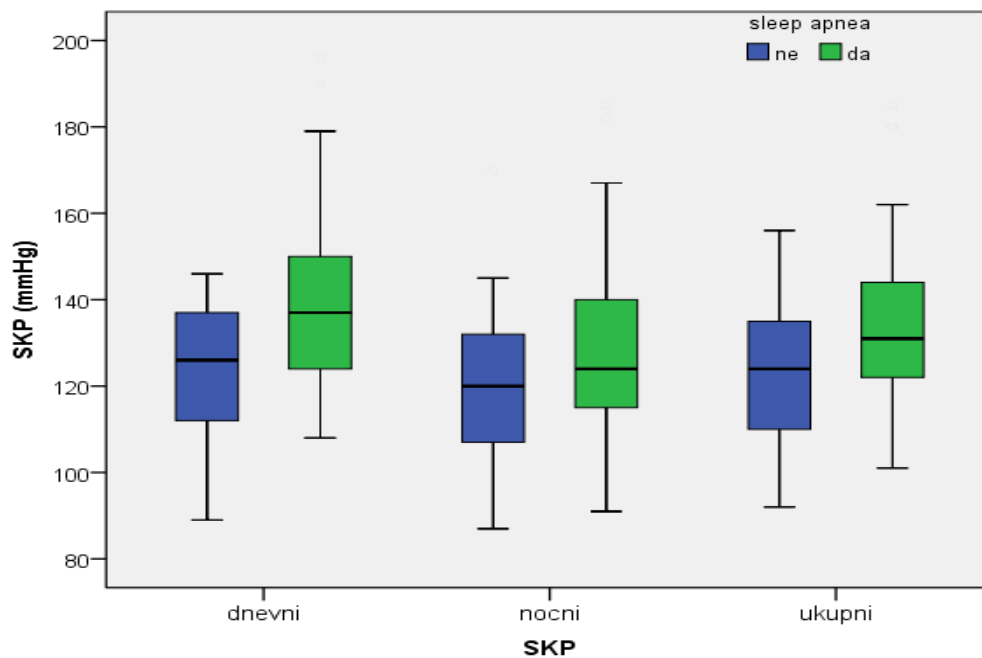
Уочена је статистички значајна разлика у вредностима дневног систолног крвног притиска посматрано у односу на појаву OSA (табела 9). Испитаници са OSA имали су значајно веће вредности дневног СКП (графикон 16).

Статистички значајна разлика уочена је и у учесталости испитаника са вредностима дневног СКП мањим и већим од 135 mmHg, између посматраних група са и без OSA (табела 10). У групи без OSA, вредност дневног СКП веће од 135 mmHg имало је 28% испитаника, док је у групи са OSA оваква вредност притиска измерена код више од половине испитаника, у 54,7% случајева (графикон 17).

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима ноћног СКП посматрано у односу на присутност OSA код испитаника (табела 10). Статистички значајна разлика између анализираних група, није уочена ни у заступљености испитаника са вредностима ноћног СКП, мањим и већим од 120 mmHg (графикон 17).

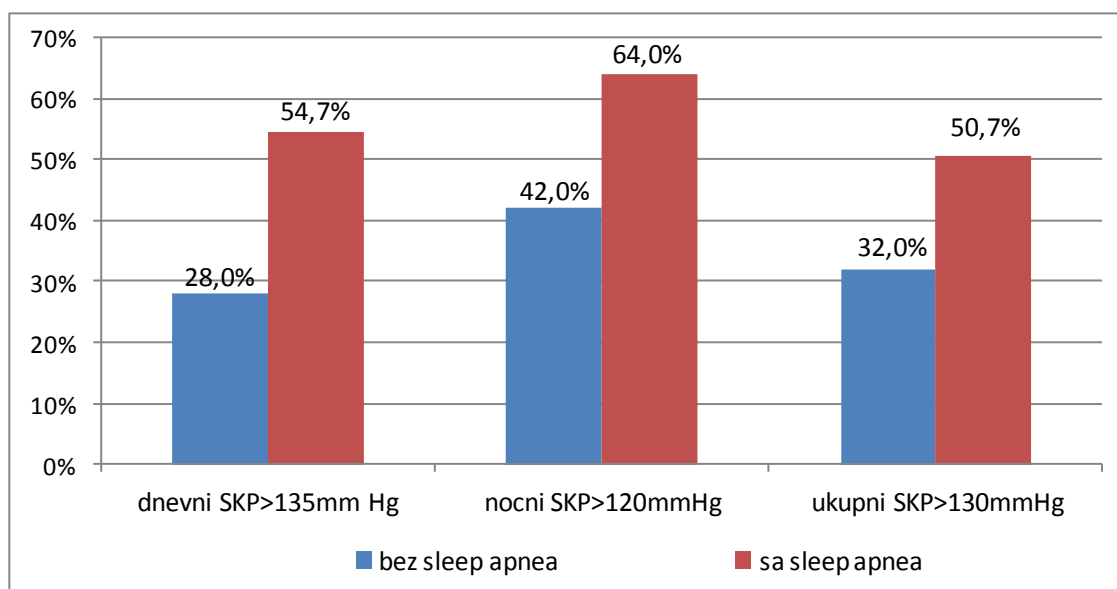
Вредности укупног СКП, статистички значајно су се разликовале између испитаника са и без OSA (табела 10). Вредности укупног СКП измерене у групи са OSA биле су статистички значајно веће него код испитаника без овог поремећаја (графикон 16).

Графикон 16 - Вредности систолног крвног притиска и OSA



Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са укупним СКП мањим и већим од 130 mmHg, посматрано у односу на појаву OSA (табела 10).

Графикон 17 - Вредности систолног крвног притиска и sleep apnea



Табела бр. 11 - Вредности крвног притиска

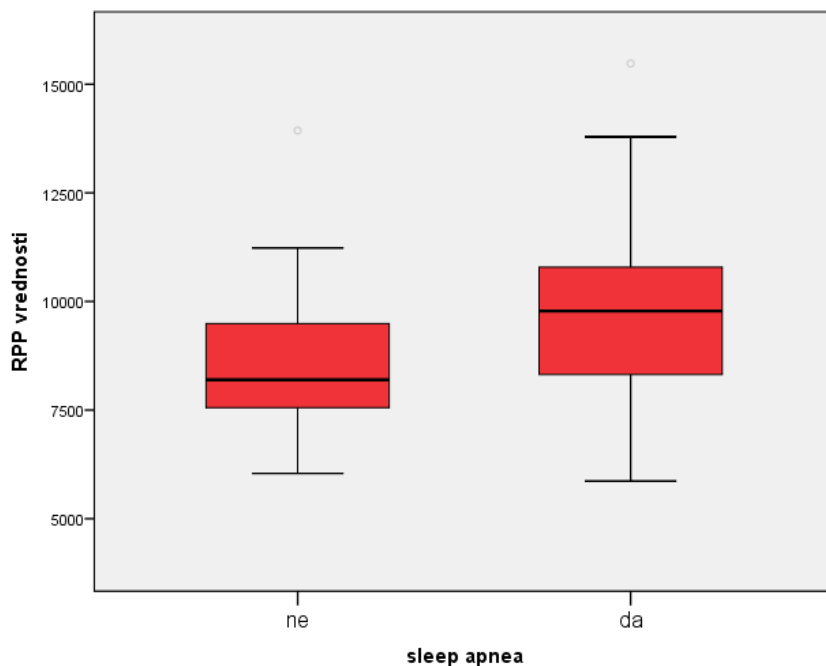
Посматрани параметри n (%)/(X±SD (Med, min-max))	Sleep apnea		Значајност
	Не	Да	
ПП	47,28±9,76 (48; 32-65)	52,51±13,51 (51; 33-91)	^c p=0,078
RPP (двоструки производ)	8647,80±1717,50 (8197; 6043-13933)	9061,95±1766,75 (9779; 5865-15478)	^c p=0,021*
RPP <10000	20 (80,0%)	46 (61,3%)	^a p=0,088
RPP >10000	5 (20,0%)	29 (38,7%)	
Dipping негативан dipping >0 non dipping	9 (36,0%)	19 (25,3%)	^a p=0,281
Dipping 0 до -10	9 (36,0%)	28 (37,3%)	
СКП нормалан dipping -10 до -20 екстремни dipping >-20	7 (28,0%)	19 (25,3%)	
Dipping СКП негативан dipping >0 non dipping 0 до -10	7 (28,0%)	9 (12,0%)	^c p=0,075
Dipping СКП нормалан dipping -10 до -20 екстремни dipping >-20	0 (0%)	9 (12,0%)	
Dipping СКП негативан dipping >0 non dipping 0 до -10	4 (16,0%)	14 (18,7%)	
Dipping ДКП нормалан dipping -10 до -20 екстремни dipping >-20	10 (40,0%)	21 (28,0%)	^a p=0,447
Dipping ДКП нормалан dipping -10 до -20 екстремни dipping >-20	7 (28,0%)	17 (22,7%)	
Dipping ДКП нормалан dipping -10 до -20 екстремни dipping >-20	4 (16,0%)	23 (30,7%)	
Dipping ДКП	-9,88±12,76 (-9,0; -40-10)	-8,17±10,31 (-7,0; -40-17)	^b p=0,374
Дневно оптерећење СКП	24,92±22,35 (18,0; 0-71)	42,60±28,83 (43,0; 0-100)	^b p=0,005*
Ноћно оптерећење СКП	40,76±35,84 (47,0; 0-100)	58,47±34,94 (63,0; 0-100)	^b p=0,030*
24-ч оптерећење СКП	29,80±24,75 (24,0; 0-78)	47,91±28,75 (45; 0-100)	^b p=0,007*
Дневно оптерећење ДКП	19,16±16,56 (14,0; 0-50)	35,80±26,65 (32,0; 0-100)	^b p=0,009*
Ноћно оптерећење ДКП	23,36±24,29 (20,0; 0-88)	33,64±27,64 (22,0; 0-100)	^b p=0,096
24-часовно оптерећење ДКП	20,40±16,98 (14; 0-51)	34,52±25,05 (32,0; 3-100)	^b p=0,020*
Јутарњи скок крвног притиска	19,12±15,63 (21,7; -40,1-36)	25,96±20,28 (22,5; -22-97)	^c p=0,127

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann Whitney U test; ^ct-test; ПП – пулсни притисак; RPP – двоструки производ; СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак;

Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са вредностима пулсног притиска мањим и већим од 40 mmHg, између испитаника са и без OSA (табела 11). Статистички значајна разлика није уочена ни у вредностима овог параметра између напред наведених анализираних група испитаника (табела 11).

Вредности двоструког производа (RPP) статистички значајно су се разликовале посматрано у односу на OSA (табела 11). Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су код испитаника са OSA (графикон 18).

Графикон 18 - Двоструки производ (RPP) и OSA



Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са вредностима двоструког производа мањим и већим од 10000, између испитаника са и без OSA (табела 10). У обе групе испитаника са вредностима RPP <10000 bpm*mmHg било је више и они су били заступљени са 80% у групи без OSA и са 61,3% у групи са OSA.

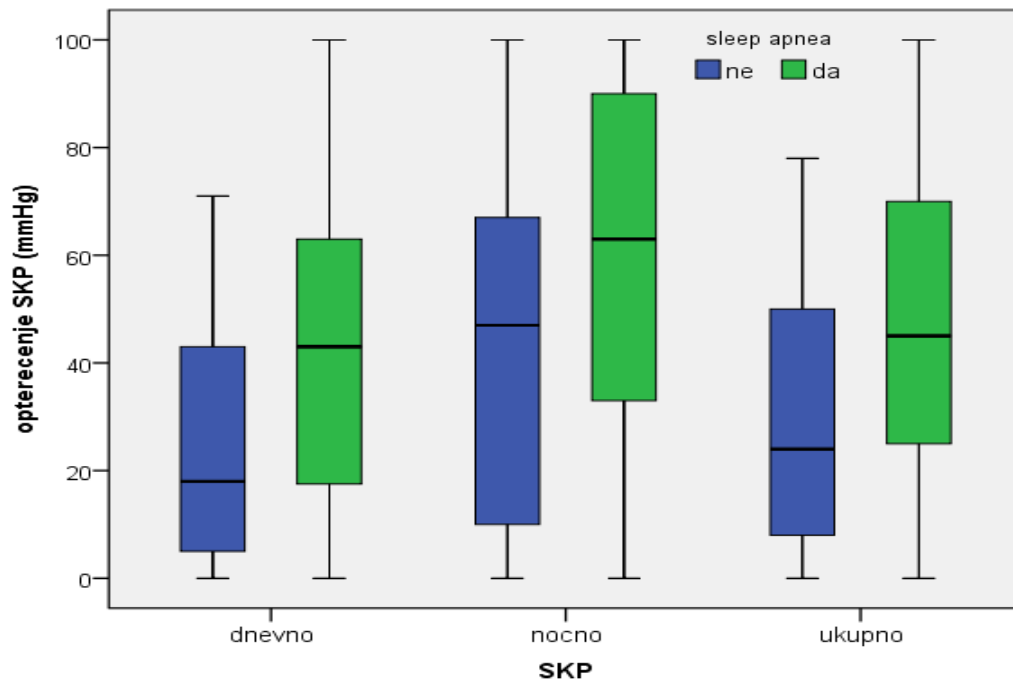
Између испитаника са и без OSA није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са различитим dippingom систолног крвног притиска (табела 11).

У групи без OSA није било испитаника са екстремним dipping-ом док је 12 испитаника са OSA имало dipping >-20 . Вредности dippinga, нису се статистички значајно разликовале у односу на појаву OSA (табела 11).

Учесталост испитаника са вредностима dippinga дијасталног крвног притиска описане као негативан dipping, non-dipping, нормални dipping и екстремни dipping, нису се статистички значајно разликовале посматрано у односу на појаву OSA (табела 11). 16% испитаника без OSA и 30,7% испитаника са OSA имало је екстремни dipping дијасталног притиска. Статистички значајна разлика није уочена ни у односу на вредности dippinga дијасталног притиска између анализираних група испитаника са и без OSA.

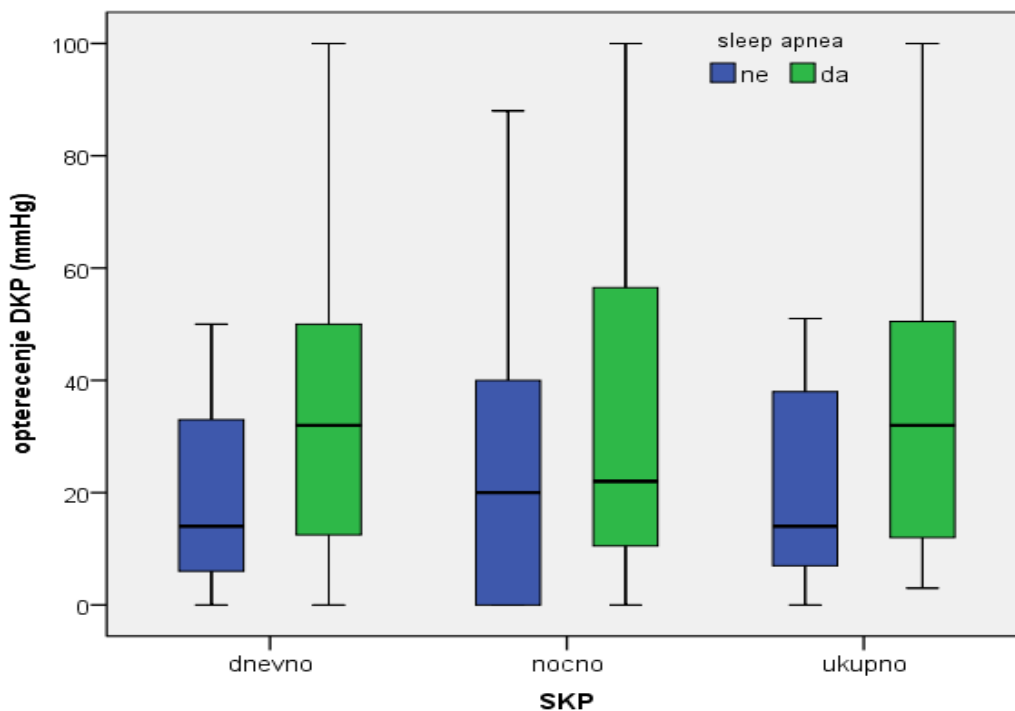
Оптерећење дневним, ноћним и 24-часовним систолним крвним притиском, статистички значјно се разликовало између испитаника са и без OSA (табела 11). Статистички значајно веће оптерећење дневним систолним крвним притиском забележено је код испитаника са OSA (графикон 19). Статистички значајно веће оптерећење ноћним систолним крвним притиском забележено је такође код испитаника са OSA као и оптерећење 24-часовним систолним крвним притиском (графикон 19).

Графикон 19 - Оптерећење систолним крвним притиском и OSA



Између испитаника са и без OSA уочена је статистички значајна разлика у оптерећењу дневним, ноћним, 24-часовним дијастолним крвним притиском, док оптерећење ноћним дијастолним крвним притиском није се статистички значајно разликовало између посматраних група (табела 11). И оптерећење дијастолним притиском дању и 24-часовно оптерећење дијастолним притиском било је статистички значајно веће у код испитаника са OSA (графикон 20).

Графикон 20 - Оптерећење дијастолним крвним притиском и OSA



Вредности јутарњег скока крвног притиска, нису се статистички значајно разликовале посматрано у односу на појаву OSA (табела 11).

4.5. Вредности лабораторијских параметара

Нису пронађене статистички значајне разлике између испитаника са OSA и испитаника без OSA у односу на наредне параметре липидног статуса – укупни холестерол, LDL холестерол, триглицериде и индекс атеросклерозе (Табела бр. 12). Статистички значајне разлике добијене су између испитаника са OSA и испитаника без OSA према наредним параметрима липидног статуса – HDL холестерол према категорисаном нивоу вредности (Графикон 21), HDL холестерол као сирових мера варијабле (Графикон 22) и у односу између укупног холестерола и HDL холестерола као сирових мера варијабле (Графикон 23).

Табела бр. 12 - Липидни статус и OSA

Посматрани параметри n (%)/ (X \pm SD (Med, min-max))	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
Укупни холестерол	< 5.2 mmol/l	10 (40,0%)	26 (34,7%)	^a p=0,862
	5.2-6.2 mmol/l	8 (32,0%)	28 (37,3%)	
	> 6.2 mmol/l	7 (28,0%)	21 (28,0%)	
Вредности холестерола		5,55 \pm 0,838 (5,6; 3,74-6,90)	5,663 \pm 1,093 (5,6; 2,39-8,53)	^c p=0,646
Триглицериди	< 1.7 mmol/l	17 (68,0%)	41 (54,7%)	^a p=0,266
	1.7-2.2 mmol/l	6 (24,0%)	23 (30,7%)	
	>2.3 mmol/l	2 (8,0%)	11 (14,7%)	
Вредности триглицерида		1,56 \pm 0,816 (1,5; 0,44-4,80)	1,82 \pm 1,10 (1,6; 0,57-6,96)	^b p=0,208
HDL	<1.03/1.29	8 (32,0%)	43 (57,3%)	^a p=0,047*
	1.03/1.29-1.55	15 (60,0%)	28 (37,3%)	
	> 1.55	2 (8,0%)	4 (5,3%)	
Вредности HDL холестерола		1,26 \pm 0,234 (1,23; 0,89-1,81)	1,11 \pm 0,341 (1,05; 0,60-3,21)	^c p=0,040*
LDL	< 2.6 mmol/l	5 (20,0%)	11 (14,7%)	^a p=0,694
	2.6-3.3 mmol/l	7 (28,0%)	18 (24,0%)	
	> 3.3 mmol/l	13 (52,0%)	46 (61,3%)	
Вредности LDL холестерола		3,32 \pm 0,783 (3,4; 1,96-4,65)	3,48 \pm 0,968 (3,49; 0,98-6,24)	^c p=0,454
Индекс атеросклерозе		3,38 \pm 1,123 (3,9; 1,76-6,12)	3,91 \pm 1,249 (3,98; 0,99-7,40)	^c p=0,729
Однос УН/HDL		4,52 \pm 1,07 (4,48; 3,04-6,37)	5,45 \pm 1,45 (5,37; 2,11-11,49)	^c p=0,004

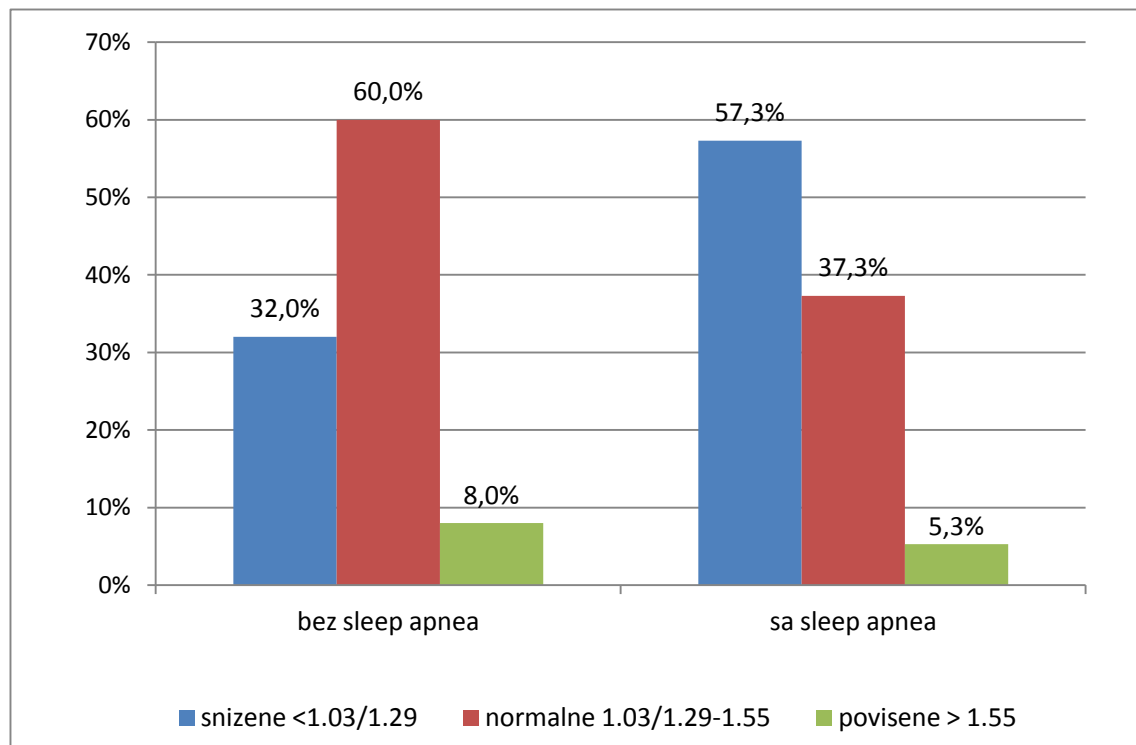
*статистички значајна разлика; ^a χ^2 2-test; ^bMann Whitney U test; ^ct-test; HDL – липопротеин високе густине; LDL – липопротеин ниске густине; УН – укупни холестерол

Између испитаника са OSA и испитаника без OSA постоји статистички значајна разлика у броју испитаника региствораном према категоријама варијабле HDL-а које се

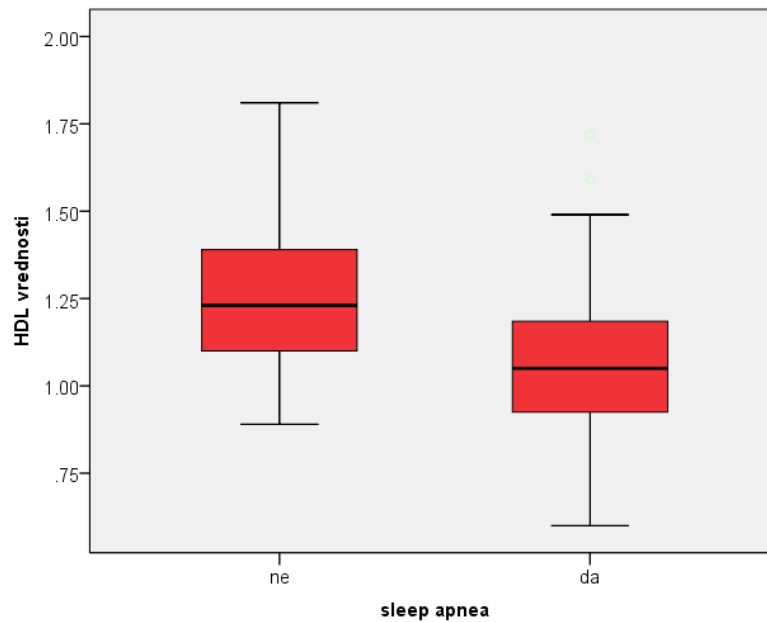
према стандардима сматрају сниженим ($<1.03/1.29$ mmol/l), нормалним ($1.03/1.29-1.55$ mmol/l) и повишеним (>1.55 mmol/l) (Графикон 21).

Највећи број испитаника у групи испитаника без OSA био је са нормалним нивоом HDL-а, док је у групи са OSA највећи број испитаника имао снижене вредности овог параметра, графикон 21

Графикон 21 - HDL према категорисаном нивоу вредности и OSA

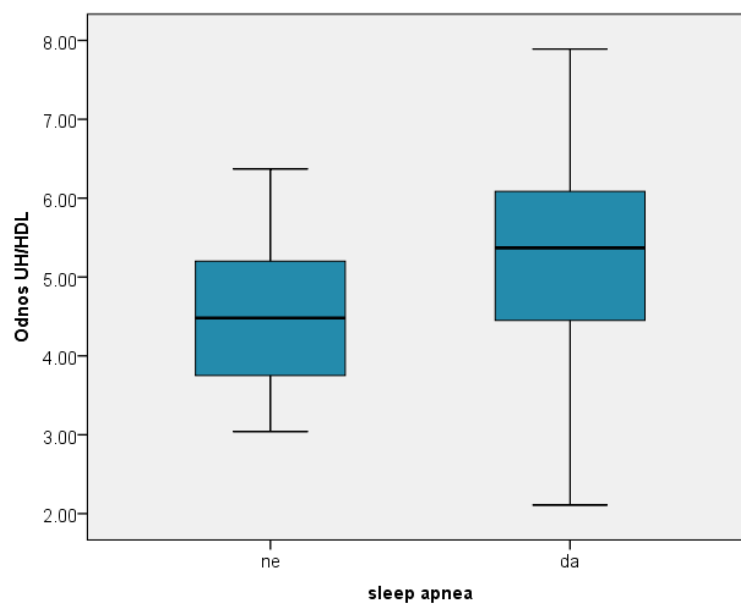


Графикон 22 - HDL холестерол (као сирове мере) и OSA



Вредности HDL холестерола статистички значајно су се разликовале између испитаника са и без OSA (Графикон 22). Испитаници без OSA у просеку имали су више нивое HDL холестерола него испитаници без OSA.

Графикон 23 - Однос UH/HDL и OSA



Између испитаника са и без OSA уочена је статистички значајна разлика у вредностима односа укупног холестерола и HDL холестерола (Графикон 23). Испитаници без OSA у просеку имали су ниже нивое вредности мере односа укупног и HDL холестерола него испитаници без OSA.

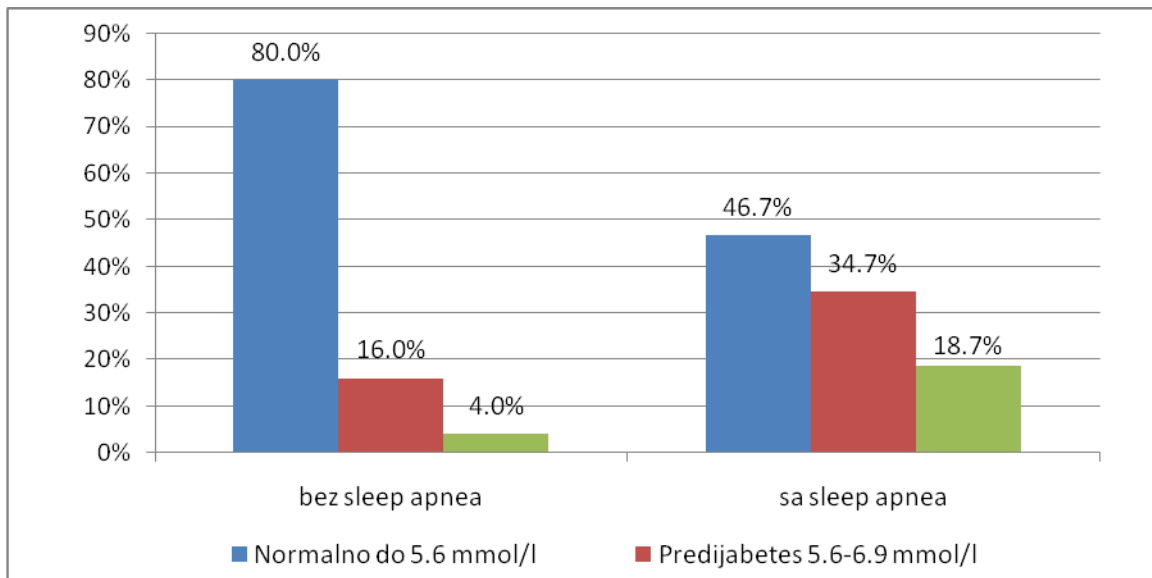
Табела бр. 13 - Гликемија, шећерна болест и OSA

Посматрани параметри n (%)/ ($\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max))	Sleep apnea		Значајност
	Не	Да	
до 5.6 mmol/l	20 (80,0%)	35 (46,7%)	
Гликемија			
Предијабетес			
5.6-6.9 mmol/l	4 (16,0%)	26 (34,7%)	^a p=0,005*
Дијабетес			
> 6.9 mmol/l	1 (4,0%)	14 (18,7%)	
Вредности гликемије	5,26 \pm 0,702 (5,1; 4,20-7,90)	5,99 \pm 1,137 (5,7; 4,10-9,20)	^b p=0,001*
Дијабетес мелитус			
да	2 (8,0%)	18 (24,0%)	^a p=0,083
не	23 (92,0%)	57 (76,0%)	
Терапија			
Без терапије	23 (92,0%)	60 (80,0%)	
ОАД	2 (8,0%)	12 (16,0%)	^a p=0,535
ДМ			
Инсулин	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
ОАД и инсулин	0 (0,0%)	2 (2,7%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 2-test; ^bMann WhitneyU test; ^ct-test; ОАД – орални антидијабетици; ДМ – дијабетес мелитус

Статистички значајна разлика између испитаника са OSA и испитаника без OSA није нађена у учесталости испитаника са шећерном болешћу, као ни у врсти терапије код испитаника који су имали дијабетес (Табела бр. 13). Између посматраних група испитаника статистички значајна разлика уочена је у заступљености испитаника са нормалним вредностима гликемије, предијабетесним и дијабетесним вредностима гликемије (Графикон 24) као и у самим вредностима гликемије (Графикон 25).

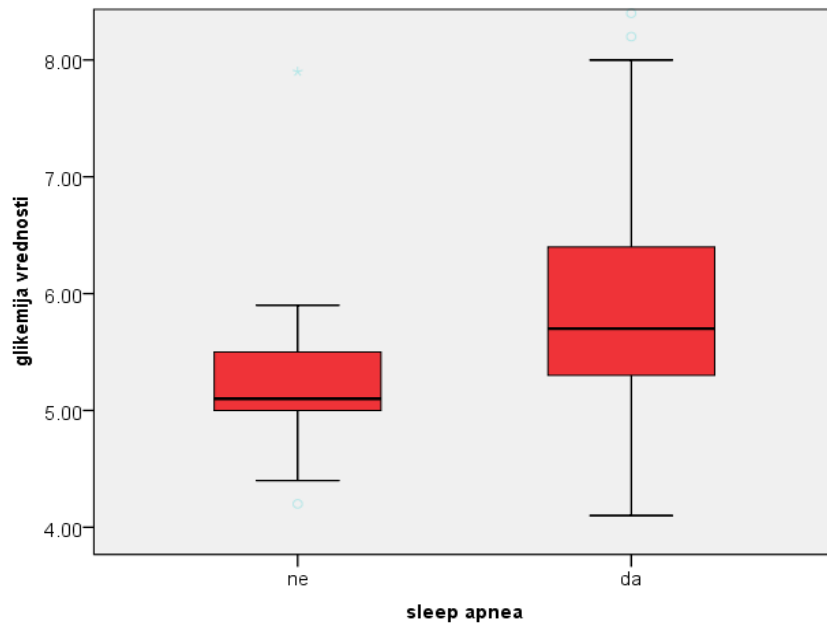
Графикон 24 - Гликемија према категорисаном нивоу вредности и OSA



Између испитаника са OSA и испитаника без OSA постоји статистички значајна разлика у броју испитаника регистрованом према категоријама варијабле гликемија које се односе стандарде нормалног нивоа (5.6 mmol/l) гликемије, нивоа гликемије индикативног за предиабетес стање (5.6-6.9 mmol/l) и нивоа гликемије индикативног за стање дијабетеса (6.9 mmol/l) (Графикон 24). Испитаници са нормалним вредностима гликемије били су статистички значајно више заступљени у групи без OSA посматрано у односу на групу са OSA, док су испитаници са вредностима шећера који су указивали на предиабетесно стање и дијабетес били више заступљени у групи са OSA.

Вредности гликемије статистички значајно су се разликовале између испитаника са OSA и без OSA (графикон 25). Испитаници без OSA у просеку су имали ниже нивое вредности мере гликемије него испитаници са OSA.

Графикон 25 - Вредности гликемије и OSA



4.6. Коморбидитети

Табела бр. 14 - Коморбидитети и sleep apnea

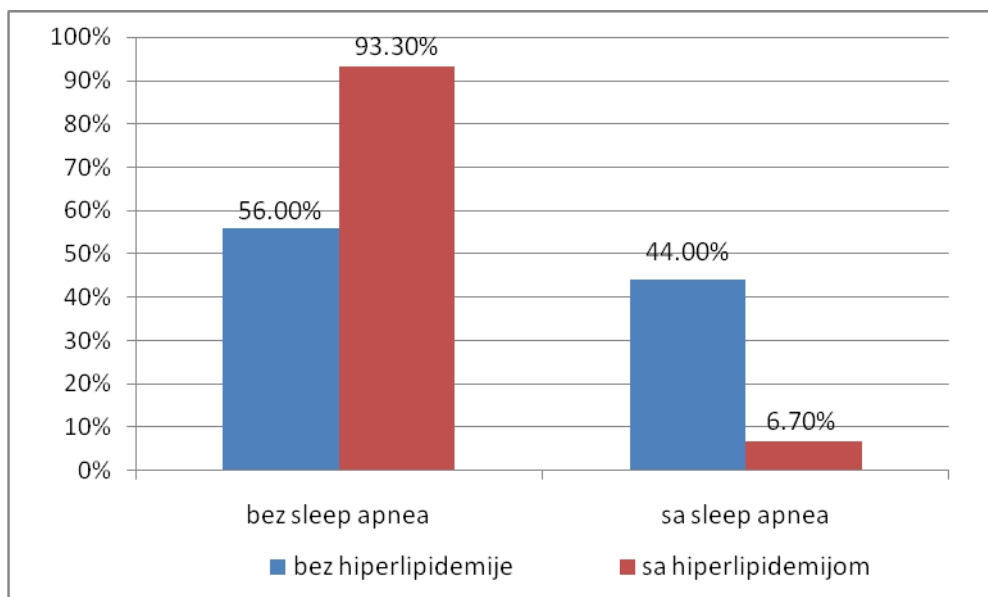
Коморбидитети n (%)	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
Срчана	Да	0 (0,0%)	5 (6,7%)	^a p=0,185
инсуфицијенција	Не	25 (100,0%)	70 (93,3%)	
Коронарна болест	Да	0 (0,0%)	9 (12,0%)	^a p=0,069
	Не	25 (100,0%)	66 (88,0%)	
Хиперлипидемија	Да	14 (56,0%)	70 (93,3%)	^a p=0,000*
	Не	11 (44,0%)	5 (6,7%)	
Претходни ИМ	Да	0 (0,0%)	3 (4,0%)	^a p=0,310
	Не	25 (100,0%)	72 (96,0%)	
Анемија	Да	1 (4,0%)	4 (5,3%)	^a p=0,545
	Не	24 (96,0%)	71 (94,7%)	
Бронхијална астма	Да	3 (12,0%)	6 (8,0%)	^a p=0,545
	Не	22 (88,0%)	69 (92,0%)	
Број коморбидитета	0	1 (4,0%)	0 (0,0%)	^a p=0,003*
	1	10 (40,0%)	9 (12,0%)	
	2	12 (48,0%)	48 (64,0%)	
	3	2 (8,0%)	18 (24,0%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ИМ – инфаркт миокарда

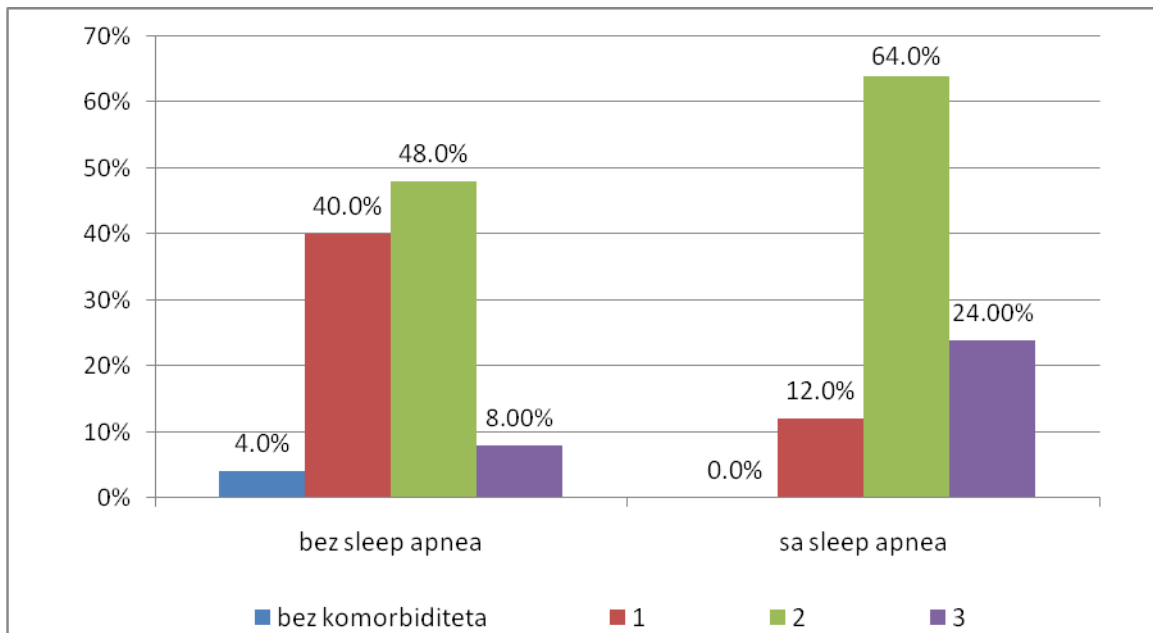
Нису пронађене статистички значајне разлике између испитаника са OSA и испитаника без OSA у односу на учесталост испитаника са срчаном инсуфицијенцијом, коронарном болешћу, претходним инфарктом миокарда, анемијом и бронхијалном астмом (Табела бр. 14). Статистички значајне разлике добијене су између испитаника са OSA и испитаника без OSA у односу на појаву хиперлипидемије (Графикон 26) и броја коморбидитета (Графикон 27).

Између испитаника са OSA и испитаника без OSA уочена је статистички значајна разлика у броју испитаника са и без хиперлипидемије (Графикон 26). У групи испитаника са OSA статистички значајно више су били заступљени испитаници са хиперлипидемијом, графикон 26.

Графикон 26 - Хиперлипидемија и OSA



Графикон 27 - Број коморбидитета и OSA



Између испитаника са OSA и испитаника без OSA уочена је статистички значајна разлика у појави и броју коморбидитета (Графикон 27). У групи без OSA испитаници са једним коморбидитетом статистички значајно више су били заступљени него у групи са OSA. У овој групи 40% испитаника имало је један коморбидитет а 48% два коморбидитета. Испитаници са два и три коморбидитета статистички значајно су више били заступљени у групи са OSA. У групи са OSA 64% испитаника имало је два коморбидитета а 24% три, графикон 27.

4.7. Терапија хипертензије и OSA

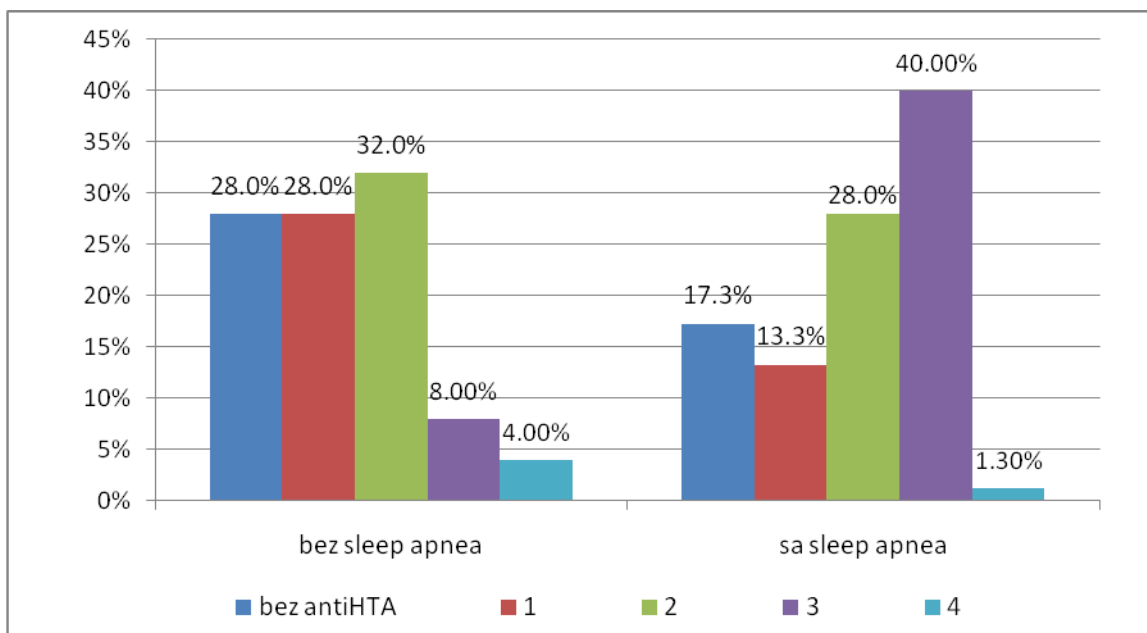
Табела бр. 15 - Примењена терапија и OSA

Терапија n (%)	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
Антиаритмици	Да	1 (4,0%)	10 (13,3%)	^a p=0,196
	Не	24 (96,0%)	65 (86,7%)	
АСЕ инхибитори	Да	13 (52,0%)	54 (72,0%)	^a p=0,066
	Не	12(48,0%)	21 (28,0%)	
Бета блокатори	Да	13 (52,0%)	46 (61,3%)	^a p=0,411
	Не	12 (48,0%)	29 (38,7%)	
Антагонисти Ca ²⁺ канала	Да	1 (4,0%)	15 (20,0%)	^a p=0,059
	Не	24 (96,0%)	60 (80,0%)	
Диуретици	Да	6 (24,0%)	31 (41,3%)	^a p=0,120
	Не	19 (76,0%)	44 (58,7%)	
	Без	7 (28,0%)	13 (17,3%)	
Број антихипертензива	1	7 (28,0%)	10(13,3%)	^a p=0,037*
	2	8 (32,0%)	21 (28,0%)	
	3	2 (8,0%)	30 (40,0%)	
	4	1 (4,0%)	1 (1,3%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; АСЕ – ангиотензин конвертујући ензим; Са - калцијум

Нису пронађене статистички значајне разлике између испитаника са OSA и испитаника без OSA у односу на учесталост испитаника са следећом придруженом терапијом: антиаритмцима, АСЕ инхибиторима, бета блокаторима, антагонистима Ca²⁺ и диуретицима (Табела бр. 15). Статистички значајне разлике добијене су између испитаника са OSA и испитаника без OSA у односу на учесталост испитаника у броју антихипертензива (Графикон 28).

Графикон 28 - Број антихипертензива и OSA



Између испитаника са OSA и испитаника без OSA уочена је статистички значајна разлика у броју антихипертензива који узимају (Графикон 28). Испитаници са OSA имали су статистички значајно већи број антихипертензива у терапији. Највећи број испитаника у групи испитаника без OSA узимао је два антихипертензива, док је по 28% испитаника било без антихипертензива. Затим, регистрован је мањи број испитаника у групи без OSA са два антихипертензива.

У следећим групама је регистрован исти број испитаника, редом набрајања– са OSA са два антихипертнзива, без OSA са једним и без антихипертенива. Након тога, регистрован је мањи број испитаника у групи испитаника са OSA без антихипертензива и у групи испитаника са OSA са једним антихипертензивом. Најмањи број испитаника је регистрован у групи без OSA и са три антихипертензива.

4.8. Ехокардиографски параметри код пацијената са OSA

Табела бр. 16 - Ултразвук срца и OSA

Посматрани параметри n (%) / (X±SD (Med, min-max))		Sleep apnea		Значајност
		Не	Да	
Енд-дијастолна димензија ЛК		51,56± 6,124 (52,0; 38-63)	52,25± 5,693 (52,0; 40-66)	^c p=0,606
Енд-сistolна димензија ЛК		34,40 ± 7,13 (33,0; 24-48)	35,0± 6,72 (35,0; 24-57)	^b p=0,675
Хипертрофија ЛК	Да	10 (40,0%)	44 (58,7%)	^a p=0,105
	Не	15 (60,0%)	31 (41,3%)	
Ејекциона фракција	55-65%	23 (92,0%)	68 (86,7%)	^a p=0,778
	45-54%	2 (8,0%)	7 (9,3%)	
	35-44%	0 (0,0%)	2 (2,7%)	
	<35%	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
Вредност ејекционе фракције		63,52± 8,063 (64,0; 46-76)	61,37± 9,278 (63,0; 25-78)	^b p=0,412
Димензија ЛП	2-4 cm	21 (84,0%)	58 (77,3%)	^a p=0,478
	> 4 cm	4 (16,0%)	17 (22,7%)	
Вредност димензије ЛП		35,72± 5,697 (37,0; 20-46)	38,08± 4,716 (37,0; 29-54)	^b p=0,191
Димензија ДК	До 2,7 cm	23 (92,0%)	59 (78,7%)	^a p=0,133
	> 2,7 cm	2 (8,0%)	16 (21,3%)	
Вредности димензије ДК		25,48± 3,831 (25,0; 22-41)	26,05± 3,254 (25,0; 20-36)	^b p=0,176
Димензије АП	до 2,7 cm	24 (96,0%)	72 (96,0%)	^a p=1,000
	> 2,7 cm	1 (4,0%)	3 (4,0%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann WhitneyU test; ^ct-test; ЛК – лева комора; ЛП – лева преткомора; ДК – десна комора; АП – плућна артерија

Није уочена статистички значајна разлика у ултразвучном налазу срца код испитаника са и без OSA, табела 16.

4.9. Параметри варијабилности срчане фреквенце код пацијената са OSA

Табела бр. 17 - Варијабилност срчане фреквенце и OSA

Посматрани параметри n (%)/(X±SD (Med, min-max))	Sleep apnea		Значајност	
	Не	Да		
LF	616,60± 536,575 (548,0; 42-2216)	1109,15±4485,20 (285; 21-38634)	^b p=0,204	
HF	282,28± 474,021 (108,0; 11-2201)	524,63± 2222,81 (89,0; 10-18701)	^b p=0,394	
SDNN	<52 ms	0 (0,0%)		
	53-81 ms	1 (4,0%)		
	82-160 ms	17 (68,0%)	54 (72,0%)	^a p=0,847
	> 160ms	7 (28,0%)	17 (22,7%)	
SDNN	137,96± 42,140 (131,0; 72-239)	135,53± 46,005 (125,0; 57-329)	^b p=0,784	
LF/HF	< 0.5 vagus	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
	0.5-2.0	7 (28,0%)	22 (29,3%)	^a p=0,834
	> 2.0 simpatikus	18 (72,0%)	52 (69,3%)	
LF/HF	4,58± 3,637 (3,1; 0,65-12,20)	3,99± 2,287 (0,3; 0,26-12,50)	^b p=0,796	
NN50	8,58± 9,411 (5,0; 0,17-37,40)	10,60± 14,771 (4,8; 0,25-67,96)	^b p=0,874	
VLF	7278,76± 6060,22 (5057; 1517-26808)	6049,36± 5508,29 (444; 910-38402)	^b p=0,267	
LF нормализоване мере	72,51± 17,98 (75,6; 39,66-91,64)	205,36± 842,61 (79,1; 41,51-6738)	^b p=0,602	
HF нормализоване мере	27,70± 17,68 (24,4; 8,36-60,34)	88,89± 414,52 (21,4; 7,12-3262)	^b p=0,753	
SDANN	123,08± 42,64 (114,0; 58-220)	124,28± 68,07 (115,0; 52-634)	^b p=0,848	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann WhitneyU test; LF – ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; HF – високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; SDNN – стандардна девијација NN интервала; LF/HF – однос ниско и високо-фреквентне компоненте варијабилности; VLF – веома ниско фреквентна компонента

Ни један од праћених параметра варијабилност срчане фреквенце у циљу одређивања симпатичке активности, није се статистички значајно разликовао између испитаника са и без OSA, табела 17.

Посматрани параметри у оквиру анализе варијабилности срчане фреквенце нису се статистички значајно разликовале између испитаника са и без OSA (табела 9). Вредности ниско-фреквентне (LF) и високо-фреквентне (HF) компоненте варијабилности срчане фреквенце, у обе посматране групе испитаника имале су велики варијабилитет (табела 17).

Нико од испитаника у посматраним групама није имао ниске вредности SDNN. Вредности односа LF/HF, нису се статистички значајно разликовале. Само један испитаник са OSA имао је вагалну доминацију, док су у обе групе испитаници са симпатичком доминацијом били заступљени у око 70% случајева. Није уочена статистички значајна разлика у вредностима NN50.

4.10. Степен тежине опструктивне sleep апнее

Није уочена статистички значајна разлика у старости испитаника између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA, табела бр 18.

4.10.1. Опште карактеристике испитаника према степену тежине OSA

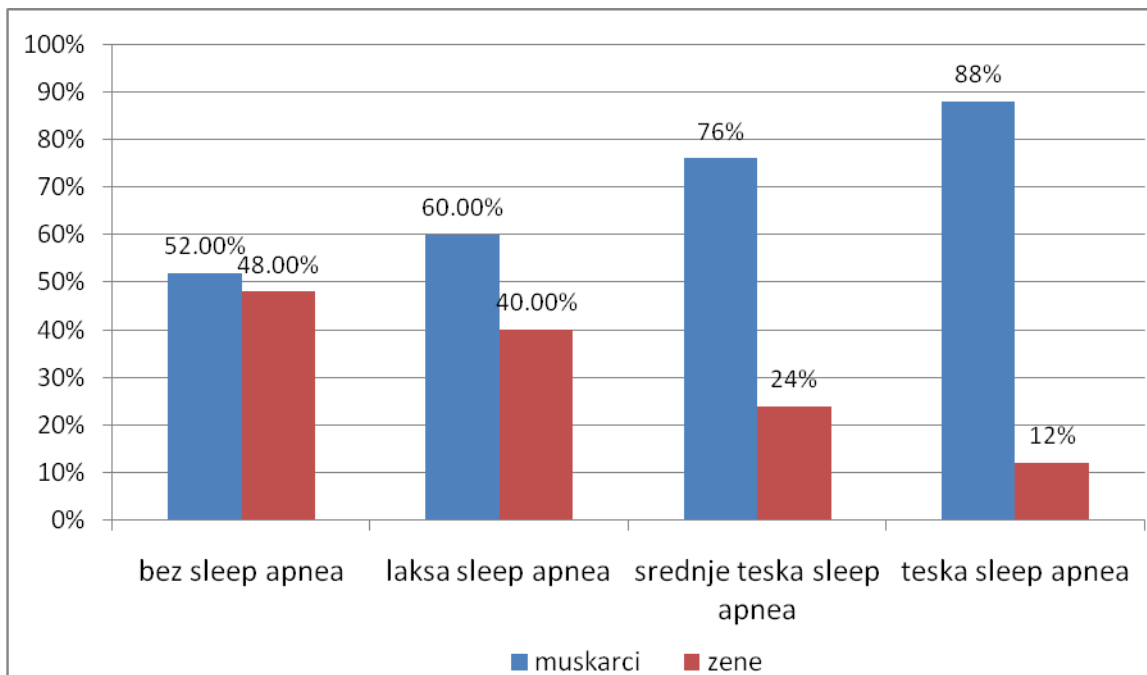
Табела бр. 18 - Опште карактеристике и навике пацијената и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)		Sleep apnea степен тежине				Значајност
		АHI <5	АHI 5-15	АHI 15-30	АHI >30	
Пол	мушкарци	13 (52%)	15 (60%)	19 (76%)	22 (88%)	^b p=0,028*
	жене	12 (48%)	10 (40%)	6 (24%)	3 (12%)	
Пушење	да	9 (36%)	9 (36%)	8 (32%)	14 (56%)	^b p=0,596
	не	11 (44%)	12 (48%)	14 (56%)	8 (32%)	
	бивши пушач	5 (20%)	4 (16%)	3 (12%)	3 (12%)	

*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^bχ²-test; АHI – апнеа/хипопнеа индекс

Учесталост испитаника различитог пола статистички значајно се разликовала између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела бр 18. У групама са тежим обликом OSA запажа се смањење заступљености испитаника женског пола.

Графикон бр. 29 - Пол испитаника и степен тежине OSA



Међугрупном анализом, статистички значајно највећи број испитаника мушког пола уочен је у групи са тешким степеном OSA, односно код испитаника са АHI већим од 30. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (АHI 5-15) ($p=0,569$) и оних са средње тешком OSA (АHI 15-30) ($p=0,077$), није уочена статистички значајна разлика, графикон 29. У групи без OSA број испитаника различитог пола био је приближно исти, док је у групи са тешком OSA било свега 12% испитаника женског пола, графикон 29.

Није уочена статистички значајна разлика у заступљености пушача, непушача и бивших пушача између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 18.

4.10.2. Општи изглед испитаника и степен тежине OSA

Табела бр. 19 - Опште изглед пацијената и степен тежине OSA

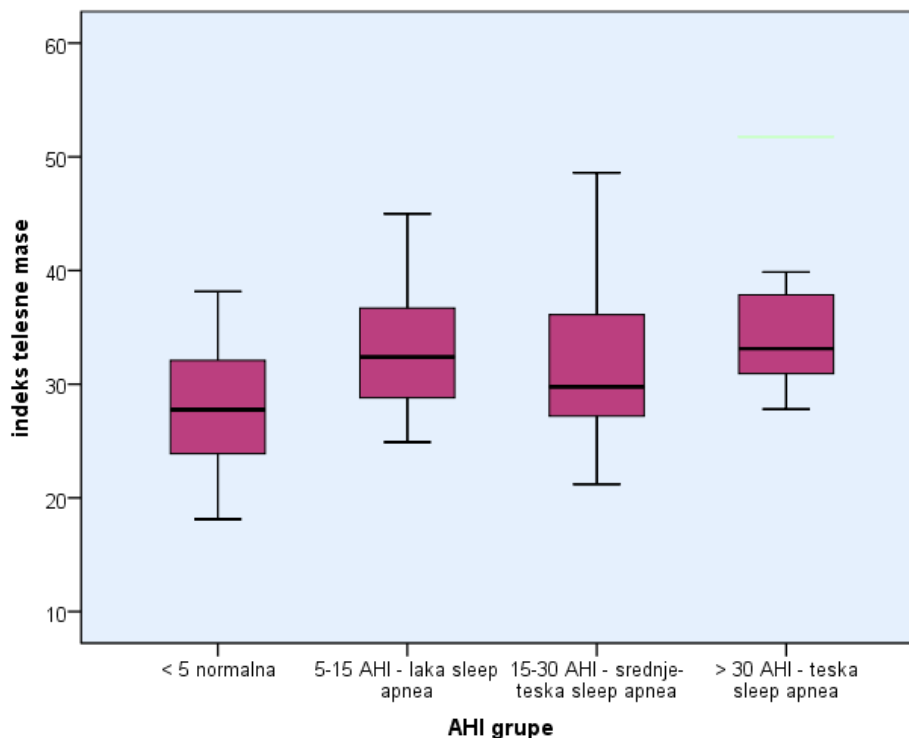
Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)		Sleep apnea степен тежине				Значајност
		AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30	
ВМИ		28.20±5.44 (27,8; 18,1-38,2)	32.69 ± 5.40 (32,4; 24,9-45)	32.06 ± 7.05 (29,8; 21,2-48,6)	35.37 ± 6.40 (33,9; 27,8-54,6)	^c p=0,001*
	<18 kg/m ²	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	18-24.9 kg/m ²	7 (28%)	2 (8%)	2 (8%)	0 (0%)	
	25-29.9 kg/m ²	7 (28%)	7 (28%)	11 (44%)	3 (12%)	
ВМИ	30-34.9 kg/m ²	5 (20%)	8 (40%)	5 (20%)	12 (48%)	^b p=0,011*
	35-39.9 kg/m ²	4 (16%)	7 (28%)	4 (16%)	8 (40%)	
	>40 kg/m ²	0 (0%)	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)	
Гојазност	не	9 (36%)	2 (8%)	2 (8%)	0 (0%)	
	да	16 (64%)	23 (92%)	23 (92%)	25 (32%)	^b p=0,001*
Обим струка		99.96 ± 11.02 (99; 78-121)	112.16 ± 12.05 (111; 95-140)	109.96 ± 14.41 (110; 84-145)	118.44 ± 10.78 (118; 99-143)	p=0.000*
Обим струка	нормалан	11 (44%)	4 (16%)	8 (32%)	2 (8%)	
	повећан	14 (56%)	21 (84%)	17 (68%)	23 (92%)	^a p=0,015*
Обим врата		42.2 ± 11.73 (32-96)	41.92 ± 3.88 (36-53)	41.80 ± 3.53 (35-47)	44.86 ± 3.74 (39-53)	p=0,322
Обим врата	нормалан	15 (60%)	9 (36%)	7 (28%)	1 (4%)	
	повећан	10 (40%)	16 (64%)	18 (72%)	24 (96%)	^b p=0,000*

*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^bχ²-test; ^cOneway ANOVA ; AHI – апнеа/хипопнеа индекс; BMI – body mass index

Уочена је статистички значајна разлика у вредностима ВМИ између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 19. Међугрупном анализом статистички значајна разлика уочена је између испитаника без OSA и испитаника са

тешком OSA (Bonferroni тест; $p=0,000$), док између испитаника без OSA и испитаника са лакшим обликом OSA ($p=0,065$) и средње тешким обликом ($p=0,167$), разлика није била статистички значајна, графикон 30. Са порастом степена тежине OSA, запаже се и пораст BMI, графикон 30.

Графикон бр. 30 - BMI и степен тежине OSA

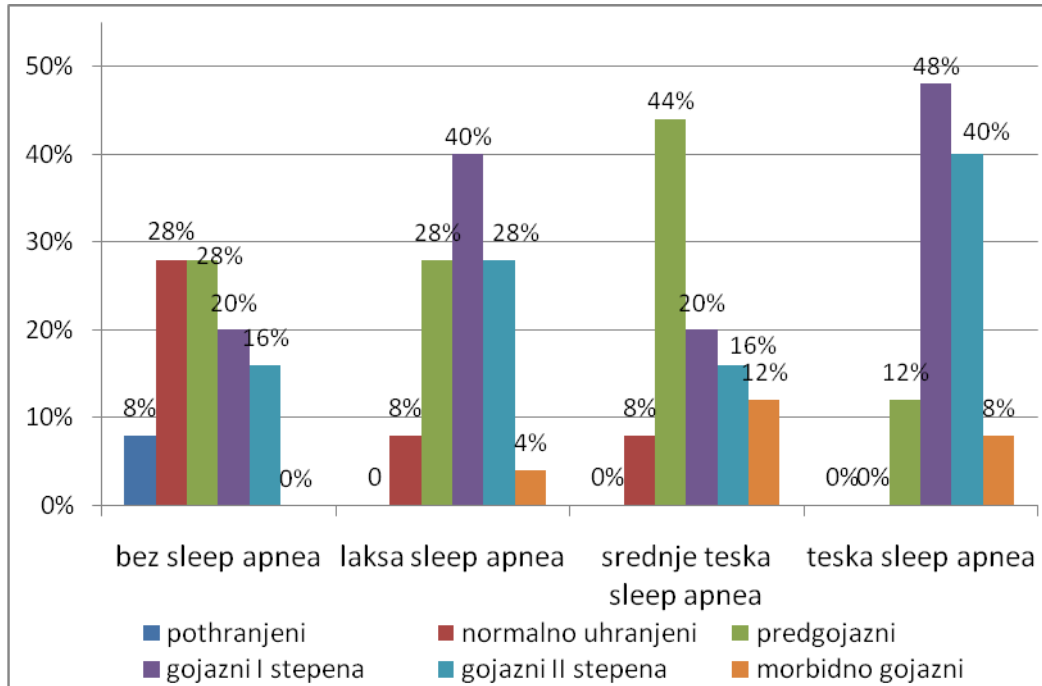


Анализом учесталости испитаника подељених према BMI у групе: потхрањених, нормално ухрањених, предгојазних, гојазних I и II степена и морбидно гојазних, по групама са различитом тежином OSA, уочена је статистички значајна разлика, табела 19. Са порастом степена тежине OSA, повећавао се и број гојазних испитаника.

Поређењем учесталости испитаника са различитим степеном гојазности између контролне групе и групе са различитим степеном OSA статистички значајна разлика уочена само између испитаника у контролној групи и испитаника са тешком OSA ($p=0,005$), док између контролне групе испитаника и испитаника са лаким обликом OSA ($p=0,200$) и средње тешким ($p=0,123$), разлика није била статистички значајна.

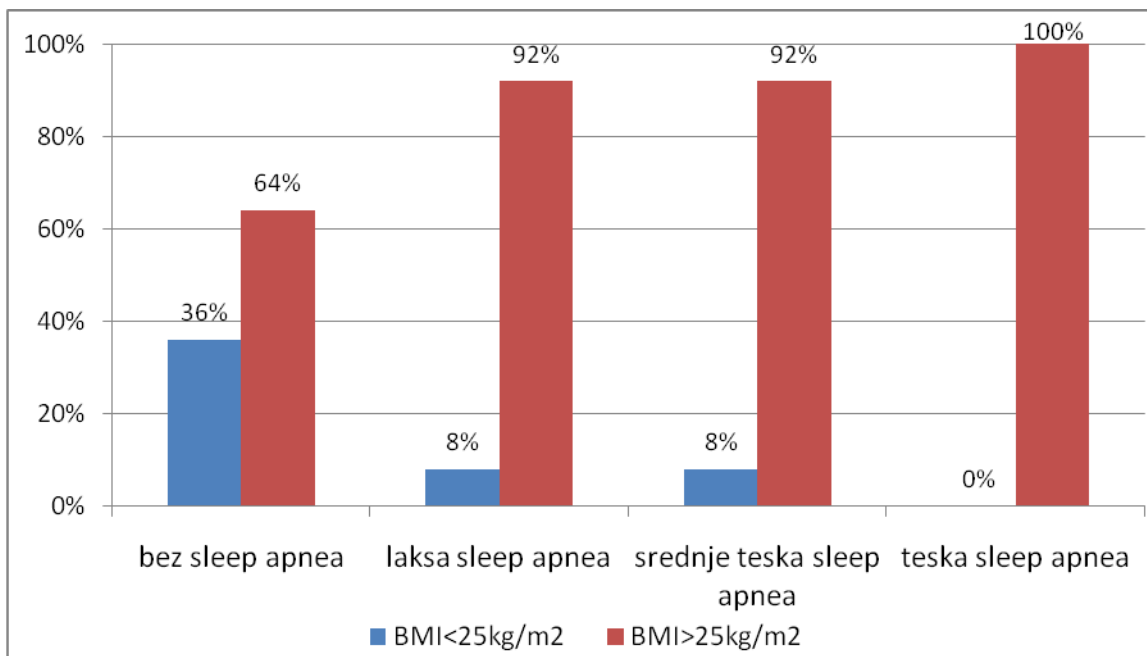
Ни у једној од од посматраних група са неким обликом OSA није било потхрањених испитаника, док у групи са тешким обликом OSA није било ни нормално ухрањених, графикон 31.

Графикон бр. 31 - Ухрањеност испитаника и степен тежине OSA



Статистички значајна разлика у учесталости гојазних испитаника уочена је посматрано у односу на појаву OSA и степена њеног испољавања, табела 19.

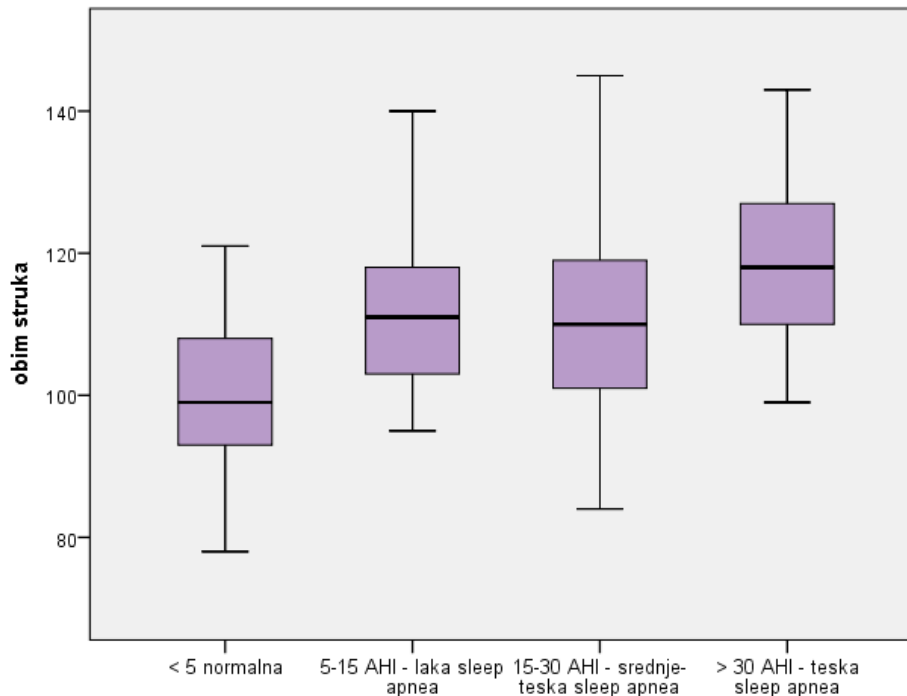
Графикон бр. 32 - Гојазност и степен тежине OSA



Статистички значајно већи број гојазних испитаника забележен је у групама са тежим обликом OSA, графикон 32. У групи са тешким обликом OSA, сви испитаници били су гојазни. Међугрупним поређењем статистички значајно већи број гојазних испитаника забележен је у подгрупама са различитим степеном тежине OSA посматрано у односу на контролну групу: између испитаника без OSA и испитаника са лакшим обликом OSA ($p=0,017$), средње тешким обликом ($p=0,017$) и тешким обликом OSA ($p=0,017$).

Уочена је статистички значајна разлика у обиму струка између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 19. Испитаници са без OSA имали су статистички значајно најмање вредности обима струка. Статистички значајна разлика уочена је између испитаника у контролној групи и испитаника са лаким ($p=0,004$), средње тешким ($p=0,027$) и тешким обликом sleep OSA ($p=0,000$).

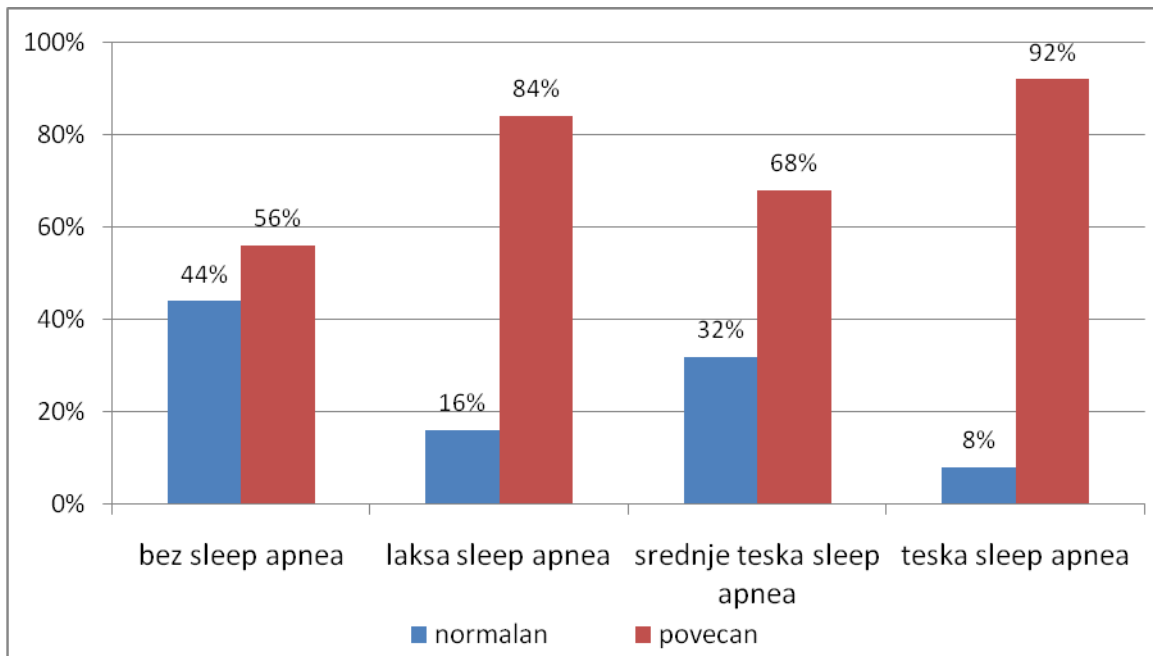
Графикон бр. 33 - Обим струка и степен тежине OSA



Између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са нормалним и повећаним обимом струка, табела 19.

У групама са тежим обликом OSA, запажена је већа учесталост испитаника са повећаним обимом струка, Статистички значајна разлика у заступљености испитаника са повећаним обимом струка, уочена је између испитаника без OSA и испитаника са лакшим обликом OSA ($p=0,031$) као и између испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA ($p=0,004$), док разлика није постојала између контролне групе и групе испитаника са средње тешком OSA, графикон 34.

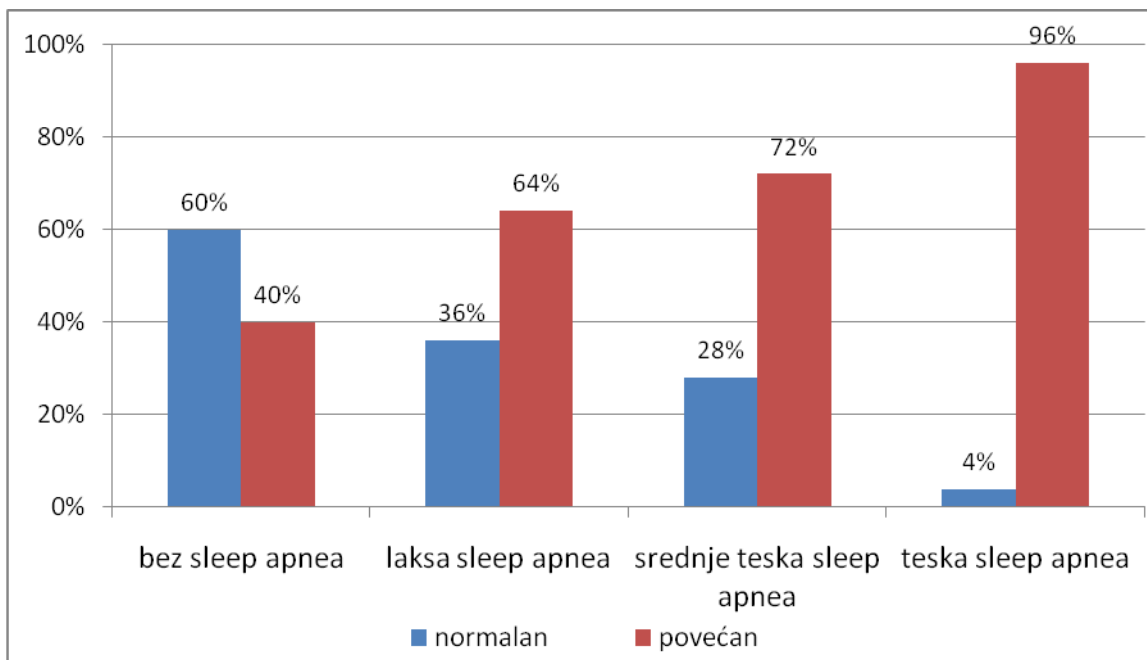
Графикон бр. 34 - Обим струка и степен тежине OSA



Анализом учесталости испитаника подељених према обиму струка: у групе са нормалним и повећаним обимом струка, уочена је статистички значајна разлика, табела 19. Са повећањем тежине OSA постоји мањи број испитаника нормалног обима струка, а већи број испитаника повећаног обима струка.

Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника са повећаним обимом струка постоји у групи са тешким обликом OSA. Између испитаника без OSA и испитаника са средње тешком OSA (AHI 15-30) ($p=0,382$) није уочена статистички значајна разлика, графикон 34. У групи без OSA број испитаника различитог обима струка је приближно исти. У групи са благом OSA (AHI 5-15) ($p=0,031$) само 16% испитаника има нормалан обим струка, док је у групи са тешком OSA (AHI 30>) ($p=0,004$) свега 8% испитаника са нормалним обимом струка, графикон 34.

Графикон бр. 35 - Обим врата и степен тежине OSA



Анализом учесталости испитаника подељених према обиму врата: у групе са нормалним и повећаним обимом врата, уочена је статистички значајна разлика, табела 19. Са повећањем тежине OSA постоји мањи број испитаника нормалног обима врата, а већи број испитаника повећаног обима врата.

Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника са повећаним обимом врата постоји у групи са тешким обликом OSA. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (AHI 5-15) ($p=0,089$) није уочена статистички значајна разлика, графикон 35.

У групи без OSA постоји већи број испитаника нормалног обима врата него испитаника са повећаним обимом врата. У групи без OSA број испитаника различитог обима струка је приближно исти. У групи са средњом OSA (AHI 15-30) ($p=0,023$) 28% испитаника има нормалан обим врата, док у групи са тешком OSA (AHI 30 $>$) ($p=0,000$) свега 4% испитаника има нормалан обим врата, графикон 35.

4.10.3. Вредности скорова параметара сатурације O2 и степен тежине OSA

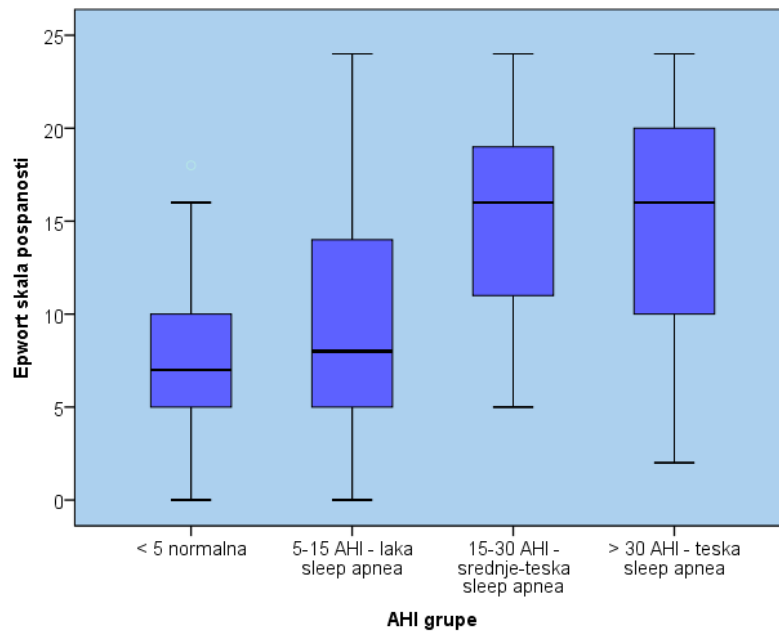
Табела бр. 20 - Вредности посматраних скорова и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)	Sleep апнеа степен тежине				Значајност
	AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30	
Ерwort скала поспаности	7.76±4.58 (7,0; 0,0-18,0)	9.36±6.04 (8,0; 0,0-24,0)	15.04±5.17 (16,0; 5,0-24,0)	15.24±6.19 (16,0; 2,0-24,0)	^c p=0,000*
Ерwort 0-9	19 (76%)	17 (68%)	5 (20%)	6 (24%)	^b p=0,000*
10-24	6 (24%)	8 (32%)	20 (80%)	19 (76%)	
ODI	1.97±1.64 (1,9; 0,1-6,0)	8.84±1.93 (9,0; 5,2-12,8)	20.12±4.13 (18,4; 14,2-28,1)	45.66±15.10 (43,0; 15,0-74,0)	^a p=0,000*

*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^bχ²-test; ^cOneway ANOVA ; ODI – индекс десатурације кисеоником

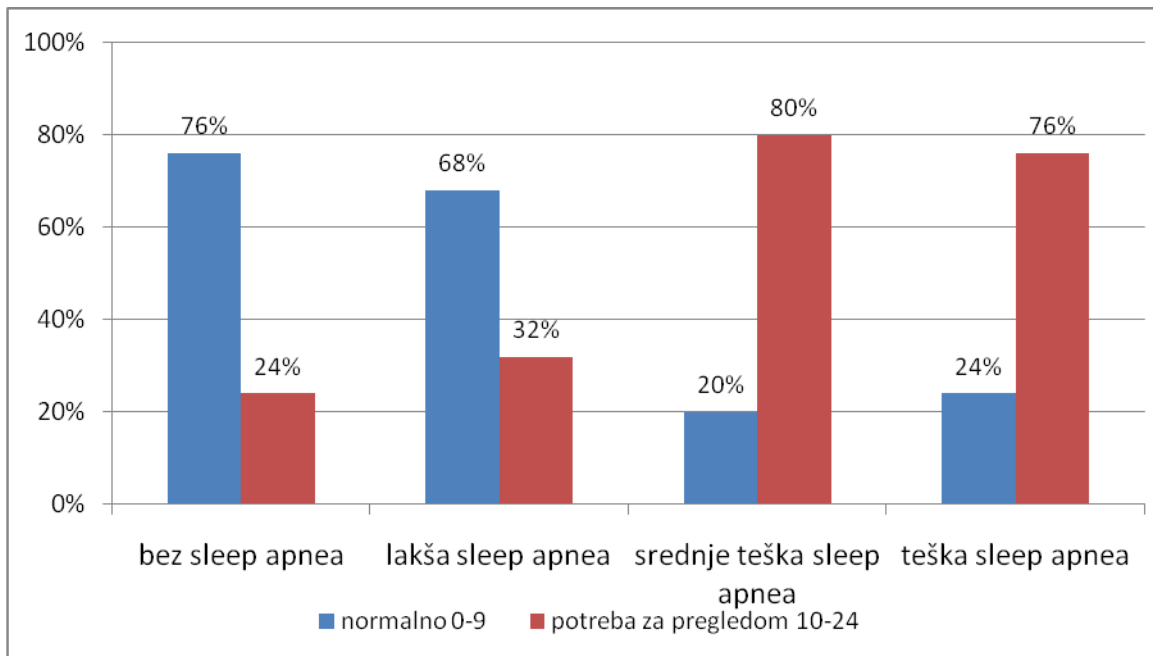
Уочена је статистички значајна разлика у вредностима Ерwort скале поспаности између испитаника различитог облика тежине OSA, табела 20. Такође, уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са вредностима Ерwort скале поспаности мањим и већим од 9 посматрано у односу на степен тежине OSA.

Графикон бр. 36 - Ерwort скала поспаности и степен тежине OSA



Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,000$), и, статистички значајна разлика између испитаника без OSA и са тешким обликом OSA ($p=0,000$). Испитаници са средњим и тешким обликом OSA имају више вредности на Ерwort скали поспаности него испитаници у контролној групи. Са порастом тежине OSA постоји пораст вредности на Ерwort скали поспаности, графикон 36. Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,999$).

Графикон бр. 37 - Ерwort групе и степен тежине OSA



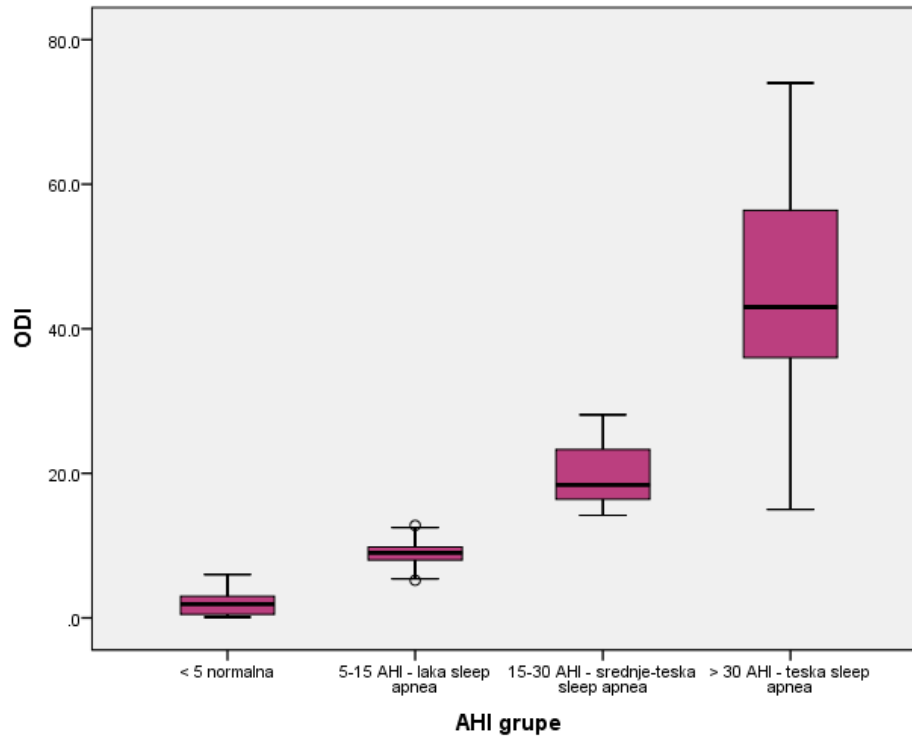
Анализом учесталости испитаника подељених у групе Ерwort скале према нивоу поспаности: са нормалним и повећаним нивоом поспаности, уочена је статистички значајна разлика, табела 20. Са повећањем тежине OSA постоји мањи број испитаника нормалног нивоа поспаности, а већи број испитаника повећаног нивоа поспаности.

Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника групе са повећаним нивоом поспаности у групи са средњим обликом OSA. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (AHI 5-15) ($p=0,529$) није уочена статистички значајна разлика, графикон 37. У групи без OSA број испитаника са нормалним нивоом поспаности је већи него број испитаника са повећаним нивоом поспаности. У групи са средњом OSA (AHI 15-30) ($p=0,000$) 20% испитаника има нормалан ниво поспаности, док у групи са тешком OSA (AHI 30>) ($p=0,000$) 24% испитаника има нормалан ниво поспаности, графикон 37.

Вредности ODI скова статистички значајно су се разликовале између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA, табела 20. Испитаници без OSA имали су статистички значајно мање вредности у односу на испитанике са било којим степеном тежине OSA. Са порастом степена тежине OSA расле су и вредности ODI скова, графикон 38. Статистички значајна разлика у вредностима ODI скова уочена је између

испитаника у контролној групи и испитаника са благом OSA (Mann Whitney тест; $p=0,000$), испитаника са средње тешком ($p=0,000$) и тешким обликом OSA ($p=0,000$).

Графикон бр. 38 - ODI и степен тежине OSA



Табела бр. 21 - Вредности параметара сатурације O₂ и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)	Sleep апнеа степен тежине				Значајност	
	AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30		
Минимална SaO ₂	88.04±4.76 (90,0; 72,0-94,0)	84.44±3.51 (84,0; 79,0-90,0)	77.16±11.65 (80,0; 33,0-89,0)	74.08±8.82 (75,0; 51,0-88,0)	^a p=0,000*	
Средња SaO ₂	94.76±2.31 (95,0; 89,0-98,0)	93.20±2.74 (94,0; 88,0-97,0)	89.80±4.73 (91,0; 75,0-96,0)	90.32±3.92 (91,0; 79,0-96,0)	^c p=0,000*	
Индикована терапија	HDR	25 (100%)	25 (100%)	1 (4%)	0 (0%)	^b p=0,000*
	CPAP	0 (0%)	0 (0%)	24 (96%)	25 (100%)	
CPAP	Да	0 (0%)	1 (4%)	6 (24%)	12 (48%)	^b p=0,000*
	Не	25 (100%)	24 (96%)	19 (76%)	13 (52%)	

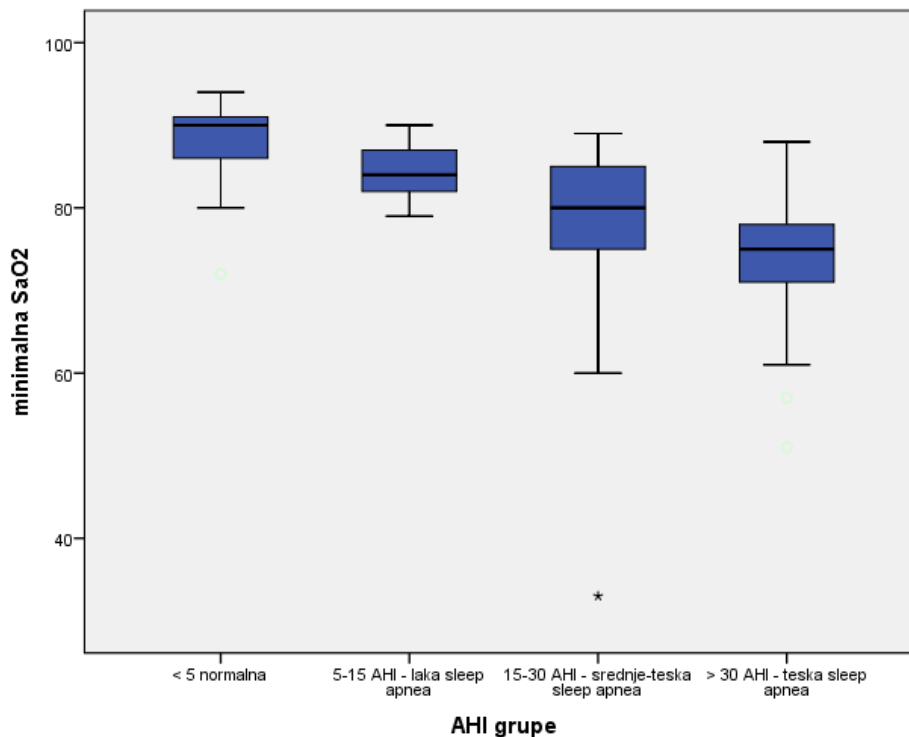
*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^bχ²-test; ^cOneway ANOVA; AHI – апнеа/хипопнеа индекс; SaO₂ – сатурација кисеоником; HDR – хигијенско-дијететски режим; CPAP – континуирани позитивни притисак кисеоника

Статистички значајна разлика уочена је између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA у минималним вредности SaO₂, табела 21. Испитаници са било којим степеном тежине OSA имали су статистички значајно мање вредности овог параметра него испитаници без OSA, графикон 39.

Пораст степена тежине OSA био је праћен смањењем минималне вредности SaO₂.

Међугрупном анализом, статистички значајна разлика у минималним вредностима SaO₂ уочена је између контролне групе и испитаника са благом OSA (Mann Whitney тест; p=0,001), са средње тешком (p=0,000) и тешком OSA (p=0,000).

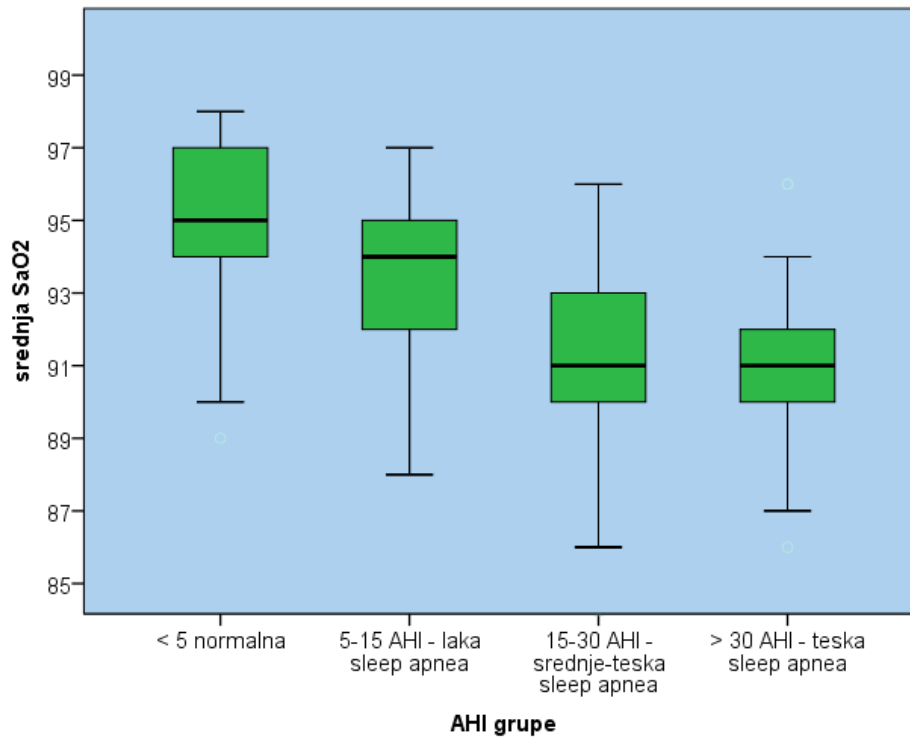
Графикон бр. 39 - Минимална SaO₂ и степен тежине OSA



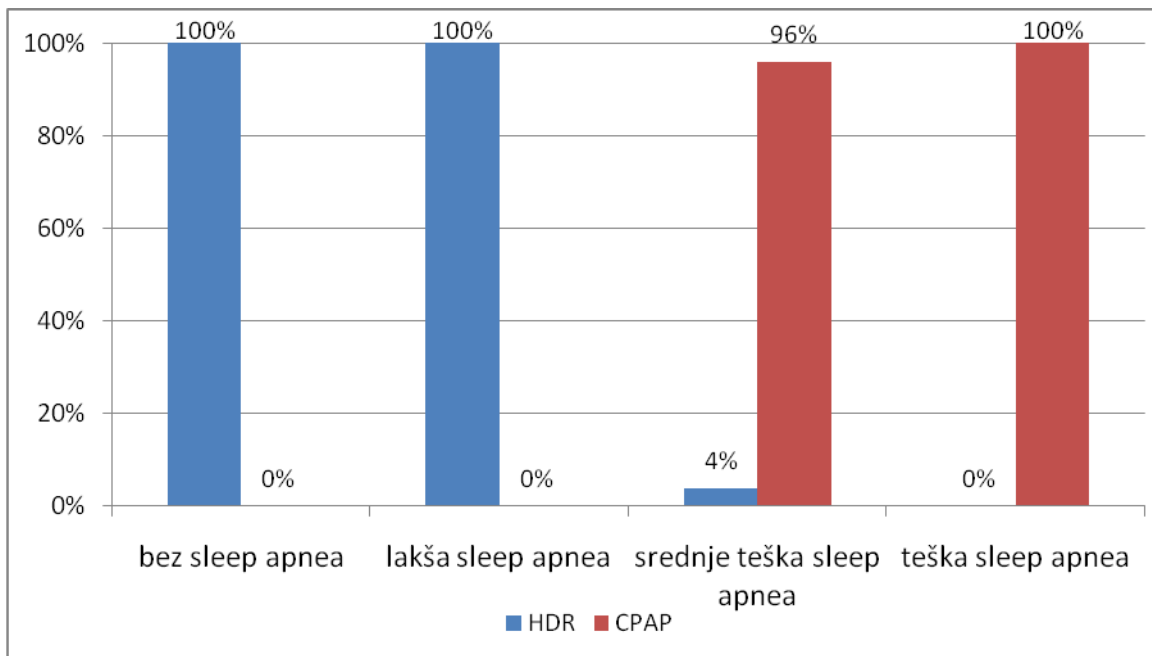
Уочена је статистички значајна разлика у вредностима средње SaO₂ између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 21. Међугрупном анализом статистички значајна разлика у средњим вредностима SaO₂ је уочена између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,000$), и, статистички значајна разлика између испитаника без OSA и са тешким обликом OSA ($p=0,000$).

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима овог параметра између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,745$). Испитаници са средњим и тешким обликом OSA имају ниже вредности средње SaO₂ него испитаници у контролној групи. Са порастом тежине OSA постоји пад вредности средње SaO₂, графикон 40.

Графикон бр. 40 - Средња SaO₂ и степен тежине OSA

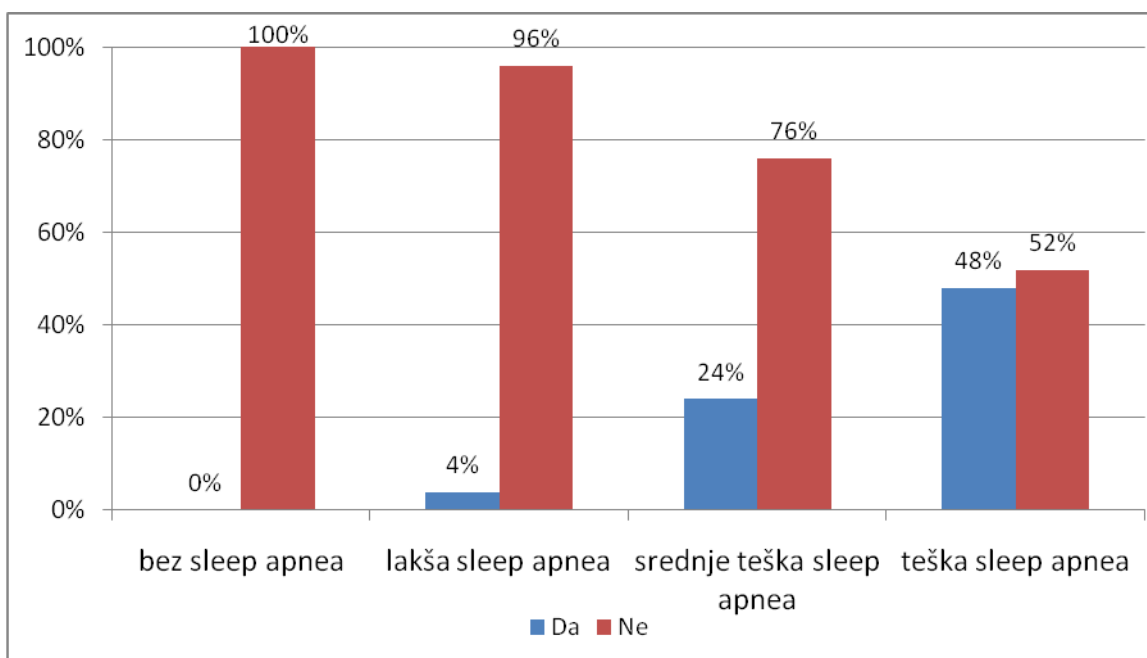


Графикон бр. 41 - Индикована терапија OSA и степен тежине OSA



Анализом учесталости испитаника подељених у групе према врсти индиковане терапије OSA: HDR и CPAP, уочена је статистички значајна разлика, табела 21. Испитаници без OSA и са лакшом OSA имају индиковану HDR терапију, док испитаници са индикованом CPAP терапијом припадају групама са средњим и тешким обликом OSA. Међугрупном анализом, утврђено је следеће. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA није могуће извести анализе јер нису испуњени услови минималног броја испитаника према групи, графикон 41. У групама без OSA и са лакшом OSA сви испитаници имају индиковану HDR терапију. У односу на групу без OSA, у групи са средњом OSA (AHI 15-30) (p=0,000) 96% испитаника има индиковану CPAP терапију, док у групи са тешком OSA (AHI 30>) (p=0,000) сви испитаници имају индиковану CPAP, графикон 41.

Графикон бр. 42 - CPAP и степен тежине OSA



Анализом учесталости испитаника подељених у групе према CPAP терапији: оних који не примају терапију и оних који примају терапију, уочена је статистички значајна разлика, табела 21. Са повећањем тежине OSA постоји већи број испитаника на терапији CPAP-ом.

Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника који примају СРАР је у групи са тешким обликом OSA. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (АHI 5-15) ($p=0,312$) није уочена статистички значајна разлика у броју према томе да ли су на СРАР или не, графикон 42. У групи без OSA ни један испитаник не прима СРАР терапију, а у групи са благом OSA 4% испитаника прима СРАР терапију. У односу на групу без OSA, у групи са средњом OSA (АHI 15-30) ($p=0,009$) 24% испитаника прима СРАР терапију, док у групи са тешком OSA (АHI 30>) ($p=0,000$) 48% испитаника прима СРАР терапију, графикон 42.

4.10.4. Хемодинамски параметри према степену тежине OSA

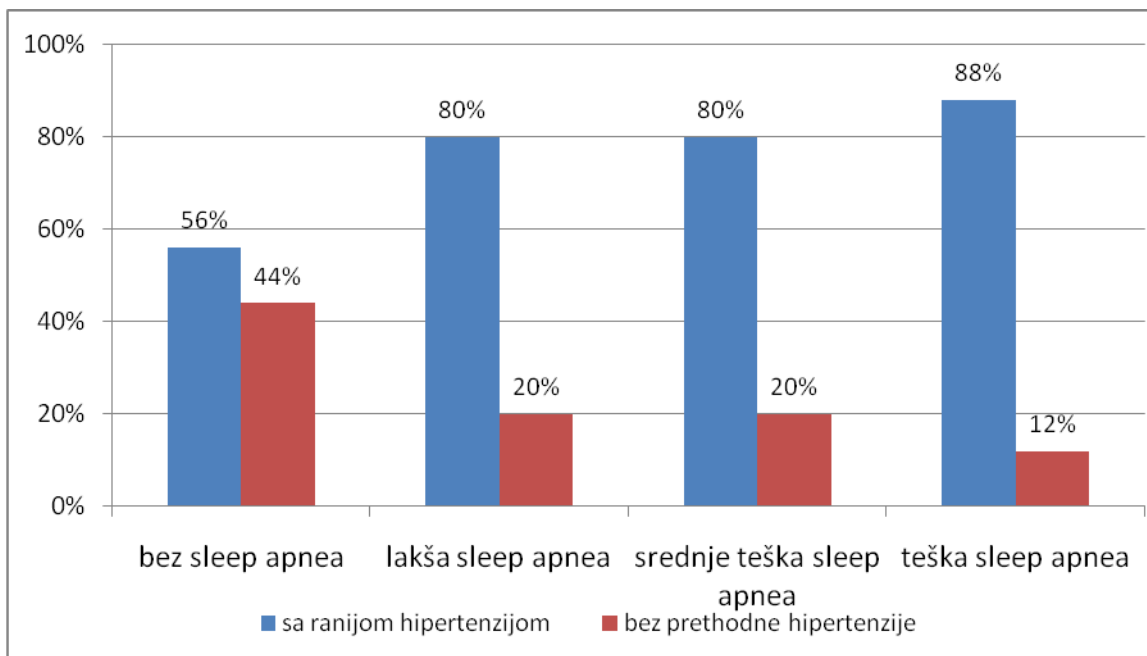
Табела бр. 22 - Срчана фреквенца и хипертензија и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean \pm SD) / (n%)		Sleep apnea степен тежине				Значајност
		АHI <5	АHI 5-15	АHI 15-30	АHI >30	
Срчана фреквенца	<60/min	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	^b $p=0,771$
	60-80/min	16 (64%)	16 (64%)	19 (76%)	18 (72%)	
	>80/min	6 (24%)	8 (32%)	4 (16%)	6 (24%)	
Претходна хипертензија	да	14 (56%)	20 (80%)	20 (80%)	22 (88%)	^b $p=0,048^*$
	не	11 (44%)	5 (20%)	5 (20%)	3 (12%)	
Ранија примена антихипертензива	да	13 (52%)	18 (72%)	18 (72%)	19 (76%)	^b $p=0,257$
	не	12 (48%)	7 (28%)	7 (28%)	6 (24%)	

*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^b χ^2 -test; ^cOneway ANOVA

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на срчану фреквенцу и ранију примену анти-хипертензива, табела 22.

Графикон бр. 43 - Претходна хипертензија и степен тежине OSA

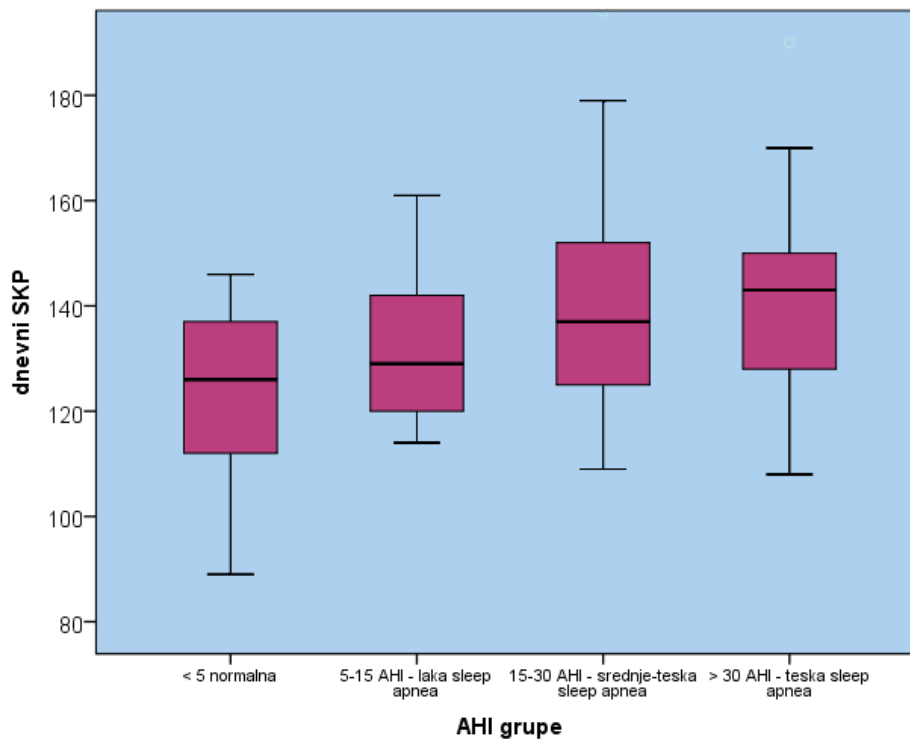


Анализом учесталости испитаника са и без хипертензије у ранијој анамнези, уочена је статистички значајна разлика, табела 22. Са повећањем тежине OSA постоји већи број испитаника који је претходно имао хипертензију. Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника групе са претходном хипертензијом у групи са тешким обликом OSA. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (АHI 5-15) ($p=0,069$), као и између испитаника без OSA и испитаника са средње тешким обликом OSA (АHI 15-30) ($p=0,069$) није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са претходном хипертензијом, графикон 43. У групи без OSA број испитаника без и са претходном хипертензијом био је приближно исти. У групи са тешком OSA (АHI >30) ($p=0,012$) само 12% није имало претходну хипертензију, графикон 43.

Није уочена статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на вредности систолног крвног притиска у ординацији, дијастолног крвног притиска у ординацији, ноћног СКП, ноћног СКП према категоријама (до 120mmHg и преко 120mmHg), дневног ДКП према категоријама (до 85mmHg и преко 85mmHg), ноћног ДКП, ноћног ДКП према категоријама (до 70mmHg и преко 70mmHg), укупног ДКП према категоријама (до 80mmHg и преко 80mmHg),

вредности средњег артеријског притиска и средњег артеријског притиска према категоријама (низак, нормалан и висок), табела бр 23.

Графикон бр. 44 - Дневни систолни крвни притисак и тежина OSA



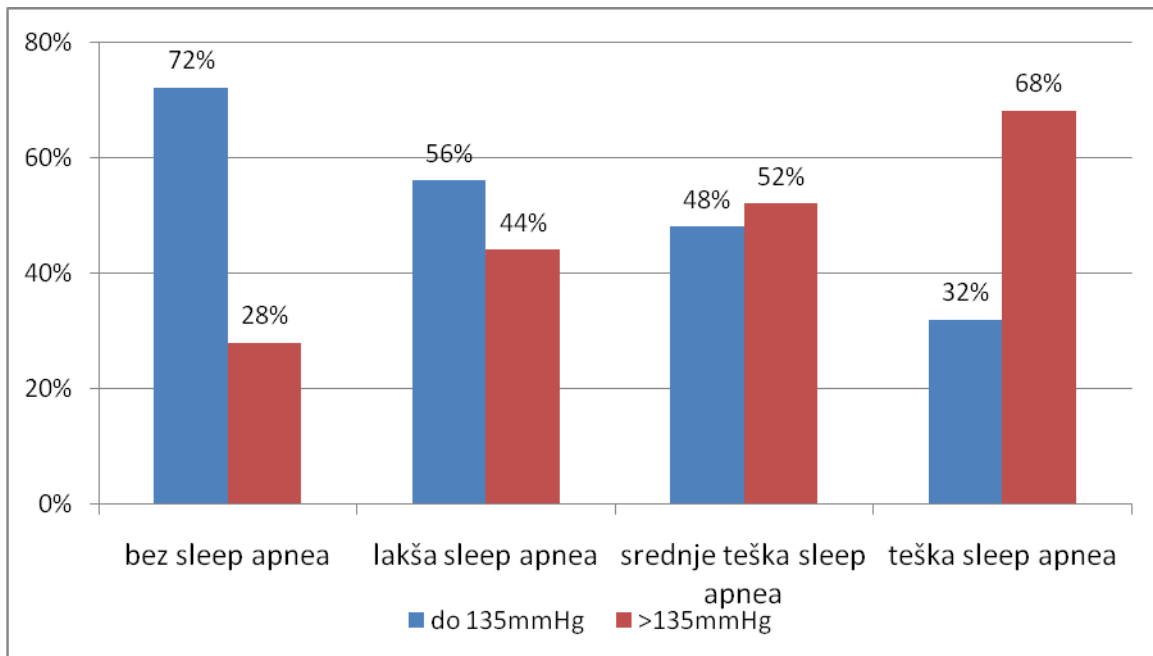
Уочена је статистички значајна разлика у вредностима дневног СКП између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 23. Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,011$), и, статистички значајна разлика између испитаника без OSA и са тешким обликом OSA ($p=0,003$). Испитаници са средњим и тешким обликом OSA имају више вредности дневног СКП него испитаници у контролној групи. Са порастом тежине OSA уочен је пораст вредности дневног СКП, графикон 44. Није уочена статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,550$) у вредностима овог параметра.

Табела бр. 23 - Крвни притисак и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)		Sleep apnea степен тежине				Значајност
		AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30	
СКП у ординацији		134.92±20.19 (137,0; 100-163)	137.32±16.82 (134,0; 113-169)	144.32±22.16 (143,0; 101-197)	145.00±20.66 (141,0; 110-190)	^c p=0,200
ДКП у ординацији		82.68±22.28 (77,0; 41-143)	86.76±13.71 (87,0; 58-110)	88.36±16.32 (90,0; 64-119)	83.16±16.32 (84,0; 41-119)	^c p=0,582
Дневни СКП		123.72±15.91 (126,0; 89-146)	132.08±13.76 (129,0; 114-161)	139.40±20.38 (137,0; 109-196)	141.32±18.60 (143,0; 108-143)	^c p=0,002*
Дневни СКП	до 135mmHg	18 (72%)	14 (56%)	12 (48%)	8 (32%)	^b p=0,040*
	>135mmHg	7 (28%)	11 (44%)	13 (52%)	17 (68%)	
Ноћни СКП		118.92±19.69 (120,0; 87-170)	122.96±16.60 (120,0; 99-162)	129.44±23.31 (124,0; 92-182)	131.36±20.31 (128,0; 91-185)	^c p=0,112
Ноћни СКП	до 120mmHg	13 (52%)	13 (52%)	8 (32%)	6 (24%)	^b p=0,096
	>120mmHg	12 (48%)	12 (48%)	17 (68%)	19 (76%)	
24-часовни СКП		121.48±17.17 (124,0; 92-156)	128.48±13.64 (125,0; 108-159)	135.52±20.39 (103,0; 103-185)	137.20±17.89 (141,0; 101-180)	^c p=0,007*
24-часовни СКП	до 130mmHg	17 (68%)	17 (68%)	12 (48%)	8 (32%)	^b p=0,004*
	>130mmHg	8 (32%)	8 (32%)	13 (52%)	17 (68%)	
Дневни ДКП		77.20±9.98 (78,0; 57-93)	82.72±10.18 (83,0; 65-105)	85.96±12.95 (85,0; 67-110)	86.92±13.39 (87,0; 61-114)	^c p=0,019*
Дневни ДКП	до 85mmHg	18 (72%)	12 (48%)	14 (56%)	12 (48%)	^b p=0,273
	>85mmHg	7 (28%)	13 (52%)	11 (44%)	13 (52%)	
Ноћни ДКП		70.52±10.65 (71,0; 51-87)	74.68±12.43 (70,0; 57-106)	77.24±13.92 (80,0; 52-102)	74.80±10.14 (78,0; 56-95)	^c p=0,254
Ноћни ДКП	до 70mmHg	12 (48%)	14 (56%)	8 (32%)	8 (32%)	^b p=0,105
	>70mmHg	13 (52%)	11 (44%)	17 (68%)	17 (68%)	
24-часовни ДКП		74.36±9.77 (74,0; 58-91)	79.56±9.89 (79,0; 62-100)	82.72±12.02 (83,0; 65, -105)	82.12±12.01 (83,0; 61-110)	^c p=0,034*
24-часовни ДКП	до 80mmHg	16 (64%)	14 (56%)	11 (44%)	11 (44%)	^b p=0,410
	>80mmHg	9 (36%)	11 (44%)	14 (56%)	14 (56%)	
МАР		95.36±12.93 (95,0; 72-128)	99.64±13.62 (97,0; 60-126)	103.28±13.49 (103,0; 82-134)	102.56±11.66 (105,0; 78-129)	^c p=0,130
<70mmHg		0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
МАР	70-110mmHg	23 (92%)	21 (84%)	19 (76%)	21 (84%)	^b p=0,456
	>110mm Hg	2 (8%)	3 (12%)	6 (24%)	4 (16%)	

*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^bχ²-test; ^cOneway ANOVA; АHI – апнеа/хипопнеа индекс; СКП – систолни крвни притисак, ДКП – дијастолни крвни притисак; МАР – средњи артеријски притисак;

Графикон бр. 45 - Дневни систолни крвни притисак према категоријама и тежина OSA



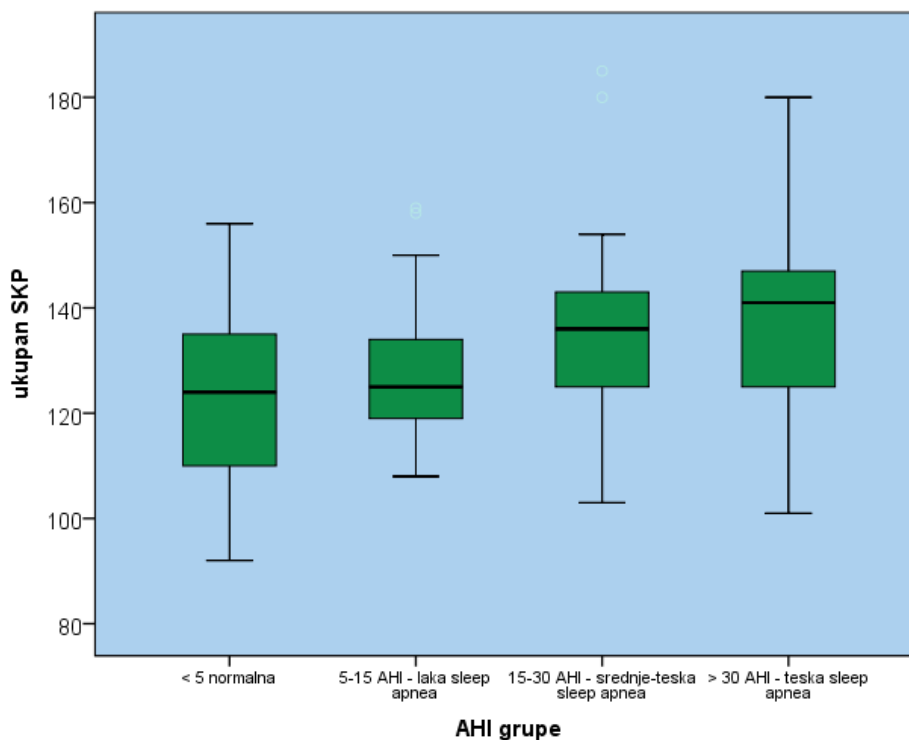
Анализом учесталости испитаника подељених у групе у односу на ниво вредности дневног СКП: до 135mmHg и више од 135mmHg, посматрано у односу на појаву и степен тежине OSA, уочена је статистички значајна разлика, табела 23. Са повећањем тежине OSA постоји мањи број испитаника који има ниво дневног СКП до 135mmHg, а већи број испитаника који ниво дневног СКП преко 135mmHg. Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника са нивоом дневног СКП преко 135mmHg у групи са тешким обликом OSA.

Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (АHI 5-15) ($p=0,239$), као и између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (АHI 15-30) ($p=0,148$) није уочена статистички значајна разлика, графикон 45. У групи без OSA већи је број испитаника са нивоом дневног СКП до 135mmHg. У групи са тешком OSA (АHI >30) ($p=0,005$) 32% испитаника има ниво дневног СКП виши од 135mmHg, графикон 45.

Уочена је статистички значајна разлика у вредностима 24-часовног СКП између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 23. Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и

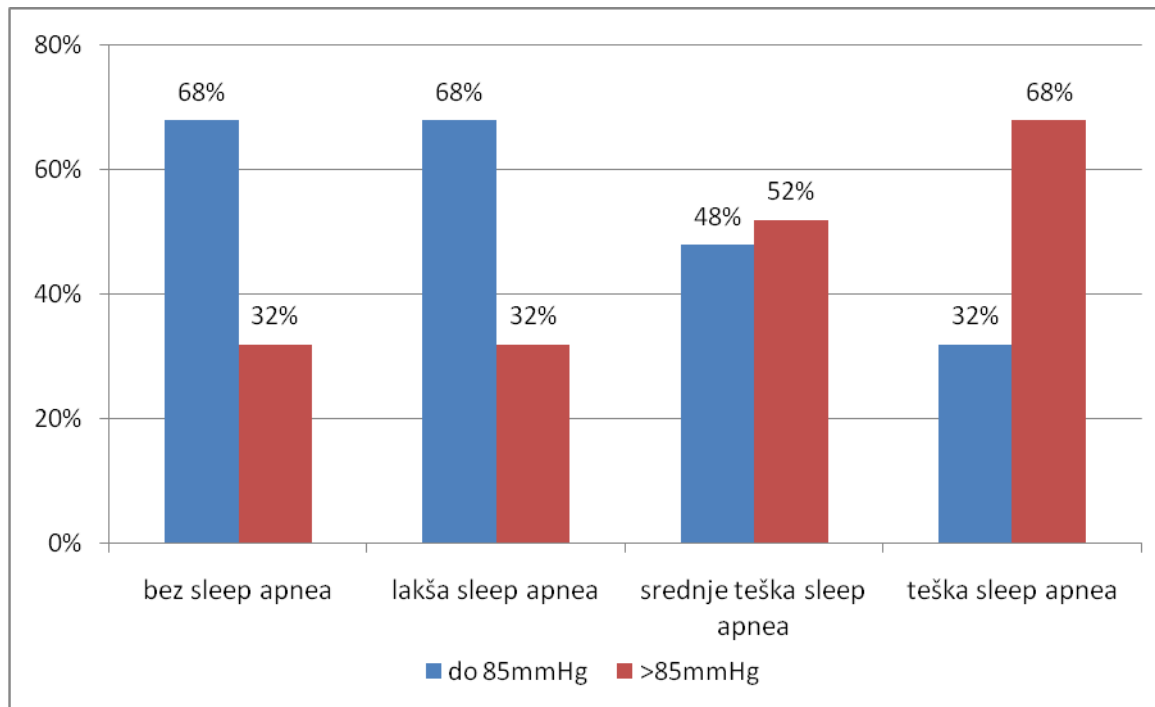
испитаника са средњим обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,032$), и, статистички значајна разлика између испитаника без OSA и са тешким обликом OSA ($p=0,012$). Испитаници са средњим и тешким обликом OSA имају више вредности 24-часовног СКП него испитаници у контролној групи. Са порастом тежине OSA постоји пораст вредности 24-часовног СКП, графикон 46. Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,955$) у вредностима посматраног параметра.

Графикон бр. 46- 24-часовни систолни крвни притисак и тежина OSA



Графикон бр. 47

24-часовни дијастолни крвни притисак према категоријама и тежина OSA

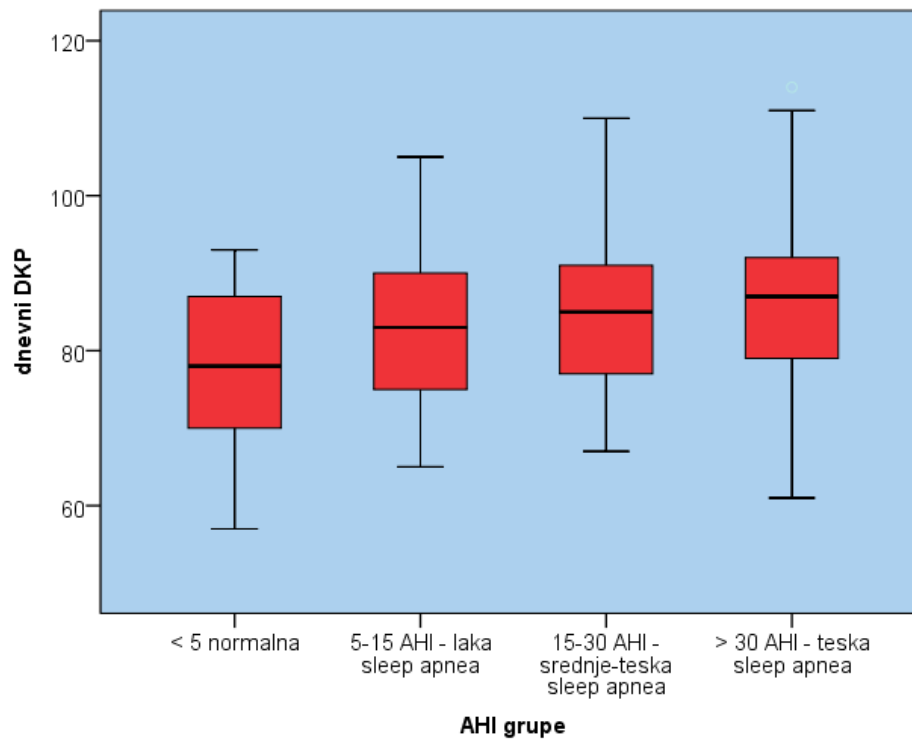


Анализом учесталости испитаника подељених у групе у односу на ниво 24-часовног ДКП: до 85mmHg и више од 85mmHg, уочена је статистички значајна разлика, табела 23. Са повећањем тежине OSA постоји мањи број испитаника који има ниво 24-часовног ДКП до 85mmHg, а већи број испитаника који ниво 24-часовног ДКП преко 85mmHg.

Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника са нивоом укупног ДКП преко 85mmHg у групи са тешким обликом OSA. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (АHI 5-15) ($p=0,999$), као и између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (АHI 15-30) ($p=0,152$) није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са вредностима 24-часовног ДКП мањим и већим од 80mmHg, графикон 47.

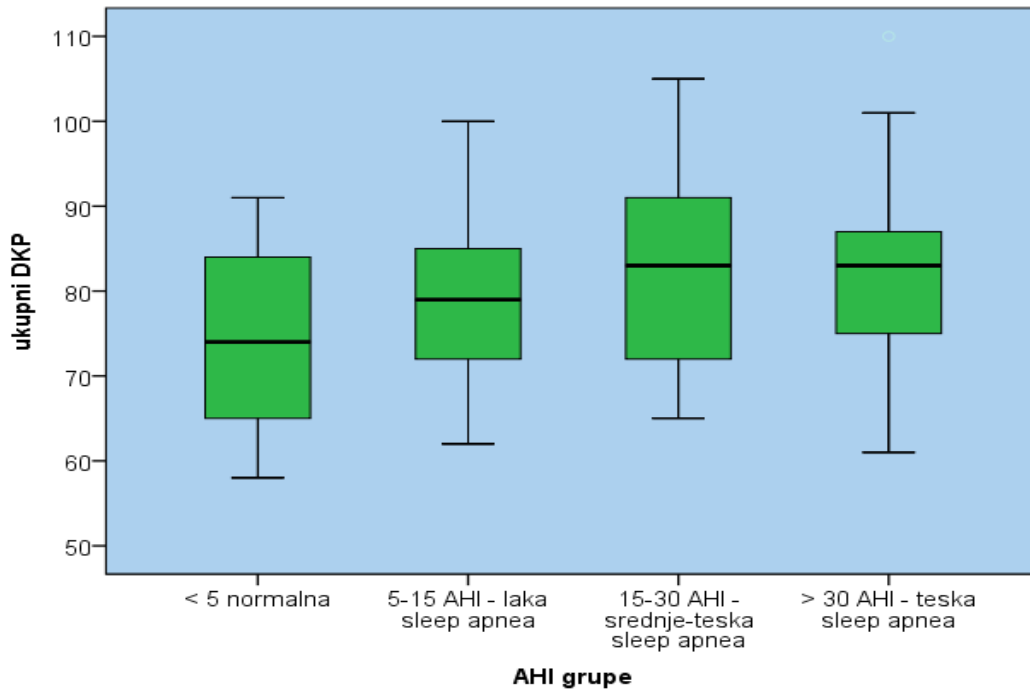
У групи без OSA забележен је већи је број испитаника са нивоом дневног ДКП до 85mmHg него у групи са тешким обликом OSA (АHI 30>) ($p=0,011$) где је 68% испитаника имало ниво укупног ДКП већи од 85mmHg, графикон 48.

Графикон бр. 48 - Дневни дијастолни крвни притисак и тежина OSA



Уочена је статистички значајна разлика у вредностима дневног ДКП између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 23. Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,025$), графикон 48. Испитаници са тешким обликом OSA имају више вредности дневног ДКП него испитаници у контролној групи. Статистички значајна разлика у вредностима овог параметра није уочена између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,597$), и испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA ($p=0,058$).

Графикон бр. 49 - 24-часовни дијастолни крвни притисак и тежина OSA



Уочена је статистички значајна разлика у вредностима 24-часовног ДКП између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 23. Међугрупном анализом вредности укупног ДКП, статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,050$), графикон 49. Испитаници са средњим обликом OSA имају више вредности 24-часовног ДКП него испитаници у контролној групи.

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на пулсни притисак према категоријама (нормалан и повишен), пулсни притисак, двоструки производ (RPP) према категоријама (до 10 000 и изнад 10 000), dipping систолног КП према категоријама (негативан, non-dipping, нормалан, екстремни), dipping дијастолног КП према категоријама (негативан, non-dipping, нормалан и екстремни), оптерећење ноћним дијастолним крвним притиском, оптерећење 24-часовним дијастолним крвним притиском и јутарњи скок крвног притиска, табела бр. 25.

Табела бр. 25 - Вредности крвног притиска и степен тежине OSA

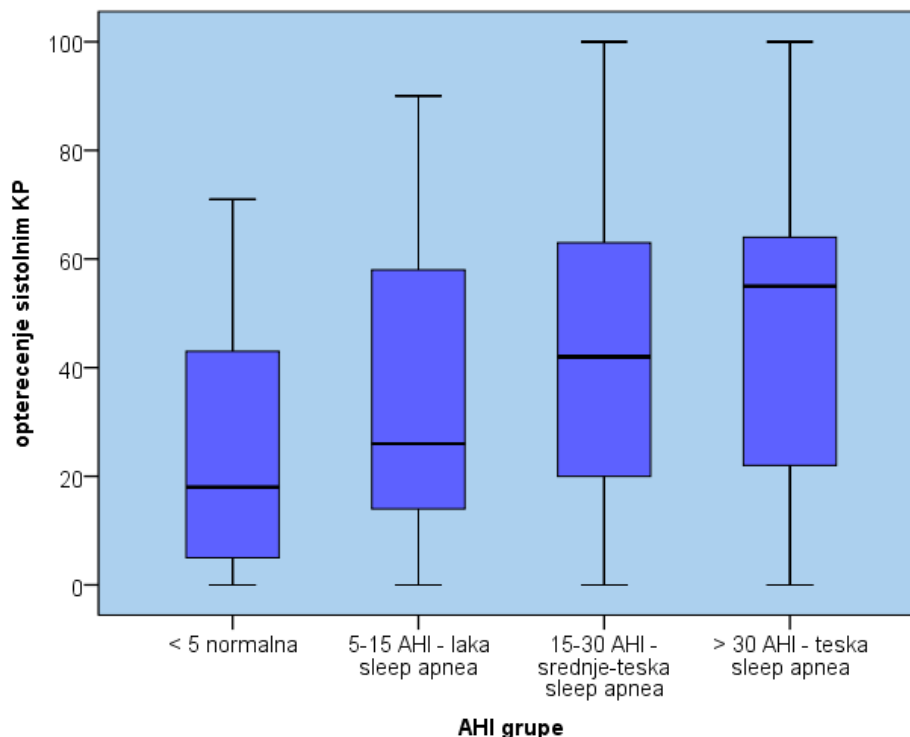
Posmatrani parametri (min, max, mean ± SD) / (n%)		Sleep apnea stepen težine				Značajnost
		AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30	
ПП		47.28±9.76 (48,0; 32,0-65,0)	48.88±10.45 (48,0; 35,0-71,0)	52.96±14.02 (52,0; 33,0-89,0)	55.68±15.24 (52,0; 35,0-91,0)	^c p=0,081
RPP	<10000	20 (80%)	18 (72%)	14 (56%)	14 (56%)	^b p=0,186
	>10000	5 (20%)	7 (28%)	11 (44%)	11 (44%)	
Dipping СКП	негативан dipping >0	9 (36%)	8 (32%)	8 (32%)	3 (12%)	^b p=0,095
	non dipping 0 до -10	9 (36%)	7 (28%)	6 (24%)	15 (60%)	
	номалан dipping -10 до -20	7 (28%)	8 (32%)	6 (24%)	5 (20%)	
	екстремни dipping <-20	0 (0%)	2 (8%)	5 (20%)	2 (8%)	
	негативан dipping >0	4 (16%)	5 (20%)	6 (24%)	3 (12%)	
Dipping ДКП	non dipping 0 до -10	10 (40%)	6 (24%)	7 (28%)	8 (32%)	^b p=0,731
	номалан dipping -10 до -20	7 (28%)	8 (32%)	4 (16%)	5 (20%)	
	екстремни dipping <-20	4 (16%)	6 (24%)	8 (32%)	9 (36%)	
Оптерећење дневним СКП		24.92±22.35 (18,0; 0,0-71,0)	37.52±28.00 (26,0; 0,0-90,0)	41.84±29.67 (42,0; 0,0-100,0)	48.44±28.91 (55,0; 0,0-100,0)	^c p=0,024*
Оптерећење ноћним СКП		40.76±35.84 (47,0; 0,0-100,0)	47.20±34.75 (38,0; 0,0-0,0)	63.80±37.97 (78,0; 0,0-0,0)	64.40±30.25 (70,0; 0,0-0,0)	^c p=0,038*
24-часовно оптерећење СКП		29.80±24.74 (24,0; 0,0-78,0)	41.56±27.87 (38,0; 0,0-93,0)	48.40±29.50 (44,0; 0,0-100,0)	53.76±28.70 (62,0; 2,0-100,0)	^c p=0,019*
Оптерећење дневним ДКП		19.16±16.56 (14,0; 0,0-50,0)	37.04±27.39 (34,0; 0,0-90,0)	32.84±27.47 (29,0; 0,0-86,0)	37.52±25.92 (32,0; 3,0-100,0)	^c p=0,034*
Оптерећење ноћним ДКП		23.36±24.29 (20,0; 0,0-88,0)	31.72±30.84 (20,0; 0,0-86,0)	38.84±27.32 (40,0; 0,0-89,0)	30.36±24.79 (25,0; 0,0-100,0)	^c p=0,252
24-часовни оптерећење ДКП		20.40±16.98 (14,0; 0,0-51,0)	33.76±26.92 (32,0; 3,0-88,0)	34.88±25.08 (29,0; 5,0-85,0)	34.92±24.07 (30,0; 3,0-100,0)	^c p=0,087
Јутарњи скок КП		19.12±15.63 (21,7; -40,1-36,0)	26.00±21.16 (24,1; -7,0-97,0)	23.40±18.75 (18,7; -2,7-66,0)	28.48±21.32 (26,5; -22,0-77,0)	^c p=0,366

*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^bχ²-test; ^cOneway ANOVA; AHI – апнеа/хипопнеа индекс; СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак; ПП – пулсни притисак; RPP – двоструки производ

Уочена је статистички значајна разлика у вредностима оптерећења систолним крвним притиском између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 24. Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,018$), графикон 50.

Испитаници са тешким обликом OSA имају веће оптерећење систолним крвним притиском него испитаници у контролној групи. Не постоји статистички значајна разлика у вредностима овог параметра између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,642$), као ни између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA ($p=0,188$).

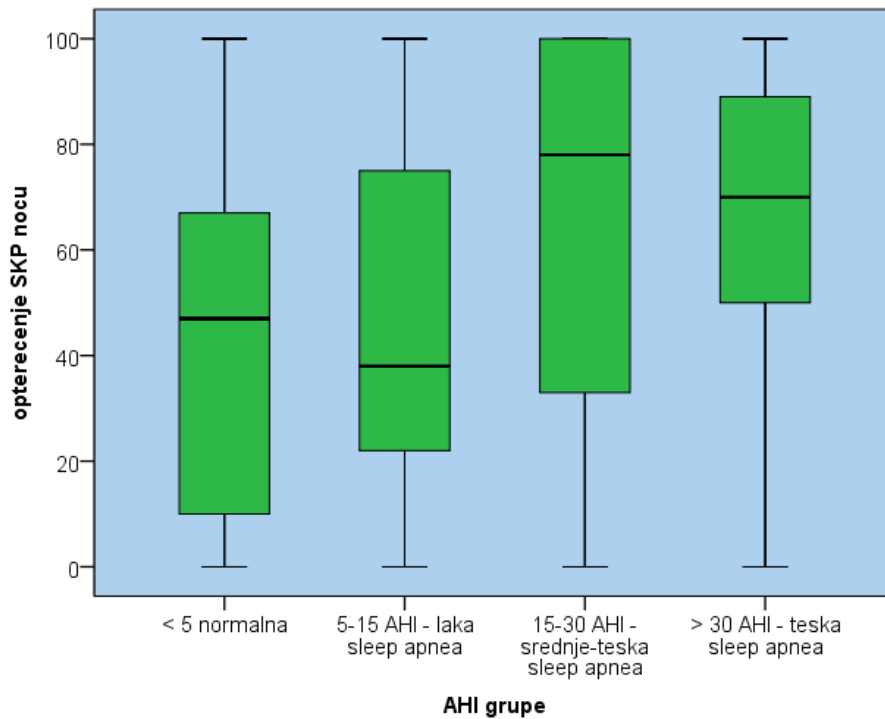
Графикон бр. 50 - Оптерећење систолним крвним притиском и тежина OSA



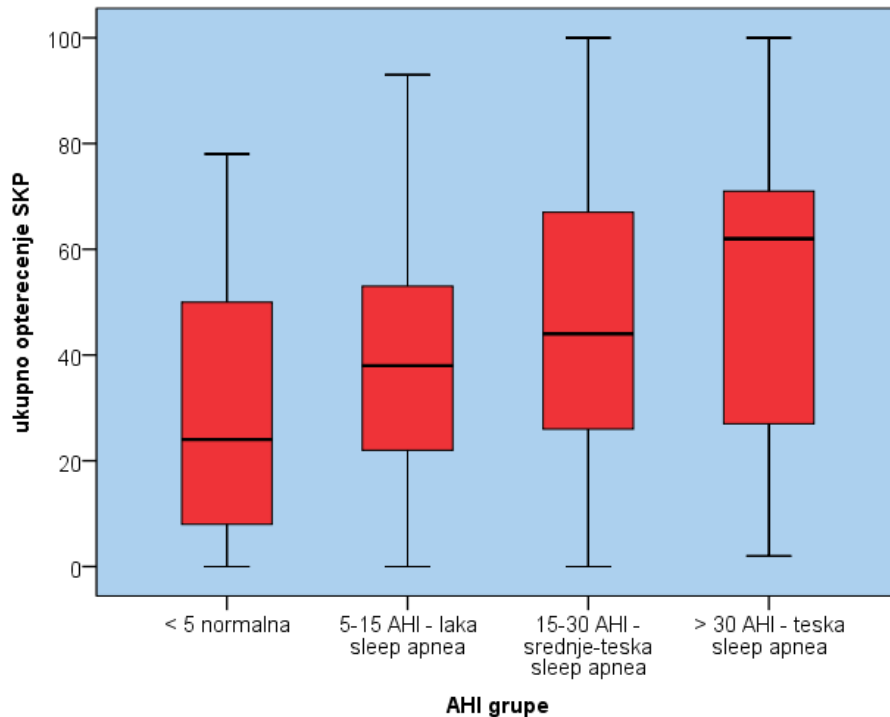
Уочена је статистички значајна разлика у вредностима оптерећења ноћним систолним крвним притиском између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 24. Вредности овог параметра, нису су се статистички значајно разликовале између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA (Bonferroni

тест; $p=0,999$), између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA ($p=0,128$) као ни између и испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA ($p=0,110$), графикон 51. Запажа се тренд пораста вредности оптерећења ноћним СКП са степеном тежине OSA.

Графикон бр. 51 - Оптерећење ноћним систолним крвним притиском и тежина OSA

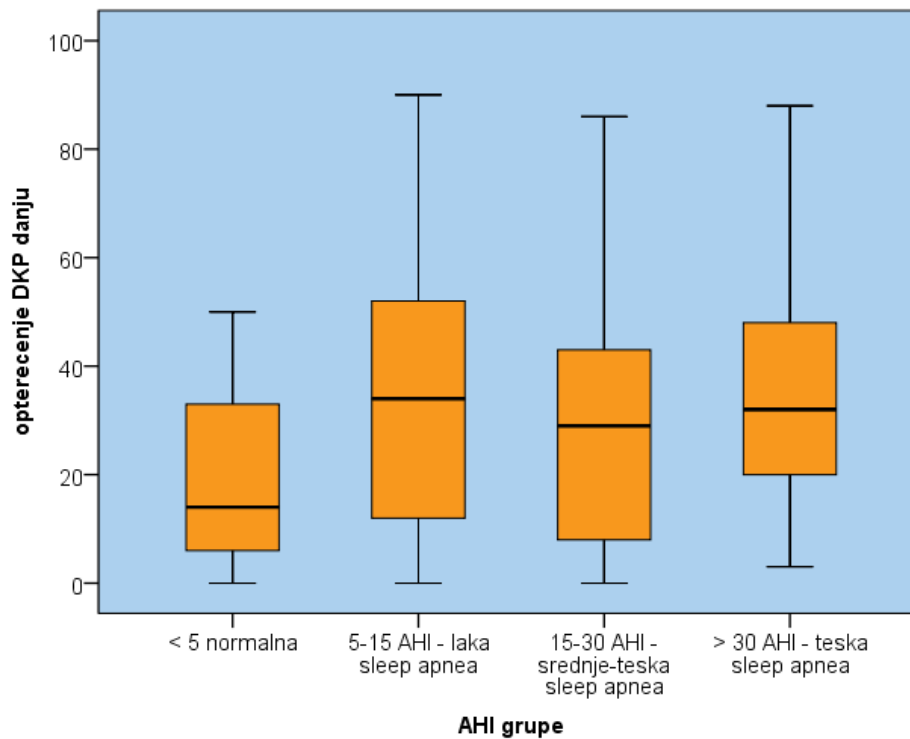


Графикон бр. 52 - Оптерећење 24-часовним систолним крвним притиском и тежина OSA



Уочена је статистички значајна разлика у вредностима оптерећења 24-часовним СКП између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 24. Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,018$), графикон 52. Испитаници са тешким обликом OSA имају више вредности оптерећења 24-часовним СКП него испитаници у контролној групи. Вредности овог параметра нису се статистички значајно разликовале између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,825$), као ни између испитаника без OSA и испитаника са средње тешким обликом OSA ($p=0,119$).

Графикон бр. 53 - Оптерећење дневним дијастолним крвним притиском и тежина OSA



Уочена је статистички значајна разлика у вредностима оптерећења дневним дијастолним крвним притиском између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 24. Међугрупном анализом, нису пронађене статистички значајне разлике у вредностима овог параметра између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA (Bonferroni тест; $p=0,073$), испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA ($p=0,322$) и испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA ($p=0,061$), графикон 53. Запажамо тренд пораста вредности оптерећења дневним ДКП са порастом тежине OSA.

4.10.5. Вредности лабораторијских параметара и степен тежине OSA

Табела бр. 25 - Липидни статус и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean \pm SD) / (n%)		Sleep apnea степен тежине				значајност
		AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30	
Укупни холестерол (mmol/l)	< 5.2	10 (40%)	8 (32%)	6 (24%)	12 (48%)	^b p=0,617
	5.2-6.2	8 (32%)	10 (40%)	12 (48%)	6 (24%)	
	> 6.2	7 (28%)	7 (28%)	7 (28%)	7 (28%)	
Триглицериди (mmol/l)	< 1.7	17 (68%)	12 (48%)	16 (64%)	13 (52%)	^b p=0,449
	1.7-2.2	6 (24%)	10 (40%)	4 (16%)	9 (36%)	
	>2.3	2 (8%)	3 (12%)	5 (20%)	3 (12%)	
HDL	<1.03/1.29	8 (32%)	14 (56%)	13 (52%)	16 (64%)	^b p=0,437
	1.03/1.29-1.55	15 (60%)	10 (40%)	10 (40%)	8 (32%)	
	> 1.55	2 (8%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	
LDL (mmol/l)	< 2.6	5 (20%)	5 (20%)	2 (8%)	4 (16%)	^b p=0,580
	2.6-3.3	7 (28%)	3 (12%)	7 (28%)	8 (32%)	
	> 3.3	13 (52%)	17 (68%)	16 (64%)	13 (52%)	
Индекс атеросклерозе		3.81 \pm 1.12 (3,9; 1,8-6,1)	3.54 \pm 1.17 (3,5; 1,0-5,4)	4.31 \pm 1.02 (4,2; 1,8-6,2)	3.87 \pm 1.44 (3,7; 1,0-7,4)	^c p=0,158
UH/HDL		4.52 \pm 1.07 (4,5; 3,0-6,4)	5.18 \pm 1.26 (5,1; 2,1-8,6)	5.76 \pm 1.58 (5,4; 3,3-11,5)	5.41 \pm 1.49 (5,2; 2,4-8,8)	^c p=0,016*

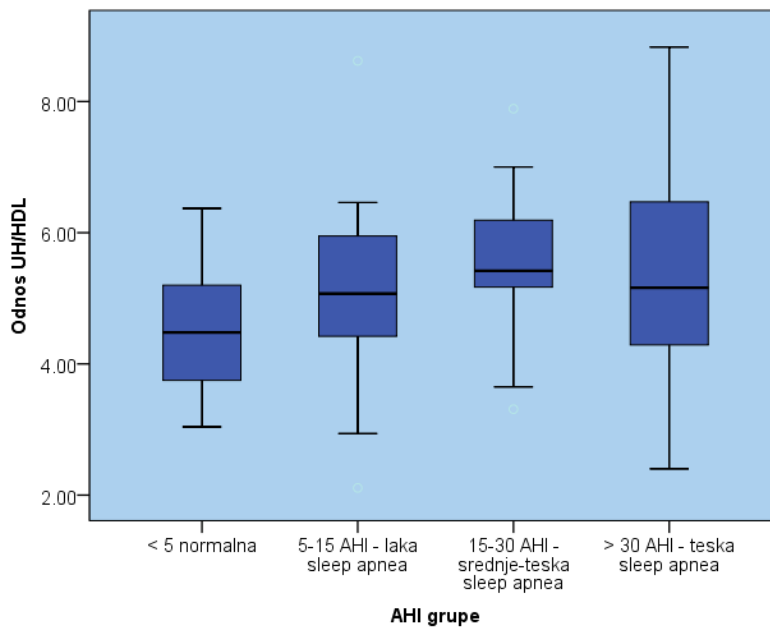
*статистички значајна разлика; ^aKruskal Wallis-ov test; ^b χ^2 -test; ^cOneway ANOVA; AHI – апнеа/хипопнеа индекс; HDL – липопротеин високе густине; LDL – липопротеин ниске густине; UH – укупни холестерол

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на укупни холестерол према категоријама (пожељан, нормалан и повишен), триглицериде према категоријама (пожељан, граничан и повишен), HDL холестерол, LDL холестерол и индекс атеросклерозе, табела бр. 25.

Уочена је статистички значајна разлика у вредностима односа UH/HDL између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA, табела 25. Анализом вредности овог параметра, статистички значајна разлика уочена је између испитаника без OSA и испитаника са средњим обликом OSA (Bonferroni тест; p=0,011), графикон 54. Испитаници са средњим обликом OSA имају више вредности односа UH/HDL него

испитаници у контролној групи. Не постоји статистички значајна разлика у вредностима UH/HDL између испитаника без OSA и испитаника са благим обликом OSA ($p=0,568$), као ни разлика између испитаника без OSA и испитаника са средње-тешким обликом OSA ($p=0,146$).

Графикон бр. 54 - Однос UH/HDL и тежина OSA



Није уочена статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на стање гликемије (нормално, преддијабетес и дијабетес) и појаву дијабетес мелитуса, табела бр. 26.

Табела бр. 26 - Гликемија, шећерна болест и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)		Sleep apnea степе тежине				Значајност
		АHI <5	АHI 5-15	АHI 15-30	АHI >30	
Гликемија (mmol/l)	до 5.6	20 (80%)	14 (56%)	10 (40%)	11 (44%)	^b p=0,101
	предијабетес 5.6-6.9	4 (16%)	8 (32%)	9 (36%)	9 (36%)	
	Дијабетес > 6.9	1 (4%)	3 (12%)	6 (24%)	5 (20%)	
Дијабетес мелитус	да	2 (8%)	3 (12%)	8 (32%)	7 (28%)	^b p=0,090
	не	23 (92%)	22 (88%)	17 (68%)	18 (72%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; АHI – апнеа/хипопнеа индекс

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на параметре гликемије и шећерне болести, табела бр. 26.

4.10.6. Коморбидитети и степен тежине OSA

Табела бр. 27 - Коморбидитети и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)		Sleep apnea степен тежине				Значајност
		АHI <5	АHI 5-15	АHI 15-30	АHI >30	
Срчана инсуфицијенција	Да	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	3 (12%)	^a p=0,128
	Не	25 (100%)	25 (100%)	23 (92%)	22 (88%)	
Коронарна болест	Да	0 (0%)	2 (8%)	5 (20%)	2 (8%)	^a p=0,128
	Не	25 (100%)	23 (92%)	20 (80%)	23 (92%)	
Хиперлипидемија	Да	14 (56%)	24 (96%)	24 (96%)	22 (88%)	^a p=0,000*
	Не	11 (44%)	1 (4%)	1 (4%)	3 (12%)	
Претходни инфаркт миокарда	Да	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)	1 (4%)	^a p=0,286
	Не	25 (100%)	23 (92%)	25 (100%)	24 (96%)	
Анемија	Да	1 (4%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)	^a p=0,510
	Не	24 (96%)	25 (100%)	23 (92%)	23 (92%)	
Бронхијална астма	Да	3 (12%)	5 (20%)	1 (4%)	0 (0%)	^a p=0,066
	Не	22 (88%)	20 (80%)	24 (96%)	25 (100%)	
Број коморбидитета	0	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	^a p=0,073
	1	10 (40%)	4 (16%)	1 (4%)	4 (16%)	
	2	12 (48%)	15 (60%)	17 (68%)	16 (64%)	
	3	2 (8%)	6 (24%)	7 (28%)	5 (20%)	

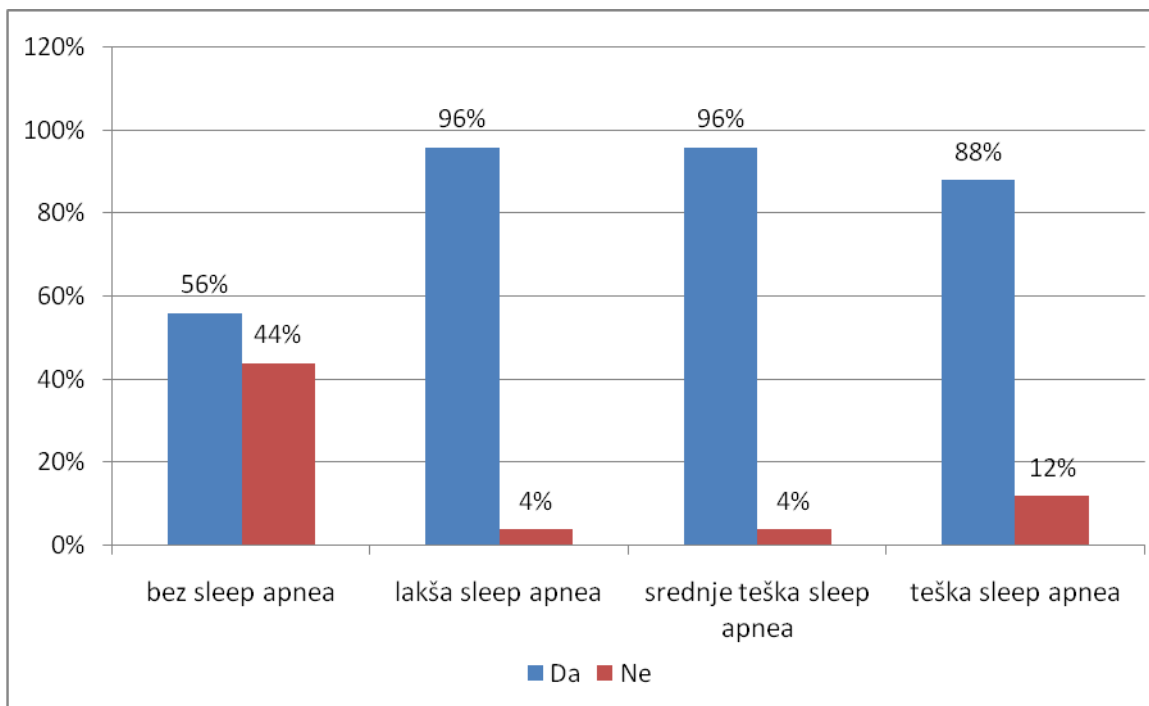
*статистички значајна разлика; ^aχ²-test ; АHI - апнеа/хипопнеа индекс

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на следеће параметре коморбидитета: срчана инсуфицијенција, претходни инфаркт миокарда, анемија, бронхијална астма и број коморбидитета, табела бр.27

Анализом учесталости испитаника подељених у групе у односу на стање хиперлипидемије: са хиперлипидемијом и без хиперлипидемије, уочена је статистички значајна разлика, табела бр.27. Контролна група има приближно једнак број испитаника са и без хиперлипидемије, док групе испитаника које припадају испитаницима са различитим степеном OSA имају високу учесталост хиперлипидемије.

Међугрупном анализом је утврђено да постоје статистички значајне разлике. Између испитаника без OSA и испитаника са благом sleep арнеом (АHI 5-15) ($p=0,001$), између испитаника OSA и испитаника са редњим обликом OSA (АHI 15-30) ($p=0,001$), као и између испитаника без OSA и испитаника са тешким обликом OSA (АHI 30 $>$) ($p=0,012$), графикон 55.

Графикон бр. 55 - Хиперлипидемија и тежина OSA



4.10.7. Терапија хипертензије и степен тежине OSA

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на примењену терапију: антиаритмици, ACE инхибитори, бета блокатори, антагонисти Ca²⁺, диуретици, и број антихипертензивних лекова, табела бр. 28.

Табела бр. 28 - Примењена терапија и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)	Sleep apnea степен тежине				Значајност	
	AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30		
Антиаритмици	Да	1 (4%)	2 (8%)	3 (12%)	5 (20%)	^a p=0,311
	Не	24 (96%)	23 (92%)	22 (88%)	20 (80%)	
ACE инхибитори	Да	13 (52%)	19 (76%)	18 (72%)	17 (68%)	^a p=0,289
	Не	12 (48%)	6 (24%)	7 (28%)	8 (32%)	
Бета блокатори	Да	13 (52%)	15 (60%)	16 (64%)	15 (60%)	^a p=0,853
	Не	12 (48%)	10 (40%)	9 (36%)	10 (40%)	
Антагонисти Ca ²⁺	Да	1 (4%)	5 (20%)	4 (16%)	6 (24%)	^a p=0,244
	Не	24 (96%)	20 (80%)	21 (84%)	19 (76%)	
Диуретици	Да	6 (24%)	12 (48%)	12 (48%)	7 (28%)	^a p=0,153
	Не	19 (76%)	13 (52%)	13 (52%)	18 (72%)	
	Без	7 (28%)	4 (16%)	4 (16%)	5 (20%)	
Број антихипертензивних лекова	1	7 (28%)	3 (12%)	2 (8%)	5 (20%)	^a p=0,309
	2	8 (32%)	7 (28%)	9 (36%)	5 (20%)	
	3	2 (8%)	10 (40%)	10 (40%)	10 (40%)	
	4	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bOneway ANOVA ; AHI – апнеа/хипопнеа индекс; ACE – ангиотензин конвертујући ензим; Ca - калцијум

4.10.8. Параметри варијабилности срчане фреквенце према степену тежине OSA

Не постоји статистички значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном тежине OSA у односу на следеће параметре варијабилности

срчане фреквенце: ниско-фреквентна компонента (LF), високо-фреквентна компонента (HF), стандардна девијација NN интервала (SDNN) – укупна варијабилност, LF/HF однос, NN50, веома ниско-фреквентна компонента (VLF), LF са нормализованим мерама и HF са нормализованим мерама, табела бр. 29.

Табела бр. 29 - Варијабилност срчане фреквенце и степен тежине OSA

Посматрани параметри (min, max, mean ± SD) / (n%)	Sleep apnea степен тежине				Значајност	
	AHI <5	AHI 5-15	AHI 15-30	AHI >30		
LF	616.60±536.57 (548; 42-2216)	593.32±709.83 (374; 31-2774)	1907.0±7660.47 (240; 21-38634)	827,1±1348.79 (333; 43-5766)	^c p=0,442	
HF	282.28±474.02 (108; 11-2201)	216.12±463.15 (86; 15-234)	854.68±3719,2 (86; 17-18701)	503.08±986.97 (98; 10-4218)	^b p=0,654	
	<52 ms	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
SDNN	53-81 ms	1 (4%)	1 (4%)	3 (12%)	0 (0%)	^a p=0,467
	82-160 ms	17 (68%)	19 (76%)	18 (72%)	17 (68%)	
	> 160ms	7 (28%)	5 (20%)	4 (16%)	8 (32%)	
	< 0.5	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	
LF/HF	0.5-2.0	7 (28%)	6 (24%)	6 (24%)	10 (40%)	^a p=0,544
	> 2.0	18 (72%)	19 (76%)	18 (72%)	15 (60%)	
NN50	7914.6±8866,4 (3641; 196-35676)	5365,8±8148,9 (2945; 230-40551)	6943,0±8355,5 (3897; 991-39153)	9714,0±7804,8 (5321; 879-22314)	^b p=0,314	
	7278,8±6060,2 (5057; 1517-26808)	6537,8±5154,7 (4443; 1071-17123)	5615,2±7236,9 (3978; 910-38402)	5995,0±3763,1 (4810; 1117-15290)		
LF нормализоване мере	72,51±17,98 (75,6; 39,7-91,6)	77,62±10,64 (80,66; 54,2-92,1)	343,73±1332,8 (78,3; 56,4-6738)	194,75±614,23 (77,7; 41,5-3142)	^c p=0,824	
	27,7±17,68 (24,4; 8,4-60,3)	22,38±10,64 (19,3; 7,9-45,8)	151,83±648,04 (22,1; 7,1-3262)	92,47±317,78 (22,3; 7,4-1615)		
HF нормализоване мере					^c p=0,750	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bOneway ANOVA; ^cKruskal-Wallis; AHI – апнеа/хипопнеа индекс; LF – ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; HF – високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; SDNN – стандардна девијација NN интервала; LF/HF – однос ниско и високо-фреквентне компоненте варијабилности; VLF – веома ниско фреквентна компонента

4.11. Анализа предиктора појаве OSA различитог степена тежине

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори појаве OSA различитог степена тежине. Циљ ове анализе био је да се дефинишу параметри разлика између испитаника без OSA и испитаника са OSA лаког, умереног и тешког степена, односно да се дефинишу фактори ризика везани за појаву OSA, као и последице које она има на здравље испитаника.

Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна логистичка регресија којом се испитује могућа разлика између испитаника без OSA и са sleep апне-ом различитог степена тежине, у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан у униваријантном моделу. Статистички значајан утицај фактора добијен униваријантном анализом објашњава утицај тог фактора на појаву посматраних обољења али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвајају се фактори који су били са независним утицајем на појаву OSA различитог степена тежине.

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највиши значај као “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” ($exp(B)$) и он нам показује колико пута су испитаници са посматраним факторима ризика под већом вероватноћом појаве OSA.

4.11.1. Предиктори разлике између здравих испитаника и испитаника са благом OSA

Логистичком регресионом анализом издвојени су фактори разлике између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA.

Униваријантном регресионом анализом као статистички значајни издвојили су се: BMI, гојазност, обим струка, ODI, минимална SaO₂, средња SaO₂, оптерећење дневним дијастолним КП, 24-часовно оптерећење дијастолним КП, хиперлипидемија, број коморбидитета и број антихипертензива, табела (30а).

Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктор појаве благе OSA није се издвојио ниједан од посматраних фактора.

Табела 30а - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са благом OSA

Посматрани фактори	Без OSA vs Блага OSA	
	ЕхрВ (95%СI ЕхрВ)	Значајност
Пол	0,722 (0,235; 2,215)	p = 0,569
Старост	1,041 (0,983; 1,103)	p = 0,172
Пушење	0,924 (0,424; 2,013)	p = 0,843
ВМI	1,168 (1,038; 1,314)	p = 0,010*
Гојазност	0,155 (0,029; 0,813)	p = 0,027*
Обим струка	1,103 (1,034; 1,177)	p = 0,003*
Обим врата	0,996 (0,933; 1,063)	p = 0,908
Ерwort скала поспаности	1,490 (0,429; 5,172)	p = 0,530
ODI	10,625 (1,066; 105,880)	p = 0,044*
Минимална SaO ₂	0,806 (0,687; 0,945)	p = 0,008*
Средња SaO ₂	0,778 (0,610; 0,992)	p = 0,043*

*статистички значајно; ВМI – body mass index; ODI – индекс десатурације кисеоником; SaO₂ – сатурација кисеоника

Табела 30б - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са благом OSA

Посматрани фактори	Без OSA vs Блага OSA	
	ExpB (95%CI ExpB)	Значајност
Срчана фреквенца	1,664 (0,608; 4,560)	p = 0,322
Претходна хипертензија	0,318 (0,090; 1,120)	p = 0,075
Претходна антихипертензивна терапија	0,421 (0,130; 1,363)	p = 0,149
СКП у ординацији	1,007 (0,997; 1,038)	p = 0,642
ДКП у ординацији	1,013 (0,981; 1,045)	p = 0,433
Дневни СКП	2,020 (0,623; 6,557)	p = 0,242
Ноћни СКП	1,013 (0,981; 1,045)	p = 0,430
24-часовни СКП	1,031 (0,992; 1,071)	p = 0,121
Дневни ДКП	2,786 (0,861; 9,010)	p = 0,087
Ноћни ДКП	0,725 (0,238; 2,208)	p = 0,572
24-часовни ДКП	1,397 (0,449; 4,350)	p = 0,564
МАР	1,026 (0,982; 1,072)	p = 0,258
РР	1,016 (0,961; 1,075)	p = 0,570
РРР	1,556 (0,419; 5,779)	p = 0,509
Диринг систолног крвног притиска	1,356 (0,721; 2,549)	p = 0,345
Диринг дијастолног крвног притиска	1,172 (0,673; 2,043)	p = 0,574
Оптерећење дневним СКП	1,020 (0,997; 1,044)	p = 0,089
Оптерећење ноћним СКП	1,005 (0,989; 1,022)	p = 0,513
Оптерећење 24-часовним СКП	1,018 (0,995; 1,040)	p = 0,123
Оптерећење дневним ДКП	1,038 (1,007; 1,069)	p = 0,014*
Оптерећење ноћним ДКП	1,011 (0,991; 1,032)	p = 0,287
Оптерећење 24-часовним ДКП	1,028 (1,000; 1,057)	p = 0,050*
Јутарњи скок крвног притиска	1,022 (0,988; 1,058)	p = 0,210
Укупни холестерол	1,135 (0,565; 2,280)	p = 0,723
Триглицериди	1,733 (0,730; 4,109)	p = 0,212
HDL	0,439 (0,163; 1,184)	p = 0,104
LDL	1,286 (0,639; 2,591)	p = 0,481
Индекс атеросклерозе	0,809 (0,491; 1,333)	p = 0,405
УН/HDL	1,654 (0,974; 2,811)	p = 0,063
Гликемија	2,383 (0,885; 6,417)	p = 0,086
Дијабетес мелитус	0,638 (0,097; 4,188)	p = 0,639
Хиперлипидемија	0,053 (0,006; 0,456)	p = 0,007*
Бронхијална астма	0,545 (0,115; 2,581)	p = 0,445
Број коморбидитета	2,971 (1,166; 7,571)	p = 0,022*

*статистички значајно; СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак; HDL – липопротеин велике густине; LDL – липопротеин ниске густине; УН – укупни холестерол

Табела 30в - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са благом OSA

Посматрани фактори	Без OSA vs Блага OSA	
	ExpB (95%CI ExpB)	Значајност
Антиаритмици	0,479 (0,041; 5,652)	p = 0,559
АСЕ инхибитори	0,342 (0,102; 1,144)	p = 0,082
Бета блокатори	0,722 (0,235; 2,215)	p = 0,569
Антагонисти Ca ²⁺ канала	0,167 (0,018; 1,546)	p = 0,115
Диуретици	0,342 (0,102; 1,144)	p = 0,082
Број антихипертензива	1,747 (1,038; 2,940)	p = 0,036*
LF	1,000 (0,999; 1,001)	p = 0,894
HF	1,000 (0,998; 1,001)	p = 0,616
SDNN	0,715 (0,228; 2,243)	p = 0,565
LF/HF однос	1,231 (0,347; 4,371)	p = 0,747
NN50	1,000 (1,000; 1,000)	p = 0,302
VLF	1,000 (1,000; 1,000)	p = 0,637
LF нормализоване мере	1,025 (0,985; 1,066)	p = 0,227
HF нормализоване мере	0,974 (0,936; 1,014)	p = 0,204

*статистички значајно; ACE – ангиотензин конвертујући ензим; Ca – калцијум; LF – ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; HF – високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; SDNN – стандардна девијација NN интервала; LF/HF – однос ниско и високо-фреквентне компоненте варијабилности; VLF – веома ниско фреквентна компонента

4.11.2. Предиктори разлике између здравих испитаника и испитаника са умереном OSA

Униваријантном логистичком регресионом анализом издвојени су фактори разлике између испитаника без OSA и испитаника са умереном OSA. Као статистички значајни издвојили су се: BMI, гојазност, обим струка, минимална SaO₂, средња SaO₂, дневни СКП, 24-часовни СКП, дневни ДКП, 24-часовни ДКП, MAP, оптерећење дневним СКП, оптерећење ноћним СКП, оптерећење 24-часовним СКП, оптерећење дневним ДКП, оптерећење ноћним ДКП, оптерећење 24-часовним ДКП, УН/HDL, гликемија, дијабетес мелитус, хиперлипидемија. Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктор појаве умерене OSA није се издвојио ниједан од посматраних фактора.

Табела 31а - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са умереном OSA

Посматрани фактори	ExpB (95%CI ExpB)	Значајност
Пол	0,342 (0,102; 1,144)	p=0,082
Старост	1,050 (0,997; 1,106)	p=0,067
Пушење	0,918 (0,408; 2,066)	p=0,836
ВМІ	1,109 (1,002; 1,227)	p=0,045*
Гојазност	0,155 (0,029; 0,813)	p=0,027*
Обим струка	1,066 (1,013; 1,123)	p=0,015*
Обим врата	0,994 (0,931; 1,062)	p=0,868
Ерwort скала поспаности	1,325 (1,138; 1,544)	p=0,000*
ODI	0,748 (0,634; 0,882)	p=0,996
Минимална SaO ₂	0,748 (0,634; 0,882)	p=0,001*
Средња SaO ₂	0,529 (0,366; 0,766)	p=0,001*
Срчана фреквенца	0,871 (0,310; 2,444)	p=0,793
Претходна хипертензија	0,318 (0,090; 1,120)	p=0,075
Претходна антихипертензивна терапија	0,421(0,130; 1,363)	p=0,149
СКП у ординацији	1,022 (0,994; 1,051)	p=0,128
ДКП у ординацији	1,017 (0,986; 1,049)	p=0,291
Дневни СКП	1,054 (1,013; 1,097)	p=0,010*
Ноћни СКП	1,024 (0,996; 1,052)	p=0,097
24-часовни СКП	1,043 (1,007; 1,080)	p=0,019*
Дневни ДКП	1,070 (1,012; 1,131)	p=0,017*
Ноћни ДКП	1,046 (0,997; 1,097)	p=0,067
24-часовни ДКП	1,073 (1,014; 1,136)	p=0,015*
МАР	1,048 (1,001; 1,099)	p=0,048*
ПП	1,042 (0,990; 1,097)	p=0,112
RPP	3,143 (0,893; 11,064)	p=0,075
Dірping систолног крвног притиска	1,518 (0,848; 2,717)	p=0,160
Dірping дијастолног крвног притиска	1,112 (0,659; 1,876)	p=0,690
Оптерећење дневним СКП	1,025 (1,002; 1,049)	p=0,034*
Оптерећење ноћним СКП	1,017 (1,001; 1,033)	p=0,036*
Оптерећење 24-часовним СКП	1,025 (1,003; 1,048)	p=0,025*
Оптерећење дневним ДКП	1,028 (1,000; 1,057)	p=0,048*
Оптерећење ноћним ДКП	1,024 (1,000; 1,048)	p=0,046*
Оптерећење 24-часовним ДКП	1,033 (1,004; 1,063)	p=0,028*
Јутарњи скок крвног притиска	1,015 (0,981; 1,050)	p=0,381

*статистички значајно; ВМІ – body mass index; ODI – индекс десатурације кисеоником; SaO₂ – сатурација кисеоника; ПП – пулсни притисак; RPP – двоструки производ; СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак; МАР – средњи артеријски притисак.

Табела 31б - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са умереном OSA

Посматрани фактори	Без OSA vs Блага OSA	
	ExpB (95%CI ExpB)	Значајност
Укупни холестерол	1,309 (0,635; 2,697)	p=0,466
Триглицериди	1,357 (0,625; 2,947)	p=0,440
HDL	0,588 (0,234; 1,478)	p=0,259
LDL	1,594 (0,723; 3,514)	p=0,248
Индекс атеросклерозе	1,571 (0,902; 2,737)	p=0,111
УН/HDL	2,426 (1,308; 4,499)	p=0,005*
Гликемија	3,842 (1,435; 10,288)	p=0,007*
Дијабетес мелитус	0,185 (0,035; 0,983)	p=0,048*
Хиперлипидемија	0,053 (0,006; 0,456)	p=0,007*
Бронхијална астма	3,273 (0,317; 33,837)	p=0,320
Број коморбидитета	5,910 (1,751; 19,952)	p=0,004*
Антиаритмици	0,306 (0,030; 3,159)	p=0,320
АСЕ инхибитори	0,421 (0,130; 1,363)	p= 0,149
Бета блокатори	0,609 (0,196; 1,891)	p=0,391
Антагонисти Ca ²⁺ канала	0,219 (0,023; 2,114)	p=0,189
Диуретици	0,342 (0,102; 1,144)	p=0,082
Број антихипертензива	1,773 (1,031; 3,048)	p=0,038*
LF	1,000 (1,000; 1,000)	p=0,498
HF	1,000 (1,000; 1,000)	p=0,505
SDNN	0,476 (0,156; 1,448)	p=0,191
LF/HF однос	0,852 (0,280; 2,590)	p=0,778
NN50	1,000 (1,000; 1,000)	p=0,686
VLF	1,000 (1,000; 1,000)	p=0,390
LF нормализоване мере	1,023 (0,983; 1,065)	p=0,259
HF нормализоване мере	1,001 (0,997; 1,005)	p=0,573

*статистички значајно; HDL – липопротеин високе густине; LDL – липопротеин ниске густине; УН – укупни холестерол; АСЕ – ангиотензин конвертујући ензим; Са – калцијум; LF – ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; HF – високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; SDNN – стандардна девијација NN интервала; LF/HF – однос ниско и високо-фреквентне компоненте варијабилности; VLF – веома ниско фреквентна компонента

4.11.3. Предиктори разлике између здравих испитаника и испитаника са тешком OSA

Униваријантном логистичком регресијом издвојени су фактори разлике између испитаника без OSA и испитаника са тешком OSA. Као статистички значајни издвојили су се: пол, BMI, обим струка, Ерwort скала, минимална SaO₂, средња SaO₂, претходна хипертензија, дневни СКП, ноћни СКП, 24-часовни СКП, дневни ДКП, 24-часовни ДКП, пулсни притисак, оптерећење дневним СКП, оптерећење ноћним СКП, оптерећење 24-часовним СКП, оптерећење дневним ДКП, оптерећење 24-часовним ДКП, HDL, УН/HDL, гликемија, дијабетес мелитус, хиперлипидемија, број коморбидитета.

Сви ови фактори ушли су у мултиваријантни логистички регресиони модел. Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктор појаве тешке OSA није се издвојио ниједан од посматраних фактора.

Табела 32а - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са тешком OSA

	ExpB (95%CI ExpB)	Значајност
Пол	0,148 (0,035; 0,623)	p = 0,009*
Старост	1,024 (0,976; 1,075)	p = 0,334
Пушење	0,582 (0,264; 1,283)	p = 0,179
ВМИ	1,297 (1,107; 1,519)	p = 0,001*
Обим струка	1,185 (1,078; 1,303)	p = 0,000*
Обим врата	1,048 (0,953; 1,152)	p = 0,333
Ерwort скала поспаности	1,260 (1,108; 1,433)	p = 0,000*
ODI	30,101 (0,000;150,33)	p = 0,992
Минимална SaO ₂	0,725 (0,616; 0,854)	p = 0,000*
Средња SaO ₂	0,550 (0,394; 0,769)	p = 0,000*
Срчана фреквенца	1,314 (0,469; 3,682)	p = 0,603
Претходна хипертензија	0,174 (0,041; 0,734)	p = 0,017*
Претходна антихипертензивна терапија	0,342(0,102; 1,144)	p = 0,082
СКП у ординацији	1,025 (0,996; 1,055)	p = 0,092
ДКП у ординацији	1,001 (0,973; 1,031)	p = 0,929
Дневни СКП	1,066 (1,021; 1,112)	p = 0,003*
Ноћни СКП	1,034 (1,001; 1,067)	p = 0,043*
24-часовни СКП	1,054 (1,015; 1,095)	p = 0,007*
Дневни ДКП	1,076 (1,017; 1,139)	p = 0,011*
Ноћни ДКП	1,042 (0,985; 1,101)	p = 0,152
24-часовни ДКП	1,069 (1,009; 1,133)	p = 0,023*
МАР	1,050 (1,000; 1,104)	p = 0,052
РР	1,057 (1,004; 1,112)	p = 0,034*
РРР	3,143 (0,893; 11,064)	p = 0,075
Dipping систолног крвног притиска	1,688 (0,810; 3,520)	p = 0,163
Dipping дијастолног крвног притиска	1,425 (0,813; 2,498)	p = 0,216

*статистички значајно; ВМИ – body mass index; ODI – индекс десатурације кисеоником; SaO₂ – сатурација кисеоника; ПП – пулсни притисак; РРР – двоструки производ; СКП – систолни крвни притисак; ДКП – дијастолни крвни притисак; МАР – средњи артеријски притисак

Табела 32б - Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора између здравих испитаника и испитаника са тешком OSA

Посматрани фактори	Без OSA vs Блага OSA	
	ЕхрВ (95%СI ЕхрВ)	Значајност
Оптерећење дневним СКП	1,035 (1,010; 1,061)	p = 0,005*
Оптерећење ноћним СКП	1,022 (1,003; 1,040)	p = 0,020*
Оптерећење 24-часовним СКП	1,033 (1,009; 1,057)	p = 0,006*
Оптерећење дневним ДКП	1,044 (1,010; 1,079)	p = 0,011*
Оптерећење ноћним ДКП	1,012 (0,989; 1,036)	p = 0,314
Оптерећење 24-часовним ДКП	1,036 (1,004; 1,069)	p = 0,025*
Јутарњи скок крвног притиска	1,060 (0,995; 1,067)	p = 0,098
Укупни холестерол	0,891 (0,458; 1,735)	p = 0,734
Триглицериди	1,574 (0,671; 3,694)	p = 0,297
HDL	0,345 (0,124; 0,957)	p = 0,041*
LDL	1,071 (0,518; 2,213)	p = 0,853
Индекс атеросклерозе	1,038 (0,670; 1,608)	p = 0,869
УН/HDL	1,735 (1,057; 2,846)	p = 0,029*
Гликемија	3,419 (1,275; 9,169)	p = 0,015*
Дијабетес мелитус	0,224 (0,041; 1,210)	p = 0,082
Хиперлипидемија	0,174 (0,041; 0,734)	p = 0,017*
Бронхијална астма	0,545 (0,115; 2,581)	p = 0,445
Број коморбидитета	2,847 (1,102; 7,352)	p = 0,031*
Антиаритмици	0,167 (0,018; 1,546)	p = 0,115
АСЕ инхибитори	0,510 (0,161; 1,610)	p = 0,251
Бета блокатори	0,722 (0,235; 2,215)	p = 0,569
Антагонисти Ca ²⁺ канала	0,132 (0,015; 1,192)	p = 0,071
Диуретици	0,812 (0,229; 2,882)	p = 0,747
Број антихипертензива	1,450 (0,879; 2,394)	p = 0,146
LF	1,000 (1,000; 1,001)	p = 0,474
HF	1,000 (1,000; 1,001)	p = 0,334
SDNN	1,395 (0,448; 4,348)	p = 0,566
LF/HF однос	0,583 (0,178; 1,906)	p = 0,372
NN50	1,000 (1,000; 1,000)	p = 0,443
VLF	1,000 (1,000; 1,000)	p = 0,372
LF нормализоване мере	1,002 (0,992; 1,011)	p = 0,708
HF нормализоване мере	1,004 (0,981; 1,029)	p = 0,722

*статистички значајно; HDL – липопротеин високе густине; LDL – липопротеин ниске густине; УН – укупни холестерол; АСЕ – ангиотензин конвертујући ензим; Са – калцијум; LF – ниско-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; HF – високо-фреквентна компонента варијабилности срчане фреквенце; SDNN – стандардна девијација NN интервала; LF/HF – однос ниско и високо-фреквентне компоненте варијабилности; VLF – веома ниско фреквентна компонента

5. Дискусија

5.1. Дефиниција, опште карактеристике и социо-епидемиолошки подаци испитаника

OSA се дефинише као прекид вентилације током сна, у трајању од 10 секунди или дуже, изазван комплетним колапсом горњих дисајних путева са повећаним респираторним напором. Опструктивна хипопнеа се дефинише као редукција протока ваздуха до 50%, а која је повезана са десатурацијом артеријске крви кисеоником за најмање 4%. Дијагноза OSA се поставља на основу апнеа-хипопнеа индекса (апнеа-хипопнеа index АИИ - број апнеа/хипопнеа по сату сна), који је већи од 5 и постојања симптома (гласно хркање, прекомерна дневна поспаност, ноћна диспнеа, јутарње главобоље...) (17).

Тежина OSA одређује се на основу апнеа/хипопнеа индекса. Када је АИИ од 5 до 15 респираторних догађаја на 60 минута спавања у питању је благи облик, код умереног облика АИИ је већи од 15 (15-30), а када је АИИ већи од 30 догађаја на 60 минута спавања говори се о тешком облику. АИИ мањи од 5 респираторних догађаја у току једног сата спавања се толерише, због несавршености респираторне регулације (18).

OSA је први пут правилно документована у неурофизиолошким лабораторијама спавања користећи технике развијене за истраживање других стања као што су депресија и нарколепсија. Први опис датира из 1965. године (221) након чега је дошло до експанзије истраживања, лакшег постављања дијагнозе, развоја терапијских модалитета, као и разумевања дугорочних последица OSA. Првобитна истраживања била су ограничена на серије случајева, након чега су уследиле велике епидемиолошке студије које су покушале да одговоре на питања о учесталости OSA. Најбоље спроведене студије, у смислу методологије откриле су да је OSA најчешћа у мушкој популацији средњих година до 4% (221, 222).

Резултати ове студије показали су да су пацијенти са OSA у односу на контролну групу у просеку били статистички значајно старији. Просечна старост испитаника са OSA била је $56,20 \pm 10,75$ година у односу на $51,60 \pm 11,89$ година што је била просечна старост у

контролној групи без OSA. Поделом испитаника на старосне групе: 25-40 година, 41-60 година, 61-80 година, није било статистички значајне разлике али је уочена нешто већа учесталост испитаника са OSA у групи старости од 60-80 година.

Неколико великих кохортних студија код мушкараца и жена старијих од 60 година показала је већу преваленцију OSA у односу на испитанике средњег животног доба. Најмању преваленцију имале су жене пре менопаузе а умерену постменопаузалне жене на супституционој терапији (223, 224, 225, 226). Као могући механизми наводе се повећање отпора у горњим дисајним путевима које настаје временом, повећање парафарингелног масног ткива, смањење површине фаринкса, губљење рефлекса фарингеалних мишића, јер су сви ови механизми од битног значаја за одржавање проходности горњих дисајних путева (20).

Однос преваленце OSA и година је старости врло комплексан. Наиме, код болести која није фатална, очекивала би се временска зависност тј да се временом повећава преваленца услед акумулације случајева а не као последица повећане инциденце. Уколико године живота заиста утичу на етиологију болести очекивало би се да се преваленца повећава са годинама, али резултати извесног број великих студија одступају од наведених претпоставки (19).

Велика *Sleep Heart Health Study* је показала позитивну линеарну корелацију између година старости и учесталости OSA просечно до 65 године, након чега следи плато у односу преваленце OSA и година старости (22). Ови резултати се могу објаснити кроз смањење инциденце или кроз повећање морталитета. Још увек није јасно доказано да је OSA сама по себи узрок смрти, али је доказано да је повезана са великим бројем потенцијално опасних коморбидитета, чиме се може маскирати право стање у смислу преваленције OSA током времена (19).

Vixler и сарадници наводе постојање два модела OSA у зависности од година старости: OSA повезана са годинама старости и OSA зависна од година старости. Први поремећај има дистрибуцију према годинама старости, који има свој пик око 55 година и убраја се у оне поремећаје који се лече у класичним клиникама за поремећаје сна. Други

тип присутан је код старије популације и завистан је од година старости. Ређе се јавља и среће у клиникама за поремећаје сна и нема исте клиничке последице као први поремећај. Њихови резултати показали су да је OSA код старијих блажег степена у односу на млађе испитанике и указали да би требало дијагностичке критеријуме прилагодити (223). Анализом наше студијске популације могли бисмо испитанике да сврстамо у прву групу на основу претходно наведене поделе с обзиром на просек година старости.

Када смо пацијенте са OSA поделили у три групе на основу степена тежине и упоредили их са контролном групом није добијена статистички значајна разлика у просечној старости испитаника. Највећа просечна старост испитаника од $58,08 \pm 11,75$ година забележена је у групи пацијената са умереном OSA што потврђује претходне резултате да тежина OSA није у директној корелацији са годинама старости. У испитиваној групи, пацијенти који су имали најтежи облик OSA били су у просеку млађи од 55 година ($54,84 \pm 11,86$ година).

Униваријантном регресионом анализом старост испитаника се није издвојила као статистички значајан фактора ризика за настанак OSA што у испитиваној популацији указује на то да не постоји повезаност између година старости и појаве OSA било ког степена тежине.

Рана клиничка истраживања описала су OSA као болест која се доминантно јавља код мушкараца при чему се наводило да је однос учесталости од 10:1 до 60:1 у корист мушкараца. Касније студије доказле су да OSA није тако ретка код жена као што се раније мислило, па се однос учесталости смањило на 3:1 до 2:1 у корист мушкараца (227, 228). OSA врло често остаје препозната, а процењује се да је преваленца око 9% код жена и 17% код мушкараца. Преваленца расте са годинама старости и већа је код мушкараца у поређењу са женама у млађим кохортним студијама, иако међу женама, преваленца значајно расте након менопаузе (229).

Клиничке студије су показале да је однос учесталости полова према клиничкој процени 5-8:1 у корист мушког пола, док епидемиолошке студије показују да је учесталост OSA у општој популацији такође у корист мушког пола али да је тај однос

мањи 2-3:1 (230). Овај однос се може објаснити кроз атипичну клиничку слику OSA код жена, чешћу појаву депресије, хормонски статус, полне разлике у фенотипу, краниофацијалну морфологију, дистрибуцију масног ткива итд (209).

Између испитаника са OSA и контролне групе уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола. У групи са OSA показана је статистички значајна разлика учесталости мушког пола у односу на женски пол (74.7% - мушки; 25.3% - женски; $p=0.034$). На основу добијених резултата процењени однос мушкарци:жене у нашој студијској групи био би 3:1 што је у складу са резултатима великих епидемиолошких студија.

Даљом анализом откривено је да се учесталост испитаника разликовала између контролне групе испитаника без OSA и испитаника са OSA различитог степена ($p=0,028$). Са порастом степена тежине OSA уочава се смањење учесталости женског пола.

Међугрупном анализом, статистички значајно највећи број испитаника мушког пола уочен је у групи са тешким степеном OSA, односно код испитаника са АHI већим од 30. Између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (АHI 5-15) ($p=0,569$) и оних са умереном OSA (АHI 15-30) ($p=0,077$), није уочена статистички значајна разлика. У групи без OSA и са благом OSA број испитаника различитог пола био је приближно исти, док је у групи са тешком OSA било свега 12% испитаника женског пола.

Предиспозиција мушкараца у односу на жене у овој болести приписије се анатомској грађи и функционалним карактеристикама горњих дисајних путева. Наиме, доказано је да мушкарци са OSA имају одређене краниофацијалне абнормалности: ретрогнација, узак задњи део дисајних путева, велики језик и меко непце, инфериорно постављену хиоидну кост. Жене са OSA имају, независно од хормонског статуса, дуже меко непце, више инфериорно постављену хиоидну кост и ужи задњи део дисајних путева у односу на контролну групу жена. Сматра се да извесна преминација мушкараца се може објаснити тиме што жене имају мање абнормалности у анатомској грађи и мање одлагање масног ткива у парафарингеланом простору (231, 232).

Сматра се да жене немају класичну клиничку слику, која подразумева гласно хркање, ноћно гушење и сведочене апнее, а уколико и постоје они су слабијег интензитета и мање учестали. Примећено је да жене чешће пријављују симптоме попут малаксалости, јутарњих главобоља, анксиозности и знаке депресије. Неки аутори ипак наводе да су симптоми код мушкараца и жена исти у односу на пол и у односу на степен тежине OSA (231, 232).

Показано је да се болест чешће јавља код постменопаузалних жена у односу на оне које су у репродуктивном периоду или на супституционој терапији, што говори у прилог и хормонском утицају (233).

Упоређивањем налаза код оба пола на полисомнографском испитивању, утврђено је да жене имају нижи АHI у nonREM фази сна а сличан АHI у REM фази. Такође, догађаји пормећаја дисања у сну су краћег трајања и ниво десатурације крви кисеоником је мањи у односу на мушкарце (231, 232). Раније се хипопнеа дефинисала на различите начине а најчешће коришћена је дефиниција хипопнее као редукације протоку ваздуха од 50% уз десатурацију крви кисеоником од 4%. Последње препоруке које се и данас користе у студијама дефинишу хипопнеу као десатурацију од најмање 3% након редукације протока од 50%, што би могао бити разлог веће преваленце жена са OSA у скорашњим истраживањима (234).

Интересантно је откриће да се симптоми код жена јављају при нижим вредностима АHI у односу на мушкарце. Жене са АHI 2-5 имају сличне симптоме као жене са АHI од ≥ 15 . За разлику од жена код мушкараца симптоми могу бити мањи и при нешто већим вредностима АHI. Једно од објашњења је да дугорочни ефекти прекида спавања у REM фази доприносе израженијим симптомима при нижим вредностима АHI код жена (235).

Униваријантном регресионом анализом фактора разлике између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA пол се издвојио као статистички значајан фактор за настанак OSA једино код испитаника са тешком OSA ($p = 0,009$). Међутим, у мултиваријантној анализи пол се није издвојио као независан фактор ризика за настанак OSA. Ови резултати потврђују налазе из бројних претходних студија у којима је показано

да појава OSA зависи од узајамног дејства више фактора и да се пол не може издвојити као независна категорија.

Учесталост пушача, бивших пушача и непушача између испитаника са и без OSA није се значајно разликовала. Разлика у учесталости није запажена ни при поређењу различитих степена OSA и контролне групе ($p=0,596$) при чему је у контролној групи испитаника, групи са благом и умереном OSA био скоро подједнак број испитаника. У групи са тешком OSA било је највише испитаника без обзира на предложени начин лечења.

Wetter и сарадници показали су да пушачи имају скоро три пута већу вероватноћу за развој OSA у поређењу са непушачима и бившим пушачима (236). Друга студија, која је испитивала пушење код пацијената са OSA, показала је да пушачи имају 2.5 пута већу учесталост OSA него код непушача и бивших пушача, односно 2.8 пута већу учесталост гледано само у односу на бивше пушаче (237). Дато је неколико хипотеза које би објасниле механизам утицаја пушења: инфламација горњих дисаних путева, промене волумена плућа, ефекат никотина на сан и центре за вентилацију. Пушење је значајан јавно-здравствени проблем, па као фактор ризика са OSA још увек није јасно доказан.

Сматра се да генетски фактори могу утицати на појаву OSA и њену већу учесталост у појединим породицама. Утицај генетских фактора није испитан довољно као независан и појединачни фактор већ се сматра да делује преко утицаја на пре свега анатомске факторе (краниофацијална и анатомија меких путева горњих дисајних путева, дистрибуција масти у телу...) (238, 239). С обзиром да је гојазност уско повезана са OSA сматра се да генетски фактори који утичу на гојазност имају своју улогу и на породично оптерећење OSA. У неколико студија је показано да присуство OSA код првостепених рођака повећава релативни ризик за развој OSA 1.5-2.0 пута и да степен породичне склоности за настанак OSA расте директно са бројем чланова породице који имају ову болест (240, 241, 242).

У посматраном узорку није директно испитивано породично оптерећење OSA већ је на основу анамнестичких података анализирана учесталост породичног оптерећења

кардиоваскуларним болестима која је подразумевала присуство кардиоваскуларних фактора ризика и болести код најближих чланова породице. Иако није било статистички значајне разлике у учесталости позитивног породичног оптерећења међу групама са и без OSA, у обе групе постоји знатно већи број испитаника који имају породично оптерећење кардиоваскуларним болестима, што би се индиректно могло сматрати и фактором ризика за OSA.

5.2. Општи изглед испитаника, гојазност и метаболички поремећаји

Код одраслог становништва преваленца OSA се процењује на ~ 25%, и чак око 45% код гојазних особа. Гојазност је један од најзначајнијих фактора ризика за настанак OSA па се и преваленца OSA све више повећава са растом епидемије гојазности. Новије процене показују да око 60% одраслог становништва у развијеним земљама има прекомерну телесну тежину ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) и најмање 30% је гојазно ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (243).

Процењено је да пацијенти са благом OSA који добију 10% од основне тежине имају шест пута већи ризик за прогресију OSA, и да еквивалентан губитак тежине може довести до побољшања тежине OSA за више од 20%. Неколико студија је показало да око 25% одраслих особа са BMI између 25 kg/m^2 и 28 kg/m^2 има најмање благи степен OSA ($AHI \geq 5$). Учесталост OSA варира према полу (~ 30% код мушкараца и ~ 15% код жена), старости, и телесној тежини. Подаци из досадашњих истраживања показују да се интеракција између телесне тежине (изражена преко BMI) и OSA код старијих особа разликује од њихове повезаности код млађих одраслих особа. У студији коју су извели Janssen и сарадници на око 5 000 испитаника старијих од 65 година није уочена разлика у учесталости OSA код особа са прекомерном телесном тежином ($BMI 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) и особа са нормалном тежином ($BMI 20\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$). Ови резултати могу се објаснити смањеним дијагностичким значајем BMI у процени гојазности, нарочито код старијих особа (243, 244).

Симпатички нервни систем је значајан фактор регулације кардиоваскуларног система, а такође се сматра да има значајну улогу у патофизиологији гојазности. Бројне

студије су истраживале на тему повезаности гојазности и симпатичке активности. Студије засноване на нивоу катехоламина дале су опречна мишљења, али се као консензус узима да су вредности нордреналина значајно повећане код гојазних. Студије у којима је коришћена микронеурографија доказале су да је симпатичка активност код гојазних испитаника повећана. Експериментане студије су на супрот клиничким показале чак и смањену активност симпатикуса при чему се сматра да је заправо смањена симпатичка активност узрок гојазности у експерименталним условима, јер доводи до успоравања метаболичких процеса и повећава ризик од гојазности. Студија која је испитивала симпатичку активност код гојазних испитаника са и без OSA показала је да код испитаника са OSA постоји повећана симпатичка активност у односу на оне без OSA (131).

Телесна тежина, индекс телесне масе, обим струка и обим врата статистички су се значајно разликовали у смислу већих вредности код пацијената са OSA у односу на контролну групу. Ови резултати су у складу са резултатима бројних студија које су доказале да је гојазност значајан фактор ризика за OSA.

У испитиваном узорку је око 95% испитаника са OSA било гојазно са просечном телесном тежином од $101,88 \pm 19,32$ kg у односу на контролну групу у којој је просечна тежина била $83,84 \pm 14,60$ kg ($p=0,000$).

BMI статистички се значајно разликовао између испитаника са и без OSA при чему су вредности код испитаника са OSA биле значајно веће него у групи без овог поремећаја. Испитаници са OSA су у већем броју случајева имали BMI већи од 25 kg/m^2 . У контролној групи испитаника више од половине испитаника имало је BMI од $18-25 \text{ kg/m}^2$ или у распону од $25-30 \text{ kg/m}^2$, док нико није био морбидно гојазан. У групи са OSA највише испитаника имало је гојазност I степена (трећина испитаника из ове групе) док су испитаници са гојазношћу II степена и предгојазни испитаници били приближно исто заступљени (око једна четвртина испитаника). Просечне вредности BMI биле су значајно веће код испитаника са OSA ($33,38 \pm 6,40 \text{ kg/m}^2$) у односу на контролну групу у којој је просечан BMI био $28,20 \pm 5,44 \text{ kg/m}^2$.

Статистички значајна разлика уочена је и у заступљености испитаника са повећаним обимом струка посматрано у односу на присуство OSA при чему су испитаници са OSA имали веће просечне вредности обима струка ($113,52 \pm 12,86$ cm) у односу на контролну групу ($99,96 \pm 11,03$ cm). Испитаници са OSA имали су статистички значајно већи обим врата ($p=0,011$). Повећан обим врата имало је 77,3% испитаника са OSA односно 40% испитаника без OSA.

Када је извршена подела испитаника на основу степена тежине OSA и резултати упоређени са контролном групом, заступљеност гојазности остала је статистички значајно различита. Међугрупном анализом статистички значајна разлика уочена је између испитаника без OSA и испитаника са тешком OSA (Bonferroni тест; $p=0,000$), док између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA ($p=0,065$) и умереном OSA ($p=0,167$), разлика није била статистички значајна. Поређењем учесталости испитаника са различитим степеном гојазности између контролне групе и групе са различитим степеном OSA статистички значајна разлика уочена је само између испитаника у контролној групи и испитаника са тешком OSA ($p=0,005$).

Међугрупним поређењем статистички значајно већи број уочен је у групи са тешком OSA у којој су сви испитаници били гојазни. Највише је било испитаника са гојазношћу II и III степена док је у групи са умереном OSA било највише испитаника који имају гојазност I степена.

Просечна вредност обима струка била је највећа у групи са тешком OSA ($118,44 \pm 10,78$ cm). У групама са благом и умереном OSA просечне вредности обима струка биле су $112,16 \pm 12,05$ cm и $109,96 \pm 14,41$ cm. Испитаници без OSA имали су статистички значајно најмање вредности обима струка ($99,96 \pm 11,02$ cm). Статистички значајна разлика уочена је између испитаника у контролној групи и испитаника са благом ($p=0,004$), умереном ($p=0,027$) и тешком OSA ($p=0,000$).

Са повећањем тежине OSA повећава се и број испитаника са повећаним обимом врата. Највећи број испитаника са повећаним обимом врата постоји у групи са тешким обликом OSA.

Униваријантна регресиона анализа издвојила је гојазност, BMI и обим струка као потенцијално значајне предикторе OSA са високом значајношћу у поређењу контролне групе и сва три степена тежине OSA. Ниједан од ова три параметра није се показао статистички значајним предиктором OSA у мултиваријантном моделу. Може се закључити да постоји значај гојазности као фактора ризика за настанак OSA као што је претходно описано у многобројним студијама али да та повезаност између OSA и гојазности зависи и од других фактора.

Доказано је да гојазност и BMI не корелирају увек са тежином OSA. Обим врата, обим струка, однос струк-кук и степен централне гојазности су се показали као бољи предиктори OSA код мушкараца. (238). Обим врата већи од 43cm сматра се фактором ризиком за OSA, док обим врата мањи од 37cm носи мањи ризик (19).

OSA је уско повезана са гојазношћу као једном од компоненти метаболичког синдрома која и сама по себи води у даље метаболичке поремећаје. Последњи подаци показују да OSA може да погорша ефекте гојазности на кардиометаболички ризик, што представља додатно оптерећење метаболичке дисфункције које је повезано са гојазношћу (245, 246). Механизми којима OSA погоршава метаболизам су комплексни а могу обухватити симпатичку активацију, неурухоморалне промене, поремећај гликорегулације, инфламацију и оксидативни стрес услед хроничне интермитентне хипоксије (247, 248).

Велики број студија се бавио проучавањем метаболичког статуса у OSA и показано је да је OSA учестала код умерено гојазних пацијената средњег животног доба и да је повезана са метаболичким синдромом или његовим појединим компонентама, независно од индекса телесне тежине (246, 247, 249, 250, 251). Резултати нашег истраживања су конзистентни са резултатима ранијих истраживања обзиром са су наши испитаници имали просечно око 55 година и имали су умерени степен гојазности у највећем броју. Анализом параметара гојазности закључено је да код наших пацијената доминира централни тип гојазности, што говори у прилог присуству метаболичког синдрома. BMI се није издвојио као независан предиктор за настанак OSA иако су вредности биле значајно повишене у испитиваној популацији са OSA.

5.3. Процена прекомерне дневне поспаности

Прекомерна дневна поспаност је најчешћи дневни симптом OSA. Узроци могу бити различити попут других поремећаја сна, поремећаја расположења, деловања појединих лекова, па поспаност није специфичан симптом за OSA и не колерише добро са тежином болести (112). Поред велике преваленце овог симптома у склопу неких других узрока, 80-90% оних који се јаве лекару са овим симптомом, имају дијагнозу поремећаја сна.

Поспаност је тешко дефинисати. Она се може сматрати "нормалном" која настаје као резултат нормалног циркадијалног ритма и "патолошком" поспаности која настаје због промене ритма спавања. Патолошка поспаност може се даље поделити на „уобичајену“, односно „честу“ (резултат узрока који се периодично јавља као што су прекиди дисања у склопу OSA) или "повремену“ (резултат умора или примене појединих лекова) (221).

Cluydts и сарадници (117) су методе за процену дневне поспаности поделили у неколико група: 1) откривање поспаности на основу понашања, на пример, посматрање учесталости зевања, актиграфија, посматрање израза лица или извођење тестова способности као што су симулатор вожње, психомоторни тестови будности и тестови реговања; 2) само-процена поспаности коришћењем скала, нпр Stanford скала поспаности за процену поспаности у датом тренутку или Epworth скала поспаности за мерење поспаности у периоду дужем од месец дана. 3) директне електрофизиолошке методе, нпр мултипли тестови латенције спавања и мултипли тестови будности, пупилометрија и церебрални евоцирани потенцијали (252).

Најчешће коришћена и испитивана је Epworth скала поспаности која је осмишљена 1991. године (213). Предности ове методе су једноставност примене и цена. На основу ове скале процењује се укупни ниво поспаности тако да су резултати независни од краткорочних варијација у поспаности у различитим деловима дана или из дана у дан (253). Тачност ове скале зависи од свести испитаника да је поспан што не мора увек да буде поуздано с обзиром да се заснива на субјективној процени. Показало се да Epworth скала поспаности одражава промене у поспаности са применом терапије код пацијената са OSA (254).

У студији која се бавила испитивањем утицаја CPAP-а примећено је да након примене ове методе долази до побољшања дневне поспаности тј да се она мање јавља код пацијената са тежим обликом OSA код којих је индикована примена.

У испитиваном узорку вредности овог скорa код испитаника са OSA биле су приближно дупло веће него код испитаника без овог поремећаја ($13,21 \pm 6,36$ у односу на $7,76 \pm 4,58$) што је било високо статистички значајно. Око једне четвртине испитаника без OSA имало је вредности Ерwort-ове скале поспаности у распону вредности од 10 до 24, док је три четвртине имало вредности у опсегу од 0 до 9. У групи са OSA тај однос је био обрнут: две трећине испитаника имало је вредности Ерwort-ове скале веће од 9 док је једна трећина имало вредности овог скорa мањи од 9.

Поделом испитаника на групе са различитим степеном тежине OSA вредности Ерwort-ове скале поспаности остале су статистички значајно различите ($p=0,000$). Значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са умереном OSA (Bonferroni тест; $p=0,000$), и између испитаника без OSA и са тешким обликом OSA ($p=0,000$) при чему су испитаници са умереном и тешком OSA имали значајно више вредности на Ерwort скали поспаности у односу на контролну групу. Са порастом тежине OSA постоји пораст вредности на Ерwort скали поспаности. Међугрупном анализом, утврђено је да највећи број испитаника групе са повећаним нивоом поспаности у групи са умереном OSA (80%).

Резултати који су добијени овим истраживањем су у складу са очекиваним да ће више вредности Ерwort скале поспаности бити присутне код испитаника са тежом OSA тј да ће се вредности повећавати линеарно са повећањем степена тежине OSA. Код испитаника са умереном и тешком OSA постојала је индикација за примену CPAP-а у циљу лечења. Од 24 испитаника са умереном OSA код којих је ова метода била индикована само 6 је користило CPAP, док је у групи испитаника са тешком OSA код којих је индикација била апсолутна скоро половина испитаника користила CPAP док друга половина из различитих разлога није. Овај податак може оправдати високе вредности на Ерwort скали поспаности у умереној и тешкој OSA пошто велики број испитаника којима је индикована примена CPAP-а није користило овај метод лечења. С

обзиром да није праћена временска разлика у примени CPAP-а или контрола након увођења ове методе, процена њеног утицаја на дневну поспаност применом Epworth скале није потпуна.

Вредност на Epworth скали поспаности се у униваријантном регресионом моделу издвојила као један од фактора разлике између испитаника без OSA и испитаника са тешком OSA, што је било и очекивано, али се у мултиваријантном моделу овај параметар није издвојио као статистички значајан предиктор OSA.

5.4. OSA и механизми настанка кардиоваскуларних болести

Постоји неколико описаних механизма преко којих се сматра да OSA може утицати на настанак кардиоваскуларних болести укључујући појачану активност симпатикуса, васкуларну дисфункцију ендотела и метаболичку дисрегулацију, као и оксидативни стрес и инфламацију који су изазвани интермитентном хипоксијом (120, 255). Улога интермитентне хипоксије која преко проинфламаторних путева утиче на развој кардиоваскуларних компликација у OSA је доказана у бројним истраживањима (256, 257). Ови докази проистичу пре свега из истраживања спроведених на културама ћелија и животињским моделима у испитивању улоге хипоксије у развоју атероклерозе у OSA.

Пацијенти са OSA обично имају поновљене периоде десатурације кисеоником и реоксигенације оксихемоглобина што утиче на пораст крвног притиска због повећане активности симпатикуса индуковане активношћу хеморецептора. Хипоксемија има директне и индиректне ефекте на срце и крвне судове, укључујући смањено допремање кисеоника до миокарда, активирање симпатичког нервног система, потенцирање ендотелне дисфункције, и вазоконстрикцију плућних артериола. Хипоксемија са поновним стварањем кисеоника тј реоксигенацијом је аналог исхемији са реперфузијом, односно, може изазвати додатно оштећење због настанка слободних радикала (255).

Смањено допремање кисеоника до миокарда може да доведе до неравнотеже између потрошње и потреба миокарда за кисеоником што изазива хипоксију миокарда, нарочито код пацијената са коронарном болешћу. Патофизиолошке последице

хипоксемије и реоксигенације које су присутне у OSA могу довести до васкуларне инфламације и ремоделовања, на сличан начин као код развоја атеросклерозе (255).

Један од параметара који се користи за клиничку процену присуства хипоксије је индекс десатурације кисеоником (ODI) који се одређује у току полиграфије и полисомнографије. Помоћу пулсног оксиметра се у току испитивања одређују минимална и средња сатурација хемоглобина кисеоником (SaO₂) и ODI који представља број десатурација током једног сата спавања.

У испитиваној популацији уочена је статистички значајна разлика у вредностима ODI између испитаника без OSA и испитаника са OSA уз вишеструко повећање вредности овог индекса код пацијената са OSA ($p=0,000$). Просечна вредност индекса десатурације код испитаника са OSA била је $24,87 \pm 17,92$ у односу на $1,97 \pm 1,64$ колико је износила просечна вредност у контролној групи испитаника. Минимална SaO₂ код испитаника са OSA износила је $78,56 \pm 9,61$ што је статистички било значајно мање у односу на испитанике у контролној групи ($88,04 \pm 4,76$). Исто је показано и са вредностима средње SaO₂ која је код испитаника са OSA у просеку износила $91,11 \pm 4,12$ док је у контролној групи просечна вредност била $94,76 \pm 2,31$.

Испитивање на основу група OSA показало је да испитаници без OSA имају статистички значајно мање вредности у односу на испитанике са било којим степеном тежине OSA односно да се, као што је претходно наведеним механизмима објашњено, степен десатурације као показатељ хипоксије линеарно повећава са степеном тежине OSA. Значајна разлика у десатурацији уочена је између испитаника у контролној групи и испитаника са благом OSA (Mann Whitney тест; $p=0,000$), умереном OSA ($p=0,000$) и тешком OSA ($p=0,000$) што је и очекивано.

Уочене су и статистички значајно мање вредности и минималне и средње SaO₂ које су биле значајно мање у свим степенима тежине OSA у односу на контролну групу ($p=0,000$). Пораст степена тежине OSA био је праћен смањењем минималне и средње вредности SaO₂. Просечне вредности минималне SaO₂ у контролној групи биле су $88,04 \pm 4,76$, уз линеарно смањење до тешке OSA, у којој су просечне вредности минималне

SaO₂ биле 74.08±8.82. Средња SaO₂ опадала је са степеном тежине OSA од 94.76±2.31 у контролној групи до 89.80±4.73 у групи испитаника са умереном OSA. Најтежи степен OSA није био праћен најнижом средњом SaO₂. Могуће објашњење је примена CPAP-а код око половине испитаника у овој групи чиме је побољшана оксигенација крви.

Униваријантном регресионом анализом уочена је значајна разлика између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA за сва три параметра који се односе на степен хипоксије и десатурацију. Између испитаника без OSA и испитаника са умереном и тешком OSA значајна разлика је уочена за минималне и средње вредности SaO₂ док је индекс десатурације изгубио свој значај. Међутим, у мултиваријантном моделу ниједан од параметара није се показао као независан предиктор OSA.

Многобројне студије показале су да постоји значајна повезаност између повишене срчане фреквенце у миру и нежељених кардиоваскуларних догађаја како у општој популацији тако и код особа са кардиоваскуларним болестима. Поред тога, доказано је да повишене вредности средње срчане фреквенце током 48-часовног праћења представљају независан фактор кардиоваскуларног морталитета код нормотензивних пацијената са терминалним стадијумом бубрежне болести (257).

Постоји само неколико студија које су испитивале утицај степена тежине OSA на срчану фреквенцу. Sumi и сарадници су дошли до закључка да је средња вредност срчане фреквенце током 24-часовног праћења у позитивној корелацији са АНГ у популацији од 62 пацијента са OSA које су пратили, и да се средња срчана фреквенца у току дана (06:00-22:00) и ноћна (22:00-06:00) значајно смањила након 3 до 4 дана примене назалног CPAP-а. Њихова студија укључила је пацијенте код којих су примењени бета-блокатори, који могу да утичу на средњу срчану фреквенцу и у истраживању није спроведена мултиваријантна регресиона анализа за утврђивање независних фактора који утичу на срчану фреквенцу (258).

Стопа деполаризације синоатријалног чвора у великој мери зависи од активности аутономног нервног система. Самим тим, срчана фреквенца је у директној вези са активношћу симпатикуса или аутономном неравнотежом. Показано је да примена 100%

кисеоника, који може да смањи активност хеморефлекса, значајно смањује активност симпатикуса и срчану фреквенцу у миру током будног стања код пацијената са OSA што говори у прилог претходно наведеним тврдњама да повишена активност симпатикуса повећава срчану фреквенцу код ових пацијената (257).

Повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења, у будном стању и током сна, код пацијената са OSA може делимично објаснити због чега су пацијенти са OSA, нарочито тешког степена, изложени повећаном ризику за будуће кардиоваскуларне догађаје. Сматра се да повишена је средња срчана фреквенца посредник током повећања кардиоваскуларног ризика код ових пацијената (259).

У току једне епизоде опструктивне апнее/хипопнее са последичним буђењем и хипервентилацијом смањује срчану фреквенцу тренутно уз накнадно повећање срчане фреквенце код пацијената са OSA који имају поремећену аутономну контролу. На основу овога се може претпоставити да степен тежине OSA утиче на промену максималне и минималне срчане фреквенце током сна, као и на средњу срчану фреквенцу (259).

У истраживању које су спровели Kawano и сарадници 2010. године потврђене су претходно изнете чињенице да је средња срчана фреквенца повишена током 24-часовног праћења, у будном стању и током сна, код пацијената са OSA и да је степен тежине OSA у корелацији са повишеном средњом срчаном фреквенцом. Они су открили да је средња срчана фреквенца виша код жена него код мушкараца, да је повезана са гојазношћу и BMI (257).

Средња и максимална срчана фреквенца нису се показале статистички значајно разликовале код испитаника без OSA и испитаника са OSA. Просечна вредност средње срчане фреквенце код наших испитаника са OSA била је $75,19 \pm 10,95$ откуцаја у минути у односу на $73,64 \pm 10,93$ откуцаја у минути у контролној групи. Резултати нашег истраживања нису показали да код пацијената са OSA постоји повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења без обзира на повишен ниво симпатичке активности што се може објаснити применом бета-блокатора у високом проценту ($> 60\%$).

5.5. OSA и аритмије

OSA је углавном повезана са превременим преткоморским откуцајима, синусном брадикардијом, синусним паузама, коморским екстрасистолама и пароксизмалном атријалном фибрилацијом. Анализом студијских радова који су испитивали повезаност OSA и аритмија лако се може закључити да је атријална фибрилација најчешћа суправентрикулска аритмија код оболелих од OSA (260).

Анализом подгрупа *Sleep Heart Health* студије је откривено четвороструко повећање преваленце атријалне фибрилације код пацијената са АНП већим од 30 у поређењу са пацијентима без поремећаја дисања током сна (пацијенти су упоређени у односу на пол, године живота, BMI и расу). У истој студији је показана значајна веза између поремећаја дисања током сна и броја превремених коморских контракција по сату (181).

Gami и сарадници су у истраживању спроведеном на узорку од 151 пацијената након електроконверзије атријалне фибрилације и групе пацијената без раније верификоване или тренутне атријалне фибрилације али са другим кардиоваскуларним коморбидитетима открили да постоји статистичка разлика између две групе болесника, што је недвосмислено указивало да је преваленца OSA значајно већа код оболелих од атријалне фибрилације. Даљом анализом утврђено је да повезаност OSA и других кардиоваскуларних коморбидитета не постоји у овој студији. Према Kangala и сарадницима постоји статистички значајна веза између рекурентне атријалне фибрилације и OSA (261, 262).

У нашој студији уочена је статистички значајна разлика у појави атријалне фибрилације између испитаника без OSA и са OSA, која је била присутна само код испитаника са OSA, у 16% случајева ($p=0,033$). У групи са OSA није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са пароксизмалном и перманентном атријалном фибрилацијом.

Yazdan, Holmqvist и група аутора су у својим студијским радовима указали на четвороструки пораст учесталости атријалне фибрилације код оболелих од OSA при чему

су ови пацијенти у значајно већем ризику за новонасталу атријалну фибрилацију независно од гојазности. Између 32-49% болесника са атријалном фибрилацијом имају дијагностиковану OSA. Сматра се да OSA узрокује осцилације интраторакалног притиска током колапса горњих дисајних путева што доводи до увећања леве преткоморе и последично доводи до атријалне фибрилације (263, 264).

Mansukhani и сарадници су испитивали групу болесника са новооткривеном OSA и исхемијским можданим ударом, утврдивши да је атријална фибрилација заједнички чинилац код пацијената са OSA и исхемијским можданим ударом што указује на то да OSA и атријална фибрилација представљају значајне факторе ризика за развој исхемијског можданог удара преко синергистичких али и независних патофизиолошких механизма (265).

Анализом ORBIT-AF регистра Holmqvist и сарадници су утврдили значајно већу учесталост атријалне фибрилације код пацијената са OSA. Такође су утврдили већу инциденцу можданог удара, системског емболизма и транзиторних исхемијских атака, као и ефекат терапије OSA на поменуте догађаје. Анализом група болесника са атријалном фибрилацијом и OSA, и само са атријалном фибрилацијом дошло се до закључка да нема статистички значајне разлике између две групе у следећим крајњим тачкама: укупна кардиоваскуларна смрт, транзиторни исхемијски напад, мождани удар и срчани удар. Даљом анализом група болесника пацијената са OSA лечених CPAP-ом или без терапије дошло се до закључка да нема статистички значајне разлике ако се посматра укупни кардиоваскуларни моратлитет и велики кардиоваскуларни догађаји (264). У нашој студијској популацији наведени коморбидитети и крајњи исходи нису били значајно заступљени, могуће због величине узорка али и ефекта претходно примењених лекова код ових испитаника. Учесталост атријалне фибрилације као једног од фактора ризика за наведена стања такође није била значајна.

У групи од 75 испитаника са OSA, укупно код 12 испитаника (16,0%) је забележена атријална фибрилација и то код 5 испитаника (6,7%) пароксизмална атријална фибрилација и код 7 испитаника (9,3%) перманентна атријална фибрилација. У поређењу са контролном групом са сличним кардиоваскуларним ризиком добијена је статистички

значајна разлика у корист групе испитаника са OSA. Показани резултати су у складу са резултатима ранијих клиничких студија, осим што је преваленца атријалне фибрилације нижа у групи пацијената са OSA у односу на цитиране клиничке студије, што се може објаснити тиме да је већина испитаника са OSA претходно већ била на терапији бета блокаторима с обзиром на присутне коморбидитете. Такође, треба нагласити да је као дијагностичка процедура за дијагностификовање атријалне фибрилације коришћен 24-часовни ЕКГ мониторинг који није вишеструко понављан, па се у складу са тим може и очекивати да је инциденца пароксизмалне атријалне фибрилације у групи са OSA највероватније и већа.

Три клиничке студије су испитивале преваленцу коморских поремећаја ритма код пацијената са OSA са очуваном систолном функцијом леве коморе. Коморске аритмије које су праћене у овим студијама су изоловане коморске екстрасистоле (учесталост >30/час), груписане коморске екстрасистоле, non-sustained коморска тахикардија дефинисана као низ од 6 и више коморских екстрасистола трајања краћег од 30 секунди. Flemons и сарадници су показали да преваленца куплета и коморских тахикардија код пацијената са OSA није већа у односу на контролну групу пацијената (OSA 1,3%, контролна група 4,1%). Преваленца изолованих коморских екстрасистола у обе групе је ниска и без статистичке значајности ако се упореде две групе (2,6% OSA, контролна група 6,2%) (179, 181).

Audin и сарадници такође нису пронашли статистичку значајност поређењем групе пацијената са OSA и контролне групе када се посматрају изоловане коморске екстрасистоле, куплети и коморске тахикардије. Међутим, треба узети у обзир да поменуте студије имају мале групе болесника, те је самим тим и снага студије недовољна како би се показала статистичка значајност поређењем две групе болесника (266).

Заступљеност испитаника без VES и са појединим облицима VES није се статистички значајно разликовала између група испитаника са и без OSA које смо пратили. Нешто већа преваленца VES уочена је у контролној групи у односу на групу са OSA што се може тумачити кроз протективно дејство лекова примењених код испитаника

са OSA. Статистички није било разлике између пацијената са OSA и контролне групе ни када су у питању преткоморске екстрасистоле у различитим облицима.

У подстудији Sleep Heart Health студије, Mehra и сарадници су упоређивали преваленцу коморских аритмија код 228 пацијената са OSA (AHI >30) са контролном групом (AHI<5) који су упоређени према годинама, полу, раси и BMI. Студија је показала да постоји статистички значајна разлика у преваленци коморских екстрасистола (>5/час) у групи са OSA, 35,1% у поређењу са контролном групом у којој је учесталост била 21,3%. Студија је показала да постоји статистички значајна разлика између две групе болесника када се посматрају комплексни коморски поремећаји ритма: бигеминија, тригеминија, квадригеминија и non-sustained коморска тахикардија, (25% у групи са OSA, 14,5% контролној групи). Чак и након корекције група према годинама, раси, нивоу серумског холестерола, триглицерида статистичка значајност је и даље постојала (181).

У групи испитаника са OSA 21 испитаник (28,0%) је имао коморске поремећаје ритма, и то појединачне коморске екстрасистоле 17 испитаника (22,7%), куплете 2 испитаника (2,7%), non-sustained коморску тахикардију 2 испитаника (2,7%), бигеминију 7 испитаника (9,3%), тригеминију 2 испитаника (2,7%), комбиноване коморске поремећаје ритма 2 испитаника (2,7%). Поређењем са контролном групом где је 9 испитаника имало коморске поремећаје ритма (36,0%) и то искључиво појединачне коморске екстрасистоле, није добијена статистички значајна разлика између две групе.

Показани резултати су у складу са студијама које су спровели Flemons, Mahre и Audin али као и код поменутих студија треба нагласити да је број испитаника био мали што може утицати на статистичку значајност. Поред поменуте величине узорка треба нагласити да је већина испитаника са OSA користила бета блокаторе (61%) због постојећих кардиваскуларних коморбидитета што може утицати на резултате студије.

Истраживање које се бавило синсуном аритмијом где је праћен ефекат атропина и трахеостомије на срчани ритам у стању будности и сна код пацијената оболелих од OSA, извели су Tilkian и сарадници пре скоро 30 година. Ефекат атропина и трахеостомије је праћен употребом континуираног холтер ЕКГ-а, електроенцефалографијом и тестовима респираторне функције. Показано је да је спавање повезано са значајном синусном

аритмијом (93%), екстремном синусном брадикардијом (40%), асистолијом (33%), атриовентрикуларним блоком другог степена (13%), коморским поремећајима ритма, најчешће превременим коморским контракцијама (66%) и коморским тахикардијама (40%). Аритмије које се јављају током стања будности су у већини случајева превремене коморске контракције (40%). Истраживање је показало да се током сна код пацијената са OSA најчешће јавља синусна аритмија и често је праћена тахиаритмијама и брадиаритмијама.

Поређењем две групе испитаника, када се посматра синусна аритмија, добијена је статистички значајна разлика у корист контролне групе. Запажено је да се доминантно јављала синусна тахикардија и то код 60% испитаника у контролној групи и 28% у групи испитаника са OSA, док је синусна брадикардија забележена код 2,7% испитаника са OSA. Поменути резултати не корелирају са резултатима Tilkian-а и сарадника обзиром да је показана статистичка значајност у корист контролне групе. Овакву дискрепанцу у добијеним резултатима могли бисмо објаснити терапијским ефектом бета блокатора коју је већина испитаника са OSA користила дужи временски период пре и током 24-часовног ЕКГ мониторинга обзиром на присутне кардиоваскуларне коморбидитете.

Брадикардија, са преваленцом од 8% до 95%, се често може открити код пацијената са OSA, при чему се сматра да појава брадикардије директно зависи од степена хипоксемије. Брадиаритмије, као што су атриовентрикуларни блок, синусне паузе и асистолија, јављају се у 18% пацијената са OSA, чак и у одсуству болести система спровођења (171). У студијској популацији коју смо пратили није забележена значајна појава брадикардије, као ни синусних пауза и атриовентрикуларних блокова.

5.6. Ехокардиографски параметри и OSA

Као један од фактора за настанак аритмија може се користити и величина леве преткоморе процењена на основу ултразвучног налаза. У испитиваној популацији није уочена статистички значајна разлика између димензија леве преткоморе код испитаника без OSA и испитаника са OSA. Димензије леве преткоморе веће од 4 cm, што се може сматрати супстратом за развој преткоморских аритмија, пре свега атријалне фибрилације, биле су присутне код свега 17 испитаника (22.7%) док су остали испитаници имали

нормалне димензије. У контролној групи је мањи проценат испитаника имао увећану леву преткомору. Није урађена детаљнија статистичка процена повезаности димензија леве преткоморе и учесталости преткоморских поремећаја ритма али се претпоставља да је свих 12 испитаника (16%) са OSA који су имали атријалну фибрилацију имали и повећане димензије.

И остали параметри процењивани ехокардиографском методом били су у највећем проценту у референтном опсегу. Није било значајне разлике између контролне групе и испитаника са OSA, нити значајног одступања од референтних вредности када су посматрани следећи параметри: енд-сistolна и енд-дијастолна димензија леве коморе, димензије десне коморе и плућне артерије. Запажена је нешто већа учесталост хипертрофије леве коморе код испитаника са OSA у односу на контролну групу али без значајне разлике. Учесталост хипертрофије леве коморе код испитаника са OSA била је 58.7% што је било очекивано с обзиром на високу преваленцу хипертензије у овој групи испитаника.

Иако је у многобројним досадашњим истраживањима јасно доказана повезаност OSA и срчане инсуфицијенције, и утицај на систолну и дијастолну функцију у нашој групи испитаника није било доказа који би то подржали. Што се тиче систолне функције леве коморе, она је код највећег броја испитаника са OSA била очувана (86.7%) са просечним вредностима ејекционе фракције око $61,37 \pm 9,278\%$. Ове вредности су нешто су ниже у односу на вредности у контролној групи ($63,52 \pm 8,063\%$). Уколико би се разматрало присуство срчане инсуфицијенције као коморбидитета на основу добијених резултата би се даље истраживање могло радити у правцу испитивања срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом фракцијом (HFpEF) које овим истраживањем није обухваћено.

5.7. OSA и коморбидитети

OSA је повезана са бројним кардиоваскуларним и некардиоваскуларним болестима пре свега са исхемијском болешћу, срчаном инсуфицијенцијом, хипертензијом, аритмијама, метаболичким синдромом и његовим компонентама, пре свега дијабетес

мелитусом и хиперлипидемијом, затим анемијом, бронхијалном астмом, итд. Највероватније због малог узорка испитаника које смо пратили овом студијом није забележена статистички значајна разлика у учесталости већине коморбидитета између испитаника без OSA и испитаника са OSA.

Није било статистички значајне учесталости следећих коморбидитета у групи са OSA: дијабетес мелитус (24%), срчана исуфицијенција (6.7%), коронарна болест (12%), претходни инфаркт миокарда (4%), анемија (5.3%) и бронхијална астма (8%). Статистички значајна била је разлика у учесталости хиперлипидемије и броја коморбидитета. У обе посматране групе највише је било испитаника који су имали 2 коморбидитета ($p=0,003$). Испитаници са OSA су имали 2 коморбидитета у 64%, док је учесталост 3 и више коморбидитета била 24%. Контролна група имала је сличну дистрибуцију испитаника са 1 или 2 коморбидитета док је најмање било испитаника са 3 и више коморбидитета.

5.7.1. OSA и метаболички синдром

Метаболички поремећаји означени као метаболички синдром или појединачно (централна гојазност, пормећај метаболизма глукозе, хипертензија, хипертриглицеридемија и смањене вредности HDLа) значајан су фактор ризика за настанак кардиоваскуларних и цереброваскуларних поремећаја (267, 268, 269, 270). Пацијенти са OSA имају виоску преваленцу метаболичког синдрома која је пре свега заснована на већој преваленци хипертензије, али значајну учесталост показују и гојазност, дијабетес мелитус и хиперлипидемије (271).

Поремећаји дисања током сна и дијабетес мелитус су болести које деле исте факторе ризика укључујући животно доба. Заједничко им је и то да су фактори ризика за настанак кардиоваскуларних и цереброваскуларних поремећаја. Показано је да дијабетес мелитус има већу преваленцу код пацијента са OSA и да је та веза независна у односу на друге факторе ризика, али да се не може тврдити да је OSA заправо узрок дијабетес мелитуса (272).

У испитиваној популацији није било значајне разлике у учесталости дијабетес мелитуса између испитаника са и без OSA. Дијабетес мелитус је био присутан код 24%

испитаника са OSA. Процењиване вредности гликемије у овом истраживању подељене су на нормалне вредности, вредности које указују на преддијабетесно стање и дијабетес мелитус. Испитаници са нормалним вредностима гликемије били су статистички значајно више заступљени у групи без OSA посматрано у односу на групу са OSA, док су испитаници са вредностима гликемије који су указивали на преддијабетесно стање и дијабетес били више заступљени у групи са OSA. Вредности гликемије статистички значајно су се разликовале између испитаника са OSA и OSA ($p=0,001$). Испитаници без OSA у просеку су имали ниже вредности гликемије ($5,26 \pm 0,702$ mmol/l) него испитаници са OSA ($5,99 \pm 1,137$ mmol/l). Терапија дијабетес мелитуса није била значајно заступљена ни у једној групи са дијабетес мелитусом.

Кардиоваскуларна неуропатија код дијабетичара је повезана са повећаним морталитетом, и постоје извесни наговештаји да поремећена неурална контрола дисања код дијабетичара са аутономном неуропатијом може довести до поремећаја дисања у сну и тако допринети лошијој прогнози.

До сада је показано да постоји висока преваленца поремећаја дисања у сну, између осталих и OSA, код дијабетичара са аутономном неуропатијом. Код ових пацијената повећан је број епизода десатурације у поређењу са здравим контролама. Могући патофизиолошки механизми који би ово објаснили су у фази истраживања (273).

Дислипидемија је још једно стање које карактерише метаболички синдром. То је пре свега поремећај метаболизма липопотеина, обично узроковано изузетно високим нивоом холестерола. Подаци из мултицентричне студије са преко 6500 испитаника узраста 45 до 84 године показују да је 29,3% испунило критеријуме за дислипидемију (274).

Оба фактора у развоју дислипидемије (тј. висок ниво триглицерида и низак ниво липопотеина велике густине) су под утицајем гојазности, заједничким предиктором OSA и кардиоваскуларног морбидитета. Са повећањем гојазности постоји сразмерно повећање нивоа триглицерида док се ниво липопотеина велике густине смањује. С обзиром да је већина расположивих доказа из студија пресека остаје задатак да се утврди смер каузалности. У том смислу, не може се рећи да дислипидемија изазива OSA или да OSA изазива дислипидемије, иако ова два поремећаја имају тенденцију да буду присутна код

гојазних пацијената као коморбидитети. То би сигурно помогло да се виде ове асоцијације у контексту података који указују на директној корелацији између профила липида и буђења кортекса, као се често примећује код пацијената са OSA (274).

Пацијенти са OSA имају израженију дисфункцију липопротеина велике густине (HDL) са нижим вредностима у плазми, већи степен оксидације липопротеина ниске густине (LDL) уз повишене вредности овог параметра у плазми (275).

Липидни статус у смислу испитивања вредности триглицерида, укупног холестерола и његових липопротеинских фракција, као и односа изведених из тих параметара, мерен је код испитаника наше студије. Занимљиво је да је већина студија пресека показала негативну (275, 276, 277, 278), док су друге велике студије случаја нашле позитивну корелацију високих вредности триглицерида и ниског HDL-а са OSA (126, 279, 280).

Хиперлипидемија је била најзаступљенији коморбидитет код испитаника са OSA (93.3%) и показала је статистички значајну разлику у односу на групу без OSA у којој је 56% испитаника имало овај метаболички поремећај ($p=0,000$). Статистички значајна учесталост хиперлипидемије одржала се и у анализи испитаника према степеним тежине OSA ($p=0,000$) при чему је учесталост била скоро подједнако заступљена у групи испитаника са благом, умереном и тешком OSA (96%, 96% и 88%). Међугрупном анализом је утврђено да постоје статистички значајне разлике између: испитаника без OSA и испитаника са благом OSA (AHI 5-15) ($p=0,001$), између испитаника без OSA и испитаника са умереном OSA (AHI 15-30) ($p=0,001$), као и између испитаника без OSA и испитаника са тешком OSA (AHI 30 $>$) ($p=0,012$).

Хиперлипидемија се издвојила као значајан фактор у униваријантној анализи разлике између контролне групе и сва три степена OSA, али се касније у мултиваријантном моделу није издвојила као независан предиктор OSA.

Нису пронађене статистички значајне разлике између испитаника са OSA и испитаника без OSA у односу на наредне параметре липитног статуса – укупни холестерол, LDL холестерол, триглицериде и индекс атеросклерозе, док су се вредности

HDL-холестерола и однос UH/HDL статистички значајно разликовале између ових група. Наша студија је показала да су вредности HDL-а биле значајно ниже код пацијената са OSA у односу на вредности у контролној групи, односно вредности HDL-а код испитаника у контролној групи су биле у референтном опсегу док су код пацијената са OSA биле <1.03/1.29 mmol/l.

Даљом анализом према групама OSA изгубила се статистичка значајност у вредностима HDL-а иако је највише испитаника са ниским вредностима овог параметра било у групи са најтежом OSA. Однос UH/HDL остао је статистички значајан након поделе на основу степена OSA. Анализом вредности овог параметра статистички значајна разлика уочена је између испитаника без OSA и испитаника са умереном OSA (Bonferroni тест; $p=0,011$). Не постоји статистички значајна разлика у вредностима UH/HDL између испитаника без OSA и испитаника са благом OSA ($p=0,568$), као ни између испитаника без OSA и испитаника са тешком OSA ($p=0,146$).

У униваријантном моделу су се однос UH/HDL и индекс атеросклерозе издвојили као значајни фактори разлике између испитаника без OSA и испитаника са умереном и тешком OSA, док у поређењу са благом OSA није било разлике. Мултиваријантна регресија није издвојила ниједан од параметара као независан предиктор OSA. Ниједан од директних параметара липидног профила није се издвојио као независан предиктор за настанак OSA.

5.8. OSA и хипертензија

Веза између OSA и хипертензије је јасно утврђена током претходних деценија, са око 50% пацијената са OSA који имају хипертензију као коморбидитет и око 37% и 56% пацијената са хипертензијом који имају OSA (281, 282, 283). Највише доказа о повезаности OSA и хипертензије добијено је из Wisconsin Sleep Cohort студије која је показала да постоји дозно-зависна повезаност између поремећаја дисања током сна при иницијалном прегледу и последичног развоја хипертензије након 4 године праћења. На основу доказа из ове студије може се закључити да су поремећаји дисања током сна значајан фактор ризика за настанак хипертензије у општој популацији (284).

У посматраној популацији пацијената претходно дијагностикована хипертензија је била присутна у 82.7% испитаника са OSA у поређењу са 56% у контролној групи што је показало статистичку значајност ($p=0,007$). Учесталост хипертензије у просеку је била око 80% у све три групе пацијената са OSA. Код свих испитиваних пацијената код којих постоји податак о претходној хипертензији је утврђено на основу анамнестичких података и претходне медицинске документације да је она дијагностикована и лечена најмање две године.

Упоредо са праћењем вредности крвног притиска и хипертензије код испитаника са и без OSA пратили смо и претходну примену антихипертензивне терапије. На самом уласку у студију, од 100 укључених испитаника у контролној групи и свим групама са OSA, укупно 76 испитаника је већ имало дијагностиковану хипертензију, од тога је 68 испитаника већ било на антихипертензивној терапији.

Прегледом комплетне медицинске документације и на основу анамнестичких података дошли смо до закључка да су сви испитаници који су у терапији већ имали антихипертензивну терапију на тој терапији били најмање 2 године. Овај податак нас је определио да део испитивања хипертензије код укључених испитаника буде у правцу процене ефикасности примењене антихипертензивне терапије, више него постављање дијагнозе хипертензије и укључивање терапије. Приликом укључивања испитаника у истраживање нисмо мењали претходно примењивану антихипертензивну терапију како не бисмо утицали на резултате.

Није уочена статистички значајна разлика у примени ниједне специфичне класе антихипертензивних лекова. Најчешће примењивани антихипертензиви су у групи испитаника са OSA биле по учесталости: ACE инхибитори (72%), бета блокатори (61.3%), диуретици (41.3%) и антагонисти Ca^{2+} канала (20%). У контролној групи испитаника учесталост примене антихипертензива по групама лекова била је слична. Уочена је статистички значајна разлика у броју антихипертензива између испитаника са и без OSA у корист испитаника са OSA што одговара броју испитаника у овој групи и учесталости хипертензије. Највећи број испитаника у групи са OSA користио је 3 антихипертензивна

лека у тренутку укључивања у истраживање. Значајна разлика у броју примењених антихипертензива се изгубила при подели испитаника на основу степена тежине OSA.

Према подацима из неких ранијих студија код пацијената са резистентом хипертензијом, OSA је присутна у 65-80% (128, 283, 284). Узимајући у обзир групе лекова примењене код наших испитаника не можемо са сигурношћу потврдити постојање резистентне хипертензије, јер је мање од 50% пацијената користило диуретике, посебно у групи са најтежим степеном OSA. У том случају може се користити термин "псеудо-резистентна хипертензија" када се говори о већој учесталости хипертензије код пацијената са OSA у поређењу са другим студијама.

Неслагања у ставовима да постоји независна повезаност између OSA и хипертензије у две велике лонгитудиналне студије настала су због чињенице да се ова повезаност може приписати другим факторима (пре свега гојазности) пре него самој OSA. Хипертензија је често непрепозната код пацијената са OSA уколико се вредности крвног притиска мере само у ординацији. Доказано је да амбулаторни мониторинг крвног притиска може имати значајну улогу у постављању дијагнозе хипертензије код пацијената са OSA. Око 42% пацијената са OSA има повишене вредности крвног притиска у ординацији, 58% има дневну хипертензију и 76% ноћну хипертензију (282, 283).

При иницијалном прегледу у ординацији није забележена статистички значајна разлика у вредностима систолног и дијастолног крвног притиска између испитаника без OSA и испитаника са OSA. Просечне вредности крвног притиска код испитаника са OSA ($142,21 \pm 20,05$ mmHg за систолни и $86,09 \pm 14,93$ mmHg за дијастолни крвни притисак) указују на присуство хипертензије у ординацији код ових испитаника. За разлику од њих, испитаници у групи без OSA имали су прехипертензивне просечне вредности крвног притиска у ординацији ($134,92 \pm 20,19$ mmHg за систолни и $82,68 \pm 22,29$ mmHg за дијастолни крвни притисак).

Подела испитанка на групе према степену тежине OSA открила је да су се просечне вредности систолног крвног притиска линеарно повећавале пратећи пораст тежине OSA, са најнижим вредностима од $134,92 \pm 20,19$ mmHg забележеним у контролној групи и

највишим просечним вредностима регистрованим у групи испитаника са тешком OSA (145.00 ± 20.66 mmHg).

Вредности дијастолног крвног притиска пратиле су нешто другачији тренд. Вредности овог параметра линеарно су расле са порастом степена тежине OSA до умереног облика, у коме су регистроване највише просечне вредности (88.36 ± 16.32 mmHg), након чега је у групи испитаника са тешком OSA забележен пад просечних вредности дијастолног крвног притиска на 83.16 ± 16.32 mmHg, што је било приближно вредностима регистрованим у контролној групи испитаника (82.68 ± 22.28 mmHg).

Систолни и дијастолни крвни притисак измерени у ординацији нису се униваријантном регресионом анализом издвојили као значајни фактори разлике између испитаника без OSA и испитаника са било којим степеном тежине OSA. С обзиром да је у многобројним претходним истраживањима доказано да вредности крвног притиска измерене у ординацији имају мању специфичност и прецизност у односу на вредности измерене помоћу амбулаторног мониторинга крвног притиска, наведене параметре нисмо користили за постављање или потврђивање дијагнозе хипертензије већ само за упоређивање са вредностима добијеним касније помоћу АМКП. Изостанак значајности за систолни и дијастолни крвни притисак у ординацији као значајног фактора ризика за OSA је био очекиван.

5.9. Улога амбулаторног мониторинга крвног притиска код пацијената са OSA

У посматраној популацији пацијената постојао је „ефекат белог мантила“ узимајући у обзир да су вредности крвног притиска измерене у ординацији за око 10 mmHg више у односу на оне добијене АМКП. Ниже вредности крвног притиска добијене помоћу АМКП се донекле могу приписати примењеној антихипертензивној терапији па морамо бити опрезни у тумачењу резултата.

Пацијенти са OSA не морају увек да имају повишен систолни крвни притисак, али могу имати високу учесталост изоловане дијастолне хипертензије (187, 283, 285, 286). У једној студији показано је да постоји значајна повезаност између учесталости комбиноване систолне и дијастолне хипертензије и присуства OSA код млађих пацијената (<60 година),

али не и код старијих пацијената, и да не постоји значајна повезаност између изоловане систолне хипертензије и OSA у било којој старосној групи (287). Ове студије указују на то да је неопходно проценити тип хипертензије при испитивању епидемиолошких интеракција, патофизиолошких механизма и терапијских могућности у хипертензији повезаној са OSA.

У посматраној студијској популацији није било могуће издвојити одређени тип хипертензије као доминантан. Многобројне досадашње студије издвојиле су изоловану дијастолну хипертензију као доминантан тип код пацијената са OSA што није био случај и у нашој студији. Могући разлози за овакво одударење од претходних резултата су мали узорак студијске популације, претходна примена антихипертензива и просечна старост испитаника. Као што је претходно наведено, код пацијената са OSA млађих од 60 година постоји повезаност између комбиноване систолне и дијастолне хипертензије и OSA што је било присутно и код наших испитаника који су имали просечну старост $56,20 \pm 10,75$ година.

Користећи неинвазивни 24-часовни мониторинг крвног притиска могуће је испитати већу популацију пацијената, са већом прецизношћу обзиром на његову супериорност у односу на повремена мерења крвног притиска у ординацији (281, 283). АМКП омогућава већи број мерења у односу на конвенционално мерење крвног притиска, омогућава процену комплетног профила крвног притиска ван здравствене установе, процену краткорочне варијабилности крвног притиска, а такође пружа податке о типу хипертензије и ефикасности антихипертензивне терапије (282).

Упоређивањем испитаника без OSA и са OSA дошло се до закључка да се статистички значајно разликује вредност дневног и 24-часовног систолног, и дневног и 24-часовног дијастолног крвног притиска између ових група. Уколико бисмо говорили о типу хипертензије, узимајући у обзир факторе који могу да утичу на вредности крвног притиска, пре свега примењену терапију, могли бисмо да наведемо комбиновану систолну и дијастолну дневну хипертензију као потенцијално доминантан тип код испитаника са OSA.

Просечна вредност дневног систолног крвног притиска била је $137,60 \pm 18,01$ mmHg у групи са OSA у поређењу са просечном вредношћу у контролној групи $123,72 \pm 15,91$

mmHg ($p=0,001$). У групи са OSA просечна вредност 24-часовног систолног крвног притиска била је $133,73 \pm 17,71$ mmHg што се статистички значајно разликовало у односу на просечну вредност у контролној групи $121,48 \pm 17,17$ mmHg ($p=0,003$).

Статистички значајна била је и разлика у вредностима дневног дијастолног крвног притиска која је у групи са OSA износила $85,20 \pm 12,23$ mmHg, у контролној групи $77,20 \pm 9,98$ mmHg ($p=0,004$); и вредности 24-часовног дијастолног крвног притиска која је у групи са OSA била $81,47 \pm 11,28$ mmHg, док је контролна група испитаника има просечне вредности овог параметра $74,36 \pm 9,77$ mmHg ($p=0,006$).

Према важећим препорукама за дијагностику и лечење артеријске хипертензије из 2013. године (188), хипертензија се на основу вредности измерених амбулаторним мониторингом крвног притиска може дијагностиковати уколико је било која од вредности крвног притиска (дневни, ноћни, 24-часовни) изнад референтног опсега. Гранична вредност за дневну хипертензију на основу АМКП је 135/85 mmHg, за ноћну хипертензију 120/70 mmHg, а за 24-часовну хипертензију 130/80 mmHg.

Пратећи актуелне препоруке и на основу добијених резултата који се односе на просечне вредности крвног притиска подељеног у категорије дневни, ноћни и 24-часовни систолни и дијастолни, можемо потврдити претходно наведено да су испитаници у групи са OSA имали комбиновану систолну и дијастолну хипертензију. Доминантнија је била систолна хипертензија с обзиром да су просечне вредности у сва три временска оквира биле изнад препоручене граничне вредности, док су просечне вредности дијастолног крвног притиска једино током ноћи биле изнад препоручене граничне вредности, док су у току дана и 24-часовном периоду биле граничне.

Поделом испитаника у групе на основу тежине OSA и поређењем са контролном групом уочено је да постоје значајне разлике у вредностима дневног систолног ($p=0,002$) и 24-часовног систолног крвног притиска ($p=0,007$) и дневног дијастолног ($p=0,019$) и 24-часовног дијастолног крвног притиска ($p=0,034$). Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са умереном OSA (Bonferroni тест; $p=0,011$), и значајна разлика између испитаника без OSA и са тешком OSA

($p=0,003$). Испитаници са умереном и тешком OSA имају више вредности дневног СКП него испитаници у контролној групи.

Анализом учесталости испитаника подељених у групе у односу на ниво вредности дневног СКП: до 135mmHg и више од 135mmHg, посматрано у односу на појаву и степен тежине OSA, уочена је статистички значајна разлика, са највећим бројем испитаника са нивоом дневног СКП преко 135 mmHg у групи са тешком OSA (68%) са просечним вредностима од 141.32 ± 18.60 mmHg.

Испитаници са умереном и тешком OSA имају више вредности 24-часовног СКП него испитаници у контролној групи. Са порастом тежине OSA постоји пораст вредности укупног СКП. Анализом учесталости испитаника подељених у групе у односу на ниво 24-часовног СКП: до 85 mmHg и више од 85mmHg, уочена је статистички значајна разлика са највећим бројем испитаника са нивоом 24-часовног СКП преко 85mmHg у групи са тешком OSA (68%), са просечним вредностима 137.20 ± 17.89 mmHg.

Међугрупном анализом статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са тешком OSA (Bonferroni тест; $p=0,025$) са вишим вредностима у групи са тешком OSA. Међугрупном анализом вредности 24-часовног ДКП, статистички значајна разлика је уочена између испитаника без OSA и испитаника са умереном OSA (Bonferroni тест; $p=0,050$) са вишим вредностима у групи са умереном OSA

Запажено је да посматране вредности систолног и дијастолног крвног притиска у сва три периода дана линеарно расту са порастом степена тежине OSA, изузев вредности ноћног дијастолног крвног притиска чији је пораст забележен до умерене OSA након чега долази до смањења просечне вредности у групи са најтежом OSA.

Ниједан од описаних параметара није се издвојио као независан предиктор за настанак OSA у мултиваријантном моделу иако је униваријантна регресиона анализа издвојила поједине параметре као значајне факторе разлике између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA.

У досадашњим популационим студијама није откривен значајан утицај пола на преваленцу хипертензије повезане са OSA код особа у средњој животној доби (183, 288).

Студија коју су спровели Drager и сарадници (289) указала је на то да старост, повећан индекс телесне масе, породична историја хипертензије и женски пол, независно од менопаузе, и гојазност могу бити фактор ризика за хипертензију код пацијената са OSA. Такође је доказано да АНП може бити значајније повезан са поремећајем крвотока и отпора у крвним судовима код жена него код мушкараца (290). Иако у студијама са животињским моделима постоје јасни докази да је код женског пола смањен хипертензивни одговор на интермитентну хипоксије, резултати клиничких испитивања који доводе у везу женски пол и хипертензију узроковану OSA су нејасни.

Старост такође може утицати на повезаност OSA и хипертензије. У подгрупи Sleep Heart Health Study, пацијенти <60 година са OSA имали су чешћу повезаност између минималне сатурације кисеоником и развоја хипертензије. Ова студија је показала да је само код млађих пацијената постојала веза између повећања крвног притиска и поремећаја дисања током сна (287).

Доказано је да код пацијената са OSA интермитентна хипоксемија, хиперкапнија, одсуство инфлације, вишак симпатичке активности и ослобађање вазоактивних фактора доводе до изостанка ноћног dippinga крвног притиска, развоја дневне хипертензије и виших нивоа јутарњег крвног притиска (291, 292). Висок јутарњи крвни притисак настаје због одржавања високог крвног притиска током ноћи код пацијената са OSA (293). Иако је број пацијената укључених у испитивање мали (100 пацијената) уочен је јасан, али не и статистички значајан, пораст просечних вредности крвног притиска у току ноћи са вишим вредностима јутарњег крвног притиска када се упореде групе са и без OSA.

Јутарњи скок крвног притиска и јутарња хипертензија су јасно дефинисане и издвојене као значајан фактор ризика за кардиоваскуларне болести, пре свега инфаркт миокарда, и цереброваскуларне болести, с обзиром да је доказано да је највећа инциденца ових догађаја у раним јутарњим сатима када долази до пораста крвног притиска (283, 294).

Јутарњи скок крвног притиска се као један од облика јутарње хипертензије процењује помоћу АМКП. Не постоји јасна дефиниција граничних вредности овог параметра 24-часовног профила крвног притиска које би се сматрале фактором ризика с обзиром да су у различитим студијама коришћене различите граничне вредности. Због

недостатка консензуса за описивање повишених вредности јутарњег скока крвног притиска узима се најчешће опсег од 35-55 mmHg (283, 294).

Није било значајне разлике у вредностима јутарњег скока крвног притиска процењеног помоћу АМКП између испитаника без OSA и са OSA, нити у даљој анализи када су испитаници подељени по групама на основу степена тежине OSA. Максималне просечне вредности овог параметра забележене су у групи са тешком OSA и износиле су 28.48 ± 21.32 mmHg.

Узимајући у обзир претходно наведене податке можемо закључити да су вредности у испитиваној популацији знатно мање у односу на опсег који се сматра ризичним те се претпоставља да су наши испитаници били у мањем ризику за развој нежељених кардиоваскуларних и цереброваскуларних догађаја на основу овог параметра. Овакву претпоставку треба изнети са задршком с обзиром да је на вредности посматраног параметра могло да утиче много фактора, пре свега примењена антихипертензивна терапија али и терапија CPAP-ом у групи са тешком OSA. Величина узорка је такође један од фактора који треба узети у обзир.

Патогенеза константно високих вредности дневног крвног притиска код пацијената са OSA није довољно разјашњена, али је још у раним истраживањима јасно утврђена повезаност апнеичних догађаја и цикличних промена вредности крвног притиска током спавања (295). Наши испитаници са OSA имали су значајно високе дневне и 24-часовне вредности крвног притиска, које су се повећавале са степеном тежине OSA, и са највишим вредностима регистрованим код пацијената са тешком OSA (AHI > 30) упркос терапији.

Иако у физиолошким условима крвни притисак опада током сна, ово је углавном условљено смањењем активности симпатичког нервног система. Одржавање повишеног симпатичког тонууса и други фактори могу допринети смањењу наглог пада крвног притиска током ноћи, што резултира повишеним вредностима крвног притиска током сна (296). Симпатичка хиперактивност током мировања и периода спавања уочена је код великог броја пацијената са хипертензијом, као последица различитих клиничких стања, укључујући OSA. Ниво смањења крвног притиска током ноћи повезан је са апсолутним

нивоом високог крвног притиска, глобалним кардиоваскуларним ризиком, присуством коморбидитета, као и врстом и временом примене антихипертензивне терапије (297).

Физиолошки, крвни притисак пада у просеку за око 10% током ноћи (спавања). Пад крвног притиска за 10% током ноћи дефинише се као non-dipping феномен. Изостанак нормалног ноћног пада крвног притиска повезан је са повећаним ризиком од можданог удара, оштећењем циљних органа, и кардиоваскуларним догађајима, укључујући и смртни исход. Овај феномен је чест код дијабетичара код којих се јавља у ~ 30% случајева (298,299).

Једна од карактеристика OSA је non-dipping профил крвног притиска. Овај феномен највероватније настаје због прекомерне активности симпатичког нервног система током ноћи као одговор на 4 главна стимулуса: (1) хипоксемија; (2) хиперкапнија; (3) одсуство инфлације плућа; и (4) краткотрајна буђења на крају епизоде апнее. Кумулативни ефекат прекомерне активације симпатикуса, уз ослобађање вазоактивних фактора као одговор на хипоксију (као што је ендотелин), може да доведе до развоја дневне хипертензије код ових пацијената. Међутим, чак и у одсуству дневне хипертензије, код пацијената са OSA може изостати нормалан пад крвног притиска током ноћи / сна због активације симпатикуса изазваног прекидом дисања. Повишен ноћни крвни притисак (ноћна хипертензија), независно од дневне хипертензије, има значајну улогу у развоју кардиоваскуларних компликација. Због тога чак и код нормотензивних пацијената, ноћни non-dipping профил може указати на повишен кардиоваскуларни ризик (300).

За дијагнозу non-dipping-а важно је упоредити и повезати вредности крвног притиска забележене током ноћи са дневником пацијената ради потврде. Екстремни пад крвног притика за >20% током времена спавања означава се као екстремни dipping, који може удружен са благим когнитивним оштећењем код старијих (301).

Класификацију dippinga и nondippinga први пут су увели 1988. године O'Brien и сарадници. На основу ове класификације пацијенти се деле на основу ноћног пада систолног или дијастолног артеријског притиска за више или мање од 10% на dipper-е и nondipper-е (302).

Бројне студије су показале да су у OSA non-dipping образац и дијастолна хипертензија доминантне карактеристике 24-часовног профила крвног притиска због хиперактивности симпатикуса и поремећаја хемодинамских механизма и васкуларне функције. Дијастолни крвни притисак има већу тенденцију да се повећа у односу на систолни крвни притисак, и овај пораст се знатно раније јавља, што значи да се чак и у благој OSA могу уочити поремећене вредности дијастолног крвног притиска (303, 304).

Постоје докази да је non-dipping образац присутан код 48-84% болесника са OSA и да се учесталост повећава са повећањем степена OSA.

Код наших испитаника постоји дискрепанца у резултатима у односу на dipping и non-dipping образац. У групи пацијената са тешком OSA постоји јасна преминација non-dipping обрасца за систолни крвни притисак, са 60% болесника у овој групи који имају присутан овај феномен. Међутим, није потврђена значајна учесталост non-dipping феномена за дијастолни крвни притисак. С друге стране, 40% пацијената имало је non-dipping образац дијастолног крвног притиска у контролној групи без OSA. Ово отвара ново питање, који крвни притисак и dipping/non-dipping образац је прецизнији код ових пацијената? Можемо ли користити само систолни non-dipping образац код пацијената са OSA и дијастолни non-dipping код пацијената без OSA?

Иако дневна неактивност и лош квалитет сна могу објаснити non-dipping феномен постоје и бројни контрадикторни аргументи. Прво, у студијама које су поредиле dipr-ере и non-dipr-ере дневне вредности крвног притиска биле су сличне у обе групе (305). Друго, на основу дневника активности је примећено да се non-dipping такође јавља и код пацијената са добрим квалитетом спавања. Треће, non-dipping се може јавити и у бројним клиничким стањима која немају утицаја на дневне активности и/или квалитет сна (304).

Антихипертензивна терапија се често превиди као фактор приликом процене dipping/non-dipping обрасца. Смањење крвног притиска је веће када су пацијенти активни него када спавају што смањује разлике крвног притиска током активности и сна и однос дневног и ноћног крвног притиска, односно повећава учесталост non-dipping обрасца (302). Процена биолошке варијабилности крвног притиска док су пацијенти на антихипертензивима нема исти значај као код пацијената без терапије.

Non-dipping се у посматраном узорку није издвојио као статистички значајан ни у једној од спроведених анализа. Није било разлике у појави овог феномена између испитаника са и без OSA као ни у анализи испитаника по групама на основу степена тежине OSA. Разлози за то могу бити величина узорка, присуство коморбидитета код појединих испитаника, примењена антихипертензивна терапија, али и широка класификација по којој је dipping образац подељен на 4 категорије.

Хипертензивни пацијенти са благом до умереном OSA (АHI < 20) или умереном до тешком OSA који не толеришу примену CPAP имају висок ризик за развој кардиоваскуларних болести. Код ових високо-ризичних пацијената треба применити агресивнију антихипертензивну терапију ради адекватне, интензивне 24-часовне контроле крвног притиска. Још увек нема довољно доказа која би требала да буде циљна вредност крвног притиска али је неопходно да се ноћне вредности крвног притиска доведу до референтних вредности од 120/70 mmHg, узимајући у обзир да током прекида дисања долази до пораста негативног интраторакалног притиска (до око 80 mmHg) који врши оптерећење на аорту и срце (306).

Не постоји још увек довољно доказа који би указали на то да ли нека специфична класа антихипертензивних лекова треба бити коришћена за лечење хипертензије повезане са OSA. У студијама које су до сада спроведене није дошло до промене АHI при примени било које класе антихипертензивних лекова, укључујући α -methildopa и β -блокаторе, који имају централно дејство, антагонисте калцијумских канала, и АСЕ инхибиторе, указујући на то да ниједна од познатих класа антихипертензивних лекова не може самостално постићи значајно дејство код пацијената са OSA (209, 307).

Студија спроведена на малом броју пацијената показала је да β -блокатори значајно смањују дијастолни крвни притисак измерен у ординацији у поређењу са Ca²⁺ антагонистима, АСЕ инхибиторима, блокаторима ангиотензинских рецептора и диуретицима. У другој студији је показано значајно смањење ноћног систолног и дијастолног крвног притиска након примене β -блокатора у поређењу са Ca²⁺ антагонистима, АСЕ инхибиторима и блокаторима ангиотензинских рецептора. Није било значајне разлике у степену смањења дневног крвног притиска током буђења, нити било

какве разлике у поређењу са диуретицима (210). Овакви подаци би могли делимично да објасне ниже вредности дијастолног крвног притиска и изостанак изоловане дијастолне хипертензије код наших испитаника обзиром да је више од половине испитаника са OSA користило бета блокаторе у терапији, у периоду од најмање 2 године.

У популацији испитаника укључених у наше истраживање највећи број је користио ACE инхибиторе затим бета блокаторе, диуретике, а најмање коришћена је група Ca²⁺ антагониста у трајању од најмање 2 године. Резултати које смо добили су донекле супротни у односу на наведене с обзиром да су наши испитаници имали повишене вредности ноћног систолног и дијастолног крвног притиска упркос примени терапије бета блокаторима. Пошто нису сви испитаници били на бета блокаторима и пошто постоји разлика у броју испитаника на одређеним групама антихипертензивних лекова можемо само поставити сумњу на супротност резултата.

С обзиром да је урађено истраживање било у виду студије пресека без праћења након одређеног временског периода не можемо тумачити утицај примењених лекова на степен тежине OSA (АHI).

АМКП може бити водич за примену антихипертензивне терапије. Прогресивно смањење крвног притиска током сна код пацијената са non-dipping феноменом смањује кардиоваскуларни морбидитет и морталитет па би то требао да буде терапијски циљ (308). Постизање овог циља захтева одговарајућу процену 24-часовног профила крвног притиска пацијента помоћу АМКП. На основу ове методе код пацијената са non-dipping феноменом биће неопходна примена вечерње дозе антихипертензивних лекова док се код пацијената са екстремним dipping-ом ове дозе избегавају (197).

АМКП може да идентификује пацијенте са јутарњим скоком крвног притиска. Неколико студија показало је повезаност између јутарњег скока КП и кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (207, 309, 310). Недавна мета-анализа показала је да претерано повећање јутарњег КП вишеструко повезано са повећаним кардиоваскуларним ризиком (311). Пожељно је код оваквих пацијената применити лекове који могу утицати на јутарњи скок крвног притиска јер се на тај начин може значајно смањити ризик.

Примена дуго-делујућих антихипертензива у комбинацији са вечерњом дозом кратко-делујућег лека представља најбољу опцију за пацијенте са non-dipping феноменом и јутарњим скоком крвног притиска. Лекови који се примењују једном дневно, у јутарњој дози, али не пружају адекватну контролу крвног притиска током ноћи и раног јутра имају мањи заштитни ефекат у односу на лекове који пружају 24-часовну контролу крвног притиска (312).

Алтернативни приступ за смањење вредности ноћног крвног притиска и јутарњег скока крвног притиска је примена вечерње дозе. Недавно је откривено да се давањем бар једног антихипертензивног лека пре спавања може побољшати контрола крвног притиска (313). У проспективној студији коју су спровели Hermida и сарадници је доказано да код хипертензивних пацијената са дијабетесом тип 2 примена најмање једног лека у вечерњој дози значајно је побољшала 24-часовну контролу КП и смањила кардиоваскуларни морбидитет и морталитет (313).

Неке групе антихипертензива показале су да имају директан утицај на dipping статус. Сматрамо да је код наших пацијената изостанак non-dipping обрасца највероватније био одсутан због лекова које су наши пацијенти користили. Више од 60% пацијената било је на терапији АСЕ инхибиторима и/или бета блокаторима који у одређеној мери могу супримирати активност симпатикуса током ноћи. Ова терапија је можда била недовољно ефикасна за контролу крвног притиска, али је могла да умањи хиперактивност симпатикуса и смањи вредности крвног притиска регистроване током ноћи.

С друге стране, у неколико студија доказано је да диуретици могу претворити non-dipper-е у dipper-е (283, 314), што би могло објаснити изостанак non-dipping обрасца у благој и умереној OSA, групама у којима је највећи проценат пацијената користио диуретике. Код пацијената са тешком OSA мањи проценат је користио диуретике, а истовремено је уочена највећа учесталост non-dipper-а (60%). Број испитаника укључених у испитивање је мали да би се добиле значајне разлике у учесталости dipping/non-dipping обрасца. Такође, имали смо четири групе dippingа што је могло утицати на резултате. На

крају, може се рећи да је антихипертензивна терапија коју су испитаници користили, у просеку две године, утицала на образац dippinga.

Још један параметар који се процењује помоћу АМКП а који указује на степен контроле крвног притиска и ефикасност примењене терапије је оптерећење крвним притиском. Показано је да је оптерећење крвним притиском веће од 15-20% повезано са значајним оштећењем циљних органа (283, 315).

Оптерећење дневним, ноћним и 24-часовним статистички се значајно разликовало између испитаника са и без OSA. Статистички значајно веће оптерећење систолним крвним притиском забележено је код испитаника са OSA у односу на контролну групу са просечним вредностима које су биле знатно веће од предложених референтних вредности ($42,60 \pm 28,83\%$ – дневно, $58,47 \pm 34,94\%$ – ноћно; $47,91 \pm 28,75\%$ – 24-часовно оптерећење систолним крвним притиском).

Између испитаника са и без OSA уочена је статистички значајна разлика у оптерећењу дневним и 24-часовним дијастолним крвним притиском, док се оптерећење ноћним дијастолним крвним притиском није статистички значајно разликовало између посматраних група. Просечне вредности у групи са OSA биле су $35,80 \pm 26,65\%$ за оптерећење дневним и $34,52 \pm 25,05\%$ за оптерећење 24-часовним дијастолним крвним притиском. Наведени подаци указују да је оптерећење дијастолним крвним притиском било такође изнад препоручених вредности али у мањој мери у односу на систолно оптерећење. Није извршена детаљна процена у смислу бољег ефекта појединих група лекова на дијастолни у односу на систолни крвни притисак.

Међугрупна анализа показује да се оптерећење систолним и дијастолним крвним притиском у сва три временска оквира повећава са степеном тежине OSA, са највећим вредностима забележеним у групи са тешком OSA што указује на то да је антихипертензивна терапија примењена код ових испитаника у моменту укључења у истраживање била неадекватна или недовољно ефикасна за добру контролу крвног притиска.

Ниједан од побројаних параметара није се издвојио као независни предиктор OSA иако су поједини параметри у униваријантној регресионој анализи издвојени као значајни фактори разлике између испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA.

Оптерећење крвним притиском у посматраном 24-часовном периоду било је веће од 20% у свим нашим студијским групама и повећавало се са тежином OSA, чиме је потврђено да су пацијенти са претходно дијагностикованом хипертензијом, које смо укључили у истраживање, имали веома лошу контролу крвног притиска.

Сви ови резултати нам показују да су наши испитаници вероватно неадекватно лечени пре него што су укључени у истраживање. Није било промена терапије пре почетка испитивања како бисмо испитали реално стање лечење ових пацијената.

Средњи артеријски притисак био је нормалан код већине пацијената. Није уочена статистички значајна разлика између испитаника са и без OSA у вредности овог параметра, као ни разлика међу групама са различитом тежином OSA. Иако је средњи артеријски притисак један од значајних фактора кардиоваскуларног ризика, поред систолног и дијастолног крвног притиска, у посматраном узорку се није издвојио као значајан предиктор OSA.

Многобројна истраживања су објаснила значај повезаности акутних поремећаја системског крвног притиска и опструктивним догађајима код пацијената са OSA, али још увек није испитана артеријска вазомоторна активност, која може да утиче на крвни притисак. Због тога је утицај опструктивних прекида дисања током спавања на артеријски васкуларни одговор од све већег интереса у физиолошком и клиничком смислу (316, 317).

Артеријска крутост, мера отпора артеријска на структурне промене и деформацију, функционално је одређена неурохуморалним компонентама, укључујући факторе релаксације ендотела, и структурним компонентама, укључујући колаген и еластин. Повећана артеријска крутост је повезана са повећаном вредношћу пулног притиска, повећаном брзином пулног таласа и последично раније одбијање таласа и систоли (317).

Потврђено је да повећана артеријска крутост удружена са повишеном активношћу симпатикуса може претходити хроничном повећању крвног притиска. Ова вез није још увек испитивана у популацији испитаника са OSA (316).

Пулсни притисак као индиректни маркер артеријске крутости мерен је помоћу АМКП, и за фактор ризика узете су вредности > 40 mmHg. Овај параметар био је висок у свим посматраним групама са повећањем просечне вредности сразмерно тежини OSA. Није било статистички значајне разлике између вредности пулног притиска већег или мањег од 40 mmHg између испитаника без и са OSA. Просечне вредности у групи са OSA биле су $52,51 \pm 13,51$ mmHg. Међугрупна анализа испитаника без OSA и испитаника са различитим степеном OSA показала је прогресивно повећање вредности пулног притиска са степеном тежине OSA од 47.28 ± 9.76 mmHg колико је забележено у контролној групи до 55.68 ± 15.24 mmHg у групи са тешком OSA.

Познато је да током година систолни и дијастолни крвни притисак упоредо расту до 55-60-те године, након тога систолни крвни притисак наставља прогресивно да расте а дијастолни крвни притисак остаје на достигнутом нивоу или чак опада. Због тога се након 55-60-те године прогресивно повећава и вредност пулног притиска који се у овом животном раздобљу може сматрати и доминантним фактором ризика када су компоненте крвног притиска у питању. Просечна старост испитаника укључених у наше истраживање указује на то да су у питању пацијенти код којих је пораст вредности крвног притиска оправдан чиме је повећан њихов ризик за настанак кардиоваскуларних догађаја.

5.10. Неинвазивне методе за процену аутономног нервног система код пацијената са OSA

Симпатички нервни систем је постао центар интересовања истраживача у првим деценијама двадесетог века након истраживања које је спровео Cannon, и популаризације концепта "борбе или бежања" као одговора на стрес (318). У протекле три деценије, симпатички нервни систем добио је централну улогу у кардиоваскуларној медицини због доказа да постоје значајне варијације у активности симпатичког нервног система у срчаној инсуфицијенцији, есенцијалној хипертензији, поремећајима постуралне контроле крвотока које изазивају синкопе, и 'психогеним болестима срца' (319, 320).

Развој технике за снимање симпатичких нерава која се може применити на људима (клиничка микронеурографија) 1968. године од стране Hagbarth-а и Vallbo-а и развој првог сензитивног и специфичног плазма-катехоламинског теста, такође 1968. године, од стране Engelman-а и сарадника, направиле су прекретнице у пољу истраживања симпатичког нервног система. Примена ових неурофизиолошких и неурохемијских метода, и каснија унапређивања ових метода дали су им главну улогу у каснијим клиничким истраживањима механизма дејства симпатикуса (321, 322).

Микронеурографија пружа податке о тренутном преносу електричног импулса кроз симпатичке нерве, са могућношћу регистровања активности у једном или више влакана, али је метода којом се може мануелно манипулисати и на коју истраживач може утицати у студијама случај-контрола. Метода регионалног преливања трансмитера даје објективне информације о ослобађању неуротрансмитера у појединим органима на којима је техника снимања нерава неприменљива (323). Ова метода, која се сматра најпогоднијом за процену активности симпатичког нервног система у тренутку истраживања није нам била доступна тако да смо се одлучили за коришћење других метода.

Друга, често коришћена метода за испитивање аутономне модулације кардиоваскуларног система заснива се на компјутерској анализи варијабилности срчане фреквенце и крвног притиска. Варијабилност срчане фреквенце у највећој мери одражава селективну аутономну контролу срчаног рада, док су варијације крвног притиска резултат сложених интеракција између више различитих механизма, укључујући срчану и васкуларну неуралну регулацију, механички утицај вентилације, хуморалне и ендотелне факторе, крутост великих артерија и генетске факторе (320).

Спектрална анализа варијабилности срчане фреквенције пружа неинвазивну квантификацију еферентног аутономног тонуса. Високо-фреквентна компонента спектра варијабилности срчане фреквенце показала се као поуздан показатељ еферентне вагусне активности која је повезана углавном са респираторним циклусом и респираторном синусном аритмијом. Ниско-фреквентна компонента се односи на активност симпатикуса док се однос LF/HF користи за процену аутономне равнотеже уз додатне параметре (108, 232, 324).

Закључци досадашњих студија које су користиле HRV за квантификацију дневне активности симпатикуса и вагуса су опречни (325, 326). Неслагање у резултатима настало је највероватније због методолошких разлика, као што су: 1) поређење амбулаторно добијених резултата дугорочних студија у односу на краткорочне студије током мировања; 2) укључивање особа са коморбидитета; или 3) недостатак контролне групе испитаника.

У неколико клиничких студија је доказано да је код пацијената са АНП > 20 однос LF/HF повећан, тј да указује на преминацију симпатичке активности код ових пацијената у усправном и у лежећем положају (327). У једној од студија упоређене су дневне вредности норадреналина, као маркера појачане симпатичке активности и нормализованих мера ниско-фреквентне компоненте HRV (LFnu) при чему није уочена значајна разлика, односно потврђен је значај ове компоненте HRV у процени симпатичке активности (327).

Анализа временског домена HRV мери промене срчане фреквенце током одређеног временског интервала или интервале између два узастопна нормална срчана циклуса. Током континуираног ЕКГ мониторинга у трајању од обично 24 сата детектује се сваки QRS комплекс након чега се одређује тренутна варијабилност у односу на срчану фреквенцу у датом тренутку или нормални интервали RR (NN интервали), настали током синусне деполаризације. На овај начин могу се израчунати једноставни параметри временског домена варијабилности, као што су просечна вредност RR интервала и просечна срчана фреквенца, разлика између најдужег и најкраћег RR интервала или разлика између дневне и ноћне срчане фреквенце, као и други, нешто сложенији параметри (108).

SDNN индек представља просечну вредност стандардних девијација свих 5-минутних интервала током 24-часовног периода, док SDANN индек представља стандардну девијацију просечних вредности свих 5-минутних интервала (108-111).

У параметре временског домена варијабилности срчане фреквенце спадају и: r-MSSD и pNN50. r-MSSD израчунава квадратни корен просечних вредности квадрата разлике између узастопних NN интервала током 24 часа; pNN50 израчунава проценат

разлике између узастопних NN интервала током 24 часа који су већи од 50 ms. Оба индекса мере краткотрајне варијације NN интервала зато што се заснивају на поређењу узастопних откуцаја срца. Сви поменути индекси варијабилности срчане фреквенце, осим pNN50, изражавају се у милисекундама (108-111).

SDNN се генерално сматра параметром који показује укупну варијабилност срчане фреквенце у 24-часовном периоду док се pNN50 заснива на мерењу разлике у интервалима и углавном се користи за краћи период, па његова вредност не зависи од дневних и ноћних варијација срчане фреквенце. pNN50 се користи за процену промена у аутономној активности које су посредоване претежно вагусом (pNN50) (108-111).

Трајање RR интервала је под утицајем барорефлексне активности и одражава фазичну активност симпатикуса и његове промене током апнее или хипервентилације. Кардиоваскуларне болести попут хипертензије и инфаркта миокарда могу изазвати смањење укупне HRV, тј смањење параметара временског домена уз повећање вредности LF компоненте и LF/HF односа. Смањење укупне варијабилности код испитаника са OSA у поређењу са здравим испитаницима може бити показатељ високог ризика за развој кардиоваскуларних догађаја код ових пацијената (328, 329, 330).

У популацији пацијената коју смо обухватили нашим истраживањем показано је, на основу неколико параметара да постоји преминација симпатикуса код испитаника са OSA иако ниједан од праћених параметара варијабилности срчане фреквенце није показао статистичку значајност.

У поређењу испитаника без OSA и са OSA није уочена статистички значајна разлика у параметрима временског домена варијабилности. Укупна варијабилност изражена помоћу индекса стандардне девијације NN интервала (SDNN и SDANN индекса) је у обе студијске групе била код највећег броја испитаника у референтном опсегу, тј између 82-160 ms. Просечне вредности SDNN биле су нешто више у контролној групи ($137,96 \pm 42,140$ ms) у односу на испитанике са OSA ($135,53 \pm 46,005$ ms), док је за SDANN било обрнуто, са просечним вредностима у контролној групи ($123,08 \pm 42,64$ ms) и просечним вредностима у групи са OSA ($124,28 \pm 68,07$ ms). Још један од параметара временског домена варијабилности који је праћен, pNN50, показао је више просечне

вредности у групи испитаника са OSA (10,60±14,771) у односу на контролну групу (8,58±9,411).

Дневна и укупна HRV су углавном смањене код пацијената са OSA у односу на здраву популацију, а као узрок се наводи циркадијални симпатико-вагални дисбаланс који настаје током честих промена активности током дана, а нарочито током ноћи када се јављају прекиди дисања. Ово је у складу са резултатима до којих су дошли Grote и сарадници који су показали да код пацијената са OSA постоји смањен васкуларни одговор на стимулацију β 2-рецептора у поређењу са здравим контролама, што настаје као одговор на нисходну стимулацију периферних васкуларних рецептора услед хроничне хиперстимулације (209, 330).

Нормална HRV која је забележена у нашој студијској популацији, како код испитаника са OSA, тако и у контролној групи, могла би се бар донекле објаснити применом бета блокатора и ACE инхибитора код више од половине испитаника у обе групе. Ови лекови на директан или индиректан начин утичу на смањење укупне симпатичке активности и његових цикличних варијација, што се може одтазити и на варијабилност срчане фреквенце. Утицај хипертензије, као доминантног коморбидитета код испитаника са OSA, на HRV не може се поуздано проценити с обзиром да је највећи број испитаника био на дуготрајној терапији.

Подела испитаника у групе на основу тежине OSA није довела до значајне разлике у добијеним резултатима, тј. није уочена значајна разлика у варијабилности срчане фреквенце међу групама са OSA и контролном групом. У све 4 посматране групе укупна варијабилност била је нормална тј. очувана код већине испитаника, док је број испитаника са смањеном варијабилношћу био највећи у групи са умереном OSA (3 испитаника).

Ниједан од посматраних параметара временског домена HRV није се издвојио као значајан предиктор за настанак OSA.

LF и HF компонента, као део спектралне анализе HRV могу се изразити у апсолутним вредностима (ms^2) или нормализованим вредностима (LFnu и HFnu) које се добијају када се из укупног спектра одузму вредности веома ниско-фреквентне (VLF)

компоненте. На овај начин се смањује дејство артефаката који се могу забележити током записа, али и утицај укупног спектра на вредност појединачних компоненти (331).

У студији коју су спровели Narkiewicz и сарадници дошло је до пораста вредности LF_{nu} уз смањење вредности HF_{nu} код испитаника са OSA у односу на здраве испитанике у контролној групи. Они су закључили да је главна компонента симпатико-вагалне равнотеже код испитаника са OSA била значајно смањење еферентног тонуса вагуса у срцу (процењену преко HF_{nu}), независно од повећања активности симпатикуса, чиме су доказали да је неопходно истовремено испитивати активност обе гране аутономног нервног система (331).

Као што је већ наведено LF/HF однос је маркер симпатико-вагалне равнотеже. Под нормалним условима, равнотежа између симпатикуса и парасимпатикуса је више у корист друге компоненте. Физиолошки стимулуси могу утицати на активност централних и периферних рецептора (нпр. активност каротидног синуса). Најбољи пример је успорење срчане фреквенце при издисају и убрзање при удисају тј. респираторна синусна аритмија, чији се ефекти могу проценити помоћу HF компоненте HRV. Циркадијалне промене HRV су израженије код здравих особа са повишеним вредностима LF компоненте преко дана и повишене HF компоненте током ноћи, као одраз доминантно симпатичке односно парасимпатичке активности. Код здравих особа је HRV нормална физиолошка појава, а свако смањење или повећање сматра се патолошким (108, 330, 331).

Код здравих особа, у стању мировања LF/HF однос нормално је између 1 и 2.

Ни један од праћених параметра спектралне анализе варијабилности срчане фреквенце у циљу одређивања симпатичке активности, није се статистички значајно разликовао између испитаника са и без OSA.

Вредности LF и HF компоненте варијабилности срчане фреквенце, у обе посматране групе испитаника имале су велики варијабилитет. Шири опсег вредности забележен је у групи испитаника са OSA, због утицаја аритмија које су регистроване код одређеног броја испитаника, пре свега атријална фибрилација регистрована код 16% испитаника у овој групи. Клинички значај варијабилности срчане фреквенце у процени

аутономне равнотеже још увек није довољно испитан и биће предмет даљих истраживања на Клиници за кардиологију, Клиничког центра Крагујевац.

Поред апсолутних вредности LF и HF компоненте посматране су и нормализоване мере ових параметара које такође нису показале статистички значајну разлику између испитаника без и са OSA. Оба параметра имала су вишеструко веће вредности у групи испитаника са OSA, што се такође може донекле приписати регистрованим аритмијама. Просечна вредност LFnu у групи са OSA била је $205,36 \pm 842,61$ п.и што указује на 4-ороструко повећање у односу на референтне вредности (54 ± 4 п.и) и иде у прилог израженој симпатичкој активности. Вредности HFnu биле су у овој групи такође вишеструко повећане у односу на референтни опсег (29 ± 3 п.и) са просечним вредностима $88,89 \pm 414,52$ п.и.

Повишена вредност LF и LFnu указује на појачану активност симпатикуса која је била преобладајућа у обе испитиване групе а нарочито у групи са OSA што је и очекивано. Повишена вредност HF и HFnu указује на појачану активност парасимпатикуса, али је активност значајно мања у односу на активност симпатикуса. Ова појава оправдава значајну заступљеност синусне аритмије, али и појаву преткоморских аритмија, пре свега атријалне фибрилације. У прилог повишене симпатичке активности говоре и повећане вредности VLF ($7278,76 \pm 6060,22$ ms и $6049,36 \pm 5508,29$ ms)

Вредности односа LF/HF, нису се статистички значајно разликовале. Само један испитаник са OSA имао је вагалну преминацију, док су у обе групе испитаници са симпатичком доминацијом били заступљени у око 70% случајева. Просечна вредност LF/HF односа била је $3,99 \pm 2,287$ у групи испитаника са OSA, док је у контролној групи просечна вредност износила $4,58 \pm 3,637$ што је изнад референтног опсега.

Након анализе резултата по групама у односу на степен тежине OSA није се добила статистички значајна међугрупна разлика ни за један од посматраних параметара. Обе компоненте, LF и HF компонента, имале су највише вредности у групи испитаника са умереном OSA (LF= 1907.0 ± 7660.47 ms, HF= $854.68 \pm 3719,2$ ms), знатно мање у групи са тешком OSA (LF= $827,1 \pm 1348.79$ ms, HF= 503.08 ± 986.97 ms), што указује на највеће цикличне варијације обе гране аутономног нервног система током 24-часовног праћења.

Слични резултати добијени су и када су посматрани LFnu и HFnu параметри што је потврдило да је симпатичка активност израженија код испитаника са OSA, али да постоји и утицај парасимпатикуса у мањој мери, што није довољно испитивано у претходним студијама.

Вредности односа LF/HF у међугрупној анализи нису имале статистичку значајност, али је у свим групама забележена преодминанан утицај симпатичке активности са вредностима односа >2.0 . Једини испитаник са вагалном преодминацијом био је у групи са умереном OSA. Степен појачане симпатичке активности према добијеним резултатима није корелирао са степеном тежине OSA јер су параметри спектралне анализе који указују на појачану активност симпатикуса били различито заступљени по групама тј. степену тежине OSA.

У групи са тешком OSA било је највише испитаника са симпатиико-вагалном равнотежом што би се могло приписати примени CPAP-а али и највећем проценту примене лекова, пре свега бета блокатора који су могли допринети оваквом налазу. Занимљиво је да активност симпатикуса била израженија у групи са благом и умереном OSA, када се посматрају вредности LF/HF, што такође говори у прилог значају примене и ефикасности CPAP-а код испитаника са OSA.

Различити параметри спектралне анализе варијабилности срчане фреквенце показали су различите резултате: LF и LFnu показале су да је најизраженија симпатичка активност присутна у групи са умереном, а затим са тешком OSA, VLF у контролној групи, а LF/HF у благој, затим умереној OSA. Обзиром на утицај спољашњих фактора на VLF ову компоненту нећемо тумачити у целокупном сагледавању симпатичке активности већ ћемо се ослонити на преостале параметре који јасно указују да код 60-70% испитаника са OSA постоји изражена симпатичка активност (преодминација симпатикуса у односу на вагус), да степен симпатичке активности не корелира са степеном тежине OSA и да је неопходно анализирати све параметре који указују на појачану активност ове гране аутономног нервног система.

6. Закључци

- Године старости нису се издвојиле као значајан фактор за настанак OSA што је указало да у посматраној популацији не постоји утицај година на степен тежине OSA.
- Потврђена је значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола. На основу добијених резултата процењени однос мушкарци:жене у нашој студијској групи био је 3:1 што потврђује резултате ранијих истраживања. Са порастом степена тежине OSA уочава се смањење учесталости женског пола.
- Телесна тежина, индекс телесне масе, обим струка и обим врата значајно су се разликовали у смислу већих вредности код пацијената са OSA. У групи са тешком OSA сви испитаници били су гојазни. Највише је било испитаника са гојазношћу II и III степена док је у групи са умереном OSA било највише испитаника који имају гојазност I степена. Доказано је да гојазност и BMI не корелирају увек са тежином OSA.
- Степен дневне поспаности, процењен помоћу Epworth скале поспаности био је већи код испитаника са OSA тј линеарно се повећавао са повећањем степена тежине OSA.
- Код испитаника са OSA постоји значајан степен хипоксије што се показало линеарним смањењем минималне и средње сатурације кисеоником и линеарним повећањем степена дестурације са повећањем степена OSA: Ниједан од параметара се међутим није издвојио мултиваријантном анализом као независан предиктор.
- Резултати нашег истраживања нису показали да код пацијената са OSA постоји повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења, као ни значајне промене минималне и максималне срчане фреквенце, без обзира на повишен ниво симпатичке активности и степен тежине OSA, што се може објаснити применом бета-блокатора у високом проценту (> 60%).
- Присуство и степен тежине OSA нису значајно утицали на повећање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења. Код здравих испитаника доминантна је била заступљеност синусне тахикардије док у групи са најтежим степеном OSA преткоморска фибрилација. Смањена учесталост поремећаја ритма може бити последица малог узорка и значајне примене бета блокатора у терапији.

- Хипертрофија леве коморе била је чешћа код пацијената са OSA. Систолна функција леве коморе била је очувана код највећег броја испитаника. Даље истраживање могло би се радити у правцу испитивања срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом фракцијом (HFpEF) које овим истраживањем није обухваћено.
- Најчешћи коморбидитети код испитаника са OSA били су дислипидемија и хипертензија, док учесталост осталих посматраних коморбидитета није била значајна. Могућ разлог томе је релативно мали узорак студијске популације.
- Учесталост хипертензије била је значајна код испитаника са OSA, при чему је највећи број испитаника већ користио антихипертензивну терапију, најмање 2 године. Није било значајне повезаности између степена тежине OSA и вредности систолног и дијастолног крвног притисак у ординацији.
- Анализа вредности добијених амбулаторним мониторингом крвног притиска није издвојила дијастолну хипертензију као доминантан тип хипертензије као што је очекивано. На основу добијених резултата, узимајући у обзир факторе који могу да утичу на вредности крвног притиска, пре свега примењену терапију, могли бисмо да наведемо комбиновану систолну и дијастолну дневну хипертензију као потенцијално доминантан тип код испитиване популације испитаника са OSA.
- Non-dipping се у посматраном узорку није издвојио као статистички значајан ни у једној од спроведених анализа. Није било разлике у појави овог феномена између испитаника са и без OSA као ни у анализи испитаника по групама на основу степена тежине OSA. Разлози за то могу бити величина узорка, присуство коморбидитета код појединих испитаника, примењена антихипертензивна терапија, али и широка класификација по којој је dipping образац подељен на 4 категорије.

7. Литература:

1. Penzel T, Kesper K. Physiology of sleep and dreaming. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (eds): Sleep Apnea. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006, vol 35, pp 13–20.
2. Verrier RL, Harper RM, Hobson JA: Cardiac physiology: central and autonomic regulation in Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): Principles and Practice of Sleep Medicine, ed 3. Philadelphia, Saunders, 2000, pp 179–191.
3. Krieger J, Maglasiu N, Sforza E, Kurtz D: Breathing during sleep in normal middle-aged subjects. Sleep 1990;13:143–154.
4. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM: Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993;328: 303–307.
5. Bunde A, Havlin S, Kantelhardt JW, Penzel T, Peter JH, Voigt K: Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. Phys Rev Lett 2000;85:3736–3739.
6. Shakespeare W. The Caxton edition of the complete works of William Shakespeare/with annotation and a general introduction by Sidney Lee. London: Caxton, 1910-1914.
7. Dickens C. The Posthumous Papers of the Pickwickian Club. London: Chapman and Hall, 1937.
8. Osler W. The Principles and Practice of Medicine/ by William Osler. New York: D. Appleton and Co., 1894, c1892.
9. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin Hospital Report 1818; 2:216-222.) (Stockes W. The Disease of the Heart and Aorta. Dublin, Ireland: Hodges&Smith, 1954.

10. Boardbent WH. On Chayne Stockes respiration in cerebral haemorrhage. *The Lancet* 1877; 109(2792):307-309.
11. Michael Zupancic, Peretz Lavie. Chapter 2: History. In: Kushida CA. *Obstructive sleep apnea: Pathophysiology, Comorbidities and Consequences*. CEC Press. 2007.
12. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, CirignottaF, AmbrosettoG, BaturicP. Hypersomnia with periodic breathing: Periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep. *Bulleten of Physiopathologic Respiration*. 1972;8:1103-1113.
13. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* 90: 47–112, 2010; doi:10.1152/physrev.00043.2008.
14. American Academy of Sleep Medicine: *International Classification of Sleep Disorders, ed 2: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, American Academy of Sleep Medicine, 2005
15. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667–689.
16. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009;33:907–914
17. Somers VK, White DP, Amin R, et al. 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 In Collaboration With the National

- Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118: 1080-1111.
18. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373: 82–93
 19. Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (eds): *Sleep Apnea*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006, vol 35, pp 118–136.
 20. Gharibeh T, Mehra P. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep*. 2010;2 233–255.
 21. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284 (23): 3015–3021.
 22. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (20): 2408–2413.
 23. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: Pathophysiology and diagnosis: *Chest*. 2007; 132 (1): 325-337. doi:10.1378/chest.07-0040
 24. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, et al. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleepdisordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 260–265
 25. Cakirer B, Hans MG, Graham G, et al. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:947–950

26. Ip MS, Lam B, Launder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119:62– 69
27. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1673– 1689
28. Trudo FJ, Gefter WB, Welch KC, et al. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1259 –1270
29. Schwab RJ. Pro: sleep apnea is an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:270 –271
30. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:453– 463
31. Kato J, Isono S, Tanaka A, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2000; 117:1065–1072
32. Fogel RB, Trinder J, White DP, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol* 2005; 564:549 –562
33. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1228 –1231
34. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3:509 –514

35. Shelton KE, Woodson H, Gay S et al. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:462– 466
36. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:724 –728
37. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:114 –117
38. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in sleep apnoea patients. *Thorax* 2006; 61:435– 439
39. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleepdisordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001; 120:1442–1447
40. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, et al. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 2007; 102:547–556
41. Akahoshi T, White DP, Edwards JK, et al. Phasic mechanoreceptor stimuli can induce phasic activation of upper airway muscles in humans. *J Physiol* 2001; 531:677– 691
42. Malhotra A, Fogel RB, Edwards JK, et al. Local mechanisms drive genioglossus activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1746 –1749
43. Schneider H, Boudewyns A, Smith PL, et al. Modulation of upper airway collapsibility during sleep: influence of respiratory phase and flow regimen. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1365–1376

44. Friberg D, Gazelius B, Hokfelt T, et al. Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apneics and habitual snorers. *Regul Pept* 1997; 71:29–36
45. Lindman R, Stal PS. Abnormal palatopharyngeal muscle morphology in sleep-disordered breathing. *J Neurol Sci* 2002; 195:11–23
46. Tarek G, Reena M. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2010; 2: 233-255
47. Cherniack NS, Longobardo GS. Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. *Exp Physiol* 2006; 91:295–305
48. Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, et al. The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol* 2004; 560:1–11
49. Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, Bradley TD. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1970–1974.
50. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58:559–565.
51. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24:532–537

52. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;161:306–312
53. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:241–246.
54. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010;121:1598–1605
55. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;175:390–393.
56. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;184:1062–1066
57. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med.* 2001;344:102–107.
58. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, Cicolin A. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest.* 2007;132:440–446.
59. Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest.* 2011;140:991–997

60. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J*. 2002;19:37–40.
61. Ingram RH, Braunwald E. Dyspnea and pulmonary edema. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 1994
62. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: Role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation*. 2001;103:238–243.
63. Tkacova R, Wang H, Bradley TD. Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res*. 2006;15:321–328
64. Adrian ED, Bronk DW, Phillips G. Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J Physiol*. 1932; 74: 115-133.
65. Hunt R. Direct and reflex acceleration of the mammalian heart with some observations on the relations of the inhibitory and accelerator nerves. *Am J Physiol*. 1899; 2: 395-470.
66. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010; 90: 513-557.
67. Bronk DW, Ferguson LK, Margaria R, Solant DY. The activity of the cardiac sympathetic centers. *Am J Physiol*. 1936; 117: 237-249.
68. DiBona GF, Sawin LL, Jones SY. Characteristics of renal sympathetic nerve activity in sodium-retaining disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996; 271: R295-R302.

69. Chalmers JP et al. Brainstem and bulbospinal neurotransmitter system in the control of blood pressure. *J Hypertens.* 1991; 9: 675-694.
70. Narkiewicz K, Grassi G, Mancia G, Hedner T. The sympathetic nervous system and cardiovascular disease. Ed: Gajkowska J. *Via Medica.* 2008.1-91.
71. Muller JE et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *NEJM.* 1985; 313: 1315-1322.
72. Phillipson EA. Sleep apnea – a major public health problem. *NEJM.* 1993; 328: 1271-1273.
73. Young T et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *NEJM.* 1993; 328: 1230-1235.
74. Strollo P et al. Obstructive sleep apnea. *NEJM.* 1996; 334: 99-104.
75. Somers VK et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subject. *NEJM.* 1993; 328: 303-307.
76. Somers VK et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1897-1904.
77. Parati G et al. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 293: R1671-R1683.
78. Kraiczi H et al. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens.* 2001; 19: 2071-2078.

79. Drager LF et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 613-61.
80. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insights into mechanisms of sympathetic overactivity. *The Journal of Clinical Investigation.* 2014; 124 (4): 1454-1457.
81. Abboud FM, Thames MD. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Shepherd J, Abboud F, eds. *Handbook of Physiology: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow.* Bethesda, Maryland, USA: American Physiological Society; 1984:675–753.
82. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnea in hypertension. *Clin Auto Res.* 1992;2(3):171–176.
83. Tan ZY, et al. Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR. *Circ Res.* 2010;106(3):536–545.
84. Heistad DD, Abboud FM, Eckstein JW. Vasoconstrictor response to simulated diving in man. *J Appl Physiol.* 1968;25(5):542–549.
85. Gami AS, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565–571.
86. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Comp Physiol.* 2012;2(1):141–219
87. Prabhakar NR, Peng YJ, Kumar GK, Pawar A. Altered carotid body function by intermittent hypoxia in neonates and adults: Relevance to recurrent apneas. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;157(1):148–153.

88. Peng YJ, et al. Heterozygous HIF-1-alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol*. 2006; 577(pt 2):705–716.
89. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):335–346.
90. Xue B, Zhang Z, Roncari CF, Guo F, Johnson AK. Aldosterone acting through the central nervous system sensitizes angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2012;60(4):1023–1030.
91. Cunningham JT, Knight WD, Mifflin SW, Nestler EJ. An Essential role for DeltaFosB in the median preoptic nucleus in the sustained hypertensive effects of chronic intermittent hypoxia. *Hypertension*. 2012;60(1):179–187.
92. Hilton MF, Chappell MJ, Bartlett WA, Malhotra A, Beattie JM, Cayton RM. The sleep apnoea/hypopnoea syndrome depresses waking vagal tone independent of sympathetic activation. *Eur Respir J*. 2001; 17: 1258-1266.
93. Stradling J, Davies RJO. Sleep apnea and hypertension-what a mess. *Sleep* 1997; 20: 789–793.
94. Burgess HJ, Trindler J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* 1997; 273: H1761 –H1768.
95. Hartikainen J, Tarkiainen I, Tahvanainen K, Mantysaari M, Lansimies E, Pyorala K. Circadian variation of cardiac autonomic regulation during 24-h bed rest. *Clin Physiol* 1993; 13: 185 – 196.

96. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010; 11-18.
97. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (Suppl 3): iii31-41.
98. Pierzchała K, Łabuz-Roszak B. Wybrane metody oceny autonomicznego układu nerwowego [Polish]. *Wiad Lek* 2002; 55: 325-31.
99. Jaradeh SS, Prieto TE. Evaluation of the autonomic nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 287-305.
100. van den Berg MP, Smit AJ. Bedside autonomic function testing in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2039-42.
101. Hilz ML, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006; 33: 6-20.
102. Grubb BP . Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3Q-9Q
103. Taylor AA, Marcus B. Interaction of the nervous system and the heart. In: *The science and practice of pediatric cardiology.* Garson A, Bricker JT Jr, Fisher DJ, Neish SR. Williams and Wilkins 1998; 415-42.
104. Scott WA. Assessment of the autonomic nervous system. In: *Moss and Adams heart disease in infants and adolescents including the fetus and young adult.* Baltimore (et.) Williams and Wilkins 1995; 172-81.
105. Sinski M, Lewandowski J, Abramczyk P, Narkiewicz K, Gaciong Z. Why study sympathetic nervous system? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (Suppl. 11): 79-92.

106. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004; 132: 514-522.
107. Karim N, Hasan JA, Ali SS. Heart rate variability – review. *Journal of Basic and Applied Sciences.* 2011; 7 (1): 71-77
108. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. The Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J.* 1996; 17: 354-381.
109. Ernst G. Methodological issues. In: Ernst G: Heart rate variability. Springer-Verlag London (e-book: ISBN 978-1-4471-4309-3). 2014: 51-118.
110. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34: 623-648.
111. Billman GE. Heart rate variability – a historical perspective. *Front Physiol.* 2011; 86 (2) (doi: 10.3389/fphys.2011.00086. eCollection 2011)
112. Gharibeh T, Mehra P. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2010;2 233–255
113. Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (eds): Sleep Apnea. *Prog Respir Res.* Basel, Karger, 2006, vol 35, pp 118–136
114. Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle- aged adults. *NEJM* 1993;328:1230–1235

115. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96 : 1897-904.
116. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1512–1517
117. Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, Theys P. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 83–96
118. Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Med*. 2003;4:195–199.)
119. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737–747.
120. McNicholas WT, Bonsignore MR and the Management committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007; 29: 156-178.
121. Zaninelli A, Fariello R, Boni E, Corda L, Alicandri C, Grassi V. Snoring and risk of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1991; 32: 347–351.
122. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middleaged men with obstructive sleep apnea: a 7-year followup. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159–165.

123. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
124. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Longterm effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076–2084.
125. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 128–133.
126. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735–741.
127. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *Journal of Cardiology*. 2014; 63: 3-8.
128. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012; 126: 1495-1510.
129. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl JMed* 2005; 352 : 1206-14
130. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008
131. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98 : 772-6

132. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108 : 1451-4
133. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111 : 1978-84
134. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007; 30 : 29-34
135. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir CritCare Med* 2002; 165 : 934-9
136. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051 : 340-50
137. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112 : 2660-7
138. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 : 1186-91
139. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 : 348-53
140. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102 : 2607-10

141. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117 : 2270-8
142. Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax* 2008; 63 : 578-83
143. Gjorup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007; 20 : 44-52
144. Kuniyoshi FHS, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Indian J Med Res.* 2010; 131: 196-205.
145. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension* 2007; 50 : 289-91.
146. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132 : 1863-70.
147. Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagales T, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 : 1528-31.
148. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 : 1290-7.

149. Turmel J, Series F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodes- Cabeau J, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2009; 132 : 203-9.
150. Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis: a new paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 : 1219-21.
151. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 : 1744-9.
152. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest* 2004; 125 : 2097-100.
153. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1206-14.
154. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 : 343-6.
155. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127 : 2076-84.
156. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121 : 422-9.

157. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1233-41.
158. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 : 1671-8.
159. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl) : 72S-7S.
160. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 : 152-8.
161. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37 : 967-72.
162. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000; 247 : 41-7.
163. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3 : 333-42.
164. Koehler U, Reinke C, Sibai E, Hildebrandt O, Sohrabi K, Dette F, Grimm W. Autonomic dysfunction and cardiac arrhythmia in patients with obstructive and central sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(50):2622-8.

165. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baro-reflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998;32:1039–43.
166. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230–46. Ariyaratnam V, Spodick DH. The Bachmann bundle and inter-atrial conduction. *Cardiol Rev*. 2006;14:194–9.
167. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. It's time to wake up! Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias. *Europace*. 2008;10:666–7.
168. Franz MR, Bode F. Mechano-electrical feedback underlying arrhythmias: The atrial fibrillation case. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003;82:163–74.
169. Litvin AY, Pevzner AV, Golitsyn PV, Galyavi RA, Mazygula EP, Nesterenko LY, et al. New approaches to treatment of bradyarrhythmia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Terapevtičeskij Arhiv*. 2006;78:41–7.
170. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*. 1977;63:348–58
171. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effect of obstructive sleep apnea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1439-1451.
172. De Daly MB, Scott MJ. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. *J Physiol* 1958; 144: 148–166.
173. Daly MD, Scott MJ. The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol* 1963; 165: 179–197.

174. Peng Y, Yuan G, Overholt JL, et al. Systemic and cellular responses to intermittent hypoxia: evidence for oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2003; 536: 559–564.
175. Jeong EM, Liu M, Sturdy M, et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: 454–463
176. Brown DA, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 241–249.
177. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 321–327.
178. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490–4.
179. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:618–21.
180. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:215–8.
181. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910–6.
182. Roca GQ, Shah AM. Sleep disordered breathing: hypertension and cardiac structure and function. *Cur Hypertens Rep*. 2015; 17 (91): 1-9.

183. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *NEJM*. 2000; 342 (19): 1378–84.
184. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12): 1159–64.
185. Martinez-Garcia M-A, Campos-Rodriguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña J-J, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly. Role of long-term CPAP treatment: a prospective observational trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909–16.
186. Vardhan V, Shanmuganandan K. Hypertension and catecholamine levels in sleep apnoea. *Med J Armed Forces India*. 2012;68(1):33– 8.
187. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005; 23: 521-527.
188. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-2219.
189. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–19. 24.

190. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211–6. 25.
191. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–7. 26.
192. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069–78.
193. Gonzaga CC, Gaddam K, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SH, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):363. 28.
194. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens*. 2012;26(5):281– 7. 29.
195. Dobrowolski P, Klisiewicz A, Florczak E, Prejbisz A, Bieleń P, Sliwiński P, et al. Independent association of obstructive sleep apnea with left ventricular geometry and systolic function in resistant hypertension: the RESIST-POL study. *Sleep Med*. 2014;15(11): 1302–8.
196. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore M R, Grote L, Tkacova R, et al., EU COST Action B26 members. Recommendations of the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41:523–538.
197. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care*. 2013; 36 (2): S307-S311.

198. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005;45:499–504;
199. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2000;18:847–854
200. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al.; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539–546;
201. Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, et al. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure: the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama Study. *Hypertension* 2012;59:22–28.
202. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertension research*. 2009; 32: 428-432.
203. Cavelaars M, Tulen JH, van Bommel JH, van den Meiracker AH. Physical activity, dipping and haemodynamics. *J Hypertens* 2004;22:2303-9.
204. Yamasaki F, Schwartz JE, Gerber LM, Warren K, Pickering TG. Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines. *Hypertension* 1998;32:417-23;
205. Kitamura T, Onishi K, Dohi K, et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:193-7.
206. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Optimal definition of daytime and nighttime blood pressure. *Blood Press Monit* 1997;2:315-21.

207. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study. *Circulation* 2003;107:1401-6.
208. Bartel PR, Looock M, Becker P, Robinson E, van der Meyden C, Rossouw S. Short-term antihypertensive medication does not exacerbate sleep-disordered breathing in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 640–655;
209. Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, Ploch T, Hedner J, Peter JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1280–1287.
210. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423–1428.
211. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Atil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
212. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA: Positive Airway Pressure Titration Task Force of American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-171.
213. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworths sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6): 540-545.

214. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354 – 381.
215. Sciller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Subcommittee on Quantitation of TwoDimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358–67
216. Sahn D, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072 – 1083
217. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440 – 1463.
218. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. (2011); 32: 1769–1818
219. Ryden L, Garden PJ, Anker S, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013: 2-63.

220. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006.
221. Jenum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnea/hyponoemia syndrome and sleep disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009; 33: 907-914.
222. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
223. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tyson K, Kales A: Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144–148.36
224. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A: Prevalence of sleepdisordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–613
225. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A: Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685–689.
226. Redline S: Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med* 1998;19:113–122.
227. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in obstructive sleep apnea. Section III: special conditions, disorders and clinical issues. In: Kushida CA. *Obstructive sleep apnea*, Informa Healthcare. 2007: 247-260.
228. Chaudhary BA, Speir WA Jr. Sleep apnea syndromes. *South Med J* 1982; 75(1):39–45
229. Lin C, Davidson T, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*. 2008; 12: 481-96.

230. Punjabi MN. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. Proc Am Thorac Soc. Vol 5, pp 136-143, 2008.
231. Kapsimalis F, Kryger HM. Gender and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Part I: Clinical Features. SLEEP, Vol.25, No.4, 2002, 409-416.
232. Kapsimalis F, Kryger HM. Gender and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Part II: Mechanisms. SLEEP, Vol.25, No.5, 2002, 497-504.
233. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015–3021.
234. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnea is a common occurrence in females. Eur Respir J. 2013;41:610-615.
235. O'Connor, C., K.S. Thornley, and P.J. Hanly, Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(5): p. 1465-72
236. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med. 1994;154(19):2219–2224
237. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2001;5(4):167–172
238. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217–1239.

239. Dubey A, Kant S, Mahdi AA, Tiwari S, Upadhyay R, Upadhyay S. The potential impact of family history of loud snoring and risk of obstructive sleep apnea in overweight subjects. *J Cardiovasc Dis Res.* 2014; 5 (4): 3-8.
240. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2000 ; 4:583-602.
241. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:688–691.
242. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, Olafsdottir BR, Jonsdottir H, Kong A, et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:833–838.
243. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 : 453-63.
244. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interaction between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment. *CHEST.* 2010; 137 (3): 711-719.
245. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32 (6): 959-966.
246. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 208: 490–495

247. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome—implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2010; 33: 1193–1199.
248. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34: 243–260.
249. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–178.
250. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 2010; 5: e12065.
251. Jun J, Polotsky VY. Metabolic consequences of sleep-disordered breathing. *ILAR J* 2009; 50: 289–306. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 207–217.
252. Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005; 28: 113–121.
253. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994; 17: 703–710. *Sleep* 1994; 17: 703–710.
254. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 565–571.

255. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1195-1205.
256. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 187–197.
257. Kawano Y, Tamura A, Watanabe T, Kadota J. Influence of the severity of obstructive sleep apnea on heart rate. *J Cardiol*. 2010; 56: 27-34.
258. Sumi K, Chin K, Takahashi K, Nakamura T, Matsumoto H, Niimi A, Mishima M. Effect of nCPAP therapy on heart rate in patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea. *QJM* 2006;99:545-53.
259. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndrome: mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984;21:126—31.
260. Koehler U, Reinke C, Sibai E, Hildebrandt O, Sohrabi K, Dette F, Grimm W. Autonomic dysfunction and cardiac arrhythmia in patients with obstructive and central sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Dec;136(50):2622-8.
261. Gami AS, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110(4): 364–367.
262. Kanagala R, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107(20):2589–2594.
263. Yazdan-Ashoori P, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea may increase the risk of stroke in AF patients: refining the CHADS2 score. *Int J Cardiol* 2011; 146: 131-3.

264. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015; 169: 647-54.
265. Mansukhani MP, Calvin AD, Kolla BP, Brown RD Jr, Lipford MC, Somers VK, et al. The association between atrial fibrillation and stroke in patients with obstructive sleep apnea: a population-based case-control study. *Sleep Med* 2013; 14: 243-6.
266. Aydin M, Altin, R, Ozeren A, Kart L, Bilge M, Unalacak M. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea. *Tex Heart I J* 2004; 31(2):132–136.
267. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
268. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769–1778
269. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, et al. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* 2008; 102: 689–692
270. Thomas GN, Phillips AC, Carroll D, et al. The metabolic syndrome adds utility to the prediction of mortality over its components: the Vietnam Experience Study. *Atherosclerosis* 2010; 210: 256–261.
271. Parish JM, Adam T, Facciano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;2(5);467-472.

272. Reichmuth, Kevin J., et al. "Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 172.12 (2005): 1590-1595.).
273. Ficker, J. H., et al. "Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy." *European Respiratory Journal* 11.1 (1998): 14-19.).
274. Jean-Louis G; Zizi F; Clark LT; Brown CD; McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008;4(3):261- 272.
275. Tan KC, Chow WS, Lam JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-82
276. McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007
277. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387–1392
278. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625–630
279. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50–59
280. Roche F, Sforza E, Pichot V, et al. Obstructive sleep apnoea/ hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 882–886

281. Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997; 112 (5): 1253-1258.
282. O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring: 24-hour blood pressure control as a therapeutic goal for improving cardiovascular prognosis. *Medicographia*. 2010; 32: 241-249.
283. Vuckovic-Filipovic J, Milanov S, Cekerevac I, et al. Blood pressure profile and effects of antihypertensive medications on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Pol Pharm*. 2018; 75 (2): 515-523.
284. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19: 2271–2277.
285. Grote J, Hedner J, Peter JH. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens*. 2001;19:683– 690;
286. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: Lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens*. 2003;16:236 –239.
287. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation*. 2005;111:614–621.
288. Berger M, Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H, Iaina A. Avoiding the supine position during sleep lowers 24 h blood pressure in obstructive sleep apnea (OSA) patients. *J Hum Hypertens*. 1997;11: 657–664.

289. Drager LF, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Figueiredo AC, Kreiger JE et al. Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens*. 2006; 20: 523-528.
290. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redine S. Sex influences endothelial dysfunction in sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004; 27: 1113-1120.
291. Quan-ying HE, Jing F, Xi-long Z et al. Elevated nocturnal and morning blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J*. 2012; 125 (10): 1740-1746.
292. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, Akcay A, Covic A. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2008; 30: 585-597.
293. Kario K. Time for focus on morning hypertension: pitfall of current hypertensive medication. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (2 Pt 1): 149-151.
294. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk. Evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010; 56: 765-773.
295. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F et al. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir*. 1972; 8:1217-1227.
296. Takakuwa H, Ise T, Kato T et al. Diurnal variation of hemodynamic indices in non-dipper hypertensive patients. *Hypertension Res*. 2001; 24: 195-201.
297. Redon J, Martinez F. Ambulatory blood pressure in clinical practice: clinical relevance of circadian rhythm and nocturnal dip. In: Berbari AE, Mancia G. Special issues in hypertension. Ed: Springer. 2012; 3: 19-29.

298. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183–2189;
299. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993;6:1–7.
300. Kapa S, Kuniyoshi F, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008; 51: 605-608.
301. Guo H, Tabara Y, Igase M, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res* 2010;33:32–36.
302. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet*. 1988; 2: 397.
303. Sharaby Y, Scope A, Chronney N et al. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens*. 2003; 16: 236-239.
304. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure dipping and nondipping in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep*. 1996; 19: 382-387.
305. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *J Hypertens* 1999;17:1805-11.
306. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. *Hypertension Research*. 2009; 32: 537-541.

307. Bartel PR, Looock M, Becker P, Robinson E, van der Meyden C, Rossouw S. Short-term antihypertensive medication does not exacerbate sleep-disordered breathing in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 640–655;
308. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1165–1173.
309. Kario K, Yano Y, Matsuo T, Hoshida S, Eguchi K, Shimada K. Additional impact of morning haemostatic risk factors and morning blood pressure surge on stroke risk in older Japanese hypertensive patients. *Eur Heart J* 2011;32:574–580;
310. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;47:149–154.
311. Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55:1040–1048.
312. White WB. Importance of blood pressure control over a 24-hour period. *J Manag Care Pharm* 2007;13(Suppl. B):34–39
313. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–1276.
314. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100: 1635-1638.

315. Zachariah PK. The clinical utility of blood pressure load in hypertension. *Am J Hypertension*. 1993; 6: 194S-197S.
316. Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, Ngai P, De Meersman RE, Basner RC. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *SLEEP*. 2002; 25 (8): 15-20.
317. Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. New York: D Appleton and Co, 1929.
318. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture. Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanism to medical management. *J Appl Physiol* 2010;108:227–237;
319. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1058-1066.
320. Hagbarth K-E, Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1968;74:96–106;
321. Engelman K, Portnoy B, Lovenberg W. A sensitive and specific double isotope derivative method for the determination of catecholamines in biological specimens. *Am J Med Sci* 1968;255:259–268.
322. Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Taylor JA, Studinger P. Point: counterpoint cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol* 2006;101:676–682.
323. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981: 213: 220 – 222.

324. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 199 – 204.
325. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826 – 1831.
326. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci* 1999; 14: 111 – 117.
327. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Study. *Hypertension*. 1998; 32: 293–297.
328. Valoni E, Adamson P, Piann GD. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1918–1922.
329. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnea syndrome patients. *Eur Respir J*. 2003; 22: 943-950.
330. Bertolami A, Gonzaga C, Amodeo C. Cardiac function and hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Research reports in Clinical cardiology*. 2014; 5: 189-197.
331. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071 – 1077.

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ КАНДИДАТА

Јелена Вучковић-Филиповић, рођена је 11.02.1976 у Крагујевцу. Након завршене основне школе и Прве крагујевачке Гимназије са одличним успехом, школске 1994/1995 године уписала је Медицински факултет у Крагујевцу на коме је дипломирала 2001. год., са просечном оценом 8.17. Уписала је III годину докторских академских студија, ужа научна област Клиничка и експериментална Интерна медицина на Медицинском факултету у Крагујевцу 2010 године. Усмени докторски испит положила је 23.06.2010.године са оценом 9.

Специјалистичке студије из области Интерне медицине уписала је 2002.године на Медицинском факултету у Београду, а 2007. године је положила специјалистички испит из Интерне медицине на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјалистички стаж одрадила је у периоду од 2001.-2002.године у ДЗ Крагујевац.

Од 2002. године запослена у Специјалној Хируршкој болници Свети Јован, а од 2003. године у Клиничком Центру Крагујевац, Клиника за интерну медицину, Центар за кардиологију, данас Клиника за Кардиологију. Завршила је школу васкуларне ултрасонографије 2007. године, и школу ехокардиографије на ИКВБ Дедиње 2011.године. Ужу специјализацију из области Кардиологије уписала је 2012. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. У септембру 2017.године изабрана је у звање Примаријуса од стране Министарства здравља Републике Србије.

Учествовала је на бројним конгресима студената медицинских наука током студија, као и на бројним међународним конгресима Кардиолога након 2003.године. Учесник је бројних континуираних едукација из области опште и интерне медицине. Члан је бројних професионалних секција и удружења. Др Вучковић-Филиповић говори енглески и немачки језик, познаје рад на рачунарима.

БИБЛИОГРАФИЈА

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (категорија М20)

1. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, et al. Blood pressure profile and effects of antihypertensive medications on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Poloniae Pharm.* 2018; 75 (2): 515-523.
2. Simic I, Nikolic T, Zdravkovic V, Vucic R, Iric-Cupic V, Ignjatovic V, **Vuckovic-Filipovic J**. Quality of life in patients waiting for cardiac bypass surgery more than six months. *Exp Clin Cardiol*, 2014;20(10):6463-6473.
3. I.Simic, V.Iric-Cupic, R.Vucic, M.Petrovic, V.Mladenovic, M.Veselinovic, V.Ignjatovic, **J.Vuckovic**. The subchronic effect of 3,4-Methylenedioxyamphetamine on oxidative stress in rats brain. *Arc Biol Sci.* 2014; 3 (66); in press.
4. I. Simic, V. Iric-Cupic, R.Vucic, V.Ignjatovic, V.Miloradovic, **J.Vuckovic-Filipovic**, T.Nikolic. Three-dimensional reconstruction of intermediate coronary lesions: comparison with FFR. *Exp Clin Cardiol.* 2014; 20 (6): 145-160.
5. Karadžić M., **Vučković-Filipović J.**, Davidović G., Irić-Ćupić V., Tasić M., Kovačević Z. The “WIDOW MAKER” warning sign or Wellen’s Syndrome: a case report. *Arch. Biol. Sci.*, 2012; 64 (2):733-738.
6. **Vučković Filipović J.**, Davidović G., Iric-Ćupić V., Đukuić S., Kovačević Z. TakoTsubo cardiomyopathy-The broken heart syndrome. *Medicinski glasnik*, 2012; 9 (No2): 400-402.

Зборници међународних научних скупова (категорија М30)

1. Milanov S, **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G. Morning surge in sleep apnea-hypopnea patients – are we missing it? *Journal of Hypertension – e-supplement.* 2016; 34: e477-e478.
2. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Simic I, Ignjatovic V, Simovic S, Vuleta M. Differences between office and ABPM blood pressure values in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1.* 2015; 33 (suppl 1): PP .37.10: e472.
3. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Ignjatovic V, Simovic S, Vuleta M. Blood pressure load – marker of poor

- hypertension control in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.11: e473.
4. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Simovic S, Petrovic M, Pavlovic M. Prevalence of hypertension and blood pressure values in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.12: e473.
 5. Milanov S, **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Petrovic M, Simovic S, Petrovic M, Pavlovic M, Vuleta M. Dipping into the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.18: e474.
 6. Milanov S, **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Simovic S, Petrovic M, Pavlovic M, Vuleta M. Sympathetic overactivity in hypertensive patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.19: e475.
 7. Davidovic G, **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Petrovic M, Simovic S. Myocardial oxygen consumption in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.24: e476.
 8. Davidovic G, **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Ignjatovic V, Simovic S, Petrovic M. Heart rate variability – cardiovascular risk factor in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome or not?. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.25: e476.
 9. Simovic S, Davidovic G, Milanov S, Iric-Cupic V, Ignjatovic V, Petrovic Nj, Smiljanic Z, **Vuckovic-Filipovic J**, Petrovic M, Pavlovic M, Miloradovic V, Vuleta M, Petrovic M. Differences in values of mean arterial pressure between patients with microvascular angina and patients with coronary artery disease. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .01.34: e137.
 10. Davidovic G, Simovic S, Milanov S, Iric-Cupic V, Ignjatovic V, Petrovic Nj, Smiljanic Z, **Vuckovic-Filipovic J**, Petrovic M, Pavlovic M, Miloradovic V, Vuleta M, Petrovic M. Differences in values of diastolic blood pressure between patients with microvascular angina

and patients with coronary artery disease. Journal of Hypertension – e-supplement 1. 2015; 33 (suppl 1): PP .01.35: e137.

11. Irić-Ćupić V., Davidović G., Zdravković V., Đokić I., Vučić R., Petrović M., Đurđević P., Mladenović V., **Vučković J.**, Ćupić B. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patients with hyperlipidemia. Abstract book, Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical & Interventional Cardiology, Catania- Italy, 2011; 23 – plenarno predavanje po pozivu.
12. Irić-Ćupić V., Davidović G., Zdravković V., Đokić I., Vučić R., Petrović M., Đurđević P., Mladenović V., **Vučković J.**, Ćupić B. The effect of atorvastatin on lipoproteins parameter. Abstract book, Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical & Interventional Cardiology, Catania- Italy, 2011; 42-43 – plenarno predavanje po pozivu.
13. Irić-Ćupić V., Davidović G., Zdravković V., Đokić I., Vučić R., Petrović M., Đurđević P., Mladenović V., **Vučković J.**, Ćupić B. Hypotensia as the bad side effect during neuroleptic treatments. Abstract book, Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical & Interventional Cardiology, Catania- Italy, 2011; 42 – plenarno predavanje po pozivu.

Часописи националног значаја (категирија М50)

1. **Vuckovic-Filipovic J.**, Milanov S, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Davidovic G. Kunisov sindrom / Kounis syndrome. PONS Med C. 2015; 12 (1): 30-34.
2. Kovačević Z, Davidović G., **Vučković-Filipović J.**, Janićijević –Petrović M., Janićijević K., Popović A. A Toxic Hepatitis Caused the Kombucha Tea“ Case Report. Maced J Med Sci. 2014 Mar 15; 7(1):128-131.
3. Irić-Ćupić V., Davidović G., **Vučković J.**, Milanov S., Zdravković V., Simić I., Vučić R. Can statins help „GOOD CHOLESTEROL“ to become even better? Macedonian Journal of Medical Sciences (MJMS), 2013 ; 6 (3) :244-250.
4. Irić-Ćupić V., Miloradović M., **Vučković J.**, Zdravković V. Time dependant manifestation of hypolipemic statin effects. Medikus, 2005; 6(1):25-30.

Зборници скупова националног значаја категирија (М60)

1. Vučić R., Jović M., Petrović NJ., Irić-Ćupić V., Miloradović V., **Vučković J.**, Miloradović M., Zdravković V., Đokić I., Tasić M. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa ST elevacijom hospitalizovanih u koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. XVI Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem-Beograd-Kardiologija 2007; 28 (1): 89.
2. Jović M., Vučić R., Petrović NJ., Irić-Ćupić V., **Vučković J.**, Vejinović Z., Milojković B., Ignjatović V., Zdravković V., Davidović G. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata bez ST elevacije hospitalizovanih u koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. XVI Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem-Beograd-Kardiologija 2007; 28 (1): 89.
3. Jović M., Vučić R., Petrović NJ., Irić-Ćupić V., **Vučković J.**, Miloradović V., Đokić I., Tasić M., Zdravković V., Mitrović V. Plućna embolija i tireotoksična kriza. XVI Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem-Beograd-Kardiologija 2007; 28 (1): 117.
4. Vučković M., Irić-Ćupić V., Jakovljević V., Đurđević P., **Vučković J.**, Mirković G. Karakteristike akutnog infarkta miokarda u žena. Kardiologija, III Kongres kardiologa Srbije, Sažeci radova-suplement, Beograd, 2000; 57:129.
5. Vučković M., **Vučković J.**, Irić-Ćupić V., Kovačević M., Davidović G., Krstić N. Pušenje kao faktor rizika u nastanku i razvoju arterijske hipertenzije. XV Kongres udruženja kardiologa SCG-Herceg Novi-Kardiologija 2005; 26 (1):15.
6. Irić-Ćupić V., Vučković M., **Vučković J.**, Davidović G., Miloradović V. Vremenska zavisnost hipolipemijskog efekta atorvastatina i simvastatina. Zbornik sažetaka I kongresa o hiperlipoproteinemijama Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Novi Sad, 2004; 197.
7. Irić-Ćupić V., Vučković M., **Vučković J.**, Davidović G., Zdravković V. Efekat atorvastatina i simvastatina na nivo LDL-holesterola. Zbornik sažetaka, II kongres udruženja za aterosklerozu Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2004; 98.
8. Vučković M., Irić-Ćupić V., Jakovljević V., Đurđević P., Bajović LJ., Metiljević S., **Vučković J.** Akutni infarkt miokarda u ženskoj populaciji. Zbornik sažetaka, I Kongres o aterosklerozi sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2001; 200.

9. Alehsopoulos H., Lontos G., **Vučković J.**; Variations Of The Number Of Renal Arteries And Accessory Renal Arteries. XXXXI Yugoslav Congress of Medical and Dental Students with International participation, Zbornik radova; Zlatibor 2000, 192.

Магистарске и докторске тезе (категорија М70)

1.

BIBLIOGRAPHY

Papers published in extenso in international journals:

1. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, et al. Blood pressure profile and effects of antihypertensive medications on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Poloniae Pharm.* 2018; 75 (2): 515-523.
2. Simic I, Nikolic T, Zdravkovic V, Vucic R, Iric-Cupic V, Ignjatovic V, **Vuckovic-Filipovic J**. Quality of life in patients waiting for cardiac bypass surgery more than six months. *Exp Clin Cardiol*, 2014;20(10):6463-6473.
3. I.Simic, V.Iric-Cupic, R.Vucic, M.Petrovic, V.Mladenovic, M.Veselinovic, V.Ignjatovic, **J.Vuckovic**. The subchronic effect of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on oxidative stress in rats brain. *Arc Biol Sci.* 2014; 3 (66); in press.
4. I. Simic, V. Iric-Cupic, R.Vucic, V.Ignjatovic, V.Miloradovic, **J.Vuckovic-Filipovic**, T.Nikolic. Three-dimensional reconstruction of intermediate coronary lesions: comparison with FFR. *Exp Clin Cardiol.* 2014; 20 (6): 145-160.
5. Karadžić M., **Vučković-Filipović J.**, Davidović G., Irić-Ćupić V., Tasić M., Kovačević Z. The “WIDOW MAKER” warning sign or Wellen’s Syndrome: a case report. *Arch. Biol. Sci.*, 2012; 64 (2):733-738.
6. **Vučković Filipović J.**, Davidović G., Irić-Ćupić V., Đukuić S., Kovačević Z. TakoTsubo cardiomyopathy-The broken heart syndrome. *Medicinski glasnik*, 2012; 9 (No2): 400-402.

The international congress presentations published in abstracts:

1. Milanov S, **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G. Morning surge in sleep apnea-hypopnea patients – are we missing it? *Journal of Hypertension – e-supplement.* 2016; 34: e477-e478.
2. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Simic I, Ignjatovic V, Simovic S, Vuleta M. Differences between office and ABPM blood pressure values in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1.* 2015; 33 (suppl 1): PP .37.10: e472.

3. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Ignjatovic V, Simovic S, Vuleta M. Blood pressure load – marker of poor hypertension control in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.11: e473.
4. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Simovic S, Petrovic M, Pavlovic M. Prevalence of hypertension and blood pressure values in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.12: e473.
5. Milanov S, **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Petrovic M, Simovic S, Petrovic M, Pavlovic M, Vuleta M. Dipping into the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.18: e474.
6. Milanov S, **Vuckovic-Filipovic J**, Davidovic G, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Simovic S, Petrovic M, Pavlovic M, Vuleta M. Sympathetic overactivity in hypertensive patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.19: e475.
7. Davidovic G, **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Petrovic M, Simovic S. Myocardial oxygen consumption in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.24: e476.
8. Davidovic G, **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Cekerevac I, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Ignjatovic V, Simovic S, Petrovic M. Heart rate variability – cardiovascular risk factor in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome or not?. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .37.25: e476.
9. Simovic S, Davidovic G, Milanov S, Iric-Cupic V, Ignjatovic V, Petrovic Nj, Smiljanic Z, **Vuckovic-Filipovic J**, Petrovic M, Pavlovic M, Miloradovic V, Vuleta M, Petrovic M. Differences in values of mean arterial pressure between patients with microvascular angina and patients with coronary artery disease. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .01.34: e137.
10. Davidovic G, Simovic S, Milanov S, Iric-Cupic V, Ignjatovic V, Petrovic Nj, Smiljanic Z, **Vuckovic-Filipovic J**, Petrovic M, Pavlovic M, Miloradovic V, Vuleta M, Petrovic M.

Differences in values of diastolic blood pressure between patients with microvascular angina and patients with coronary artery disease. *Journal of Hypertension – e-supplement 1*. 2015; 33 (suppl 1): PP .01.35: e137.

11. Irić-Ćupić V., Davidović G., Zdravković V., Đokić I., Vučić R., Petrović M., Đurđević P., Mladenović V., **Vučković J.**, Ćupić B. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patients with hyperlipidemia. Abstract book, Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical & Interventional Cardiology, Catania- Italy, 2011; 23 – plenarno predavanje po pozivu.
12. Irić-Ćupić V., Davidović G., Zdravković V., Đokić I., Vučić R., Petrović M., Đurđević P., Mladenović V., **Vučković J.**, Ćupić B. The effect of atorvastatin on lipoproteins parameter. Abstract book, Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical & Interventional Cardiology, Catania- Italy, 2011; 42-43 – plenarno predavanje po pozivu.
13. Irić-Ćupić V., Davidović G., Zdravković V., Đokić I., Vučić R., Petrović M., Đurđević P., Mladenović V., **Vučković J.**, Ćupić B. Hypotensia as the bad side effect during neuroleptic treatments. Abstract book, Mediterranean Cardiology Meeting, Clinical & Interventional Cardiology, Catania- Italy, 2011; 42 – plenarno predavanje po pozivu..

Papers published in extenso in national journals:

1. **Vuckovic-Filipovic J**, Milanov S, Iric-Cupic V, Miloradovic V, Simic I, Davidovic G. Kunisov sindrom / Kounis syndrome. *PONS Med C*. 2015; 12 (1): 30-34..
2. Kovačević Z, Davidović G., **Vučković-Filipović J.**, Janićijević –Petrović M., Janićijević K., Popović A. A Toxic Hepatitis Caused the Kombucha Tea“ Case Report. *Maced J Med Sci*. 2014 Mar 15; 7(1):128-131.
3. Irić-Ćupić V., Davidović G., **Vučković J.**, Milanov S., Zdravković V., Simić I., Vučić R. Can statins help „GOOD CHOLESTEROL“ to become even better? *Macedonian Journal of Medical Sciences (MJMS)*, 2013 ; 6 (3) :244-250.
4. Irić-Ćupić V., Miloradović M., **Vučković J.**, Zdravković V. Time dependant manifestation of hypolipemic statin effects. *Medikus*, 2005; 6(1):25-30..

The national congress presentations published in abstracts:

1. Vučić R., Jović M., Petrović NJ., Irić-Ćupić V., Miloradović V., **Vučković J.**, Miloradović M., Zdravković V., Đokić I., Tasić M. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa ST elevacijom hospitalizovanih u koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. XVI Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem-Beograd-Kardiologija 2007; 28 (1): 89.
2. Jović M., Vučić R., Petrović NJ., Irić-Ćupić V., **Vučković J.**, Vejinović Z., Milojković B., Ignjatović V., Zdravković V., Davidović G. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata bez ST elevacije hospitalizovanih u koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. XVI Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem-Beograd-Kardiologija 2007; 28 (1): 89.
3. Jović M., Vučić R., Petrović NJ., Irić-Ćupić V., **Vučković J.**, Miloradović V., Đokić I., Tasić M., Zdravković V., Mitrović V. Plućna embolija i tireotoksična kriza. XVI Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem-Beograd-Kardiologija 2007; 28 (1): 117.
4. Vučković M., Irić-Ćupić V., Jakovljević V., Đurđević P., **Vučković J.**, Mirković G. Karakteristike akutnog infarkta miokarda u žena. Kardiologija, III Kongres kardiologa Srbije, Sažeci radova-suplement, Beograd, 2000; 57:129.
5. Vučković M., **Vučković J.**, Irić-Ćupić V., Kovačević M., Davidović G., Krstić N. Pušenje kao faktor rizika u nastanku i razvoju arterijske hipertenzije. XV Kongres udruženja kardiologa SCG-Herceg Novi-Kardiologija 2005; 26 (1):15.
6. Irić-Ćupić V., Vučković M., **Vučković J.**, Davidović G., Miloradović V. Vremenska zavisnost hipolipemijskog efekta atorvastatina i simvastatina. Zbornik sažetaka I kongresa o hiperlipoproteinemijama Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Novi Sad, 2004; 197.
7. Irić-Ćupić V., Vučković M., **Vučković J.**, Davidović G., Zdravković V. Efekat atorvastatina i simvastatina na nivo LDL-holesterola. Zbornik sažetaka, II kongres udruženja za aterosklerozu Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2004; 98.
8. Vučković M., Irić-Ćupić V., Jakovljević V., Đurđević P., Bajović LJ., Metiljević S., **Vučković J.** Akutni infarkt miokarda u ženskoj populaciji. Zbornik sažetaka, I Kongres o aterosklerozi sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2001; 200.

9. Alehsopulos H., Lontos G., **Vučković J.**; Variations Of The Number Of Renal Arteries And Accessory Renal Arteries. XXXXI Yugoslav Congress of Medical and Dental Students with International participation, Zbornik radova; Zlatibor 2000, 192.

Postgraduate study work:

1.

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:

ТД

Монографска публикација

Тип записа:

ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада:

ВР

Докторска дисертација

Аутор:

АУ

Јелена Вучковић-Филиповић

Ментор/коментор:

МН

Проф.др Иван Чекеревац

Наслов рада:

НР

Процена улоге аутономног нервног
система у повезаности опструктивне sleep
арнее и кардиоваскуларних поремећаја
неинвазивним методама

Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски/енглески
Земља публиковања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Србија
Година: ГО	2018
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	34 000 Крагујевац, Србија Светозара Марковића 69
Физичи опис рада: ФО	Дисертација има 290 страна, 7 поглавља, 55 графикана, 15 слика, 32 табеле и 331 референцу
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Интерна медицина - кардиологија

Предметна одредница/ кључне речи

ПО

Sleep арнеа, кардиоваскуларни
поремећаји, аутономни нервни систем
неинвазивна процена

УДК

Чува се:

ЧУ

У Библиотеци Факултета медицинских
наука у Крагујевцу, 34000 Крагујевац,
Србија, Светозара Марковића 69

Важна напомена:

МН

Извод:

ИД

Sleep арнеа се описује као присуство најмање пет прекида дисања дужих од 10 секунди на један сат спавања уз постојање ноћно-дневних тегоба. Хипопнеа се дефинише као смањење протока ваздуха за више од 50% удружен са смањењем SatO₂ за најмање 4%. Показано је да хипопнеа има исте клиничке последице као апнеа у сну. У зависности од механизма прекида дисања извршена је подела sleep арнеа на опструктивну, централну и мешовиту. Постоје бројни механизми којима се објашњава повезаност sleep арнеа и кардиоваскуларних поремећаја, од којих је најзначајнија повећана активност симпатичког нервног система. Циљ овог истраживања је да се неинвазивним методама испита улога симпатичког нервног система у повезаности sleep арнеа и кардиоваскуларних поремећаја, као и њихова учесталост.

Активност симпатичког нервног система испитивана је индиректном методом спектралне анализе варијабилности срчане фреквенце. Испитивана је учесталост следећих кардиоваскуларних поремећаја код болесника са sleep арнеом: учесталост и тип хипертензије, варијабилност и одсуство ноћног пада крвног притиска; поремећаји срчаног

ритма, исхемијске промене и метаболички поремећаји (дијабетес мелитус, поремећаји липида).

Методологија: Студија је дизајнирана као проспективно, нетерапијско, интервентно клиничко истраживање, усмерено на испитивање учесталости кардиоваскуларних поремећаја код болесника са sleep арнеом. За истраживање су регрутовани пацијенти оба пола, старости од 18 до 80 година, који су били хоспитализовани на Клиници за пулмологију Клиничког центра Крагујевац, у периоду од јуна до децембра 2014.године, због полиграфског испитивања а због сумње на опструктивну sleep арнеу (OSA). На основу резултата полиграфа, пацијенти су подељени на три једнаке групе од по 25 пацијената, са верификованом OSA. Контролну групу чинили су одрасли пацијенти без дијагностиковане, односно са искљученом OSA. Подаци су прикупљани проспективно, а део података је прикупљан и анализиран ретроспективно из историја болести пацијената (подаци о претходно дијагностикованим болестима, коморбидитетима, претходној терапији...).

Свим испитаницима је најпре урађена процена степена дневне поспаности, на основу резултата Ерwort-ове скале. Сви испитаници су подвргнути полиграфском испитивању на Клиници за Пулмологију, КЦ Крагујевац, на основу које је постављена/искључена дијагноза OSA, одређиван степен тежине OSA и мерена сатурација кисеоником и десатурација. Након полиграфије су свим испитаницима урађени 24-часовни мониторинг срчаног ритма (ради неинвазивне процене симпатичке активности праћењем варијабилности срчане фреквенце током 24 часа, праћења присуства поремећаја ритма и процене минималне, средње и максималне срчане фреквенце); амбулаторни мониторинг крвног притиска (ради испитивања профила крвног притиска током 24 часа, одређивања типа хипертензије, праћења промена различитих параметара током 24 часа и одређивања присуства/одсуства ноћног пада крвног притиска); ехокардиографски преглед и лабораторијска испитивања (параметри липопротеинског профила, гликемија).

Подаци су анализирани коришћењем статистичког софтвера SPSS 19.0 за Windows за дескриптивну статистику, анализу варијансе, корелацију. Резултати су презентовани

као вредности са стандардном девијацијом. За процену значајних разлика између група коришћени су Студентова Т подела, χ^2 -квадрат тест, Mann Whitney U тест и ANOVA. Вредност p мања од 0.05 сматрана је значајном.

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори појаве OSA различитог степена тежине. Циљ ове анализе био је да се дефинишу параметри разлика између испитаника без OSA и испитаника са OSA лаког, умереног и тешког степена, односно да се дефинишу фактори ризика везани за појаву OSA, као и последице које она има на здравље испитаника.

Резултати:

- Потврђена је значајно учесталија појава OSA код мушкараца са односом мушкарци:жене = 3:1 што потврђује резултате ранијих истраживања.
- Телесна тежина, индекс телесне масе, обим струка и обим врата значајно су се разликовали у смислу већих вредности код пацијената са OSA.
- Степен дневне поспаности, процењен помоћу Epworth скале поспаности линеарно се повећавао са повећањем степена тежине OSA.
- Код испитаника са OSA постоји значајан степен хипоксије што се показало линеарним смањењем минималне и средње сатурације кисеоником и линеарним повећањем степена дестурације са повећањем степена OSA:
- Без обзира на повишен ниво симпатичке активности и степен тежине OSA није била повишена средња срчана фреквенца током 24-часовног праћења, као ни значајне промене минималне и максималне срчане фреквенце, што се може објаснити применом бета-блокатора у високом проценту (> 60%). OSA није значајно утицала на повећање учесталости поремећаја срчаног ритма и спровођења
- Најчешћи коморбидитети код испитаника са OSA били су дислипидемија и хипертензија.
- Учесталост хипертензије била је значајна код испитаника са OSA. Анализа вредности добијених амбулаторним мониторингом крвног притиска није издвојила дијастолну хипертензију као доминантан тип хипертензије као што је очекивано. На основу добијених резултата, узимајући у обзир све факторе који могу да утичу

на вредности крвног притиска, могли бисмо да наведемо комбиновану систолну и дијастолну дневну хипертензију као потенцијално доминантан тип код испитиване популације испитаника са OSA. Non-dipping се у посматраном узорку није издвојио као статистички значајан ни у једној од спроведених анализа.

Датум прихватања теме од стране ННВ: 24.12.2014.године

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије:

КО

Председник: Проф. др Горан Давидовић,
ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*

Члан: Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*

Члан: Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*

Члан: Доц. др Миодраг Вукчевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област *Интерна медицина*

Члан: Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*

KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES**

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type:

Monographic publication

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Contents code:

PhD Thesis

CC

Author:

Jelena Vučković-Filipović

AU

Menthor/co-mentor

Associate Professor, Ivan Čekerevac, MD/PhD

MN

Title: Assessment of role of autonomic nervous system in the association of obstructive
TI sleep apnea and cardiovascular diseases using non-invasive methods

Language of text: LT	Serbian (Cyrillic)
Language of abstract:	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Serbia
Publication year: PY	2018
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	34 000 Kragujevac, Serbia 69 Svetozara Markovica
Physical description PD	Thesis contains 290 pages, 7 chapters 55 graphs, 15 pictures, 32 tables and 331 citations
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Internal medicine - cardiology
Subject/key words: SKW	Sleep apnea, cardiovascular disturbances autonomic nervous system, non-invasive assessment
UDC	

Holding data:

Library of Faculty of medical sciences
Kragujevac, 34 000 Kragujevac, Serbia
69 Svetozara Markovica

Note:

N

Abstract:**AB**

Sleep apnea is described as a presence of at least five consecutive breathing interruptions longer than 10 seconds per hour of sleep with the presence of symptoms during night and day. Hypopnea is defined as a reduction in airflow by more than 50% associated with a reduction of oxygen saturation by at least 4%. It has been shown that hypopnea has the same clinical consequences as sleep apnea. Depending on the respiratory failure mechanism, the sleep apnea was divided into obstructive, central and mixed. There are numerous mechanisms that explain the connection of sleep apnea and cardiovascular disorders, the most significant of which is the increased activity of the sympathetic nervous system. The aim of this study was to examine the role of the sympathetic nervous system using non-invasive methods in connection with sleep apnea and cardiovascular disorders, as well as their frequency.

The activity of the sympathetic nervous system is tested by the indirect method of spectral analysis of heart rate variability. The frequency of the following cardiovascular disorders in patients with sleep apnea was investigated: the frequency and type of hypertension, the variability and absence of a nighttime fall in blood pressure; heart rhythm disorders, ischemic changes and metabolic disorders (diabetes mellitus, lipid disorders).

Methodology: Study was designed as prospective, non-therapeutic, interventional clinical research, to examine the prevalence of cardiovascular disturbances/diseases in patients with sleep apnea. For the purpose of research we recruited patients of both genders, aged 18-80 years, hospitalized on Clinic for Pulmology, Clinical Center Kragujevac, from June to December 2014. for polygraphy due to a suspicion on obstructive sleep apnea. Based on polygraphic results patients were classified into 3 equal groups of 25 patients, with diagnosed OSA. Control group were patients without diagnosed OSA. Data were collected

prospectively and part of the data were collected and analyzed retrospectively from patients records (data on previous diseases, comorbidities and therapy).

First step for all subjects was assessment of daily sleepiness using Epworth scale. All patients were submitted then to polygraphic assessment on Clinic of Pulmology, Clinical Center Kragujevac, based on which we confirmed or excluded diagnosis of OSA, determined severity of OSA and measured saturation and desaturation index. After polygraphy, on Clinic of Cardiology, patients were examined using: 24h heart rhythm monitoring (for non-invasive assessment of sympathetic nerve activity using heart rate variability, presence and incidence of rhythm disorders, minimal, mean and maximal heart rate during 24h); ambulatory blood pressure monitoring (assessment of blood pressure profile during 24h, determination of hypertension type, assessment of changes of various parameters during 24h and presence or absence of blood pressure dipping); echocardiography and laboratory (parameters of lipoprotein profile and glycemia).

Data were analyzed using statistical software SPSS 19.0 for Windows for descriptive statistics, variance analysis, correlations. Results were presented as values with standard deviation. For the assessment of significant differences between groups we used Student-T-test, chi-square test, Mann Whitney U test and ANOVA. P values less than 0.05 were considered significant.

Logistic regression analysis was used to distinguish predictors of severity of OSA. The aim of this analysis was to define parameters of difference between subjects without OSA and subjects with mild, moderate and severe OSA, and to define risk factors associated with the development of OSA.

Results:

- Obstructive sleep apnea was more frequent in men, with male-female ratio: women = 3: 1, which confirms the results of previous studies.
- Body weight, body mass index, waist circumference, and neck circumference significantly differed in terms of higher values in patients with OSA.
- The degree of daily sleepiness, estimated with the Epworth scale, increased linearly with increasing degree of OSA.

- There is a significant degree of hypoxia in subjects with OSA, which has been shown by a linear decrease in the minimum and mean oxygen saturation and a linear increase in the desaturation degree with an increase in OSA severity:
- Regardless of the elevated level of sympathetic activity and severity of OAS, mean heart rate was not increased during 24-hour follow-up, nor significant change in minimum and maximum heart rate were observed, which can be explained by a high percentage of usage of beta-blockers (>60%). OSA did not significantly affect the incidence of cardiac rhythm disorders.
- The most common comorbidities in OSA patients were dyslipidemia and hypertension.
- The incidence of hypertension was significant in subjects with OSA. An analysis of the values obtained by ambulatory blood pressure monitoring did not distinguish diastolic hypertension as the dominant type of hypertension as expected. On the basis of the obtained results, taking into account all the factors that can affect the blood pressure values, we could refer to combined systolic and diastolic daily hypertension as a potentially dominant type in the observed population of the OSA respondents. Non-dipping did not distinguish itself in the observed sample as statistically significant in any of the conducted analyzes.

Accepted by the Scientific Board on: 24.12.2014.године

ASB

Defended on:

DE

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена Вучковић-Филиповић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама“

која је одбрањена на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 15.07.2018. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Јелена Вучковић-Филиповић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Процена улоге аутономног нервног система у повезаности опструктивне sleep апнее и кардиоваскуларних поремећаја неинвазивним методама“

која је одбрањена на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих Creative Commons лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 15.07.2018. године,



потпис аутора

¹Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

²Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>