

Akademia Medyczna w Gdańsku

lek. Jacek Wolf

**Wpływ zespołu obturacyjnego bezdechu podczas snu
na zaburzenia regulacji krążenia u chorych z cukrzycą typu 2**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

Zakład Nadciśnienia Tętniczego KNTiD AMG

Kierownik: Prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

Gdańsk 2008

SKRÓTY I AKRONIMY BADAŃ STOSOWANE W OPRACOWANIU:

AASM – *American Academy of Sleep Medicine* – Panel ekspertów amerykańskich w dziedzinie badań nad snem (www.aasmnet.org)

ABPM – ang. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* – całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi

AHI – *Apnea Hypopnea Index*. Indeks bezdechów i oddechów sptyconych w przeliczeniu na godzinę snu

BMI – ang. *Body Mass Index*

BQ – *Berlin Questionnaire*, Kwestionariusz berliński

CSA – ang. *Central Sleep Apneal*, Bezdech Centralny

CSR – ang. *Cheyne Stokes Respiration* – Oddech Cheyne’go i Stokes’a (tutaj w czasie snu)

DI – ang. *Desaturation Index* – Uśredniona ilość epizodów desaturacji krwi tlenem w godzinie snu. Za istotną desaturację przyjmuje się spadek o co najmniej 4%

EBM – *Evidence-Based Medicine* – medycyna oparta na faktach

ESC – *European Society of Cardiology*,

ESH – *European Society of Hypertension*

ESS – ang. *Epworth Sleepiness Scale*. Skala senności Epworth

FPG – ang. *Fasting Plasma Glucose* – poranne stężenie glukozy w surowicy

Hb_{A1C} – frakcja glikozylowanej hemoglobiny

IDF – *International Diabetes Federation*

JNC – *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*

min.SpO₂ – minimalna saturacja krwi tlenem. Parametr określony w trakcie badania snu (pulsoksymetr)

NPO – ang. *Nocturnal Pulse Oximetry* – całonocna rejestracja pulsoksymetrii

OGTT – ang. *Oral Glucose Tolerance Test* – doustny test tolerancji glukozy

OHS – ang. *Obesity Hypoventilation Syndrome* – Zespół hipowentylacji pęcherzykowej w przebiegu otyłości (tutaj w czasie snu).

OSA – ang. Obturacyjny Bezdech Senny

OSAs – ang. *Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, Zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu

PG – ang. *Polygraphy* – badanie poligraficzne (w porównaniu do PSG metoda nie obejmuje parametrów elektrofizjologicznych umożliwiającą wyznaczenie faz snu)

PSG – ang. *Polysomnography* – badanie polisomnograficzne

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

SHHS – Sleep Heart Health Study; wieloośrodkowe badanie ze Stanów Zjednoczonych badające współzależności chorób somatycznych, głównie schorzeń metabolicznych i układu krążenia, w powiązaniu z zaburzeniami oddechu w czasie snu.

SpO₂ – średnia saturacja krwi tlenem. Parametr określony w trakcie badania snu (pulsoksymetr)

T90 – ang. *Time90* – Zsumowany czas badania snu z saturacją krwi tlenem poniżej 90%

WHR – ang. *Waist-to-Hip Ratio* – proporcja obwodu pasa do bioder

WSCS – Wisconsin Sleep Cohort Study; pierwsze szeroko zakrojone badanie kohortowe ze Stanów Zjednoczonych, na podstawie którego uzyskano liczne dane epidemiologiczne dot. zaburzeń oddychania w czasie snu.

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	1
1.1. Cukrzyca	2
1.2. Bezdech senny.....	3
1.3. Związek bezdechu sennego z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej	5
1.4. Związek bezdechu sennego z nadciśnieniem tętniczym	7
1.5. Wspólne powikłania bezdechu sennego i cukrzycy	9
2. Cele pracy	10
3. Materiał i metody badawcze	11
3.1. Model badania	11
3.2. Aspekty formalno-prawne	11
3.3. Kryteria włączenia do badania	11
3.4. Grupa badania	12
3.5. Grupa kontrolna	12
3.6. Protokół	12
3.7. Charakterystyka antropometryczna uczestników badania	13
3.8. Badania biochemiczne	13
3.9. Wywiad lekarski	14
3.10. Badanie snu	14
3.10.1. Badania kwestionariuszowe	15
3.10.1.1. Zmodyfikowany kwestionariusz berliński	15
3.10.1.2. Ocena senności	19
3.10.2. Badanie całonocne	20
3.10.2.1. Rozpoznanie zaburzeń snu na podstawie badań poligraficznych	21
3.10.2.2. Zespół bezdechu sennego	21
3.11. Dobowa rejestracja ciśnienia tętniczego (ABPM)	22

3.12.	Interwencja CPAP	23
3.13.	Obliczenia	23
4.	Wyniki	25
4.1.	Część przekrojowa	25
4.1.1.	Charakterystyka kliniczna badanych grup	25
4.1.2.	Wyniki badania snu	26
4.1.3.	Współczynniki korelacji liniowej	28
4.1.4.	Podsumowanie regresji wieloczynnikowej	30
4.1.5.	Test wszystkich efektów Walda.....	32
4.2.	Część interwencyjna	33
4.2.1.	Kliniczna charakterystyka grupy poddanej interwencji	33
4.2.2.	Profil ciśnienia tętniczego badanych przed podjęciem interwencji	34
4.2.3.	Porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego oraz częstotliwości rytmu serca przed, oraz w trakcie terapii CPAP (n=20)	35
4.2.3.1.	Analiza całej grupy poddanej interwencji	35
4.2.3.2.	Analiza w podgrupie	45
4.2.3.3.	Analiza korelacji indeksów polisomnograficznych oraz punktacji ESS z różnicami zarejestrowanych wartości ciśnienia tętniczego przed i w trakcie CPAP (odpowiedź hemodynamiczna na leczenie w podgrupie „Responder”)	55
5.	Dyskusja	56
5.1.	Część przekrojowa	56
5.1.1.	Otyłość a bezdech senny	60
5.1.2.	Płeć	62
5.1.3.	Lipidy	63
5.1.4.	Zespół bezdechu sennego a nadmierna senność chorych z cukrzycą	64
5.1.5.	Aspekty kliniczne	65
5.1.6.	Ograniczenia	65

5.2. Część interwencyjna	67
5.2.1. Nadciśnienie tętnicze w czasie snu	70
5.2.2. Profil dobowy ciśnienia tętniczego	72
5.2.3. Poranny wzrost ciśnienia tętniczego	72
5.2.4. Korelacje	74
5.2.5. Implikacje kliniczne	76
5.2.6. Uwagi ogólne	77
6. Podsumowanie wyników	79
7. Wnioski	80
8. Streszczenie	81
9. Spis tabel i rycin	85
10. Piśmiennictwo w porządku cytowanych prac oraz alfabetycznie	89

1. WSTĘP

Choroby układu krążenia w krajach rozwiniętych są główną przyczyną zgonów.

W ujęciu populacyjnym, jednym z najistotniejszych czynników warunkujących zwiększoną chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową są zaburzenia metaboliczne zależne od otyłości, a także otyłość *per se*. Otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka występowania cukrzycy typu 2. Szacuje się, że 60-80% chorych z cukrzycą t.2 spełnia kryterium otyłości. Jednocześnie wzrasta świadomość powszechnego występowania w populacji osób otyłych śródsennych zaburzeń oddechu, z których bezdech o typie obturacyjnym jest najczęściej diagnozowaną patologią. Istnieje coraz więcej danych świadczących, że bezdech obturacyjny może być ogniwem łączącym otyłość ze zwiększoną chorobowością sercowo-naczyniową. Najlepiej udokumentowanym powikłaniem bezdechu sennego jest nadciśnienie tętnicze. Bezdech zwiększa jednocześnie ryzyko rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia takich jak przerost mięśnia serca, związany jest z gorszym rokowaniem w chorobie wieńcowej i w udarach mózgu, z także kojarzony jest z występowaniem niektórych form zaburzeń rytmu serca. Ostatnie badania pokazały również, że obturacyjny bezdech senny może być odpowiedzialny za niekorzystny przebieg i częstsze występowanie zaostrzeń niewydolności serca. Niekorzystny wpływ bezdechu na układ krążenia zaznacza się nie tylko wprost, poprzez oddziaływanie na hemodynamikę, ale także poprzez nasilanie zmian metabolicznych, które odpowiedzialne są za utrwalenie dysfunkcji narządowej. Bezdech sprzyja pogłębieniu stopnia otyłości i zmniejsza wrażliwość tkanek na działanie insuliny, warunkując gorszy metabolizm glukozy. Częste współwystępowanie bezdechu sennego w grupie chorych z zaburzeniami metabolicznymi znalazło swoje

odzwierciedlenie w sugestiach wskazujących na konieczność uzupełnienia definicji klinicznej zespołu metabolicznego o bezdech¹.

Pomimo, że dotychczas opublikowano nieliczne dane badające rozpowszechnienie bezdechu u chorych z cukrzycą, to problem dostrzeżony został przez duże towarzystwa diabetologiczne, które rekomendują poszukiwanie i wdrożenie leczenia sródsennych zaburzeń oddechu (IDF). Z kolei europejskie i amerykańskie wytyczne dotyczące postępowania z chorym z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie niedostatecznie kontrolowanym, nakładają obowiązek poszukiwania i leczenia obturacyjnego bezdechu sennego (JNC, ESH, PTNT).

1.1 CUKRZYCA

Cukrzycę definiuje się jako grupę zaburzeń metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią spowodowaną defektem wydzielania lub działania insuliny. Utrzymujący się stan hiperglikemii w cukrzycy skutkuje uszkodzeniem i upośledzeniem funkcji, a w konsekwencji niewydolnością różnych narządów (WHO). Etiopatogeneza cukrzycy typu 2 jest bardzo złożona: od występowania insulinooporności z kompensacyjną hiperinsulinemią w początkowym okresie, poprzez defekt wydzielania insuliny, do całkowitej niewydolności komórek B wysp Langerhansa trzustki. Szacuje się, że cukrzyca typu 2 w krajach rozwiniętych jest problemem dotyczącym od 5 do 9% populacji. Odsetek ten istotnie różni się w zależności od wieku badanych i jest wyższy w grupie osób starszych². W Polsce, na podstawie opublikowanych w 2002 roku wyników badania NATPOL PLUS, w którym przebadano ponad trzy tysiące uczestników w wieku 18-94 lat oszacowano chorobowość z powodu cukrzycy t.2 na 5,6%. Stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo, zła tolerancja glukozy)

zdiagnozowano u kolejnych 2,1% pacjentów. W szerzej zakrojonym badaniu WOBASZ, oceniającym rozpowszechnienie składowych zespołu metabolicznego, które zostało przeprowadzone w ponad trzynastotysięcznej grupie Polaków w wieku 20-74 lat, stan hiperglikemii rozpoznano u 19,6% mężczyzn oraz 12,5% kobiet³. Prognoza dotycząca trendu zachorowalności i chorobowości z powodu cukrzycy t.2 jest niekorzystna. Szacuje się, że w wyniku szerzącej się epidemii otyłości liczba chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce może wynosić 1 mln 800 tys. osób w roku 2025. Społeczny wymiar cukrzycy, ze stale wzrastającą chorobowością, a jednocześnie wydłużającym się czasem życia powoduje, że coraz częściej obserwowane są odległe powikłania choroby, z których patologia układu krążenia zajmuje wiodące miejsce.

1.2 BEZDECH SENNY

Istotą bezdechu sennego są wielokrotnie nawracające w czasie snu przerwy w oddychaniu lub splotenia oddechu. Zaburzenia o typie obturacyjnym spowodowane są zapadaniem się światła dróg oddechowych na poziomie gardła, pomimo zachowanej pracy mięśni oddechowych (OBS – obturacyjny bezdech senny). Charakterystycznym objawem OBS jest głośne, nieregularne chrapanie oraz przerwy w oddychaniu zaobserwowane przez domowników. Nieprawidłowe oddychanie sptyca sen i zaburza jego cykliczność, czego konsekwencją jest upośledzone funkcjonowanie w okresie czuwania, a także zwiększone ryzyko występowania niektórych schorzeń somatycznych, szczególnie chorób układu krążenia. Badanie polisomnograficzne umożliwia diagnostykę ilościową i jakościową zaburzonego oddechu w czasie snu. Liczba bezdechów i oddechów sptyconych przypadających na godzinę snu (ang. apnea hypopnea index, AHI) stanowi podstawowy

parametr w stratyfikacji ryzyka i kwalifikacji chorych do terapii. Za minimalne polisomnograficzne kryterium rozpoznania OBS przyjmuje się indeks ≥ 5 . W zależności od AHI, bezdech senny został sklasyfikowany jako łagodny – indeks w przedziale 5–15 epizodów na godzinę, umiarkowany – pomiędzy 15 a 30 oraz ciężki - AHI ≥ 30 . Klinicznie istotne zaburzenia – zespół bezdechu – determinowane są współwystępującymi objawami dziennymi i nocnymi choroby ⁴.

W ujęciu patofizjologicznym każde zwężenie górnych dróg oddechowych może predysponować do powstawania bezdechów w czasie snu (przerośnięta tkanka limfoidalna, duży języczek, *macroglossia*, przerost małżowin nosowych czy przewlekły stan zapalny błony śluzowej nosa). Zapadanie się światła górnych dróg oddechowych jest ułatwione w przypadku stosowania środków nasennych, a także spożywania alkoholu przed snem. Jednakże w perspektywie epidemiologicznej głównym czynnikiem ryzyka obturacji górnych dróg oddechowych w czasie snu jest otyłość.

Na podstawie powszechnie uznanych badań populacyjnych ze Stanów Zjednoczonych szacuje się, że minimalne kryteria rozpoznania bezdechu sennego spełnia 24% dorosłych mężczyzn oraz 9% dorosłych kobiet (populacja osób czynnych zawodowo; AHI ≥ 5). Klinicznie istotne zaburzenie – zespół bezdechu – może dotyczyć 4% mężczyzn i 2% kobiet ⁵. W Polsce, Pływaczewski i wsp. ocenili występowanie śródsennych zaburzeń oddechu w populacjach wielkomiejskich na 36,5% oraz 18,5% odpowiednio dla nieselekcjonowanej populacji mężczyzn i kobiet w przedziale wieku 41-72 lat. Natomiast zespół bezdechu (bardziej rygorystyczne kryteria w porównaniu do badania amerykańskiego) oszacowano na 11,2% i 3,4% badanych mężczyzn i kobiet ⁶. Szacuje się, że przeważająca większość obserwowanych zaburzeń oddechu w czasie snu ma charakter obturacyjny. Około 10% wszystkich chorych ma

zaburzenia ośrodkowe. Odsetek ten istotnie wzrasta w ściśle wyselekcjonowanych grupach pacjentów (niewydolność serca uszkodzenie centralnego układu nerwowego). Metodą z wyboru leczenia obturacyjnego bezdechu sennego jest stosowanie protez powietrznych w czasie snu (ang. *CPAP – continuous positive airway pressure*). Jest to rodzaj terapii nieinwazyjnej, która zapobiega zapadaniu się ścian górnych dróg oddechowych i powstawaniu bezdechów. Eliminacja zaburzeń obturacyjnych może także korzystnie wpływać na stabilność regulacji oddychania i w ten sposób zmniejszać ilość zaburzeń o typie centralnym. Bardziej zaawansowane aparaty (biPAP, ASV) znalazły zastosowanie w terapii zaburzeń oddechu o periodyce Cheyne’go i Stokes’a, złożonych zaburzeniach oddechu w czasie snu a także czystej postaci bezdechów ośrodkowych.

W przypadku stwierdzenia morfologicznych zmian zaburzających drożność górnych dróg oddechowych, pacjenta poddaje się interwencji otolaryngologicznej. Pewne zastosowanie znalazły również protezy ortodontyczne, które wymuszają prognację. W strategię terapeutyczną bezdechu sennego przede wszystkim wpisuje się redukcja ciężaru ciała, włącznie z zabiegami bariatrycznymi. Każdy chory powinien unikać stosowania alkoholu w porach wieczornych, a także zażywania środków nasennych.

1.3 ZWIĄZEK BEZDECHU SENNEGO Z ZABURZENIAMI GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Insulinooporność jest wspólnym mechanizmem łączącym wiele zaburzeń metabolicznych. Uważa się, że niedostateczna odpowiedź tkanek na działanie insuliny może odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie, zarówno cukrzycy t.2, jak i pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Z uwagi na wieloczynnikowe uwarunkowanie insulinooporności, prowadzone są prace, które

mają na celu poprawę tego zaburzenia w możliwie najszerszym zakresie. Szczególny nacisk kładzie się na eliminację odwracalnych zaburzeń, które prowadzą do osłabionej odpowiedzi tkanek na działanie insuliny i w konsekwencji do wtórnego nadmiernego wydzielania tego hormonu. Najnowsze prace eksperymentalne i epidemiologiczne sugerują istnienie zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy zaburzonym oddechem w czasie snu a zwiększoną opornością tkanek na działanie insuliny. Zależność nasilenia bezdechów i zwiększonej insulinooporności ocenianej metodą HOMA-IR, czy na podstawie porannego stężenia glukozy (FPG) wykazano w grupie pacjentów bez cukrzycy oraz w badaniu osób szczupłych^{7 8 9 10}. Pomimo zastosowania starszych kryteriów rozpoznawania zaburzonej gospodarki węglowodanowej, obserwacje te potwierdzono w największym wieloośrodkowym badaniu pacjentów z bezdechem (*Sleep Heart Health Study, SHHS*, n>2500), w którym AHI również dodatnio korelowało ze stopniem zaawansowania insulinooporności (HOMA, FPG)¹¹. Co ważne, korelacja AHI z zaawansowaniem upośledzonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny jest niezależna od BMI i wieku badanych. Dalsze obserwacje chorych z bezdechem sennym ujawniły, że 30% pacjentów może mieć podstawy do rozpoznania cukrzycy, a kolejnych 20% cechuje upośledzona tolerancja glukozy. Występowanie stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy niezależnie od przedziału BMI, po uwzględnieniu innych czynników ryzyka upośledzonej gospodarki węglowodanowej, jest zwiększone odpowiednio o 20-40% oraz o 70% w porównaniu do dobranej kontroli,^{12 13}. Wyniki badań prospektywnych nie są spójne. Badacze skandynawscy sugerują, na podstawie dziesięcioletniej obserwacji 2668 chorych, że niezależnie od otyłości, nawykowe chrapanie, traktowane jako wykładnik zaburzonego oddechu w czasie snu, zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy *de novo* (ryzyko to było zwiększone 7-krotnie v. 5,1 – otyli chrapiący v. otyli

niechrapiący). Związek ten pozostaje niezależny po uwzględnieniu w analizie wieku, przyrostu ciężaru ciała oraz aktywności fizycznej uczestników badania¹⁴. Krótsza, 4-letnia obserwacja, ale oparta na pełnym badaniu snu (populacja Wisconsin, USA) nie wykazała prostej zależności między występowaniem bezdechów sennych a zwiększoną chorobowością z powodu cukrzycy t.2. Jednakże analiza przekrojowa próby cytowanego badania potwierdziła częstsze (3-4 razy) występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych z bezdechem (AHI>15) w porównaniu do dobranej grupy kontrolnej (AHI<5)¹⁵. Publikacje, które opisują korelację zaburzonej gospodarki węglowodanowej w powiązaniu z bezdechami sennymi tłumaczą współwystępującą otyłością (badania starsze lub z mniejszą liczbą uczestników) są stosunkowo nieliczne, a metodyka tych badań podlega stałej krytyce^{16 17 18}.

1.4 ZWIĄZEK BEZDECHU SENNEGO Z NADCIŚNIENIEM TĘNICZYM

Dotychczas najlepiej udokumentowanym powikłaniem bezdechów sennych ze strony układu krążenia, jest nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego. Doświadczenia na modelu zwierzęcym wykazały związek przyczynowo-skutkowy jaki istnieje między wywołanymi bezdechami a wzrostem ciśnienia systemowego w okresie całej doby¹⁹. W badaniach przekrojowych wykazano, że osoby z obturacyjnym bezdechem sennym mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego oraz częściej chorują na nadciśnienie^{20 21 22}. Z kolei w grupie pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, którzy wymagają wielolekowej terapii hipotensyjnej, aż 65% kobiet i 97% mężczyzn może mieć nierozpoznany bezdech senny²³. Z drugiej strony szacuje się, że około 30% pacjentów ze świeżo rozpoznaniem bezdechem sennym może mieć ukryte nadciśnienie tętnicze²⁴.

Najbardziej przekonujące dowody nt. zależności przyczynowo-skutkowej, jaka występuje pomiędzy OBS a nadciśnieniem tętniczym wynikają z czteroletniej obserwacji populacji Wisconsin²⁵. Autorzy wykazali, że istnieje zależność między nasileniem bezdechów w czasie snu - opisanym parametrem AHI - a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia *de novo*. Warto odnotować, że w analizowanej grupie nawet pojedyncze bezdechy (AHI <5) zwiększały prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia tętniczego o 42% w porównaniu do osób z prawidłowym snem. Opracowanie danych z wielo-środkowego projektu *Sleep Heart Health Study* wykazało, że obturacyjny bezdech senny jest niezależnie związany z nadciśnieniem tętniczym, ale tylko u osób w wieku średnim. Zależności tej nie zaobserwowano w grupie chorych po 60 roku życia²⁶. Na szczególną uwagę zasługują badania u dzieci, u których rozpoznane nadciśnienie istotnie wpływa na ryzyko powikłań narządowych w okresie dojrzałym. Pomimo wcześniejszych niespójnych danych^{27 28}, wyniki ostatnich prac wykazały korelację, jaka istnieje między obecnością bezdechów w czasie snu, a wysokością ciśnienia tętniczego, zarówno w okresie snu (nadciśnienie ukryte) jak i całej doby²⁹. Indeks bezdechów ≥ 5 /godz. wiąże się z istotnie wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego u dzieci³⁰. Innego rodzaju dane określające związek bezdechów z nadciśnieniem pochodzą z badań interwencyjnych. Obserwacje chorych z OBS poddanych leczeniu protezami powietrznymi wykazały, że konsekwentnie prowadzona, skuteczna terapia za pomocą aparatów CPAP wiąże się z obniżeniem i poprawą kontroli profilu ciśnienia tętniczego^{31 32 33}.

1.5 WSPÓLNE POWIKŁANIA BEZDECHU SENNEGO I CUKRZYCY

Istnieje szereg danych, które dokumentują niekorzystny wpływ bezdechu sennego na występowanie i przebieg choroby wieńcowej^{34 35 36 37 38 39 40 41 42 43}, a także zaburzenia rytmu serca^{44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61}. Bezdech może być również odpowiedzialny za zwiększoną chorobowość z powodu udarów mózgu^{37 62 63 64}. Ostatnie prace nad niewydolnością serca również potwierdziły niekorzystny przebieg kliniczny choroby w przypadku współwystępujących bezdechów^{65 66 67 68 69 70 71 72 73}. Należy podkreślić, że wymienione powikłania narządowe są także powszechnie obserwowane w przebiegu wieloletniej cukrzycy. Co ciekawe, dotychczas opublikowano nieliczne prace oceniające występowanie bezdechu w grupie chorych z cukrzycą. Wyniki tych obserwacji nie są spójne.

2. CELE PRACY

1. Ocena częstości występowania śródsennych zaburzeń oddechu u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z chorymi z prawidłową tolerancją glukozy.
2. Określenie wpływu obturacyjnego bezdechu sennego na regulację ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2.
3. Ocena wpływu terapii obturacyjnego bezdechu sennego (za pomocą maski CPAP) na autonomiczną regulację krążenia u chorych z cukrzycą typu 2.

3. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

3.1. MODEL BADANIA

Badanie kliniczne składa się z dwóch prób. Zgodnie z praktyką EBM (ang. *Evidence-Based Medicine*), część populacyjna próby ma charakter badania obserwacyjnego, przekrojowego. Część terapeutyczna spełnia kryteria opisu serii przypadków⁷⁴.

3.2. ASPEKTY FORMALNO-PRAWNE

Wszystkie osoby objęte badaniem zostały poinformowane o istocie badania jak i o zastosowanych metodach badawczych, w tym o sposobie i jakości gromadzonych danych. Osoby rekrutowane wyraziły zgodę na udział w badaniu. Brak zgody pacjentów nie wpływał na dalsze procedury diagnostyczno-terapeutyczne, które wynikały z planu leczenia chorego. Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania (NKEBN/285/2005).

3.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANIA

Uczestników badania poddanych obserwacji a także grupę kontrolną zrekrutowano pośród pacjentów pozostających pod stałą opieką Specjalistycznych Poradni: Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego w Gdańsku (RCNT) oraz Regionalnego Centrum Diabetologii w Gdańsku (RCD). Do badania włączono również chorych hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Szpitala Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2005- 2008.

3.4. GRUPA BADANA

Do części przekrojowej badania zakwalifikowanych zostało 72 pacjentów (12 kobiet; 16%) z wieloletnią (>8-10 lat) cukrzycą typu 2, w wieku powyżej 35 roku życia. Interwencję CPAP podjęto w podgrupie losowo wybranych 20 chorych z cukrzycą i rozpoznanym bezdechem sennym.

3.5. GRUPA KONTROLNA

Grupę kontrolną stanowiło 83 pacjentów (21 kobiet; 25%) z nadciśnieniem tętniczym, bez rozpoznanej cukrzycy, w wieku powyżej 35 lat. Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy w grupie pacjentów RCNT przeprowadzane są przynajmniej raz w roku. Wszystkim pacjentom hospitalizowanym wykonano badanie diagnostyczne w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej (glikemia na czczo, próba obciążenia 75 g bezwodnej glukozy) celem wykluczenia cukrzycy. W grupie kontrolnej wyodrębniono osoby spełniające kryteria rozpoznania stanu przedcukrzycowego (nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nietolerancja glukozy; n=44).

3.6. PROTOKÓŁ

Chorych z cukrzycą oraz grupę kontrolną poddano ogólnemu badaniu lekarskiemu a także, rozbudowanemu, szczegółowemu wywiadowi ukierunkowanemu na obecność zaburzeń oddechu w czasie snu. Wywiad zebrano w formie kwestionariuszy, które uzupełniono

danymi antropometrycznymi i informacjami dot. obciążeń internistycznych. Pacjenci, którzy wyrazili zgodę na udział w próbie poddani zostali badaniu poligraficznemu w warunkach klinicznych celem oceny oddechu w czasie snu. W ramach hospitalizacji, chorym wykonano badania laboratoryjne z surowicy krwi.

Osoby poddane interwencji zrekrutowano w sposób losowy spośród chorych z cukrzycą z potwierdzonym w badaniu snu obturacyjnym bezdechem sennym. Przed rozpoczęciem leczenia CPAP, wykonano dobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM). Uczestnikom dopasowano w rutynowych warunkach klinicznych maskę protezy powietrznej i przeprowadzono miareczkowanie ciśnienia terapii. Po 3-6 dobie skutecznego leczenia aparatem w trybie CPAP, ponownie przeprowadzono dobowy pomiar ciśnienia tętniczego. W okresie pomiędzy wyjściowym i kontrolnym badaniem ABPM nie modyfikowano farmakoterapii hipotensyjnej.

3.7. CHARAKTERYSTYKA ANTROPOMETRYCZNA UCZESTNIKÓW BADANIA

Wszystkim uczestnikom badania oceniono podstawowe parametry antropometryczne, istotne w kontekście regulacji metabolicznej, ryzyka chorób układu krążenia oraz bezdechu sennego. Do analizy włączono obwody pasa i szyi, WHR (ang. *Waist-to-Hip Ratio*) oraz BMI (ang. *Body Mass Index*).

3.8. BADANIA BIOCHEMICZNE

Profil biochemiczny uczestników badania oparto o oznaczenia lipidogramu, kwasu moczowego oraz odsetka hemoglobiny glikowanej (Hb_{A1C}).

3.9. WYWIAD LEKARSKI

Uczestnicy badania podlegali standardowym procedurom klinicznym obejmującym wywiad lekarski oraz badanie przedmiotowe. Szczegółowe informacje dotyczące objawów sugerujących zaburzenia oddechu w czasie snu zostały zebrane w formie kwestionariuszy. W części przekrojowej do zestawienia statystycznego włączono choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna mięśnia serca, niewydolności serca, migotanie przedsionków, naczyniopochodne schorzenia centralnego układu nerwowego), zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca t.2, stany przedcukrzycowe) oraz przewlekłe choroby nerek.

3.10. BADANIE SNU

Powszechnie stosowana w praktyce klinicznej klasyfikacja zaburzeń snu rekomendowana przez panel ekspertów amerykańskich (ang. *American Academy of Sleep Medicine, AASM*) opisuje śródsenne zaburzenia oddechu (ang. *Sleep Disordered Breathing, SDB*) jako grupę ilościowych i jakościowych nieprawidłowości w oddychaniu dorosłych osób w okresie snu. Ze względu na swoje pierwotne pochodzenie zaburzenia te zostały zdefiniowane jako centralne oraz obturacyjne⁴ - **Tab.1.**

Tab.1 Zaburzenia oddechu w czasie snu wg. *AASM*

Zaburzenia oddechu pochodzenia centralnego	Bezdech Centralny (ang. <i>Central Sleep Apnea, CSA</i>)
	Zespół hipowentylacji pęcherzykowej - pierwotny oraz wtórny (np. w przebiegu otyłości, ang. <i>Obesity Hypoventilation Syndrome, OHS</i>)
	Oddychanie okresowe (oddech Cheyne'go i Stokes'a; ang. <i>Cheyne-Stokes Respiration, CSR</i>)
Zaburzenia oddechu o typie obturacyjnym	Nawykowe chrapanie (ang. <i>Primary / Habitual Snoring</i>)
	Zespół Wzmoczonej Oporności Górnych Dróg Oddechowych (ang. <i>Upper Airways Resistance Syndrome, UARS</i>)
	Obturacyjny bezdech senny (ang. <i>Obstructive Sleep Apnea, OSA</i>)

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób WHO (ICD-10) wyróżnia jedynie bezdech śródsenny centralny i obturacyjny (G.47.3). Oddychanie okresowe oraz zespoły hipowentylacji płuc-rzykowej sklasyfikowane zostały w chorobach systemowych, bez uwzględnienia okresu snu⁷⁵.

3.10.1. BADANIA KWESTIONARIUSZOWE

3.10.1.1. Zmodyfikowany kwestionariusz berliński

Przeprowadzenie ukierunkowanego wywiadu lekarskiego oraz badania kwestionariuszowego miały na celu przybliżenie prawdopodobieństwa występowania istotnych zaburzeń oddechu o typie obturacyjnym. Poniżej zamieszczony kwestionariusz wykorzystywany dla celów kliniczno-usługowych Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego, a także Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Katedry Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AMG zawiera w swoich punktach pytania zaproponowane w ramach konsensusu berlińskiego (ang. *Berlin Questionnaire, BQ*; tłumaczenie własne). Ankietę uzupełniono o celowane pytania dotyczące charakterystycznych objawów i czynników ryzyka OBS, a także informacje nt. schorzeń somatycznych, w patogenezę których wpisuje się bezdech senny (**Tab.2**).

Na podstawie odpowiedzi udzielonych na pytania ocenia się prawdopodobieństwo obecności bezdechów sennych o typie obturacyjnym. W przypadku spełnienia co najmniej dwóch, z trzech wymienionych poniżej kryteriów szansę na występowanie bezdechów ($AHI \geq 5$) określa się jako dużą.

KRYTERIA BQ:

- Objawy występują co najmniej trzy razy w tygodniu, w co najmniej dwóch z trzech pytań dotyczących chrapania (pyt. 2-5)

- Nadmierna senność w okresie czuwania (w tym w trakcie prowadzenia auta) co najmniej trzykrotnie w ciągu tygodnia (pyt.6-7,12)
- Występowanie nadciśnienia tętniczego lub BMI > 30 kgm⁻¹.

Kwestionariusz uzyskał walidację w grupie pacjentów lekarzy rodzinnych (jęz. angielski) oraz u chorych z migotaniem przedsionków (jęz. angielski)^{76 57}. W opisanych populacjach czułość i swoistość określono odpowiednio na 0,86 oraz 0,77-0,89, a wartość prognostyczną dodatnią na 0,89-0,97.

Tab.2 (następne dwie strony) Zmodyfikowany Kwestionariusz Berliński (interpretacja w tekście).

ODPOWIEDZI UDZIELONE NA PONIŻSZE PYTANIA STANOWIĄ INTEGRALNĄ CZĘŚĆ WYWIADU LEKARSKIEGO I JAKO TAKIE OBJĘTE SĄ TAJEMNICĄ ZAWODOWĄ. INFORMACJE ZAWARTE W FORMULARZU WYKORZYSTANE ZOSTANĄ JEDYNNIE W CELU PRZYBLIŻENIA ROZPOZNANIA CHOROBY, A W ODERWANIU OD DANYCH OSOBOWYCH, TAKŻE W OBLICZENIACH STATYSTYCZNYCH.

Data wypełnienia formularza:

Imię i Nazwisko: _____ Wiek: _____

Adres: _____ Tel. _____

Czy jesteś zadowolony ze snu? TAK NIE NIE WIEM

1. Czy Twoja waga zmieniła się w ostatnich 5 latach?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

2. Czy chrapiasz?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

Jeżeli chrapiasz:

3a. Czy Twoje chrapanie jest:

- Nieco głośniejsze niż oddech
- Głośne jak rozmowa
- Głośniejsze od rozmowy
- Bardzo głośne. Może być słyszalne w sąsiednim pokoju.

3b. Jak często chrapiasz?

- Prawie za każdym razem
- 3-4 razy w tygodniu
- 1-2 razy w tygodniu
- 1-2 razy w miesiącu
- Nigdy lub prawie nigdy

4. Czy Twoje chrapanie przeszkadza innym?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

5. Czy ktoś zauważył, że przestajesz oddychać w czasie snu?

- prawie każdej nocy
- 3 – 4 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w miesiącu
- Nigdy lub prawie nigdy.

6. Jak często czujesz się niewyspany lub zmęczony po śnie?

- Prawie każdego dnia
- 3 – 4 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w miesiącu
- Nigdy, lub prawie nigdy

7. W ciągu dnia czujesz się niewyspany, zmęczony lub w złej formie?

- Prawie każdego dnia
- 3 – 4 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w miesiącu
- Nigdy, lub prawie nigdy

8. Ile godzin zwykle sypiasz w nocy? _____

9. Ile godzin snu potrzebujesz, żeby czuć się wyspanym? _____

10. Czy podczas snu budzisz się celem oddania moczu?

- Tak. Jeżeli tak, podaj ile razy w ciągu nocy oddajesz mocz: _____
- Nie

11. Czy rano po obudzeniu odczuwasz ból głowy?

- Prawie każdego dnia
- 3 – 4 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w miesiącu
- Nigdy, lub prawie nigdy

13. Czy podczas prowadzenia samochodu zdarzyło się Tobie zasnąć bądź czy odczuwasz silną potrzebę snu?

- Tak
- Nie

13A. Jeżeli tak, zaznacz jak często ma to miejsce:

- Bardzo często
- Często
- Sporadycznie
- Rzadko
- Bardzo rzadko

12. Czy rano po przebudzeniu masz zaschnięte usta i/lub język?

- Prawie każdego dnia
- 3 – 4 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w tygodniu
- 1 – 2 razy w miesiącu
- Nigdy, lub prawie nigdy

13. Czy masz jakiegokolwiek problemy laryngologiczne (np. krzywa przegroda nosa, przerośnięte migdałki podniebienne, inne) lub czy miałeś wykonane jakieś operacje laryngologiczne? Nie Tak, Jakie?

14. Czy chorujesz na niżej wymienione choroby? Jeżeli tak, podaj w przybliżeniu ile lat:

- Nadciśnienie tętnicze	<input type="checkbox"/> Tak, około _____ lat	<input type="checkbox"/> Nie
- Cukrzyca	<input type="checkbox"/> Tak, około _____ lat	<input type="checkbox"/> Nie
- Nieprawidłowy poziom cholesterolu	<input type="checkbox"/> Tak, około _____ lat	<input type="checkbox"/> Nie
- Choroby serca	<input type="checkbox"/> Tak, około _____ lat	<input type="checkbox"/> Nie
- Choroby płuc	<input type="checkbox"/> Tak, około _____ lat	<input type="checkbox"/> Nie
- Choroby nerek	<input type="checkbox"/> Tak, około _____ lat	<input type="checkbox"/> Nie

15. Czy palisz papierosy? Jeżeli palisz, napisz ile lat i od kiedy nie palisz.

Tak (Ile sztuk dziennie, od ilu lat?)

Nie

WYWIAD DOTYCZĄCY CUKRZYCY:

Proszę odpowiedzieć możliwie dokładnie na poniższe pytania. Jeżeli nie znasz odpowiedzi – pozostaw wolne miejsce.

Chorujesz na cukrzycę

Typu 1
 Typu 2
 Inny

Od ilu lat chorujesz na cukrzycę? _____

Czy stosujesz insulinę?

Nie
 Tak (jak długo? _____)

Jeżeli tak, podaj jakich insulin używasz wraz z dawkami:

Czy przyjmujesz doustne leki przeciwcukrzycowe?

Nie
 Tak

Jeżeli tak, podaj jakie leki stosujesz wraz z dawkami:

Czy miałeś kiedykolwiek wykonane poniższe badania? Jeżeli tak, podaj wynik ostatniego oznaczenia. Jeżeli nie znasz odpowiedzi, bądź nie miałeś nigdy wykonanych poniższych badań, zostaw wolne miejsce.

Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1C)? _____

Mikroalbuminuria (MA)? _____

Białkomocz dobowy (Dobowa Utrata Białka, DUB)? _____

Klirens kreatyniny (CrCl)? _____

WYRAŻAM ZGODĘ NA PRZETWAŻANIE INFORMACJI ZAWARTYCH W UDZIELONYCH PRZEZE MNIIE ODPOWIEDZIACH W ZAKRESIE OPISANYM NA POCZĄTKU FORMULARZA.

DATA:

PODPIS:

NIE WYPEŁNIAJ TABELI

waga:

wzrost:

szyja:

talia:

biodra:

SSE:

3.10.1.2. Ocena senności

W celu oceny nadmiernej senności zastosowano kwestionariusz Johns'a opracowany w ośrodku Epworth w Australii (*the Epworth Sleepiness Scale, ESS*)⁷⁷. ESS jest podstawowym, szeroko stosowanym narzędziem obiektywizującym nasilenie senności pacjentów.

Kwestionariusz w ośmiu prostych pytaniach odnosi się do codziennych aktywności (rozmowa, jazda samochodem etc. – **Tab.3**). Interpretacja zsumowanych punktów pozwala szacować małe nasilenie senności <10, umiarkowane 10-16 oraz nadmierną senność wymagającą pogłębienia diagnostyki ESS>16. Parametr ten obok wyniku PSG pomocny jest w diagnostyce zespołu bezdechu sennego. W pracy wykorzystano własne tłumaczenie wersji angielskiej. Czułość i swoistość polskiej wersji ESS w diagnostyce bezdechu sennego oszacowana została w ośrodku poznańskim i wynosi ona odpowiednio 74,1% i 56% dla wyniku 10 pkt. Dodatnia wartość predykcyjna testu dla ESS=10 pkt. wynosi 64,5%, natomiast ujemna 66,7%⁷⁸.

Tab.3 Skala Senności Epworth (ESS). Opis w tekście.

Oceń z jakim prawdopodobieństwem zapadłbyś w drzemkę w przedstawionych poniżej sytuacjach. Zastosuj podaną skalę:	
0 – nigdy nie zasną 1 – niewielkie prawdopodobieństwo zaśnięcia 2 – umiarkowane prawdopodobieństwo zaśnięcia 3 – duże prawdopodobieństwo zaśnięcia	
Siedząc i czytając	
Oglądając telewizję	
Siedząc w miejscu publicznym np. w kościele, w teatrze, na zebraniu	
Podczas godzinnej nieprzerwanej podróży jako pasażer	
Po południu, leżąc	
Podczas rozmowy, siedząc	
Po obiedzie siedząc w spokojnym miejscu	
Prowadząc samochód podczas kilkuminutowego oczekiwania w korku	

3.10.2. BADANIE CAŁONOCNE

Badanie snu przeprowadzono w warunkach klinicznych z zastosowaniem aparatów *Embla A10* oraz *Embletta X30* z wykorzystaniem oprogramowania *Somnologica Studio* wersja 4.0.1 (Flaga Hf; Medcare Embla). Rejestracja poligraficzna obejmowała:

- parametry oddechowe (ruchy klatki piersiowej oraz brzucha) mierzone czujnikiem indukcyjnym
- przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe kaniulą ciśnieniową i termistorem
- chrapanie (kaniula ciśnieniowa, mikrofon)
- tętno oraz oksymetria (pulsoksymetr z czujnikiem umieszczonym na palcu ręki niedominującej lub na płatku ucha)
- EKG (f=200Hz; odprowadzenie CM5)
- pozycję ciała czujnikiem umieszczonym w głowicy rejestratora.

Do analizy zakwalifikowano co najmniej czterogodzinne zapisy poligraficzne. Zdarzenia oddechowe zostały wyznaczone automatycznie, a następnie zweryfikowane ręcznie przez badacza. Zastosowano kryteria diagnostyczne zaburzeń oddechu rekomendowane przez AASM⁴. Badania nie obejmowały rejestracji czynności bioelektrycznej umożliwiającej wyznaczenie faz snu (EEG, EOG, EMG).

3.10.2.1. Rozpoznanie zaburzeń snu na podstawie badań poligraficznych

Rejestracja poligraficzna pozwoliła opisać jakościowe oraz ilościowe zaburzenia oddychania w czasie snu uczestników badania. Liczba epizodów (bezdechów lub oddechów sptyconych) większa lub równa 5 w godzinie badania decydowało o rozpoznaniu bezdechu podczas snu (indeks bezdechów i oddechów sptyconych; ang. *AHI – Apnea Hypopnea Index*). Ze względu na rodzaj zaburzeń rozpoznano zaburzenia obturacyjne oraz centralne (ośrodkowe).

Pacjentom, którzy doświadczali przedłużających się desaturacji krwi tlenem niezależnych od nawracających bezdechów oraz spełniali kryterium otyłości ($BMI > 30$), rozpoznano zespół hipowentylacji pęcherzykowej w czasie snu w przebiegu otyłości (ang. *Obesity Hypoventilation Syndrome, OHS*). Nawracająca w czasie snu (≥ 10 min.) charakterystyczna periodyka zaburzonego oddychania (crescendo-decrescendo i/lub okresy apnoe) upoważniała do rozpoznania oddechu Cheyne'go i Stokes'a w czasie snu (ang. *Cheyne Stokes Respiration, CSR*). Kryterium niezbędnym do rozpoznania CSR była obecność niewydolności serca i/lub dysfunkcja neurologiczna.

3.10.2.2. Zespół bezdechu sennego

Rekomendacje AASM, zespół bezdechu definiują jako współwystępowanie $AHI \geq 5$ oraz

A. nadmiernej senności **i/lub**

B. przynajmniej dwóch z wymienionych poniżej objawów dziennych i nocnych choroby,

które nie mają innego wyjaśnienia:

1) uczucie duszenia i dławienia w czasie snu

2) częste wybudzenia ze snu

- 3) sen, który nie przynosi odpoczynku
- 4) uczucie zmęczenia w okresie czuwania
- 5) upośledzenie koncentracji i uwagi ⁷⁹.

Stosując skalę senności Epworth (ESS) oraz w odniesieniu do wyniku badania snu badanych, w niniejszej pracy osoby z zespołem bezdechu zidentyfikowano, gdy $AHI \geq 5$ przy współwystępowaniu punktacji $ESS \geq 10$.

3.11. DOBOWA REJESTRACJA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO (ABPM)

Dobowy pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzono z zastosowaniem aparatów typu SpaceLabs 90207 oraz AND TM 2430. Zastosowane urządzenia podlegają okresowej kontroli serwisowej. Rozmiar mankietu dobrano adekwatnie do obwodu ramienia badanych zgodnie z rekomendacjami PTNT ⁸⁰. Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o procedurze pomiarów. Interwał kolejnych pomiarów ciśnienia tętniczego w okresie czuwania wynosił 20 min. natomiast w czasie snu 30 min.

Celem dokładnego określenia profilu dobowego ciśnienia tętniczego zrezygnowano z automatycznej analizy wartości ciśnienia tętniczego. Na podstawie notatek uczestników badania nt. wykonywanych czynności w ciągu całej doby, średnie wartości ciśnienia obliczono względem rzeczywistego czasu czuwania oraz snu. Dane z trzech okresów wprowadzono ręcznie do arkusza kalkulacyjnego. Wyznaczono trzy przedziały analizy: cała doba, okres aktywności oraz czas snu. Zarejestrowane wartości ciśnienia tętniczego w nocy w przerwach snu (toaleta) zostały włączone do analizy okresu czuwania. Analogicznie, zarejestrowane wartości ciśnienia w okresie raportowanego snu w ciągu dnia np. poobiednia

drzemka (w tych sytuacjach pacjent również używał aparatu w przypadku stosowania CPAP) dołączone zostały do okresu nocnego odpoczynku. Kontrolną rejestrację ABPM wykonano w 3 - 6 dobie terapii protezą powietrzną.

3.12. INTERWENCJA CPAP

Kwalifikację pacjentów z cukrzycą do terapii CPAP przeprowadzono na podstawie wyniku badania snu ($AHI \geq 5$). Miareczkowanie ciśnienia terapii przeprowadzono przy użyciu aparatu Auto-CPAP zgodnie z obowiązującymi zaleceniami^{81 82}. Skuteczność terapii określano na podstawie odczytu danych z rejestratora wbudowanego w urządzenie AutoCPAP, monitorującego w sposób ilościowy i jakościowy przepływ powietrza w układzie aparat – drogi oddechowe. Algorytm ten uzyskał walidację w porównaniu z polisomnografią^{83, 84}. Terapię uznano za skuteczną dla indeksu bezdechów poniżej 5 przy dopuszczalnym przez producenta przecieku powietrza. W przypadku obecnych objawów dziennych zespołu bezdechu oceniano również wpływ terapii na rzeźkość poranną, nasilenie senności w ciągu dnia, funkcje kognitywne (wywiad).

3.13. OBLICZENIA

Wszystkie dane zgromadzono w arkuszach kalkulacyjnych Excel (MSO 2003). Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy MSO Excel oraz pakietu Statistica ver.8.0, StatSoft, Inc. Celem estymacji danych antropometrycznych, laboratoryjnych, indeksów polisomnograficznych zastosowano test t-studenta dla zmiennych niezależnych. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego w części interwencyjnej wykonano z zastosowaniem testu t-studenta

dla zmiennych zależnych. Korelacje zmiennych antropometrycznych i hemodynamicznych z parametrami polisomnograficznymi wyznaczono analizując regresję liniową jedno- i wieloczynnikową. Porównania jakościowych zaburzeń oddechu w obydwu grupach, a także zależności występowania bezdechu od płci uczestników przeprowadzono z wykorzystaniem nieparametrycznego testu chi-kwadrat. O niezależności wpływu zmiennych na występowanie zaburzeń oddechu w czasie snu wnioskowano na podstawie statystyki Walda.

4. WYNIKI

4.1. CZĘŚĆ PRZEKROJOWA

Zebrane dane kliniczne i polisomnograficzne pozwoliły stwierdzić nieliczne, istotne różnice, jakie zarejestrowano pomiędzy grupą badaną i kontrolą. Pacjenci obu grup nie różnili się wiekiem, BMI oraz obwodem szyi, jednakże obwód talii i WHR w grupie chorych z cukrzycą był znamienne większy (tabela 4). Profil metaboliczny, poza oczekiwaną różnicą stężenia odsetka glikowanej hemoglobiny nie wykazywał różnic międzygrupowych (tabela 5).

Pacjenci z cukrzycą charakteryzowali się większym nasileniem zaburzonego oddechu w czasie snu opisanym indeksem bezdechów i oddechów splyconych - AHI oraz indeksem desaturacji (tabela 7). Punktacja skali senności Epworth również była znamienne wyższa w grupie badanej w porównaniu do chorych nieobciążonych cukrzycą, co znalazło odzwierciedlenie w częstości występowania zespołu bezdechu w tej grupie (tabela 7, 8). Nie odnotowano różnic w występowaniu schorzeń internistycznych, a także częstości występowania różnych form zaburzonego oddechu w czasie snu (tabela 6, 8).

4.1.1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA BADANYCH GRUP

Tab.4 Porównanie zmiennych antropometrycznych badanych z grupą kontrolną (Test-t dla zmiennych niezależnych).

	DM (n=72)	KONTROLA (n=83)	P
Wiek	57,5 ± 9,1	55,4 ± 9,4	0,17
BMI	31,93 ± 6,76	29,94 ± 7,28	0,08
obwód szyi	42,8 ± 4,5	41,7 ± 3,6	0,07
obwód talii	109,6 ± 17,2	99 ± 14,4	<0,0001
WHR	1,04 ± 0,08	0,97 ± 0,10	<0,0001

DM – chorzy z cukrzycą; **BMI** Body Mass Index; **WHR** Waist-to-Hip Ratio.

Tab.5 Profil metaboliczny chorych z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną (Test-t dla zmiennych niezależnych).

	DM (n=72)	KONTROLA (n=83)	p
TCh	197,08 ± 43,79	198,81 ± 44,97	0,83
HDL	42,05 ± 11,61	52,54 ± 47,68	0,09
LDL	126,37 ± 35,52	122,86 ± 34,13	0,59
TG	155,50 ± 63,64	158,54 ± 93,71	0,83
Kw.Moczowy	5,85 ± 1,79	5,67 ± 1,71	0,59
HbA1C	7,82 ± 1,76	6,04 ± 1,25	<0,0001

TCh – całkowity cholesterol w surowicy krwi; **TG** – Triglicerydy;

Tab.6 Powikłania narządowe schorzeń układu krążenia w obydwu badanych grupach.

	DM (n=72)		KONTROLA (n=83)	
	n	[%]	n	[%]
Zawał m. serca	20	28	12	14
Niewydolność serca	31	43	17	20
Migotanie przedsionków	17	24	7	8
Udar	9	13	3	4
Przewlekła choroba nerek	26	36	5	6

4.1.2. WYNIKI BADANIA SNU

Tab.7 Porównanie wyniku testu Epworth oraz podstawowych indeksów badania snu w dwóch grupach (Test-t dla zmiennych niezależnych).

	DM (n=72)	KONTROLA (n=83)	P
AHI	23,02 ± 23,61	14,49 ± 19,61	<0,05
SpO2	92,36 ± 3,85	93,26 ± 4,10	0,16
T90	62,76 ± 93,21	40,05 ± 90,26	0,13
Min.SpO2	79,25 ± 10,46	81,14 ± 12,71	0,31
DI	25,95 ± 24,41	15,76 ± 20,11	<0,01
ESS	9,13 ± 4,72	6,29 ± 5,01	<0,001

AHI – indeks bezdechów/oddechów spanych w godzinie snu; **SpO2** – średnia saturacja krwi tlenem; **T90** – czas badania z zarejestrowaną saturacją krwi tlenem poniżej 90%; **Min.SpO2** – najniższa zarejestrowana saturacja krwi tlenem; **DI** – indeks desaturacji krwi tlenem (>3%); **ESS** – Skala senności Epworth.

Tab.8 Częstość występowania zaburzeń oddechu w badanej populacji.

	Chorzy z DM (n=72)		KONTROLA (n=83)	
	n	[%]	n	[%]
Obturacyjny bezdech senny	51	70,8%	50	60,2%
Bezdech Centralny	5	6,9%	2	2,4%
Zespół hipowentylacji pęcherzykowej w przebiegu otyłości	11	15,3%	11	13,3%
Oddech o periodyce Cheyne'go i Stokes'a	14	19,4%	10	12,0%
Zespół bezdechu sennego	25	34,7% *	11	13,3%

* p=0,002 v. grupa kontrolna (test chi-kwadrat)

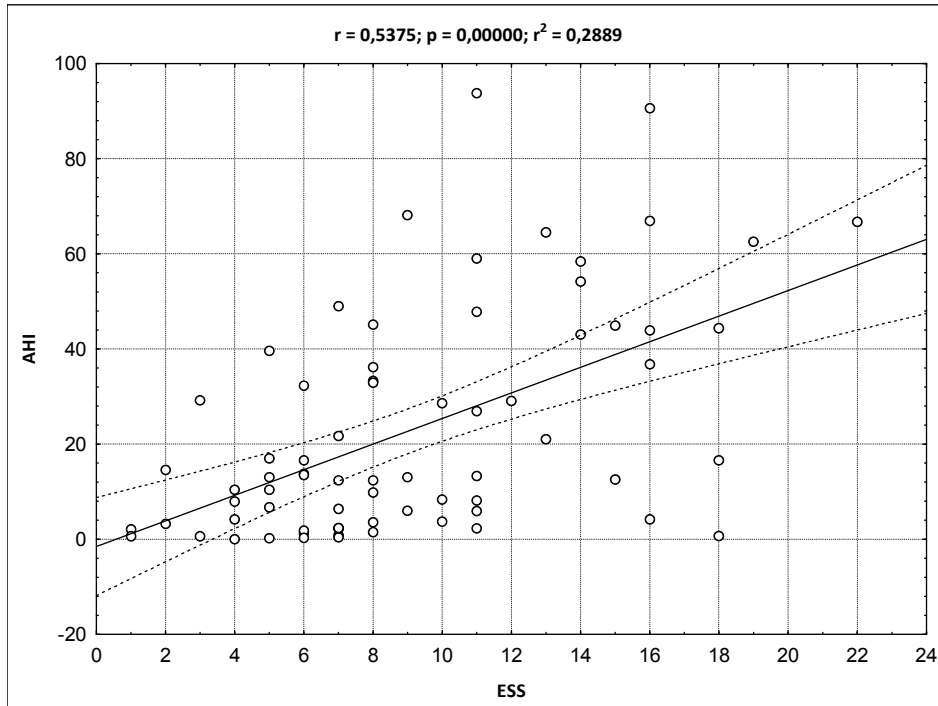
Tab.9 Występowanie obturacyjnego bezdechu sennego w zależności od płci.

	Chorzy z DM		KONTROLA	
	n	[%]	n	[%]
Obturacyjny bezdech senny:				
mężczyźni	43	71,7%	41	66,1%
kobiety	8	66,7%	9	42,9%
Zespół bezdechu sennego:				
mężczyźni	24	40,0% *	8	12,9%
kobiety	1	8,3%	3	14,3%

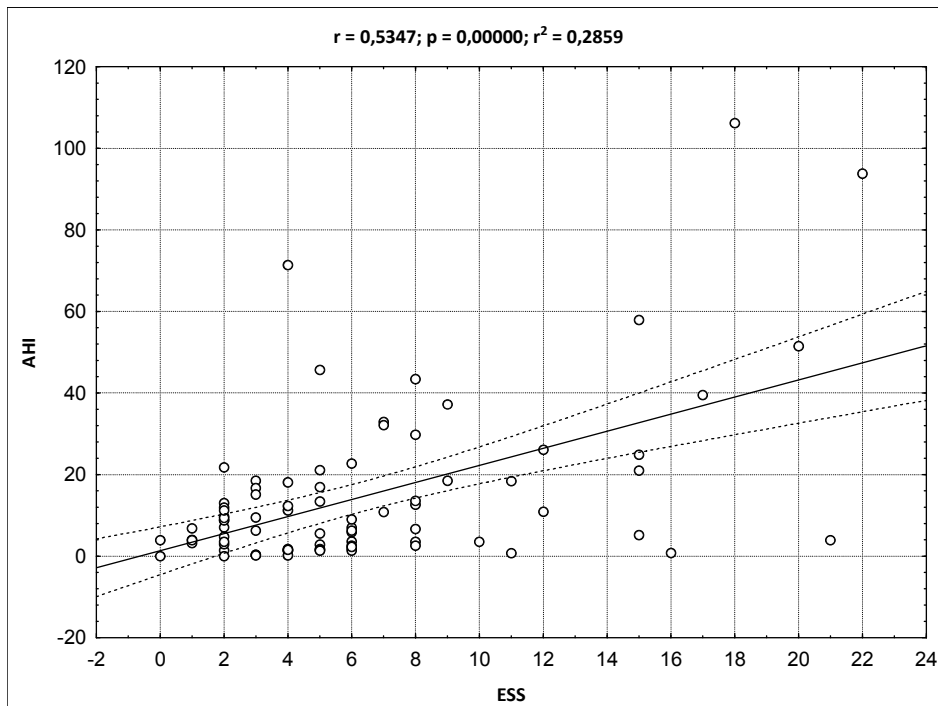
* p=0,007 v. grupa kontrolna (test chi-kwadrat)

4.1.3. WSPÓŁCZYNNIKI KORELACJI LINIOWEJ

Ryc.1 Korelacje ESS z AHI. Grupa badanych z cukrzycą (n=72).



Ryc.2 Korelacje ESS z AHI. Grupa kontrolna (n=83).



Tab.10 Porównanie parametrów antropometrycznych względem AHI w zależności od występowania otyłości olbrzymiej. Korelacja jednoczynnikowa.

	AHI			
	DM (n=72)		Kontrola (n=83)	
BMI	0,44	p=0,000	0,59	p=0,000
obw. szyi	0,43	p=0,000	0,42	p=0,000
obw. talii	0,39	p=0,001	0,53	p=0,000
WHR	0,12	p=,314	0,37	p=0,001

	AHI (bez III klasy otyłości)			
	DM (n=60)		Kontrola (n=79)	
	r	p	r	p
BMI	0,45	0,000	0,26	0,02
obw. szyi	0,26	0,044	0,22	0,053
obw. talii	0,28	0,033	0,26	0,019
WHR	0,14	0,275	0,20	0,083

4.1.4. PODSUMOWANIE REGRESJI WIELOCZYNNIKOWEJ

Tab.11 Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w całej grupie badanych z cukrzycą (n=72).

	BETA	Bł. std.	B	Bł. std.	t(66)	P
W. wolny			-39,17	36,70	-1,07	0,290
WIEK	0,05	0,11	0,14	0,28	0,49	0,623
BMI	0,30	0,21	1,03	0,72	1,42	0,160
obw. Szyi	0,32	0,15	1,69	0,81	2,08	0,042
obw. Talii	0,02	0,24	0,02	0,32	0,08	0,938
WHR	-0,19	0,14	-52,05	38,84	-1,34	0,185

Tab.12 Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w grupie chorych z cukrzycą z wyłączeniem chorych z otyłością olbrzymią (n=60).

	BETA	Bł. std.	B	Bł. std.	t(54)	P
W. wolny			-53,90	39,29	-1,37	0,176
WIEK	0,08	0,13	0,18	0,28	0,63	0,532
BMI	0,46	0,17	2,21	0,82	2,71	0,009
obw. Szyi	0,12	0,15	0,71	0,91	0,78	0,439
obw. Talii	-0,09	0,20	-0,15	0,34	-0,44	0,665
WHR	-0,06	0,16	-15,17	43,27	-0,35	0,727

Tab.13 Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w całej grupie kontrolnej (n=83).

	BETA	Bł. std.	B	Bł. std.	t(77)	P
W. wolny			-78,83	28,46	-2,77	0,007
WIEK	0,10	0,10	0,21	0,20	1,04	0,302
BMI	0,45	0,14	1,21	0,38	3,17	0,002
obw. Szyi	0,23	0,13	1,23	0,70	1,74	0,085
obw. Talii	0,17	0,18	0,23	0,24	0,97	0,335
WHR	-0,14	0,15	-29,42	30,78	-0,96	0,342

Kolorem czerwonym zaznaczono wynik istotny ($p < 0,05$)

Tab.14 Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w grupie kontrolnej z wyłączeniem chorych z otyłością olbrzymią (n=79).

	BETA	Bł. std.	B	Bł. std.	t(73)	P
W. wolny			-44,79	25,50	-1,76	0,083
WIEK	0,12	0,12	0,17	0,17	1,00	0,320
BMI	0,14	0,16	0,47	0,55	0,86	0,390
obw. Szyi	0,17	0,15	0,69	0,61	1,13	0,262
obw. Talii	0,14	0,21	0,16	0,23	0,69	0,493
WHR	-0,07	0,18	-11,34	28,35	-0,40	0,690

4.1.5. TEST WSZYSTKICH EFEKTÓW WALDA

Tab.15 Zespół bezdechu - test wszystkich efektów ESS- (n=155).

	Statystyka Walda	p
Wyraz wolny	11,242	0,001
WIEK	0,520	0,471
BMI	1,711	0,191
obw. Szyi	1,133	0,287
obw. Talii	2,358	0,125
DM	4,081	0,043

Tab.16 Zespół bezdechu - test wszystkich efektów ESS+ (n=155).

	Statystyka Walda	p
Wyraz wolny	8,558	0,003
WIEK	0,317	0,573
ESS	61,575	0,000
BMI	0,002	0,964
obw. Szyi	0,233	0,629
obw. Talii	0,014	0,905
DM	6,120	0,013

4.2. CZĘŚĆ INTERWENCJNA

4.2.1. KLINICZNA CHARAKTERYSTYKA GRUPY PODDANEJ INTERWENCJI

Pacjenci (n=20; 19 mężczyzn i 1 kobieta w wieku pomenopauzalnym) poddani terapii bezdechów sennych za pomocą CPAP nie różnili się istotnie pod względem podstawowych parametrów antropometrycznych i klinicznych w porównaniu do całej populacji badanych z cukrzycą (Tab.17)

Tab.17 Porównanie wybranych parametrów klinicznych w grupie chorych z cukrzycą i bezdechem (obserwacja v. interwencja). Test-t dla zmiennych niezależnych.

	INTERWENCJA (n=20) średnia \pm odch.std.	OBSERWACJA (n=51) średnia \pm odch.std.	p
wiek	58,2 \pm 6,1	58,4 \pm 8,9	0,94
AHI	38,57 \pm 24,33	31,75 \pm 22,91	0,27
SpO2	91,0 \pm 3,8	91,7 \pm 3,4	0,48
T90	89,72 \pm 104,13	75,47 \pm 92,96	0,58
DI	40,59 \pm 23,16	33,97 \pm 22,71	0,28
Min.SpO2	73,3 \pm 11,0	77,0 \pm 10,1	0,18
ESS	10,4 \pm 4,4	10,1 \pm 4,6	0,81
BMI	33,69 \pm 8,74	32,62 \pm 6,92	0,59
HbA1c	7,78 \pm 1,71	7,72 \pm 1,72	0,91

BMI – Body Mass Index, **ESS** – skala senności Epworth, **AHI** – indeks bezdechów i oddechów spanyconych, **SpO2** – średnia saturacja krwi tlenem w czasie badania całonocnego, **MinSpO2** – najniższa saturacja krwi tlenem w czasie badania całonocnego, **T90** – czas badania z zarejestrowaną saturacją krwi tlenem poniżej 90%, **HbA1c** – frakcja hemoglobiny glikowanej wyrażona w procentach.

4.2.2. PROFIL CIŚNIENIA TĘTNICZEGO BADANYCH PRZED PODJĘCIEM INTERWENCJI

Zestawienie rekomendowanych wartości docelowych dobowej kontroli ciśnienia tętniczego z wynikiem uzyskanym u chorych poddanych interwencji. Stosując najsurowsze kryteria tj. <125/75mmHg, z zaznaczoną 10% redukcją ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w okresie snu, wykazano niedostateczną kontrolę u większości badanych (95%; n=19).

Tab.18 Charakterystyka profilu dobowego w grupie poddanej interwencji (n=20).

	n	%
≤135 / 85 mmHg	7	35
≤125 / 75 mmHg	3	15
delta SYS10%	7	35
delta DIA10%	7	35
≤135 / 85 i 10%redukcja SYS i DIA	3	15
≤125 / 75 i 10%redukcja SYS i DIA	1	5

delta SYS10% - redukcja ciśnienia skurczowego w okresie snu; **delta DIA10%** -
- redukcja ciśnienia rozkurczowego w okresie snu

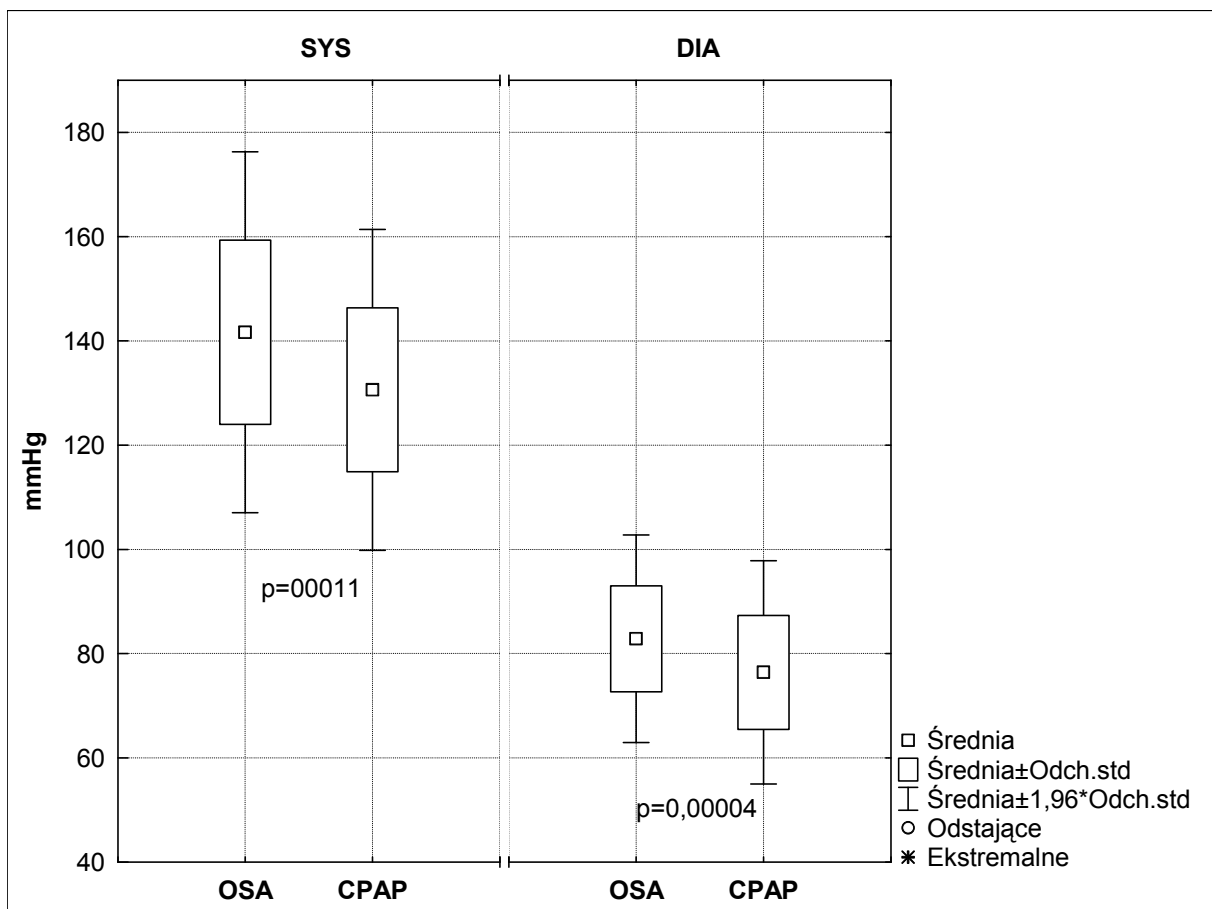
4.2.3. PORÓWNANIE ŚREDNICH WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO ORAZ CZĘSTOTLIWOŚCI RYTMU SERCA PRZED, ORAZ W TRAKCIE TERAPII CPAP (n=20).

4.2.3.1. ANALIZA CAŁEJ GRUPY PODDANEJ INTERWENCJI

4.2.3.1.1. ANALIZA DOBOWA

W całej grupie poddanej interwencji (n=20) wykazano istotną redukcję ciśnienia tętniczego w okresie 24 godzin, w trakcie leczenia protezą powietrzną. Ciśnienie skurczowe w badaniu ABPM było niższe średnio o $11 \pm 10,2$ mmHg ($p=0,0011$), natomiast rozkurczowe o $6,5 \pm 5,4$ mmHg ($p<0,001$) – Ryc.3

Ryc.3 Porównanie średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w okresie 24 godzin w całej badanej grupie. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).

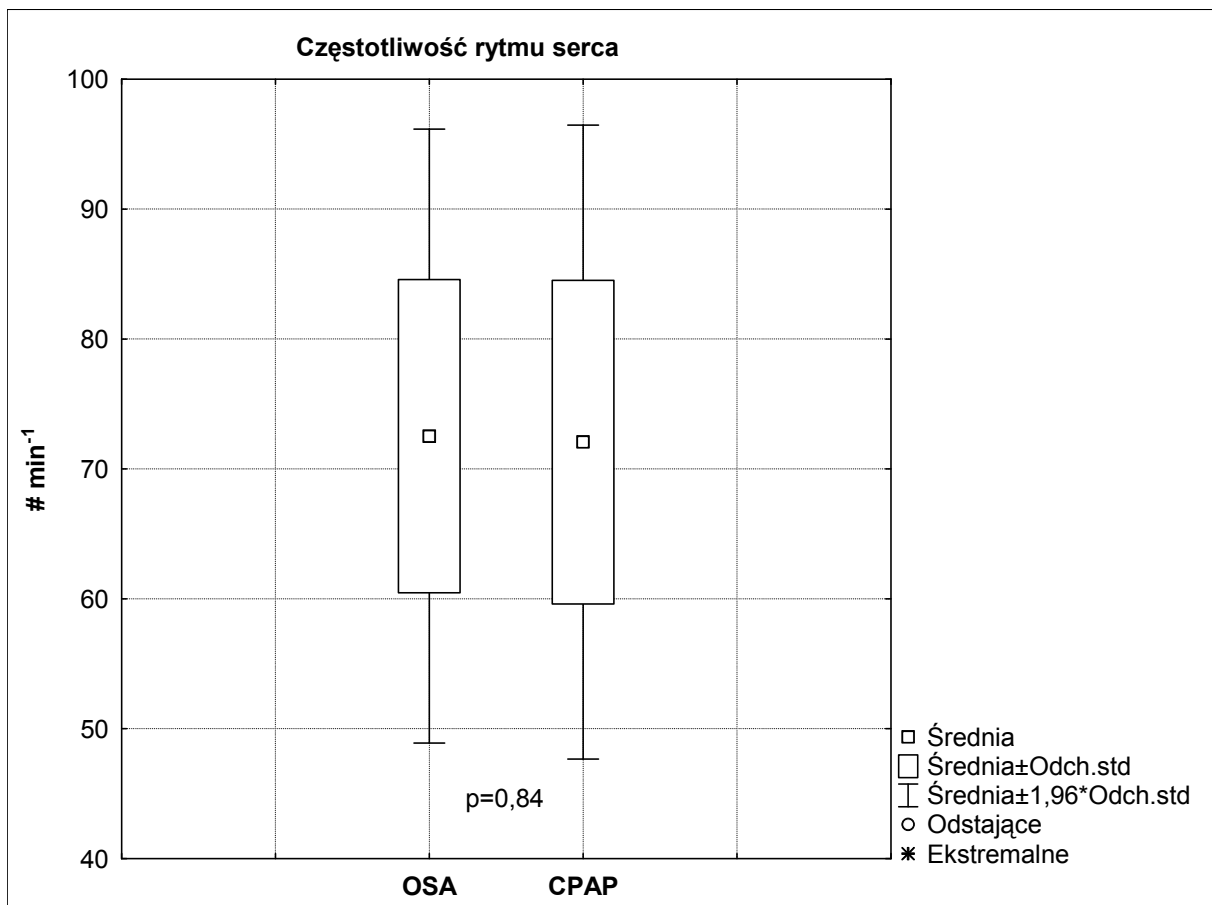


SYS – średnie ciśnienie skurczowe, **DIA** – średnie ciśnienie rozkurczowe, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

Średnia częstotliwość rytmu serca w badanej grupie nie różniła się istotnie w dwóch punktach obserwacji i wynosiła 72,5/' oraz 72,1/' odpowiednio przed, i w trakcie terapii CPAP (**Ryc. 4**).

Ponieważ żaden z pacjentów poddanych interwencji nie był obciążony zaburzeniami rytmu serca, które mogłyby skutkować istotnym deficytem tętna obwodowego, w dalszej części opracowania zastosowane zostało określenie „częstotliwość rytmu serca”, pomimo, że parametr ten (puls) rejestrowany był w trakcie oscylometrycznego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM).

Ryc. 4 Porównanie średniej częstotliwości rytmu serca w okresie 24 godzin w całej grupie poddanej interwencji CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).



OSA – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

4.2.3.1.2. ANALIZA Z UWZGLĘDNIENIEM OKRESU CZUWANIA ORAZ SNU

Analiza wpływu terapii CPAP na dobową kontrolę ciśnienia tętniczego z uwzględnieniem podziału na okres czuwania oraz snu wykazała, że redukcja ciśnienia tętniczego w 24-godz. monitorowaniu, w głównej mierze zależy od zmian wartości ciśnienia rejestrowanego w czasie snu (**Tab.19**).

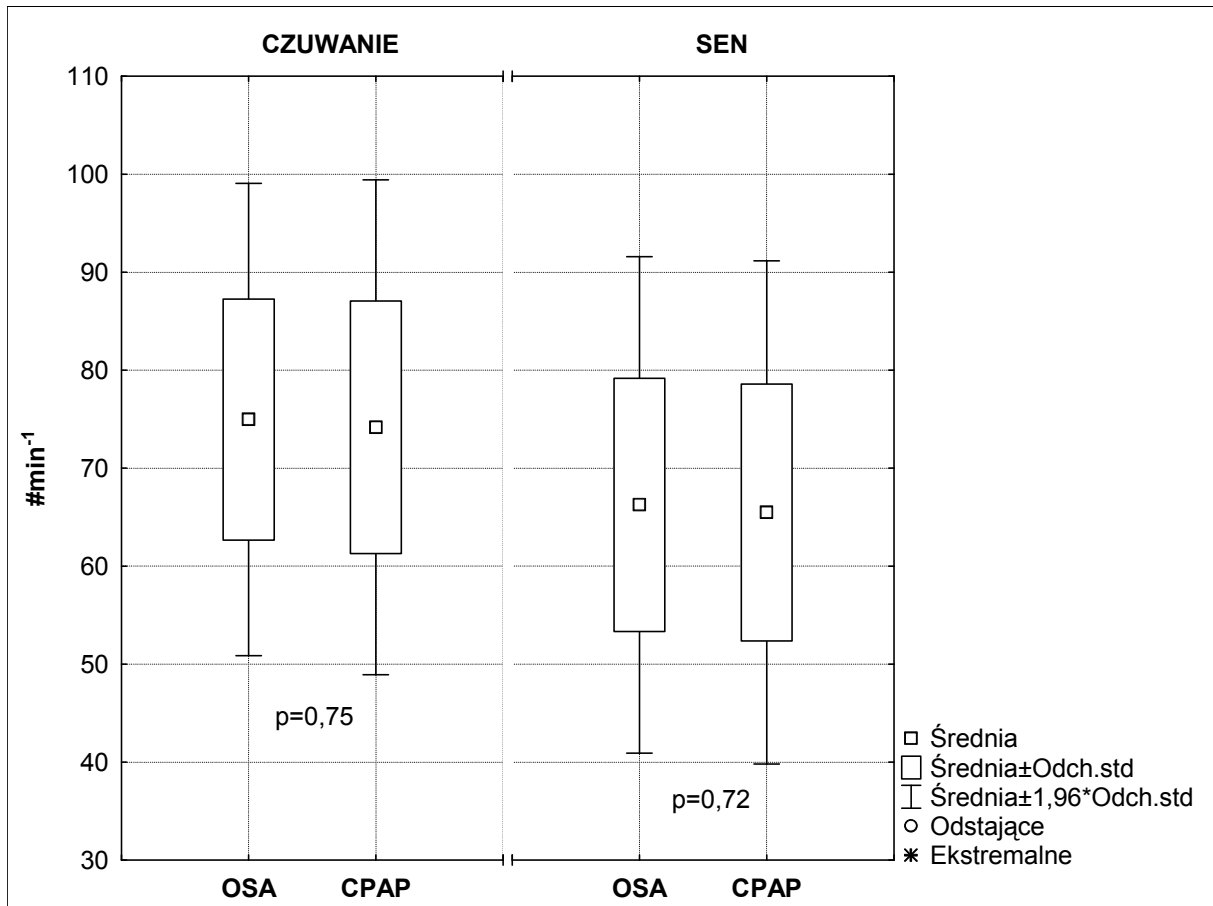
Tab.19 Redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w trakcie terapii CPAP w poszczególnych okresach doby.

		OSA		CPAP		delta mmHg	p
Czuwanie	SYS	142,6	± 17,5	133,9	± 15,9	8,6	0,003
	DIA	83,9	± 10,0	78,3	± 11,0	5,6	0,0001
Sen	SYS	137,2	± 21,4	119,7	± 18,5	17,5	0,0000
	DIA	79,1	± 12,1	69,7	± 12,1	9,3	0,0001

SYS – ciśnienie skurczowe, **DIA** – ciśnienie rozkurczowe, **deltaRR** – różnica między średnim ciśnieniem przed leczeniem a wartością uzyskaną w trakcie terapii CPAP, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

Leczenie CPAP nie miało wpływu na średnią częstotliwość rytmu serca zarówno w okresie czuwania, jak i snu (**Ryc.5**).

Ryc.5 Porównanie średniej częstotliwości rytmu serca w okresie czuwania oraz snu przed, i w trakcie terapii CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).

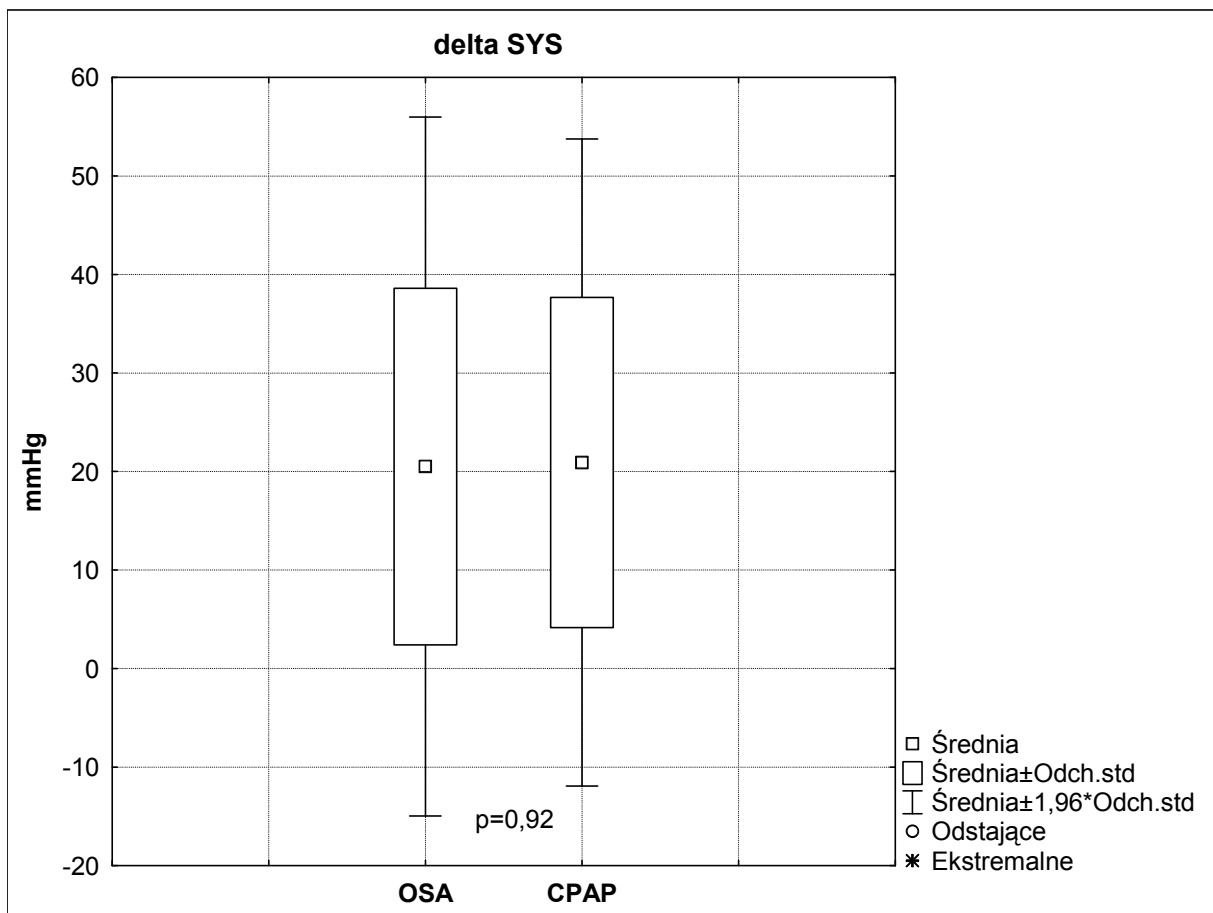


OSA – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

4.2.3.1.3. PORÓWNANIE ŚREDNICH WARTOŚCI PORANNEGO WZROSTU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO PRZED I W TRAKCIE TERAPII CPAP.

Celem oceny porannego wzrostu ciśnienia tętniczego zastosowano zaproponowaną przez Kario i wsp. regułę: średnią wartość ciśnienia z pierwszych dwóch godzin czuwania pacjentów pomniejszono o średnią z trzech pomiarów skumulowanych wokół najniższej wartości zarejestrowanej w czasie snu. Obliczenia wykonano w odniesieniu do ciśnienia skurczowego⁸⁵ (Ryc.6).

Ryc.6 Poranny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego przed i w trakcie leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).



delta SYS – Różnica średniego ciśnienia z okresu pierwszych dwóch godzin czuwania i średniej z 3 pomiarów skumulowanych wokół najniższej wartości w czasie snu, **OSA** – wartości rejestrowane przed włączeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – wartości rejestrowane w trakcie leczenia CPAP.

W wyniku wdrożenia terapii CPAP nie odnotowano istotnych zmian porannego wzrostu ciśnienia tętniczego. Brak istotnej różnicy w opisywanym parametrze wynika z proporcjonalnej redukcji zarówno ciśnienia tętniczego w pierwszych dwóch godzinach czuwania jak i najniższych wartości ciśnienia tętniczego w okresie snu (**Tab.20**).

Tab.20 Redukcja ciśnienia skurczowego w trakcie leczenia protezą powietrzną w porównaniu do okresu sprzed leczenia. Wartości ciśnienia ograniczone do dwóch przedziałów doby: pierwszych 2 godzin czuwania oraz najniższych wartości w czasie snu.

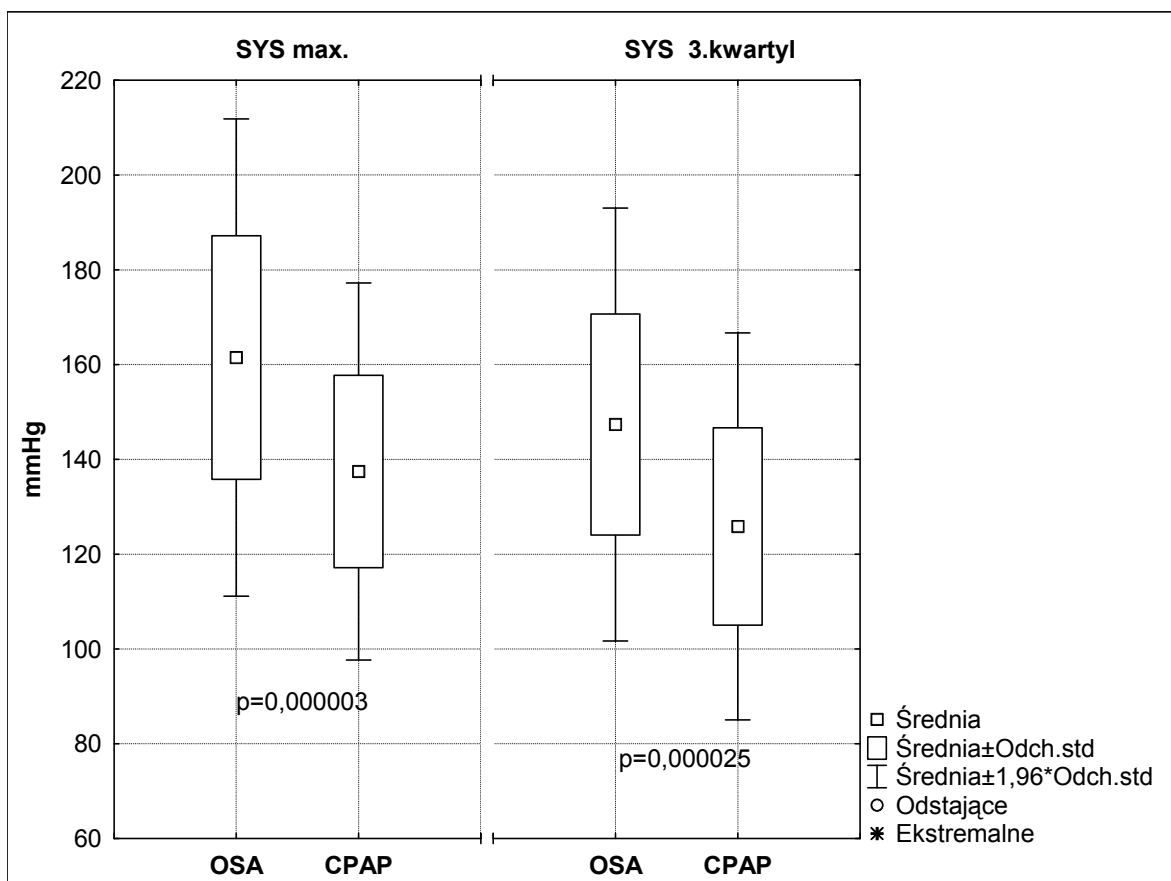
	Średnia ± Odch.std. (mmHg)	p
SYS 2godz.	-11,9 ± 19,9	0,015
SYSmin.	-12,3 ± 13,7	0,0007

SYS 2godz. – ciśnienie skurczowe w czasie pierwszych dwóch godzin czuwania, **SYSmin.** – najniższe ciśnienie skurczowe w okresie snu (za Kario i wsp.).

4.2.3.1.4. PORÓWNANIE WARTOŚCI MAKSYMALNYCH ORAZ TRZECIEGO KWARTYLU SKURCZOWEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CZASIE SNU W ZALEŻNOŚCI OD LECZENIA CPAP

Ocenę wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie snu (ang. *nighttime systolic blood pressure surges*) przeprowadzono porównując średnie wartości maksymalne oraz trzeciego kwartyłu dla ciśnienia skurczowego. Test-t dla zmiennych zależnych wykazał istotną różnicę dla obydwu badanych parametrów. Wartości maksymalne ciśnienia skurczowego w trakcie terapii protezą powietrzną były średnio o 24,1 mmHg, a trzeci kwartyl o 21,5 mmHg niższe w porównaniu do okresu przed leczeniem (**Ryc.7**).

Ryc.7 Porównanie wartości skurczowego ciśnienia w czasie snu (maksymalnego i trzeciego kwartyłu) w zależności od leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).

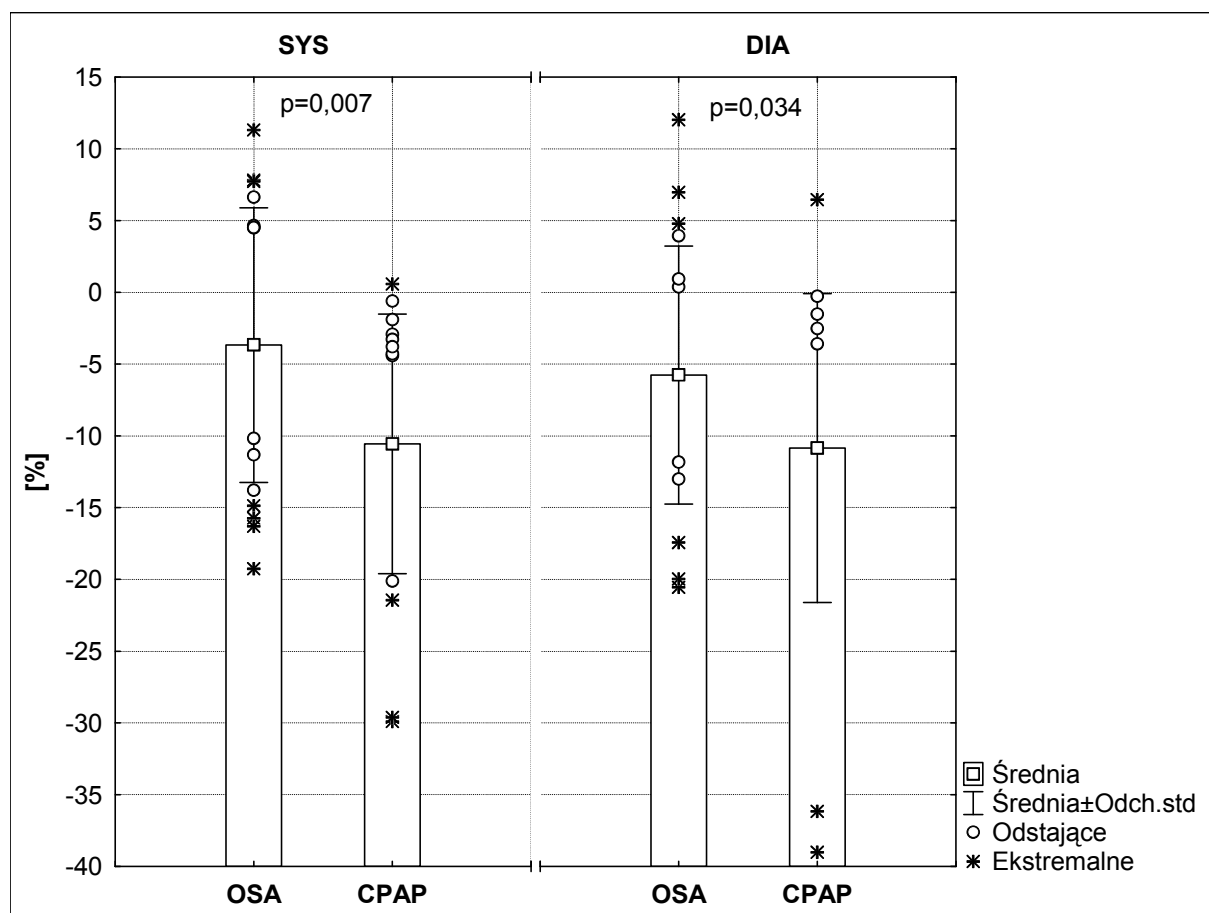


SYS max. – maksymalne ciśnienie skurczowe w czasie snu, **SYS 3.kwartyl** – trzeci kwartyl dla ciśnienia skurczowego w czasie snu, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

4.2.3.1.5. PORÓWNANIE PROFILU DOBOWEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO PRZED ORAZ W TRAKCIE LECZENIA CPAP

W wyniku większej redukcji ciśnienia tętniczego w czasie snu w porównaniu do okresu czuwania badanych uzyskano poprawę profilu dobowego ciśnienia tętniczego. W trakcie leczenia CPAP uzyskano zarówno 10 % spadek ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego w czasie snu. Jeden pacjent charakteryzował się spadkiem ciśnienia skurczowego o 30%, natomiast u w dwóch pacjentów ciśnienie rozkurczowe zostało zredukowane o 36% i 38% (ang. *extreme dippers*) - Ryc.8.

Ryc.8 Porównanie redukcji ciśnienia tętniczego w czasie snu przed, i w trakcie terapii CPAP.



[%] – procentowo wyrażona redukcja ciśnienia tętniczego (noc versus dzień), **SYS** – ciśnienia skurczowe, **DIA** – ciśnienie rozkurczowe, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

Tab.21 Porównanie proporcji pacjentów wykazujących co najmniej 10% redukcję średnich wartości ciśnienia skurczowego i/lub 5% redukcję ciśnienia rozkurczowego, przed i w trakcie CPAP (wszyscy badani, n=20).

	SYS _{10%}	DIA _{5%}	SYS + DIA _{10%}
OSA	0,35	0,60	0,35
CPAP	0,50	0,75	0,50

OSA - parametr przed leczeniem protezą powietrzną, **CPAP** - parametr w trakcie terapii bezdechów, **SYS_{10%}** - 10% redukcja ciśnienia skurczowego w czasie snu, **DIA_{5%}** - 10% redukcja ciśnienia rozkurczowego w czasie snu, **SYS_{10%} + DIA_{5%}** - 10% redukcja ciśnienia skurczowego i 5% ciśnienia rozkurczowego w czasie snu.

4.2.3.1.6. KORELACJE INDEKSÓW BADANIA SNU Z PARAMETRAMI ABPM

Analiza korelacji indeksów polisomnograficznych z parametrami wyznaczonymi w ABPM w całej grupie poddanej interwencji (n=20), wykazała nieliczne liniowe zależności pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego w okresie snu a AHI i DI (**Tab.22**).

Tab.22 Korelacja wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie snu (średnie, maksymalne oraz trzeci kwartyl przed wdrożeniem terapii) z AHI i DI (n=20).

	Średnie ciśnienie skurczowe	Maksymalne ciśnienie skurczowe	3 kwartyl ciśnienia skurczowego
AHI	r=0,45; p=0,046	r=0,56; p=0,010	r=0,49; p=0,027
DI	r=0,38; p=0,097	r=0,50; p=0,025	r=0,43; p=0,058

AHI – *apnea hypopnea index*, **DI** – *desaturation index*. Korelacje istotne zaznaczono kolorem czerwonym.

W badanej grupie nie wykazano istotnych zależności ($p < 0,05$) pomiędzy indeksami wyznaczonymi w badaniu polisomnograficznym a:

- 24-godzinną kontrolą ciśnienia tętniczego,
- wartościami ciśnienia w okresie czuwania,
- redukcją ciśnienia w czasie snu,
- porannym wzrostem ciśnienia tętniczego.

4.2.3.2. ANALIZA W PODGRUPIE

W związku z zaobserwowaną ilościową i jakościową różnicą w odpowiedzi krążeniowej na zastosowaną terapię CPAP, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy w podgrupie badanych. Pacjentów zakwalifikowano do podgrupy „Responder”, gdy w kontrolnym ABPM przynajmniej jeden z warunków został spełniony:

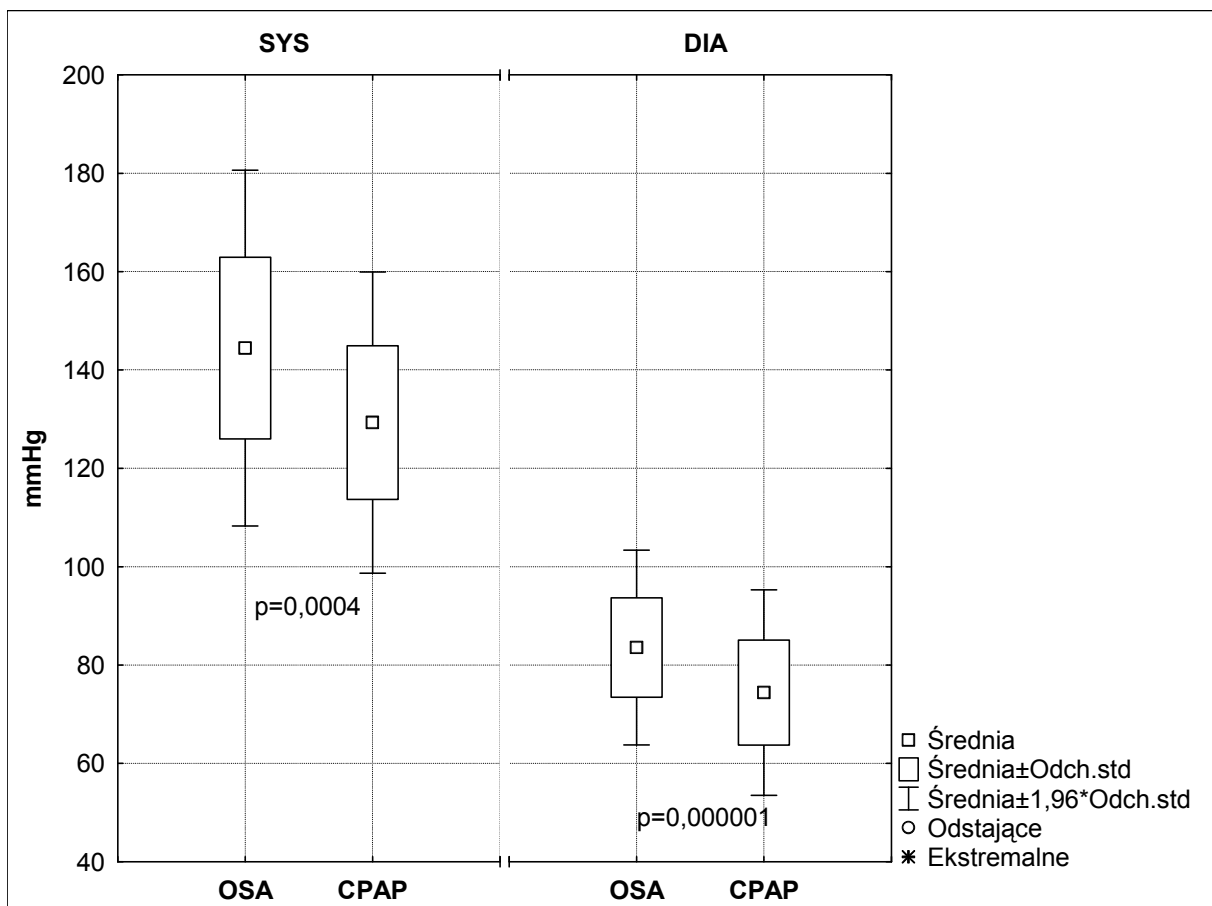
- A. Redukcja średniego ciśnienia skurczowego w okresie całej doby przynajmniej o 10 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego przynajmniej o 5 mmHg,
- B. Poprawa profilu dobowego ciśnienia tętniczego opisanego parametrem „Redukcja ciśnienia w czasie snu”. Warunek uznano za spełniony w przypadku, gdy w drugim punkcie obserwacji (w trakcie leczenia CPAP) średnia wartość ciśnienia tętniczego w czasie snu była co najmniej 10% niższa od średnich wartości z okresu czuwania oraz, gdy ta różnica była co najmniej o 10% większa w porównaniu do badania wyjściowego.

Przynajmniej jeden z warunków został spełniony u 14 pacjentów ze wszystkich poddanych interwencji CPAP (70%). W wyodrębnionej podgrupie powtórzono wszystkie obliczenia przeprowadzone w całej próbie. Pozostałych pacjentów przypisano do podgrupy „Non-Responder”.

4.2.3.2.1. ANALIZA DOBOWA (PODGRUPA „RESPONDER”)

W podgrupie „Responder” (n=14) wykazano istotną redukcję ciśnienia tętniczego w okresie 24 godz. Średnie ciśnienie tętnicze w badaniu ABPM w trakcie leczenia protezą powietrzną wynosiło $129,3 \pm 15,6$ / $74,4 \pm 10,7$ i było niższe, odpowiednio o $15,2 \pm 9,4$ mmHg i $9,2 \pm 3,9$ mmHg w porównaniu do badania przed leczeniem (Ryc.9).

Ryc.9 Porównanie średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przed, i w trakcie leczenia CPAP. Analiza dobowa w badanej podgrupie. Test-t dla zmiennych zależnych (n=14).



SYS – średnie ciśnienie skurczowe, **DIA** – średnie ciśnienie rozkurczowe, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

Średnia częstotliwość rytmu serca w badanej podgrupie nie różniła się istotnie w dwóch punktach obserwacji i wynosiła **73,1'** oraz **71,6'** odpowiednio przed leczeniem, i w trakcie terapii CPAP (p=0,62).

4.2.3.2.2. ANALIZA Z UWZGLĘDNIENIEM OKRESU CZUWANIA ORAZ SNU (PODGRUPA RESPONDER)

W następstwie wdrożonej terapii CPAP, profil dobowy w badanej podgrupie charakteryzował się wyraźnie zaznaczonym spadkiem wartości ciśnienia w okresie snu. Obniżone wartości ciśnienia w okresie snu, były w głównej mierze odpowiedzialne za całkowitą redukcję ciśnienia w kontroli dobowej (**Tab.23**).

Tab.23 Redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w trakcie terapii CPAP w poszczególnych okresach doby.

		OSA	CPAP	delta mmHg	p
Czuwanie	SYS	145,7 ± 17,8	133,2 ± 15,9	12,5	0,0011
	DIA	84,7 ± 9,7	76,6 ± 10,6	8,1	0,0000
Sen	SYS	139,4 ± 23,4	116,7 ± 19,3	22,7	0,0000
	DIA	79,2 ± 12,9	66,8 ± 12,4	12,4	0,0000

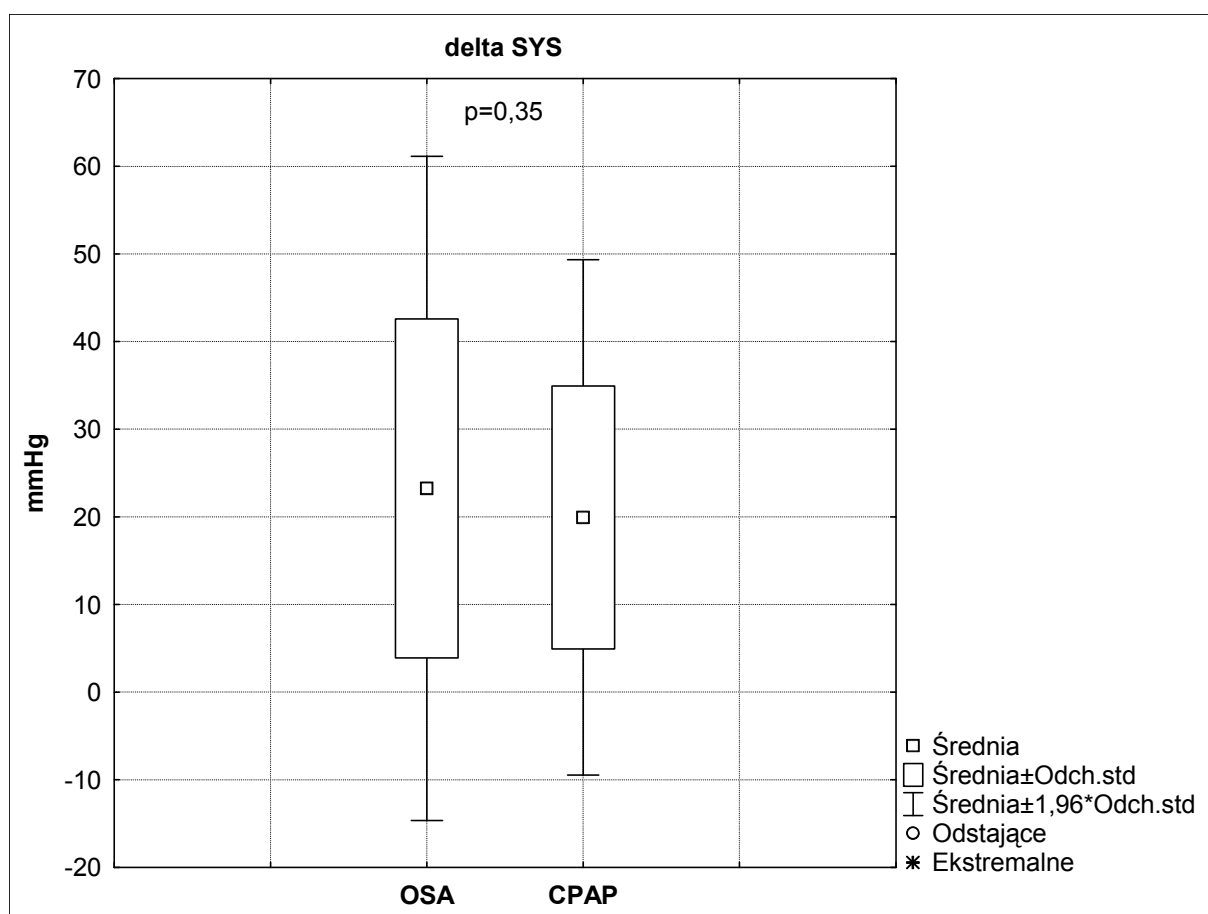
SYS – ciśnienie skurczowe, **DIA** – ciśnienie rozkurczowe, **deltaRR** – różnica między średnim ciśnieniem przed leczeniem a wartością uzyskaną w trakcie terapii CPAP, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

4.2.3.2.3. PORÓWNANIE ŚREDNICH WARTOŚCI PORANNEGO WZROSTU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO (PODGRUPA „RESPONDER”)

Poranny wzrost ciśnienia tętniczego nie różnił się istotnie w dwóch punktach obserwacji

(Ryc.10).

Ryc.10 Poranny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego przed, i w trakcie leczenia CPAP.
Test-t dla zmiennych zależnych (n=14).



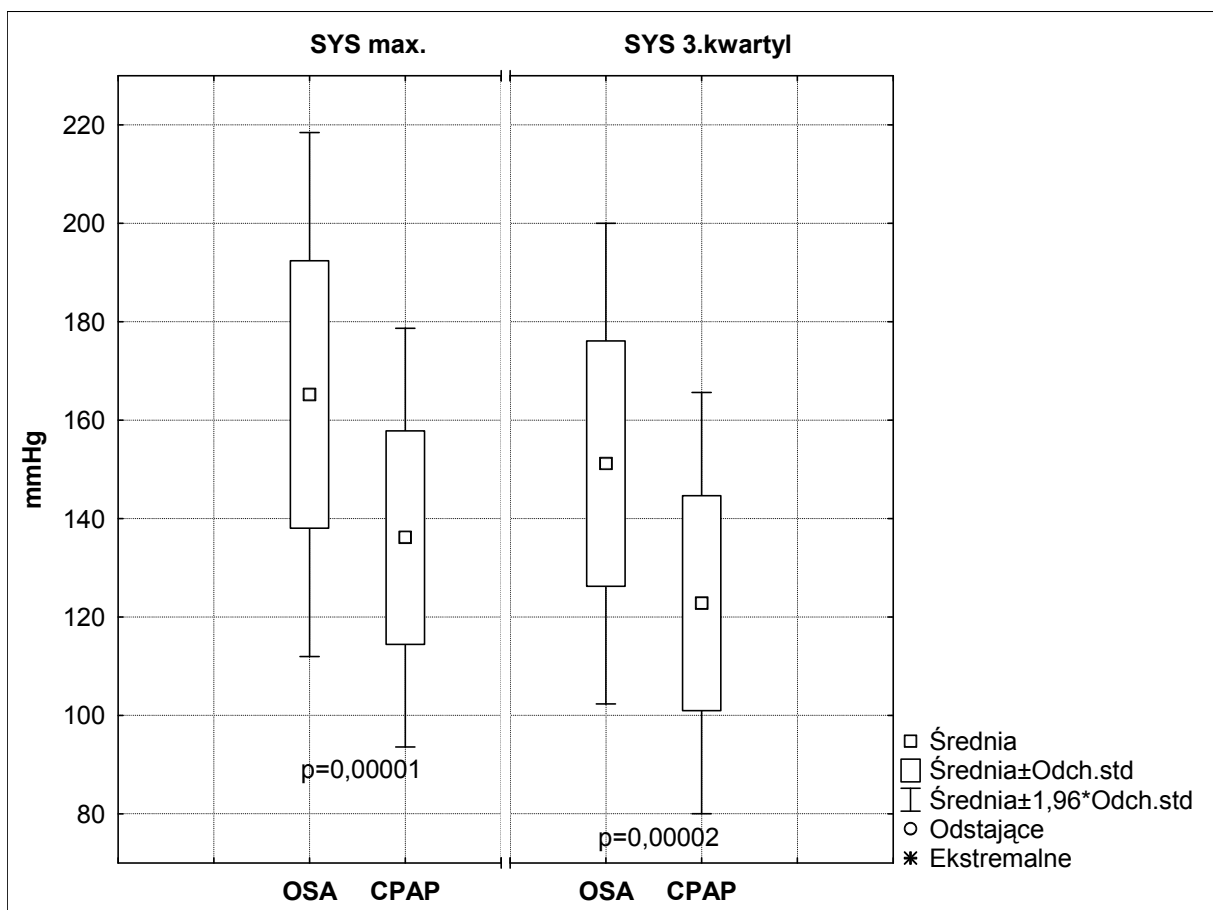
delta SYS – różnica średniego ciśnienia z okresu pierwszych dwóch godzin czuwania i średniej z 3 pomiarów skumulowanych wokół najniższej wartości w czasie snu, **OSA** – wartości rejestrowane przed włączeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – wartości rejestrowane w trakcie leczenia CPAP.

W wyniku wdrożenia CPAP średnie ciśnienie skurczowe z okresu pierwszych dwóch godzin po przebudzeniu zostało zredukowane o $19 \pm 16,3$ mmHg natomiast najniższe wartości w czasie snu o $15,7 \pm 13,9$ mmHg.

4.2.3.2.4. PORÓWNANIE WARTOŚCI MAKSYMALNYCH ORAZ TRZECIEGO KWARTYLU SKURCZOWEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CZASIE SNU (PODGRUPA „RESPONDER”)

Wdrożenie terapii protezą powietrzną istotnie zredukowało najwyższe wartości ciśnienia skurczowego rejestrowane w czasie snu. Wartości maksymalne były niższe średnio o 29 mmHg, a 3.kwartyl o 28 mmHg w porównaniu do okresu przed leczeniem (Ryc.11).

Ryc.11 Porównanie wartości skurczowego ciśnienia w czasie snu (maksymalnego i trzeciego kwartyłu) przed, i w trakcie leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=14).

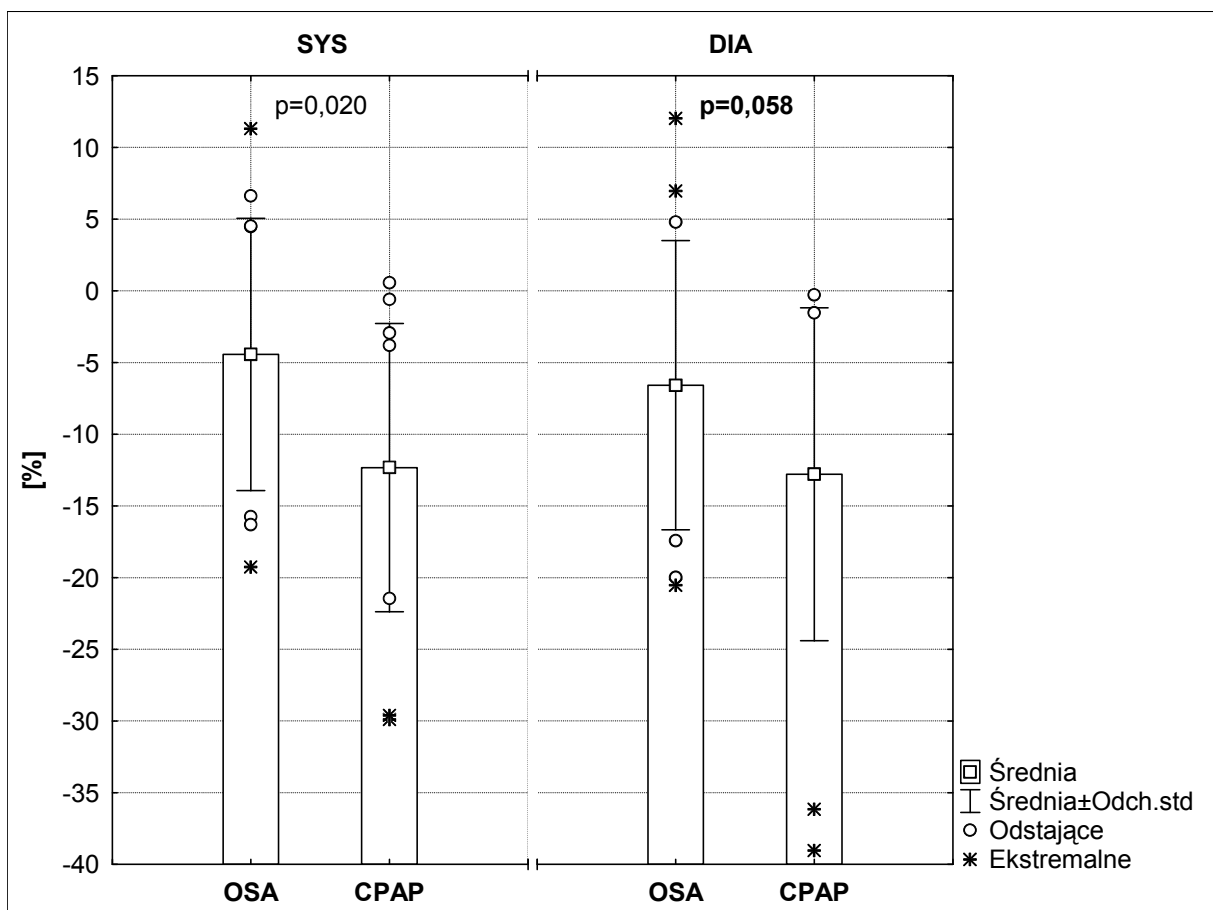


SYS max. – maksymalne ciśnienie skurczowe w czasie snu, **SYS 3.kwartyl** – trzeci kwartył dla ciśnienia skurczowego w czasie snu, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

4.2.3.2.5. PORÓWNANIE PROFILU DOBOWEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO (PODGRUPA „RESPONDER”)

W następstwie wdrożonej terapii CPAP uzyskano poprawę profilu dobowego ciśnienia tętniczego z zaznaczonym 12% spadkiem ciśnienia skurczowego ($p=0,02$). Wartość ciśnienia rozkurczowego wykazywała trend w kierunku 13% redukcji, dla $p=0,058$. Jeden badany charakteryzował się 30% redukcją ciśnienia skurczowego a dwóch 36% i 38% redukcją ciśnienia rozkurczowego w trakcie terapii CPAP, co pozwoliło sklasyfikować ich jako „*extreme dippers*” (Ryc.12).

Ryc.12 Porównanie redukcji ciśnienia tętniczego w czasie snu bez leczenia CPAP, oraz w trakcie terapii protezą powietrzną. Test-t dla zmiennych zależnych ($n=14$).



[%] – procentowo wyrażona redukcja ciśnienia tętniczego (noc versus dzień), **SYS** – ciśnienia skurczowe, **DIA** – ciśnienie rozkurczowe, **OSA** – badany parametr przed wdrożeniem terapii protezą powietrzną, **CPAP** – parametr zarejestrowany w trakcie leczenia CPAP.

Tab.24 Porównanie proporcji pacjentów wykazujących co najmniej 10% redukcję średnich wartości ciśnienia skurczowego i/lub 5% redukcję ciśnienia rozkurczowego, przed i w trakcie CPAP (podgrupa „Responder”, n=14).

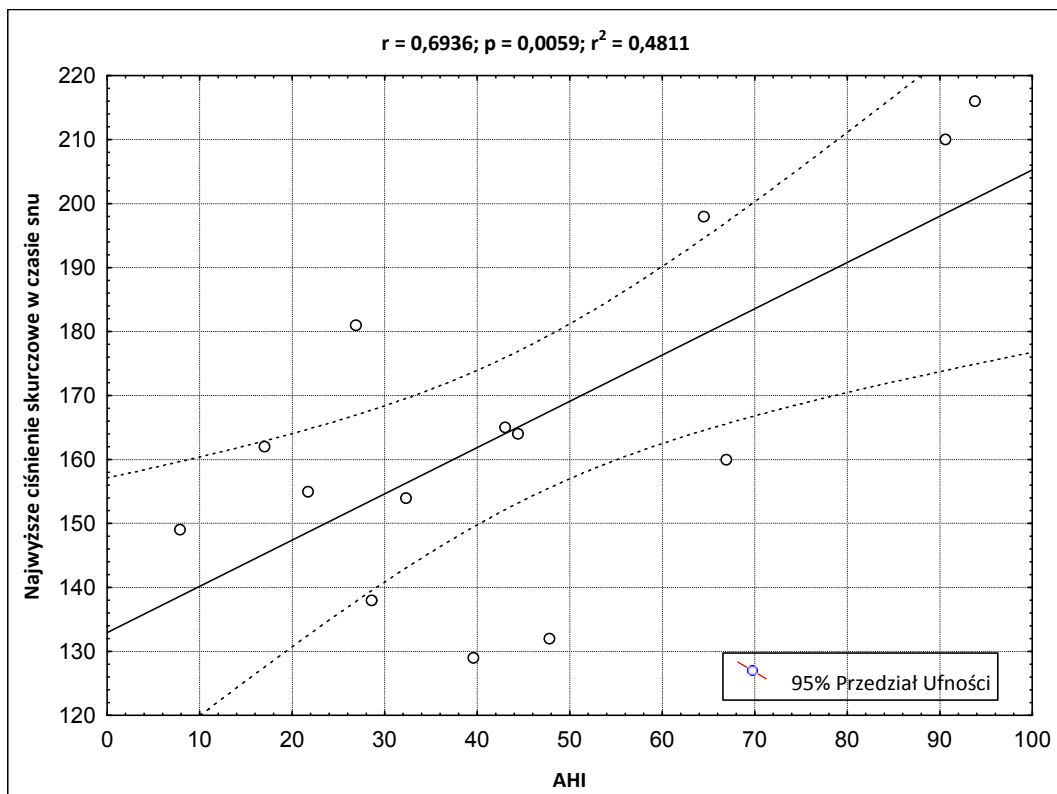
	SYS _{10%}	DIA _{5%}	SYS + DIA _{10%}
OSA	0,36	0,64	0,36
CPAP	0,57	0,79	0,57

OSA - parametr przed leczeniem protezą powietrzną, **CPAP** - parametr w trakcie terapii bezdechów, **SYS_{10%}** - 10% redukcja ciśnienia skurczowego w czasie snu, **DIA_{5%}** - 10% redukcja ciśnienia rozkurczowego w czasie snu, **SYS_{10%} + DIA_{5%}** - 10% redukcja ciśnienia skurczowego i 5% ciśnienia rozkurczowego w czasie snu.

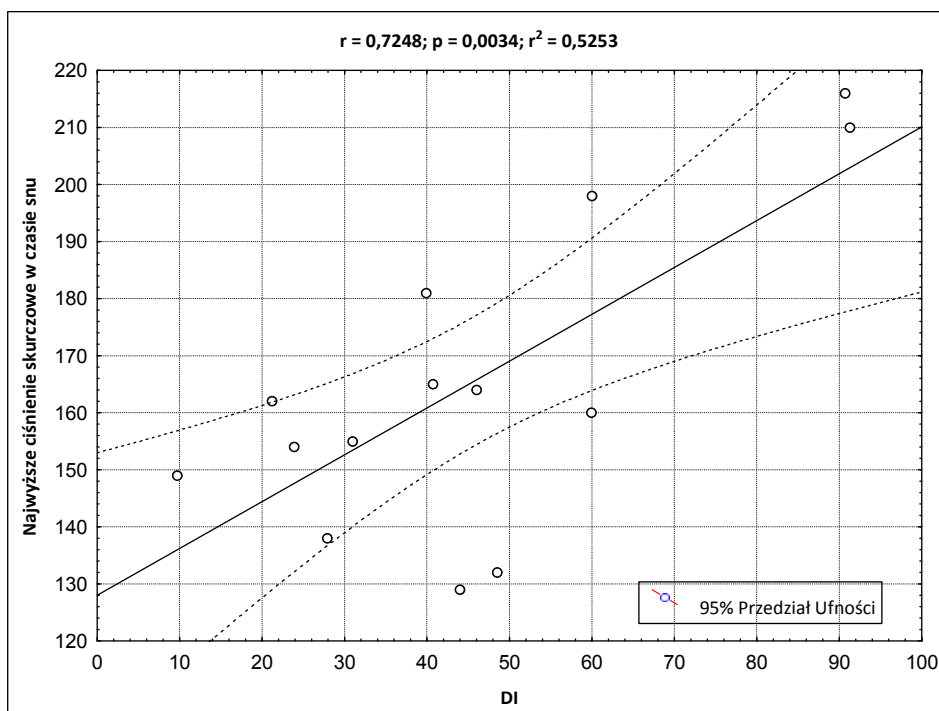
4.2.3.2.6. KORELACJE INDEKSÓW BADANIA SNU Z PARAMETRAMI ABPM (PODGRUPA „RESPONDER”)

Wyznaczone na podstawie badania snu indeksy opisujące ilościowe zaburzenia oddechu (AHI, DI, SpO₂, min.SpO₂, T₉₀) zestawiono z wartościami ciśnienia tętniczego uzyskanymi w badaniu ABPM przed leczeniem protezą. Analiza korelacji wykazała dodatnią, liniową zależność pomiędzy średnim skurczowym ciśnieniem w czasie snu, a AHI ($r=0,59$; $p=0,03$; $r^2=0,35$) jak również indeksem destaruracji ($r=0,59$; $p=0,03$; $r^2=0,35$). Szczególnie silną korelację liniową wykazano pomiędzy indeksem desaturacji oraz AHI, a najwyższym rejestrowanym ciśnieniem skurczowym w okresie snu. Pozostałe korelacje wyszczególniono w tabeli zbiorczej.

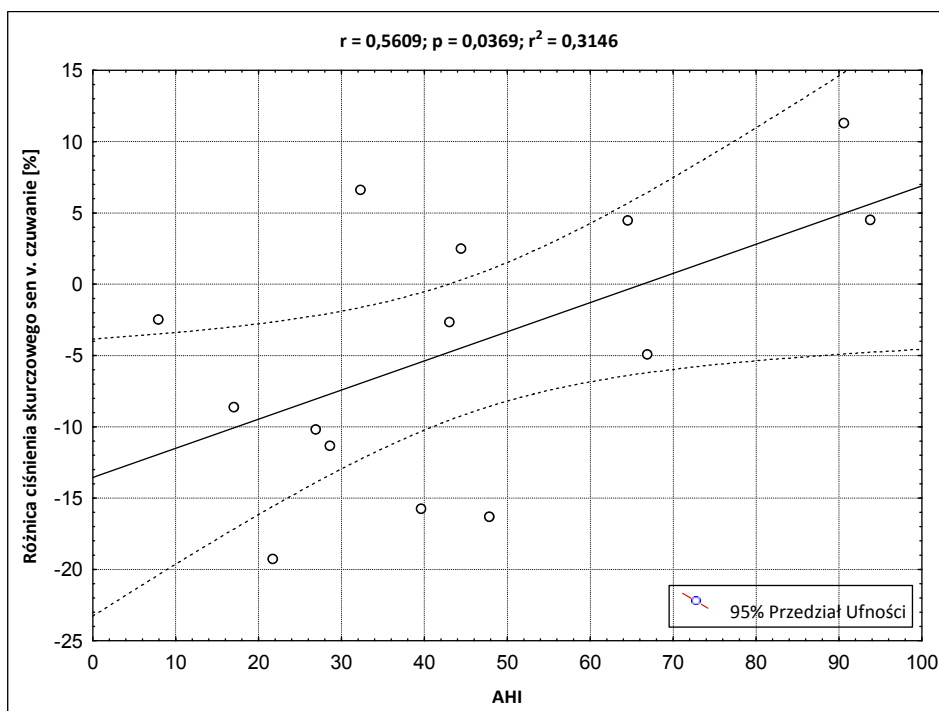
Ryc.13 Zależność najwyższych wartości ciśnienia skurczowego w czasie snu od AHI (n=14).



Ryc.14 Zależność najwyższych wartości ciśnienia skurczowego w czasie snu od indeksu desaturacji (n=14).



Ryc.15 Zależność wielkości redukcji ciśnienia skurczowego w okresie snu od AHI (n=14).



Tab.25 Korelacje indeksów polisomnograficznych z rejestrowanymi wartościami ciśnienia **skurczowego** przed wdrożeniem CPAP. Wynik istotny ($p < 0,05$) zaznaczono kolorem czerwonym. Obliczenia dot. grupy „Responder” ($n=14$).

	Kontrola dobowa ciśnienia	Ciśnienie w okresie czuwania	Ciśnienie w czasie snu	Poranny wzrost ciśnienia	Najwyższe ciśnienie w czasie snu	Trzeci kwartył ciśnienia w czasie snu	Sen v. czuwanie
AHI	0,42 p=0,135	0,30 p=0,289	0,59 p=0,027	-0,17 p=0,555	0,69 p=0,006	0,60 p=0,024	0,56 p=0,037
SpO2	-0,33 p=0,251	-0,27 p=0,357	-0,43 p=0,122	0,37 p=0,192	-0,54 p=0,046	-0,42 p=0,137	-0,36 p=0,200
T90	0,32 p=0,269	0,22 p=0,441	0,48 p=0,084	-0,44 p=0,119	0,59 p=0,026	0,45 p=0,105	0,48 p=0,080
DI	0,48 p=0,086	0,39 p=0,169	0,59 p=0,025	-0,08 p=0,781	0,72 p=0,003	0,62 p=0,018	0,47 p=0,092
Min.SpO2	-0,39 p=0,165	-0,35 p=0,226	-0,47 p=0,092	0,22 p=0,460	-0,60 p=0,024	-0,48 p=0,084	-0,33 p=0,250

AHI – *apnea hypopnea index*, **SpO2** – średnia saturacja krwi tlenem, **T90** – łączny czas badania snu z saturacją krwi poniżej 90%, **DI** – *desaturation index*, **Min.SpO2** – najniższa rejestrowana saturacja krwi tlenem.

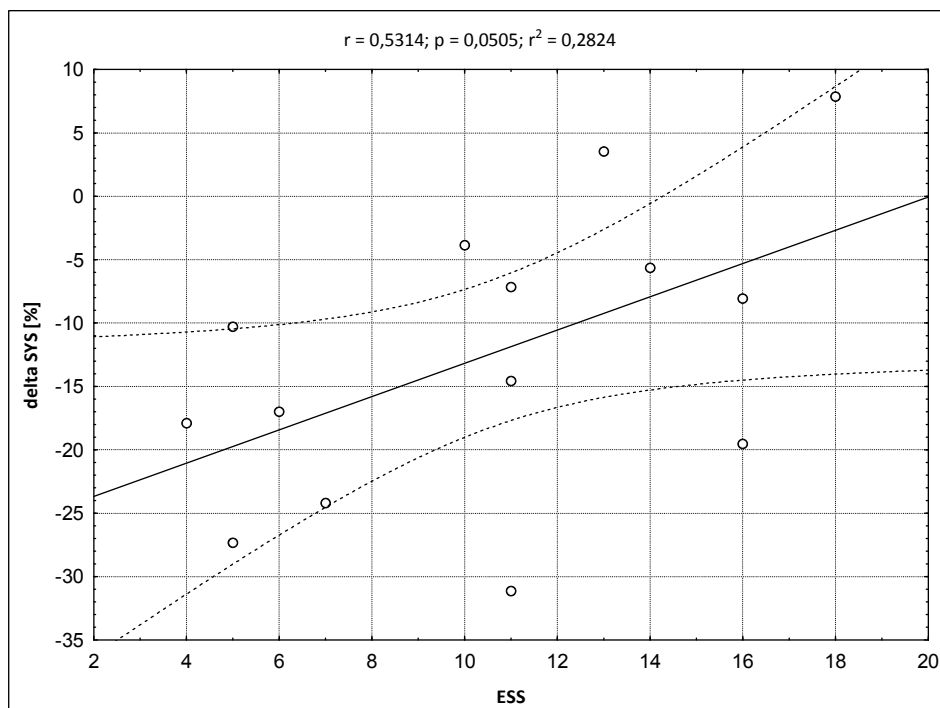
4.2.3.3. ANALIZA KORELACJI INDEKSÓW POLISOMNOGRAFICZNYCH ORAZ PUNKTACJI ESS Z RÓŻNICAMI ZAREJESTROWANYCH WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO PRZED I W TRAKCIE CPAP (ODPOWIEDŹ HEMODYNAMICZNA NA LECZENIE W PODGRUPIE „RESPONDER”)

W związku z niejednakową reakcją krążeniową w odpowiedzi na wdrożoną terapię CPAP, zbadano czy występuje zależność pomiędzy różnicami parametrów wyznaczonych w badaniach ABPM (przed, i w trakcie CPAP), a indeksami polisomnograficznymi i punktacją ESS. Do analizy włączono podgrupę pacjentów „Responder”.

W zestawieniu indeksów polisomnograficznych z parametrami odpowiedzi hemodynamicznej na leczenie CPAP, nie ujawniono istotnych korelacji liniowych.

Wykazano jedynie granicznie istotną, umiarkowaną korelację punktacji ESS z różnicami średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w okresie czuwania ($p=0,0505$; **Ryc. 16**).

Ryc.16 Korelacja punktacji ESS z różnicą ciśnienia skurczowego w okresie czuwania w trakcie terapii CPAP.



5. DYSKUSJA

5.1. CZĘŚĆ PRZEKROJOWA

W niniejszej pracy wykazano powszechne występowanie obturacyjnego bezdechu sennego w grupie otyłych chorych z cukrzycą t.2. Na podstawie badania poligraficznego u 70% pacjentów zarejestrowano indeks bezdechów powyżej 5 epizodów w godzinie snu.

W korespondującej grupie kontrolnej występowanie OSA wykazano u 60% badanych.

Tak wysoki odsetek pacjentów z bezdechem może być w dużej mierze wytłumaczony kliniczną charakterystyką obydwu grup. Chorzy spełniali kryterium otyłości, wymagali wielolekowej terapii hipotensyjnej, w większości byli mężczyznami, średnia wieku wynosiła 57,5 lat, natomiast kobiety włączone do obserwacji były w wieku pomenopauzalnym.

Zespół bezdechu sennego, definiowany w pracy jako $AHI \geq 5$ oraz nadmierna senność dzienna ($ESS \geq 10$), częściej rozpoznawany był w grupie chorych z cukrzycą niż w grupie kontrolnej, odpowiednio u 35% i 13% badanych, przy czym różnica występowania pozostała istotna tylko w grupie mężczyzn. Poza spodziewaną różnicą stężenia odsetka hemoglobiny glikowanej, profil metaboliczny nie różnił się istotnie między grupami.

Co ciekawe, dotychczas opublikowano nieliczne dane dotyczące występowania bezdechu w grupie chorych z rozpoznąą cukrzycą. Obserwacje z cytowanej już pracy *SHHS*, po uwzględnieniu znanych czynników ryzyka bezdechów (wiek, płeć, rasa, BMI, obwód szyi), nie potwierdziły częstszego występowania zaburzeń oddechu o typie obturacyjnym u obciążonych cukrzycą. Wykazano natomiast, że osoby z nieprawidłową gospodarką węglowodanową częściej prezentują okresowe oddychanie w czasie snu (CSR)⁸⁶. Zaburzenia periodyki oddychania w czasie snu można częściowo wytłumaczyć współwystępującą

niewydolnością serca, jednakże autorzy podkreślają, że różnica w występowaniu CSR pozostała istotna w analizie porównawczej chorych z cukrzycą bez jawnej patologii serca z korespondującą kontrolą. Sugeruje się, że zaburzona kontrola regulacji oddychania chorych z wieloletnią cukrzycą może być wynikiem dysfunkcji autonomicznej spowodowanej postępującą neuropatią^{87 88}. Należy zwrócić uwagę, że powszechnie akceptowane, aktualne kryteria rozpoznawania śródsennych zaburzeń oddychania, które uprawniają do diagnozy oddechu Cheyne'go i Stokes'a oraz innych form zaburzonego oddechu w czasie snu pochodzenia centralnego, wskazują na konieczność współwystępowania charakterystycznych zmian rejestrowanych w badaniu snu z niewydolnością serca lub dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego⁴.

W prezentowanej pracy blisko 20% chorych z cukrzycą miało podstawy do rozpoznania CSR, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 12%. Analiza nieparametryczna – ze względu na stosunkowo małą liczebność chorych z CSR - nie potwierdziła tej różnicy jako istotnej statystycznie. Uwzględniając jedynie pacjentów z cukrzycą i współwystępującą niewydolnością serca (n=31), 45% spełnia kryteria rozpoznania oddychania okresowego w czasie snu. Jest to wynik korespondujący z dotychczasowymi doniesieniami dot. ośrodkowych zaburzeń oddechu w czasie snu u chorych z niewydolnością serca (37-56%)^{71 72 89 90 91 92 93 94 73}.

Jedynе znane autorowi badanie analizujące występowanie bezdechów u chorych z cukrzycą typu 2, które w swoim modelu zbliżone jest do naszej pracy, opublikowała West i wsp. w 2006 r⁹⁵. W obserwacji tej wykazano obecność bezdechów u 23% mężczyzn chorych na cukrzycę. Tak dużа różnica pomiędzy wynikami niniejszej pracy (70%) a obserwacjami West

i wsp. może wynikać z kilku czynników. Po pierwsze, rekrutacja uczestników badania autorów brytyjskich obejmowała chorych zróżnicowanych pod względem zaawansowania cukrzycy i powikłań ze strony układu krążenia. Do badania włączono nie tylko pacjentów wymagających opieki ośrodka referencyjnego czy hospitalizacji (jak w prezentowanej pracy), ale także chorych z wyrównaną metabolicznie cukrzycą pozostających pod kontrolą lekarzy rodzinnych. Po drugie, pomimo, że średni wiek badanych był nieznacznie wyższy w porównaniu do naszej próby ($61,2 \pm 9,7$ v. $57,5 \pm 9,1$), co byłoby argumentem za częstszym występowaniem OSA w próbie West i wsp., to dolna granica wieku uczestników zakwalifikowanych do obserwacji była niższa (30 v. 37 rok życia). Po trzecie, badanie brytyjskie zaprojektowane zostało w oparciu o kwestionariusz berliński, na który odpowiadało nieco ponad połowa zaproszonych do badania (56%), a zatem nie uzyskaliśmy informacji nt. szacowanego występowania OSA u niemal połowy badanych. Ponadto walidacja BQ, która odbyła się u ok. 35% respondentów, wykazała niską czułość i swoistość zastosowanego testu w danej grupie, co podkreślili sami autorzy (brak danych liczbowych), a mimo to zdecydowano o ekstrapolacji wyniku. Po czwarte, średnie BMI badanych w próbie West, parametr ilustrujący zaawansowanie otyłości (głównego czynnika ryzyka OSA), był niższy i wynosił $29,6 \pm 5,4$ v. $31,9 \pm 6,8$. Najważniejszą jednak różnicą wydaje się fakt rozpoznania OSA na podstawie co najmniej 10 epizodów desaturacji w godzinie snu (pulsoksymetria, ang. *Nocturnal Pulse Oximetry, NPO*), podczas gdy w obecnej pracy, za minimalne kryterium przyjęto indeks bezdechów i oddechów sptyconych ≥ 5 . Nie bez znaczenia wydaje się też fakt przeprowadzenia rejestracji NPO przez West w warunkach domowych. Uproszczone badanie snu rejestrowane ambulatoryjnie, z powodu niedostatecznej czułości nie jest rekomendowaną metodą w rozpoznawaniu śródsennych zaburzeń

oddechu, co potwierdza wspólne stanowisko American Thoracic Society, American Chest Clinicians Society i American Academy of Sleep Medicine⁹⁶. W dokumencie tym, pomimo raportowanej uprzednio częściowej zgodności wyników NPO z polisomnografią, nie zaleca się stosowania urządzeń typu 4 (NPO) jako metody trafnej w diagnostyce zaburzeń oddechu w czasie snu. Wprawdzie w badaniu brytyjskim część chorych poddana została rejestracji poligraficznej w warunkach domowych (n= 47 tj. <3% zrekrutowanych), to wynik rejestracji nie uściślił trafności badania kwestionariuszowego. W naszym badaniu u wszystkich uczestników (72+83 osób) przeprowadzono rejestrację poligraficzną w warunkach klinicznych, z następczą manualną weryfikacją zdarzeń. Z kolei inną ważną różnicą, przemawiającą jednak za częstszym występowaniem bezdechu w badaniu brytyjskim w porównaniu do naszej próby, jest fakt zrekrutowania do obserwacji jedynie mężczyzn, a zatem grupy zwiększonego ryzyka OSA^{97 98}. Należy jednak podkreślić, że w kobiety włączone do prezentowanej pracy były w wieku pomenopauzalnym, czyli z punktu widzenia nauk biologicznych, w okresie życia, w którym ryzyko występowania wielu chorób, szczególnie układu krążenia, ale także bezdechów sennych, jest zbliżone do ryzyka obserwowanego u mężczyzn^{97 99}.

W odpowiedzi na omawianą publikację, Kelly i wsp. komentują wyniki badania w odniesieniu do własnych obserwacji pacjentów z cukrzycą typu 2¹⁰⁰. U sześćdziesięciu trzech hospitalizowanych pacjentów przeprowadzono badania kwestionariuszowe (BQ oraz ESS), na podstawie których stwierdzono wysokie ryzyko obecności bezdechu u 56% uczestników. Niestety jest to jedyny ślad po cytowanym badaniu jaki udało się znaleźć autorowi. Być może praca nie została jeszcze ukończona i prezentacja wyników nastąpi w późniejszym terminie.

5.1.1. Otyłość a bezdech senny

Pomimo dobrze udokumentowanego związku OBS z nieprawidłowościami anatomicznymi górnych dróg oddechowych, większość chorych nie prezentuje morfologicznych odchyleń w zakresie twarzoczaszki i gardła^{101 102}. Jednocześnie badania populacyjne pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym wykazują, że pacjenci ci przeważnie mają nadwagę lub są otyli¹⁰³. Z kolei w grupie chorych z otyłością olbrzymią (klasa III otyłości), odsetek pacjentów z zaburzeniami oddechu w czasie snu o typie obturacyjnym wynosi od 60 do ponad 90%^{104 105 106 107 108 109 110 111}. Zaburzenia oddechu szczególnie często obserwuje się u pacjentów kwalifikowanych do zabiegów bariatrycznych. Wykazano również, że przyrost ciężaru ciała dodatnio koreluje z szansą na rozwój OBS lub pogłębieniem już istniejących śródsennych zaburzeń oddechu^{112 113}. Jednocześnie istnieją dowody, że korelacja indeksu bezdechów z BMI słabnie u osób z otyłością patologiczną^{105 109 110 114}.

W prezentowanej pracy dołożono starań, aby badana grupa osób z cukrzycą kontrolowana była pacjentami dobranymi pod względem masy ciała. Podstawowym parametrem zastosowanym w badaniu obiektywizującym ciężar ciała jest indeks masy do powierzchni ciała (ang. *BMI - Body Mass Index*). Z uwagi na łatwość wyznaczania, BMI jest powszechnie wykorzystywanym parametrem odzwierciedlającym zawartość tkanki tłuszczowej, której ilość dodatnio koreluje ze zwiększoną chorobowością sercowo-naczyniową. W niniejszym badaniu BMI nie różnił się istotnie w obydwu obserwowanych grupach i wynosił $31,9 \pm 6,8$ i $29,9 \pm 7,3 \text{ kgm}^{-2}$, odpowiednio dla chorych z cukrzycą oraz w grupie kontrolnej ($p=0,08$). Wynik pozwolił sklasyfikować uczestników badania na granicy nadwagi i klasy pierwszej otyłości (BMI do 35 kgm^{-2}). Jednoczynnikowa analiza korelacji indeksów poligraficznych wyznaczanych w trakcie badania snu i indeksu masy ciała potwierdziła wcześniej opisywaną

liniową zależność między nasileniem bezdechów a zaawansowaniem otyłości w prezentowanym przedziale BMI. Co ciekawe, zależność ta była silniejsza w kontroli niż u chorych z cukrzycą (**3.1.3**). Wyłączenie z obliczeń pacjentów z otyłością olbrzymią (klasa III; BMI \geq 40) ujawniła, że chorzy z cukrzycą charakteryzują się stabilniejszym wynikiem korelacji jednoczynnikowej w szerokim przedziale BMI, podczas gdy w grupie pacjentów bez cukrzycy zależność ta istotnie zmniejszyła się. Dalsza analiza regresji wieloczynnikowej potwierdziła stabilny, niezależny wpływ indeksu masy ciała na zmienną AHI jedynie u mniej otyłych chorych z cukrzycą (**3.1.4 Tab.1-2**).

Odmiernym estymatorem wykorzystywanym w celu scharakteryzowania metabolicznego pacjentów jest trzewna dystrybucja tkanki tłuszczowej (otyłość trzewna, o. wisceralna, o. abdominalna, o. typu brzuszego, o. typu androidalnego). Z uwagi na dużą aktywność hormonalną wisceralnej tkanki tłuszczowej (adipocyty trzewne wykazują większą aktywność lipolityczną w porównaniu do komórek tłuszczowych innych lokalizacji), która niekorzystnie wpływa na profil metaboliczny pacjentów, wszystkie aktualne kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego uwzględniają pośredni pomiar tłuszczu trzewnego (WHO 1999; NCEP ATP III 2001; IDF 2005). Otyłość centralną można zmierzyć za pomocą metod radiologicznych (TK i NMR j. brzusznej), ale najbardziej rozpowszechnionym sposobem tej oceny w warunkach klinicznych i ambulatoryjnych jest pomiar obwodu talii. Za prawidłowy wg kryteriów NCEP ATP III przyjmuje się wynik do 102 cm dla mężczyzn i 88 cm dla kobiet. W niniejszej pracy obydwie grupy charakteryzowały się istotnie różnymi wynikami tego estymatora. Średni obwód talii w grupie chorych z cukrzycą wynosił $109,6\pm 17,2$ cm, podczas gdy w grupie kontrolnej $99\pm 14,4$ cm; $p<0,0001$ (WHR odpowiednio $1,04\pm 0,08$ v. $0,97\pm 0,1$; $p<0,0001$). Dotychczasowe dane oceniające korelację trzewnej dystrybucji tkanki tłuszczowej

z występowaniem bezdechów nie są spójne zarówno u dorosłych jak i dzieci^{114 115 116 117 118}.

W cytowanych pracach, analiza większych grup sugeruje lepszą korelację obwodu talii z AHI w porównaniu z obwodem szyi. Istotnie, w niniejszym badaniu, opisywaną ściślej korelację obwodu talii w porównaniu do obwodu szyi wobec AHI potwierdzono, ale tylko w grupie kontrolnej badanych (**3.1.3**). W grupie chorych z cukrzycą wprawdzie ujawniono korelację AHI i obwodu talii, ale była ona słabsza w porównaniu do zależności AHI i obwodu szyi. Dalsza analiza w podgrupach badanych wykazała zmienny stopień korelacji obwodu talii z AHI w zależności od przedziału BMI. Badani, którzy nie spełniali kryterium otyłości olbrzymiej charakteryzowali się słabszą korelacją obwodu talii z AHI, przy czym zmienność współczynnika korelacji liniowej była większa w grupie chorych bez cukrzycy. W żadnym modelu regresji wielorakiej nie potwierdzono niezależnego związku między AHI, a estymatorami trzewnej tkanki tłuszczowej.

Podobnym wynikiem w obydwu grupach charakteryzował się współczynnik korelacji obwodu szyi względem AHI ($r_{DM}=0,43$; $p<0,001$ oraz $r_{KONTROLA}=0,42$; $p<0,0001$). Co ciekawe, po wyłączeniu z obliczeń pacjentów z otyłością olbrzymią, współczynnik ten zmniejszył się porównawalnie w obydwu badanych grupach. Obwód szyi jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka występowania bezdechu o typie obturacyjnym, a skorygowany obwód szyi jest jednym z podstawowych testów stosowanym we wstępnej ewaluacji pacjentów podejrzanych o bezdech senny¹¹⁹.

5.1.2. Płeć

W ujęciu epidemiologicznym płeć męska obok otyłości jest uznanym czynnikiem ryzyka występowania bezdechów. W powszechnie cytowanych badaniach epidemiologicznych

szacuje się, że w szerokim przedziale wiekowym częstość występowania bezdechu u płci męskiej jest 2-2,5x większa w porównaniu do kobiet (24% v. 9% w badaniu z Wisconsin; 36,5% v. 18,5% w badaniu Pływaczewskiego). Chorobowość z powodu obturacyjnego bezdechu u kobiet wzrasta natomiast w okresie pomenopauzalnym^{97 99}.

Wyniki niniejszej pracy wykazały wysoki odsetek chorych z OSA u obojga płci, a różnice w występowaniu bezdechu między mężczyznami i kobietami nie były tak znaczące.

W przypadku kobiet z cukrzycą, 2/3 badanych pacjentek spełniało kryterium $AHI \geq 5$, podczas gdy u mężczyzn odsetek ten wynosił 72%. Zaobserwowano natomiast większą różnicę w grupie kontrolnej: 43% i 66%, odpowiednio kobiet i mężczyzn z $AHI \geq 5$. Opisywana różnica nie była jednak istotna w analizie nieparametrycznej. Znaczny odsetek chorych z bezdechem może wynikać z wysokiego BMI w obu grupach (nadwaga/otyłość klasy pierwszej). Z kolei w przypadku obciążonych bezdechem kobiet należy zwrócić uwagę na wiek, który wynosił w chwili badania snu 61 lat (49-77) dla pacjentek z cukrzycą (n=12) oraz 60,5 lat (44-78) dla kobiet z grupy kontrolnej (n=21). Należy jednocześnie podkreślić, że większość kobiet była w okresie pomenopauzalnym.

5.1.3.Lipidy

Związek bezdechu sennego z zaburzeniami profilu lipidowego nie został jednoznacznie udokumentowany. Publikowane dane z prac przekrojowych w większości potwierdzają istnienie zależności pomiędzy aterogennym profilem lipidowym, a obecnością i nasileniem bezdechu. Pojedyncze badania wykazały również korzystny wpływ terapii CPAP na zaburzenia lipidowe^{120 121 122 9 123 18 124 125}. W prezentowanej pracy nie ujawniono istotnej różnicy

w profilach lipidowych badanych grup w zależności od obecności i nasilenia bezdechów. Fakt ten może częściowo wynikać z powszechnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA w badanej próbie. Należy podkreślić, że pomimo leczenia statynami, pacjenci z cukrzycą i licznymi powikłaniami chorób układu krążenia nie osiągnęli rygorystycznych celów terapii hipolipemizującej (LDL $126,4 \pm 35,5$).

5.1.4. Zespół bezdechu sennego a nadmierna senność chorych z cukrzycą

Jednym z problemów w postępowaniu z chorym z bezdechem jest niedostateczna motywacja pacjenta do stosowania protezy powietrznej. Niezależnie od wdrożonych zabiegów zachowawczych czy postępowania operacyjnego, większość chorych wymaga terapii CPAP. Trudności te są wypadkową nakładających się czynników tj. braku pełnej akceptacji społecznej terapii CPAP, częściowej refundacji aparatu przez NFZ, ale przede wszystkim brakiem poczucia choroby. Badanie wykazało, że grupa obciążonych cukrzycą charakteryzuje się wyższym odsetkiem chorych z zespołem bezdechu (35% v. 13%; różnica istotna), a to właśnie nadmierna senność jest jednym z głównych powodów, dla którego pacjenci z OSA szukają pomocy medycznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjenci z cukrzycą poza nawracającymi bezdechami mają inne czynniki pogarszające jakość snu, m.in. nocne hipoglikemie, bóle z powodu neuropatii czuciowej, nykturia wynikająca z niewyównania metabolicznego czy okresowe ruchy kończyn/zespół niespokojnych nóg^{126 127}.

Otwartym pytaniem pozostaje także, na ile trafnym narzędziem w diagnostyce senności wtórnej do bezdechów są metody kwestionariuszowe - skala Epworth, a także w mniejszym stopniu kwestionariusz berliński (BQ), w którym tylko część pytań ocenia nasilenie senności.

BQ uzyskał walidację i stwierdzono jego przydatność w diagnozowaniu bezdechów w populacji pacjentów lekarzy rodzinnych i u chorych z migotaniem przedsionków. Jednakże w jedynej publikacji dot. bezdechów w cukrzycy znanej autorowi (West i wsp.), autorzy podkreślają niską czułość i swoistość tego narzędzia⁹⁵.

5.1.5.Aspekty kliniczne

Wyniki testu Walda w prezentowanej kohorcie (n=155) wykazały niezależny wpływ cukrzycy na obecność bezdechów sennych. Związek ten potwierdzają odmienne trendy zmienności współczynników korelacji parametrów antropometrycznych z AHI, w zależności od występowania cukrzycy. Praca nie określiła jednoznacznie, który z estymatorów ilości tkanki tłuszczowej – uznanych czynników ryzyka OSA – najlepiej koreluje z nasileniem bezdechów. Wydaje się, że w populacji chorych z cukrzycą t.2 i współwystępującą nadwagą/pierwszym stopniem otyłości, a zatem w grupie najliczniejszej w codziennej praktyce diabetologa, indeks masy ciała najlepiej koreluje z nasileniem bezdechów. Rutynowo wyznaczany BMI w praktyce klinicznej, powinien stanowić element kompleksowej ewaluacji chorych z cukrzycą, szczególnie w kontekście częstego występowania bezdechu sennego w tej grupie pacjentów.

5.1.6.Ograniczenia

Niewątpliwie licznosc kohorty, a szczególnie proporcja kobiet, jak i pacjentów z różnych przedziałów BMI ogranicza wnioskowanie.

Metodą referencyjną w diagnostyce snu jest pełne badanie polisomnograficzne.

Zastosowane w pracy badania poligraficzne (urządzenia typu 3) nie umożliwiają rejestracji faz snu i wyznaczania hipnogramu, tym samym przeliczania indeksów zaburzonego oddechu i oksymetrii do czasu snu, a jedynie do czasu badania. Konsekwencją tego stanu jest prawdopodobne niedoszacowanie występowania i nasilenia bezdechów, szczególnie z granicznych przedziałów AHI – 5; 15; 30. Jednakże badania poligraficzne są akceptowalną metodą diagnostyczną w bezdechu sennym. Wysoką powtarzalność, a także zgodność wyniku poligraficznego z wynikiem uzyskiwanym w pełnej polisomnografii, gwarantuje jedynie rejestracja w warunkach klinicznych oraz manualna weryfikacja zdarzeń oddechowych w trakcie analizy zapisu^{128 129 130}. AASM rekomenduje, aby zwiększyć trafność ostatecznego rozpoznania, pacjenci winni być dodatkowo poddani badaniom kwestionariuszowym, które mają na celu uprawdopodobnienie obecności OBS. Usystematyzowany wywiad w formie kwestionariusza pozwala jednocześnie oszacować nasilenie zespołu bezdechu. W niniejszej pracy wszystkie powyższe procedury zostały zachowane.

5.2 INTERWENCJA

Celem oceny wpływu terapii protezą powietrzną na regulację krążenia u chorych z cukrzycą typu 2 i bezdechem, przeprowadzono dobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM). W praktyce klinicznej ABPM jest dobrze ugruntowaną, jedną z podstawowych metod wykorzystywanych w diagnostyce i ocenie terapii nadciśnienia tętniczego. Dobowy pomiar ciśnienia jest również dobrym narzędziem stosowanym w ocenie ryzyka chorób układu krążenia. Badanie to lepiej koreluje z prawdopodobieństwem występowania powikłań narządowych nadciśnienia w porównaniu do pomiarów gabinetowych oraz samokontroli domowej, co stwierdzono zarówno w populacji ogólnej jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym^{131 132 133 134 135 136 137}.

Wielokrotnie, automatycznie powtarzane, nieinwazyjne pomiary ciśnienia tętniczego krwi pozwalają uzyskać wartości ciśnienia w poszczególnych porach doby, umożliwiając ocenę charakterystyki profilu dobowego¹³⁸. Zarówno wysokie ciśnienie tętnicze w godzinach snu, jak i brak fizjologicznego spadku ciśnienia co najmniej o 10% w porównaniu do wartości pomiarów w czasie dziennej aktywności, a także nadmierny wzrost ciśnienia w godzinach porannych może przyczyniać się do częstszych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego^{139 140 137 134 135 141}. Metoda ta pozwala również uniknąć zarówno efektu „białego fartucha” jak i efektu placebo, które w istotny sposób mogą fałszować realne wartości ciśnienia tętniczego i powodować błędne decyzje kliniczne^{142 143 138}. W grupie chorych z cukrzycą, wpływ współwystępującego nadciśnienia tętniczego na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest większy w porównaniu do osób z niezaburzoną gospodarką węglowodanową^{144 145}. Z tego względu, w przypadku współistniejących zaburzeń gospodarki

węglowodanowej, zaleca się niższe docelowe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w terapii nadciśnienia ⁸⁰.

Wcześniejsze badania sugerują, że szczególnie narażeni na progresję uszkodzenia narządowego są pacjenci z cukrzycą, których średnie wartości ciśnienia tętniczego są wyższe w czasie snu w porównaniu do pomiarów z okresu czuwania (ang. *inverse dipping*) ^{146 147}.

Jednocześnie szacuje się, że aż u 60% pacjentów z wieloletnią (>10 lat) cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, rejestruje się nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w czasie snu ¹⁴⁸.

Jedną z przyczyn niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego w czasie snu w tej grupie chorych jest niewątpliwie gorsza jakość snu, wynikająca z opisanych wcześniej powszechnych powikłań cukrzycy. Badanie ABPM poddane analizie automatycznej, bez uwzględnienia okresów wybudzeń ze snu, może zatem prowadzić do niecelnej diagnozy. Jest to naturalne ograniczenie metody. Warto podkreślić, że pacjenci z cukrzycą i stwierdzonym nieprawidłowym profilem dobowym w ABPM, charakteryzują się również wyższą powtarzalnością wartości ciśnienia tętniczego rejestrowanego w okresie doby, w przeciwieństwie do chorych z prawidłową regulacją metabolizmu glukozy. Głównym czynnikiem patogenetycznym odpowiedzialnym za nieprawidłową regulację ciśnienia tętniczego, szczególnie w okresie snu, w tej grupie chorych jest występowanie dysfunkcji autonomicznej - powszechnego powikłania wieloletniej cukrzycy. Wyniki prac potwierdzają niezależną korelację, jaka występuje pomiędzy dysfunkcją autonomiczną, a ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu ^{149 150}. W ostatnim czasie opublikowano kilka prac sprawdzających powiązanie bezdechów z cechami neuropatii wegetatywnej w cukrzycy ^{151 152}. Pomimo, że jednym z poznanych mechanizmów warunkujących występowanie cukrzycowej dysfunkcji wegetatywnej jest upośledzona

odpowieź zależna od ośrodków chemowrażliwych, która przynajmniej częściowo może być odwracalna w trakcie CPAP, to dotychczas sprawdzono w tej grupie chorych jedynie wpływ bezdechów sennych na regulację glikemii i występowanie jakościowych zaburzeń oddechu⁸⁷. Jednocześnie obserwacje chorych z bezdechem sennym i nadciśnieniem tętniczym, ale bez wyodrębniania pacjentów z cukrzycą, w przeważającej liczbie potwierdzają poprawę kontroli ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na terapię CPAP^{31 153 154 155 156 125 157}.

Wpływ bezdechów sennych na dobową regulację ciśnienia tętniczego, a także odpowiedź hemodynamiczna wskutek wdrożenia CPAP w grupie chorych z cukrzycą wymagają wyjaśnienia.

Niniejsza obserwacja grupy 20 chorych potwierdza powszechne występowanie niedostatecznej kontroli wartości ciśnienia tętniczego oraz nieprawidłowego profilu dobowego ciśnienia u chorych z wieloletnią cukrzycą t.2, pomimo stosowania wielolekowej terapii hipotensyjnej (średnia liczba leków w grupie: >3 preparatów). W odniesieniu do kryterium prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego rekomendowanego dla populacji ogólnej (135/85 mmHg) zaledwie 35% badanych spełniało ten warunek. W przypadku zastosowania bardziej rygorystycznych celów terapii hipotensyjnej, dedykowanych dla chorych z powikłaną cukrzycą (125/75 mmHg), tylko 15% chorych można uznać za prawidłowo leczonych. Dalsza analiza z uwzględnieniem profilu dobowego ciśnienia wykazała, że zaledwie jeden pacjent (5%) cechował się satysfakcjonującą kontrolą dobową z towarzyszącą 10% redukcją wartości ciśnienia rejestrowanych w okresie snu w porównaniu do odczytów dziennych (**3.2.2**).

Charakterystyka kliniczna całej grupy poddanej interwencji CPAP nie różniła się istotnie od macierzystej kohorty (**3.2.1**). W krótkim czasie po włączeniu leczenia bezdechów,

zaobserwowano, że kontrola ciśnienia tętniczego uległa istotnej poprawie u większości badanych (n=14; 70%), jednakże reakcja hemodynamiczna była zróżnicowana w obrębie grupy. W związku ze stwierdzonymi co najmniej kilkoma niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego uczestników, uznaliśmy za stosowne wyodrębnienie podgrupy chorych, których ładunek ciśnienia w istotnym stopniu może zależeć od bezdechów sennych (podgrupa „Responder”). Do podgrupy tej zakwalifikowano osoby, u których terapia protezą powietrzną skutkowałą satysfakcjonującą redukcją wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego, ewentualnie poprawą profilu dobowego ciśnienia zdefiniowanego w części z wynikami pracy (3.2.3.2). Opisana metoda pozwoliła zidentyfikować pacjentów, którzy mogą odnieść potencjalnie największą korzyść z leczenia CPAP. Różnego stopnia zaawansowanie mechanizmów odpowiedzialnych za utrwalenie podwyższonych wartości ciśnienia systemowego (czego dowodem są w różnym stopniu nasilone powikłania narządowe), a także wieloczynnikowa etiopatogeneza choroby, może przynajmniej częściowo tłumaczyć niejednorodną odpowiedź hemodynamiczną u chorych z cukrzycą i bezdechem sennym. W rutynowej ocenie klinicznej wykazano, że dwóch pacjentów z podgrupy „NonResponder” charakteryzowało się brakiem hamowania wydzielania ACTH w długim teście z *dexamethasonem*. Wynik ten potwierdza złożone, wtórne tło nadciśnienia tętniczego.

5.2.1. Nadciśnienie tętnicze w czasie snu

Koniec bezdechu wiąże się z gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego. Chwilowe wartości ciśnienia skurczowego mogą przekroczyć 250 mmHg, a zatem wykraczać poza zakres

skutecznej autoregulacji przepływu mózgowego, u osób, u których dzienne pomiary nie dają podstaw do rozpoznania nadciśnienia¹⁵⁸. Terapia CPAP skutkuje eliminacją opisanych, okołobezdechowych fluktuacji ciśnienia systemowego¹⁵⁹. Pomimo, że rejestracja ABPM nie jest dostatecznie czułym narzędziem, które mogłoby ujawnić gwałtowne wahania ciśnienia, to obserwacje chorych z OBS wykazały, że pacjenci ci często charakteryzują się nadciśnieniem w godzinach nocnych²⁴. Problem ten zaobserwowano już w wieku rozwojowym, gdzie wczesny rozwój nadciśnienia może istotnie przyspieszyć powikłania narządowe^{160 29}. Jednocześnie obserwacje chorych z cukrzycą również potwierdzają niedostateczną kontrolę ciśnienia systemowego w okresie snu, przy czym wymiar, w jakim przynajmniej częściowo opisywany stan zależny jest od bezdechów sennych, nie został dotychczas poznany¹⁶¹. Nadciśnienie stwierdzone w godzinach nocnych u chorych z cukrzycą typu 2, może być odpowiedzialne za akcelerację mikroalbuminurii, a zatem nie tylko wykładnika zaawansowania powikłań narządowych w cukrzycy, ale również czynnika prognostycznego w chorobach układu krążenia¹⁴⁶.

Interwencja CPAP ujawniła, że za ładunek ciśnienia w czasie doby u badanych chorych z cukrzycą i współistniejącym bezdechem, w większym stopniu zależy od niedostatecznej kontroli wartości ciśnienia w okresie snu (**3.2.3.1.2 oraz 3.2.3.2.2**). Wdrożenie terapii protezą skutkowało redukcją ciśnienia skurczowego w czasie snu o 17/9 mmHg, podczas gdy dzienne wartości były mniejsze o 8/5 mmHg w całej badanej grupie. W podgrupie Responder odnotowano redukcję średnich wartości ciśnienia w czasie snu o 23/13 mmHg, oraz o 12/8 mmHg w okresie czuwania. W obu analizowanych grupach znaczna poprawa kontroli ciśnienia tętniczego w czasie snu była wynikiem eliminacji najwyższych rejestrowanych wartości (maksymalne i 3 kwartyli).

5.2.2. Profil dobowy ciśnienia tętniczego

Powyższe obserwacje determinowały niedostateczną redukcję ciśnienia zarówno skurczowego jak i rozkurczowego w okresie snu, u chorych z cukrzycą i bezdechem.

Wdrożenie terapii CPAP wiązało się z poprawą profilu dobowego ciśnienia tętniczego w całej badanej grupie. Kontrolne badanie ABPM wykazało pogłębienie redukcji ciśnienia tętniczego o 6,9% oraz 5,1%, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, warunkując tym samym uzyskanie co najmniej 10% różnicy między średnimi wartościami rejestrowanymi w okresie czuwania i snu w całej badanej grupie(3.2.3.1.5). Proporcja pacjentów charakteryzujących się co najmniej 10% redukcją ciśnienia w okresie snu wzrosła z 0,3 przed leczeniem do 0,5 w trakcie CPAP. Należy podkreślić, leczenie CPAP u dwóch chorych wiązało się z nadmiernym spadkiem ciśnienia tętniczego w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego (>30%) oraz u jednego pacjenta 30% redukcją ciśnienia skurczowego. Opisane obserwacje (ang. extreme dippers), ale także z drugiej strony brak reakcji hemodynamicznej w odpowiedzi na CPAP u innych pacjentów, podkreślają konieczność weryfikacji terapii hipotensyjnej w bezpośrednim okresie po rozpoczęciu leczenia bezdechów.

5.2.3. Poranny wzrost ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze w cyklu okołodobowym podlega fizjologicznym fluktuacjom. Wspomniana 10% redukcja średnich wartości towarzyszy snowi człowieka, natomiast w trakcie aktywności obserwuje się dwa piki wartości ciśnienia - rano i popołudniu, przy czym bardziej zaznaczony wzrost występuje we wczesnym okresie po przebudzeniu. Prace przekrojowe wykazały, że

zapadalność z powodu ostrych powikłań schorzeń układu krążenia (zawał mięśnia serca, udar mózgu) w populacji ogólnej, w tym okresie jest najwyższy^{162 163 164}. Jednym z możliwych patomechanizmów odpowiedzialnych za zwiększoną zachorowalność w tym czasie jest niewspółmierna aktywacja autonomicznego układu współczulnego i w konsekwencji nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego¹⁶⁵. Jednocześnie istnieją dowody, że nadmierny, poranny wzrost ciśnienia tętniczego, może być odzwierciedleniem śródsennych desaturacji krwi tlenem, które są naturalną konsekwencją bezdechów¹⁶⁶. Z powyższych względów w prezentowanej pracy poddano analizie zmienność porannego wzrostu ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych, w zależności od leczenia CPAP. Obliczenia zastosowano w odniesieniu do wartości ciśnienia skurczowego wg algorytmu zaproponowanego przez Kario i wsp.⁸⁵. W całej badanej grupie poranny wzrost ciśnienia nie różnił się istotnie przed i w trakcie leczenia protezą powietrzną i wynosił około 20 mmHg. Fakt ten można wytłumaczyć porównywalną redukcją zarówno ciśnienia w pierwszych dwóch godzinach czuwania, jak i najniższych rejestrowanych w okresie snu (**3.2.3.1.3** oraz **3.2.3.2.3**). Wydaje się, że w grupie chorych z bezdechem, nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego po okresie snu jest mniej istotnym czynnikiem warunkującym występowanie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Zachorowalność i śmiertelność okołodobowa populacji chorych z rozpoznaniem polisomnograficznie OSA wskazała, że osoby z zespołem bezdechu mają znamienne wyższe ryzyko nagłej śmierci sercowej w czasie snu (od 0⁰⁰ do 6⁰⁰), w przeciwieństwie do ryzyka porannego obserwowanego w populacji ogólnej^{167 168}.

5.2.4. Korelacje

Analiza całej badanej grupy wykazała nieliczne korelacje liniowe (zależność jednoczynnikowa) pomiędzy parametrami polisomnograficznymi, a wartościami ciśnienia tętniczego w czasie snu przed wdrożeniem CPAP. Brak jednolitej odpowiedzi, a także występowanie pojedynczych, słabych/umiarkowanie silnych zależności parametrów zaburzonego snu i ciśnienia dobowego w całej grupie, skłoniła do zidentyfikowania chorych, których ładunek ciśnienia w dużym stopniu może zależeć od bezdechów sennych. W wyodrębnionej podgrupie „Responder” tj. u pacjentów spełniających kryteria zadowalającej odpowiedzi hemodynamicznej (**3.2.3.2.1 A, B**), związek indeksów polisomnograficznych z wynikiem holtera ABPM istotnie zarysował się. Najsilniejszą korelację liniową (zależności jednoczynnikowe) wykazano pomiędzy maksymalnymi wartościami ciśnienia skurczowego rejestrowanego w okresie snu, a AHI oraz indeksem desaturacji (odpowiednio $r=0,69$; $p=0,006$ oraz $r=0,72$; $p=0,003$). Dla trzeciego kwartylu ciśnienia skurczowego korelacje te wyniosły odpowiednio $r=0,59$ i $r=0,6$; $p=0,03$. Ta umiarkowanie silna zależność w omawianej podgrupie osób, daje podstawy do wnioskowania o istotnym wpływie bezdechów na nieprawidłową regulację ciśnienia tętniczego przynajmniej u części chorych z cukrzycą.

W przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień, badanie nie wykazało istotnej ($p<0,05$) zależności pomiędzy wielkością odpowiedzi hemodynamicznej, a nasileniem bezdechów definiowanych różnymi parametrami polisomnograficznymi^{169 155}. Fakt ten może wynikać z obciążenia uczestników wieloletnią cukrzycą, wówczas byłoby to pierwsze doniesienie nt. opisywanych relacji, ale też przyczyną rozbieżności może być zbyt mała, a jednocześnie

niehomogenna pod względem zaawansowania mechanizmów odpowiedzialnych za utrwalenie nadciśnienia grupa badanych.

Na uwagę zasługuje również granicznie istotna zależność punktacji ESS z korzystną odpowiedzią hemodynamiczną (ciśnienie skurczowe) w okresie czuwania. Wynik skali ESS korelował odwrotnie z wielkością redukcji ciśnienia $r=-0,53$; $p=0,0505$, a zatem pacjenci mniej senni w trakcie wstępnej ewaluacji odnieśli większą korzyść hemodynamiczną w porównaniu do badanych z hipersomnią. Zaobserwowana zależność wymaga dalszego poznania, szczególnie w związku z odnotowaną umiarkowaną, dodatnią korelacją jaką wykazano pomiędzy punktacją Epworth i AHI. Dla obydwu badanych grup współczynnik korelacji liniowej w analizie jednoczynnikowej wynosił (ESS:AHI) $r_{DM}=0,54$; $p<0,00001$ oraz $r_{KONTROLA}=0,53$; $p<0,00001$. Powyższe dane nie pozostają spójne z doniesieniami dotyczącymi spodziewanej odpowiedzi hemodynamicznej zależnej od nasilenia bezdechów, w których chorzy z cięższą postacią OSA charakteryzują się większą redukcją ciśnienia tętniczego w czasie terapii protezą powietrzną. Również doniesienia opisujące zależność występowania senności i odpowiedzi hemodynamicznej w trakcie leczenia CPAP u pacjentów bez cukrzycy wykazały odwrotną zależność¹⁶⁵. Co ciekawe, prace dot. całkowitego ładunku ciśnienia tętniczego w grupie chorych z OSA wykazały, że pacjenci z postacią umiarkowaną i ciężką bezdechu oraz współwystępującą nadmierną sennością dzienną mają istotnie wyższe ryzyko występowania nadciśnienia w porównaniu do chorych z $AHI>15$ bez hipersomnii¹⁷⁰. W badaniu tym opisywane ryzyko określono odpowiednio na 2,83 i 1,22 wielokrotnione, w porównaniu do osób z $AHI<1,5$. A zatem, jeżeli nie traktować hipersomnii jedynie jako markera zaburzonej struktury snu wskutek nawracających bezdechów (co drugi pacjent z porównywalnym AHI cierpi z powodu hipersomnii¹⁷¹), występowanie nadmiernej senności

skojarzone z większym ładunkiem ciśnienia tętniczego, może nie tylko predysponować do ryzyka nadciśnienia, ale także osłabionej odpowiedzi hemodynamicznej w trakcie CPAP. Hipotezy tej nie potwierdzają prace badające opisywany problem, ale u grupie chorych bez cukrzycy. Autor ma świadomość, że zaobserwowany trend ($p=0,0505$) należy ostrożnie interpretować, gdyż może on być błędem wynikającym z małej grupy badanej ($n=14$), która z niejasnego powodu jest homogenna. W świetle przytoczonych obserwacji, prezentowane obecnie zależności u chorych z cukrzycą wymagają dalszego wyjaśnienia, tym bardziej, że nadmierna senność dzienna jest czynnikiem silnie motywującym pacjenta do podjęcia, a dalej regularnego stosowania terapii CPAP.

5.2.5. Implikacje kliniczne:

Grupa poddana interwencji charakteryzowała się zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. 30% pacjentów miało udokumentowany zawał mięśnia serca, 43% niewydolność serca, a 13% była po udarze niedokrwiennym mózgu oraz 36% przewlekłą chorobę nerek (pp. nefropatia złożonej etiologii cukrzycowo-nadciśnieniowej). Badania w cukrzycy wykazały, że wczesne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 125/75 mmHg wiąże się ze spowolnieniem progresji powikłań narządowych. Dotyczy to szczególnie osób z jawnym białkomoczem – potwierdzonego czynnika ryzyka chorób układu krążenia¹⁷². Dotychczasowe badania skupiały się w głównej mierze na interwencji farmakologicznej, ze szczególnym zainteresowaniem blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron, która charakteryzuje się potwierdzonym działaniem nefroprotekcijnym, wykraczającym poza efekt hemodynamiczny. Jednocześnie, w kompleksowej terapii nadciśnienia tętniczego

rekomenduje się zmianę stylu życia i promuje niefarmakologiczne działanie, mające na celu poprawę kontroli ciśnienia tętniczego. Postępowaniem wpisującym się w tę strategię może być zatem terapia bezdechów sennych przy pomocy aparatów CPAP. Wytyczne amerykańskich i europejskich towarzystw medycznych dot. postępowania z chorymi z nadciśnieniem tętniczym rekomendują poszukiwanie i leczenie bezdechu sennego^{173 174}. Standardy amerykańskie wymieniają bezdech obturacyjny na pierwszym miejscu listy schorzeń skutkujących niedostateczną kontrolą ciśnienia tętniczego¹⁷⁵.

Wykazano, że stosowanie protezy powietrznej poprawia rokowanie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, zaburzeniami rytmu serca, niewydolnością serca czy udarem, a zatem w chorobach układu krążenia, które są główną przyczyną śmierci w populacjach zachodnich i Stanów Zjednoczonych. Również wydatki związane z leczeniem tych schorzeń, które są istotnie wyższe w przypadku nieleczzonego bezdechu, podlegają redukcji w przypadku wdrożenia terapii CPAP^{176 177 178 179 180 181}.

5.2.6. Uwagi ogólne

Kilkudniowy protokół części interwencyjnej wiąże się z określonymi implikacjami. Z jednej strony krótki czas obserwacji eliminuje ewentualny wpływ zmiany ciężaru ciała badanych, co mogłoby istotnie wpłynąć na nasilenie bezdechów sennych, a w konsekwencji w sposób niezależny oddziaływać na rejestrowane wartości ciśnienia tętniczego. Z kolei bezpośredni efekt eliminacji zaburzeń oddechu w czasie snu może nie odzwierciedlać odpowiedzi krążeniowej w dłuższej obserwacji. Badania chorych z OSA bez cukrzycy w trakcie terapii protezą powietrzną wykazały, że istnieje czasowa zależność odpowiedzi krążeniowej

na CPAP^{153 156}. W przypadku skutecznej, nieprzerwanej terapii bezdechów spodziewane są niższe ciśnienia w odleglejszym punkcie obserwacji. Należy podkreślić, że korzystny efekt hemodynamiczny wynikający z eliminacji bezdechów obserwowany jest tylko, gdy pacjenci regularnie stosują aparat, a ciśnienie terapii jest prawidłowo dopasowane^{32 33}.

Krótki czas obserwacji z weryfikacją ciśnienia dobowego w trakcie skutecznej terapii CPAP (jedna hospitalizacja) może być cennym narzędziem pomocnym w motywacji chorego z cukrzycą do podjęcia stałego leczenia. Fakt ten wydaje się być szczególnie istotny w grupie mniej sennych pacjentów, którzy nie mają poczucia choroby, a tym samym trudno jest ich przekonać do kontynuacji leczenia. Wyniki pracy sugerują, że to właśnie pacjenci z cukrzycą i bezdechem, ale bez nadmiernej senności dziennej mogą odnieść największą korzyść z leczenia CPAP, w kontekście poprawy kontroli ciśnienia tętniczego.

6. Podsumowanie wyników

1. Ponad dwie trzecie otyłych pacjentów z cukrzycą ma podstawy do rozpoznania obturacyjnego bezdechu sennego.
2. Częstość występowania zespołu bezdechu sennego jest znamienne większa w populacji chorych z cukrzycą w porównaniu do pacjentów z prawidłową tolerancją glikemii, porównywalnych pod względem znanych czynników ryzyka bezdechu.
3. Nasilenie obturacyjnego bezdechu sennego u chorych z rozpoznaną cukrzycą i nadwagą lub w klasie pierwszej otyłości (zmienność AHI) ściśle koreluje z BMI.
4. Ładunek ciśnienia tętniczego u otyłych chorych z cukrzycą, a szczególnie nadciśnienie tętnicze w okresie snu, może w 70% przypadków zależeć od nawracających bezdechów sennych.
5. Wdrożenie terapii CPAP u chorych z cukrzycą i bezdechami poprawia kontrolę dobową ciśnienia tętniczego u większości pacjentów z cukrzycą.
6. Wdrożenie terapii CPAP u chorych z cukrzycą i bezdechem wymaga weryfikacji dobowej kontroli ciśnienia tętniczego celem ew. modyfikacji farmakoterapii hipotensyjnej (*extreme dippers*)

7. WNIOSKI

1. Z uwagi na znaczne rozpowszechnienie obturacyjnego bezdechu sennego, chorzy z cukrzycą typu 2 wymagają rutynowego badania w kierunku zaburzeń oddychania w czasie snu.
2. Bezdech senny jest czynnikiem odpowiedzialnym za niedostateczną kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2, a wdrożenie terapii CPAP skutkuje istotną poprawą kontroli ciśnienia tętniczego, szczególnie w okresie snu.
3. Rozpoznanie bezdechu sennego w grupie chorych z cukrzycą nie wyklucza konieczności diagnostyki w kierunku innych przyczyn oporności na leczenie hipotensyjne.

8. STRESZCZENIE

W ujęciu epidemiologicznym, jednym z najistotniejszych czynników warunkujących zwiększoną chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową są zaburzenia metaboliczne zależne od otyłości, a także otyłość *per se*. Otyłość jest jednym z głównych środowiskowych czynników ryzyka występowania cukrzycy typu 2. Szacuje się, że 60-80% z cukrzycą t.2 spełnia kryterium otyłości. Jednocześnie wzrasta świadomość powszechnego występowania w populacji osób otyłych śródsmennych zaburzeń oddechu, z których bezdech o typie obturacyjnym jest najczęściej diagnozowaną patologią. Istnieje coraz więcej danych świadczących, że bezdech obturacyjny może być ogniwem łączącym zwiększoną chorobowość sercowo-naczyniową u grupie osób otyłych. Najlepiej udokumentowanym powikłaniem bezdechu sennego jest nadciśnienie tętnicze. Bezdech zwiększa także ryzyko powikłań narządowych schorzeń układu krążenia takich jak przerost mięśnia serca, występowanie oraz rokowanie w chorobie wieńcowej i w udarach mózgu, jak również kojarzony jest z występowaniem niektórych form zaburzeń rytmu serca.

Dotychczasowe obserwacje wykazały, że obturacyjny bezdech senny może być także związany ze zwiększoną insulinoopornością niezależnie od otyłości. Wprawdzie opublikowano szereg prac badających wpływ bezdechów sennych na metabolizm glukozy, to z drugiej strony niewiele mamy danych dotyczących występowania zaburzeń oddechu u chorych z cukrzycą. Ponadto, autor nie znalazł żadnej dotychczasowej publikacji badającej wpływ terapii bezdechów sennych u chorych cukrzycą w kontekście regulacji krążenia.

Celem niniejszej pracy jest:

1) ocena częstości występowania śródsennych zaburzeń oddechu u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z chorymi z prawidłową tolerancją glukozy.

2) określenie wpływu obturacyjnego bezdechu sennego na regulację ciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą typu 2.

3) Ocena wpływu terapii obturacyjnego bezdechu sennego (za pomocą maski CPAP) na regulację krążenia u chorych z cukrzycą typu 2.

Badanie w pierwszej części spełnia kryteria próby obserwacyjnej, przekrojowej natomiast w części interwencyjnej, opisu serii przypadków.

Do badania zakwalifikowano 155 pacjentów w wieku >35 lat, w tym 72 chorych z cukrzycą t.2

Kobiety biorące udział w badaniu (12 z cukrzycą i 22 bez zaburzeń gospodarki glukozy) były

w wieku pomenopauzalnym. Uczestników badania zrekrutowano spośród chorych

pozostających pod stałą opieką Specjalistycznych Poradni Diabetologicznej oraz Nadciśnienia

Tętniczego, a także pacjentów hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego

i Diabetologii. Protokół obejmował anamnezę lekarską, a także szczegółowy wywiad

ukierunkowany na obecność zaburzeń oddechu w czasie snu, który zebrano w formie

kwestionariuszy (zmodyfikowany kwestionariusz berliński, skala senności Epworth).

Informacje uzupełniono danymi antropometrycznymi. Pacjenci, którzy wyrazili zgodę

na udział w próbie poddani zostali badaniu poligraficznemu w warunkach klinicznych celem

oceny oddechu w czasie snu. W ramach hospitalizacji, chorym wykonano badania

laboratoryjne z surowicy krwi. Losowo wybranym pacjentom (20 osób z cukrzycą

i bezdechem sennym) przeprowadzono dobowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi,

a następnie ustalono ciśnienie terapeutyczne leczenia CPAP. W 4-7 dobie skutecznego leczenia protezą powietrzną ponownie wykonano ABPM.

W wyniku przeprowadzonych badań poligraficznych snu stwierdzono bezdech senny u 70% uczestników z cukrzycą oraz u 60% chorych z nadciśnieniem bez rozpoznanej cukrzycy, jednakże różnica nie była istotna statystycznie. Również występowanie ośrodkowych form zaburzenia oddechu nie różniło się istotnie. Zespół bezdechu sennego zdefiniowany jako współwystępowanie $AHI \geq 5$ oraz nadmiernej senności dziennej obserwowano częściej u chorych z cukrzycą w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 35% v.15%; $p=0,002$ v. grupa kontrolna. Różnica ta wynikała z częstszego występowania zespołu bezdechu u mężczyzn z cukrzycą a nie u kobiet.

Analiza regresji wielorakiej wpływu znanych czynników ryzyka na nasilenie bezdechu wykazała, że w podgrupie chorych z cukrzycą, spełniający kryterium nadwagi i otyłości klasy I, indeks masy ciała dobrze tłumaczył zmienność AHI, czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej. Statystyka Walda pozwoliła określić niezależny wpływ cukrzycy determinujący występowanie bezdechu w różnych modelach kohorty.

Analiza dobowego profilu ciśnienia tętniczego potwierdziła niedostateczną kontrolę ciśnienia tętniczego u większości chorych z cukrzycą i bezdechem sennym. Wdrożenie terapii CPAP pozwoliło wyodrębnić podgrupę 14 osób, którzy odnieśli korzyść hemodynamiczną z zastosowanej metody. Kontrolne badanie ABPM wykazało, że redukcja dobowego ładunku ciśnienia tętniczego w głównej mierze zależy od obniżenia wartości ciśnienia w okresie snu. Badanie pozwoliło również zidentyfikować pojedynczych pacjentów, których ciśnienie tętnicze zostało zredukowane powyżej 30% w porównaniu do odczytów z okresu czuwania

(extreme dippers). Kliniczna ocena chorych, którzy nie wykazali redukcji ciśnienia tętniczego w trakcie terapii protezą powietrzną potwierdziła w dwóch przypadkach złożone tło nadciśnienia (hormonalne), u pozostałych dwóch chorych przyczyny braku reakcji hemodynamicznej nie poznano.

Na podstawie zebranych danych, badanie pozwala wnioskować:

Chorzy z cukrzycą i otyłością wymagają rutynowego badania w kierunku zaburzeń oddychania w czasie snu.

Wdrożenie terapii CPAP skutkuje istotną poprawą kontroli ciśnienia tętniczego u większości chorych z cukrzycą, szczególnie w okresie snu.

Rozpoznanie bezdechu sennego w grupie chorych z cukrzycą nie wyklucza konieczności diagnostyki w kierunku innych przyczyn oporności na leczenie hipotensyjne.

9. SPIS TABEL I RYCIN

Tabele:

Tab. 1	Zaburzenia oddechu w czasie snu wg. <i>AASM</i> .	14
Tab. 2	Zmodyfikowany Kwestionariusz Berliński.	17 – 18
Tab. 3	Skala Senności Epworth (ESS).	19
Tab. 4	Porównanie zmiennych antropometrycznych badanych z grupą kontrolną (Test-t dla zmiennych niezależnych).	25
Tab. 5	Profil metaboliczny chorych z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną (Test-t dla zmiennych niezależnych).	26
Tab. 6	Powikłania narządowe schorzeń układu krążenia w obydwu badanych grupach.	26
Tab. 7	Porównanie wyniku testu Epworth oraz podstawowych indeksów badania snu w dwóch grupach (Test-t dla zmiennych niezależnych).	26
Tab. 8	Częstość występowania zaburzeń oddechu w badanej populacji.	27
Tab. 9	Występowanie obturacyjnego bezdechu sennego w zależności od płci.	27
Tab.10	Porównanie parametrów antropometrycznych względem AHI w zależności od występowania otyłości olbrzymiej. Korelacja jednoczynnikowa.	29
Tab.11	Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w całej grupie badanych z cukrzycą (n=72).	30
Tab.12	Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w grupie chorych z cukrzycą z wyłączeniem chorych z otyłością olbrzymią (n=60).	30

Tab.13	Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w całej grupie kontrolnej (n=83).....	31
Tab.14	Podsumowanie regresji zmiennej zależnej AHI w grupie kontrolnej z wyłączeniem chorych z otyłością olbrzymią (n=79).	31
Tab.15	Zespół bezdechu - test wszystkich efektów ESS- (n=155).	32
Tab.16	Zespół bezdechu - test wszystkich efektów ESS+ (n=155).	32
Tab.17	Porównanie wybranych parametrów klinicznych w grupie chorych z cukrzycą i bezdechem (obserwacja v. interwencja). Test-t dla zmiennych niezależnych.....	33
Tab.18	Charakterystyka profilu dobowego w grupie poddanej interwencji (n=20).....	34
Tab.19	Redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w trakcie terapii CPAP w poszczególnych okresach doby.	37
Tab.20	Redukcja ciśnienia skurczowego w trakcie leczenia protezą powietrzną w porównaniu do okresu sprzed leczenia. Wartości ciśnienia ograniczone do dwóch przedziałów doby: pierwszych 2 godzin czuwania oraz najniższych wartości w czasie snu.	40
Tab.21	Porównanie proporcji pacjentów wykazujących co najmniej 10% redukcję średnich wartości ciśnienia skurczowego i/lub 5% redukcję ciśnienia rozkurczowego, przed i w trakcie CPAP (wszyscy badani, n=20).	43
Tab.22	Korelacja wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie snu (średnie, maksymalne oraz trzeci kwartył przed wdrożeniem terapii) z AHI i DI (n=20).....	44
Tab.23	Redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w trakcie terapii CPAP w poszczególnych okresach doby.	47

Tab.24	Porównanie proporcji pacjentów wykazujących co najmniej 10% redukcję średnich wartości ciśnienia skurczowego i/lub 5% redukcję ciśnienia rozkurczowego, przed i w trakcie CPAP (podgrupa „Responder”, n=14).....	51
--------	--	----

Tab.25	Korelacje indeksów polisomnograficznych z rejestrowanymi wartościami ciśnienia skurczowego przed wdrożeniem CPAP. Wynik istotny ($p < 0,05$) zaznaczono kolorem czerwonym. Obliczenia dot. grupy „Responder” (n=14).	54
--------	--	----

Ryciny:

Ryc.1	Korelacje ESS z AHI. Grupa badanych z cukrzycą (n=72).	28
Ryc.2	Korelacje ESS z AHI. Grupa kontrolna (n=83).	28
Ryc. 3	Porównanie średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w okresie 24 godzin w całej badanej grupie. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).....	35
Ryc. 4	Porównanie średniej częstotliwości rytmu serca w okresie 24 godzin w całej grupie poddanej interwencji CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).....	36
Ryc. 5	Porównanie średniej częstotliwości rytmu serca w okresie czuwania oraz snu przed, i w trakcie terapii CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).	38
Ryc. 6	Poranny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego przed i w trakcie leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).	39
Ryc. 7	Porównanie wartości skurczowego ciśnienia w czasie snu (maksymalnego i trzeciego kwartylu) w zależności od leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=20).....	41.

Ryc. 8	Porównanie redukcji ciśnienia tętniczego w czasie snu przed, i w trakcie terapii CPAP.	42
Ryc. 9	Porównanie średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przed, i w trakcie leczenia CPAP. Analiza dobowa w badanej podgrupie. Test-t dla zmiennych zależnych (n=14).	46
Ryc. 10	Poranny wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego przed, i w trakcie leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych n=14).	48
Ryc. 11	Porównanie wartości skurczowego ciśnienia w czasie snu (maksymalnego i trzeciego kwartylu) przed, i w trakcie leczenia CPAP. Test-t dla zmiennych zależnych (n=14).	49
Ryc.12	Porównanie redukcji ciśnienia tętniczego w czasie snu bez leczenia CPAP, oraz w trakcie terapii protezą powietrzną. Test-t dla zmiennych zależnych (n=14).....	50
Ryc.13	Zależność najwyższych wartości ciśnienia skurczowego w czasie snu od AHI (n=14).	52
Ryc.14	Zależność najwyższych wartości ciśnienia skurczowego w czasie snu od indeksu desaturacji (n=14).	53
Ryc.13	Zależność wielkości redukcji ciśnienia skurczowego w okresie snu od AHI (n=14).....	53
Ryc.14	Korelacja punktacji ESS z różnicą ciśnienia skurczowego w okresie czuwania w trakcie terapii CPAP.	55

10. PIŚMIENICTWO

1. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S25-8.
2. Sieradzki J. Cukrzyca. 1 vol. 1 ed. Gdańsk: ViaMedica; 2006.
3. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E et al. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki Programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005;63 Supl.4:S1-S4.
4. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*;22:667-689.
5. 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;328:1230-5.
6. Plywaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zielinski J. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J Sleep Res* 2008;17:73-81.
7. Makino S, Handa H, Suzukawa K et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:12-9.
8. Shin C, Kim J, Kim J et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:287-91.
9. Kono M, Tatsumi K, Saibara T et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-92.
10. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
11. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
12. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-60.
13. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008;31:1001-6.
14. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000;248:13-20.
15. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.

16. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22.
17. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:170-4.
18. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-7.
19. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
20. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-95.
21. Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
22. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 2000;283:1829-36.
23. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
24. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008;26:885-92.
25. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
26. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-21.
27. Guilleminault C, Khramsov A, Stoohs RA et al. Abnormal blood pressure in prepubertal children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res* 2004;55:76-84.
28. Leung LC, Ng DK, Lau MW et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;130:1009-17.
29. Li AM, Au CT, Sung RY et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax* 2008;63:803-9.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension* 2008;52:841-6.

31. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:539-44.
32. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
33. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
34. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
35. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251-6.
36. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. 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.
37. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
38. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179-84.
39. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens* 2001;19:2071-8.
40. Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A et al. Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters: relationship to left ventricular mass and function. *Circ J* 2006;70:737-43.
41. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-6.
42. Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-3.
43. Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-34.
44. 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.
45. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982;69:1286-92.

46. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S29-32.
47. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703-9.
48. 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.
49. Moe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Cardiac rhythm in patients with sleep-disordered breathing and coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:272-6.
50. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335-40.
51. Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000;8:262-9.
52. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002;122:558-61.
53. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E 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.
54. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591-5.
55. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-5.
56. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest* 2004;125:879-85.
57. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
58. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008;29:1662-9.
59. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
60. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:668-72 (streszczenie).

61. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-50.
62. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
63. Parra O, Arboix A, Bechich S et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
64. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005;128:2123-9.
65. Fung JW, Li TS, Choy DK et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422-9.
66. Parker JD, Brooks D, Kozar LF et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-96.
67. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1239-45.
68. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-8.
69. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008;117:2599-607.
70. Hall MJ, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1998;85:1476-84.
71. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
72. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:272-6.
73. Arzt M, Floras JS, Logan AG et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173-80.
74. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359:57-61.
75. ICD-10.

76. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
77. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
78. Cofta Sz, Urbański W, Kamieniarz G, Goździk J, Rzymkowska M, T P. Skala senności Epworth (ESS) - zastosowanie diagnostyczne i prognostyczne w badaniach pacjentów z podejrzeniem obturacyjnego bezdechu śródsewnego. *Sen* 2005;5:1-7.
79. Littner MR, Shepard JW. Recommendations for research into measurement and classification of sleep disordered breathing: gazing into the crystal ball. *Sleep* 1999;22:665-6.
80. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego - 2007 rok. Oficjalne tłumaczenie zaleceń ESH/ESC zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007;11 (supl.D).
81. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002;25:143-7.
82. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2008;31:141-7.
83. Mayer P, Meurice JC, Philip-Joet F et al. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:770-5.
84. Gugger M. Comparison of ResMed AutoSet (version 3.03) with polysomnography in the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:587-91.
85. 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.
86. Resnick HE, Redline S, Shahar E et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:702-9.
87. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003;22:654-60.
88. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981;74:192-5.
89. Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999;116:1550-7.

90. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-8.
91. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004;23:735-40.
92. El-Solh AA, Bozkanat E, Mador J, Grant BJ. Association between plasma endothelin-1 levels and Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Chest* 2002;121:1928-34.
93. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003;124:1675-81.
94. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;99:1574-9.
95. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-50.
96. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1160-3.
97. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
98. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:722-6.
99. Edwards N, Wilcox I, Sullivan CE. Sleep apnoea in women. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S12-5.
100. Kelly E, Cullen G, McGurk C. Obstructive sleep apnoea in patients with type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:651.
101. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction in 'Principles and Practice of Sleep Medicine'. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Inc.; 2000, pp.840-858.
102. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
103. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-45.
104. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003;13:676-83.
105. Daltro C, Gregorio PB, Alves E et al. Prevalence and severity of sleep apnea in a group of morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007;17:809-14.
106. Charuzi I, Lavie P, Peiser J, Peled R. Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short- and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992;55:594S-596S.

107. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC et al. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration* 2007;74:647-52.
108. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg* 2008;74:834-8.
109. O'Keeffe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg* 2004;14:23-6.
110. Tangerina Rde P, Martinho FL, Togeiro SM, Gregorio LC, Tufik S, Bittencourt LR. Clinical and polysomnographic findings in class III obese patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:579-82.
111. Salord N, Mayos M, Miralda R, Perez A. Respiratory Sleep Disturbances in Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery and Their Relation to Metabolic Syndrome. *Obes Surg* 2008.
112. Guan Z, Vgontzas AN, Bixler EO, Fang J. Sleep is increased by weight gain and decreased by weight loss in mice. *Sleep* 2008;31:627-33.
113. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama* 2000;284:3015-21.
114. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
115. Wang YJ, Yang Y, Liu YS, Luo YQ, Wang YN, Fu LY. Evaluation on the accuracy of obese indexes in predicting obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in male adults. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2007;28:1021-5. (Streszczenie, artykuł po chińsku).
116. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2008;118:339-47.
117. Carotenuto M, Bruni O, Santoro N, Del Giudice EM, Perrone L, Pascotto A. Waist circumference predicts the occurrence of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents: a questionnaire-based study. *Sleep Med* 2006;7:357-61.
118. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007;92:205-8 (streszczenie).
119. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1279-85.
120. Tan KC, Chow WS, Lam JC et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-82.
121. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1142-9.

122. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401-8.
123. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720-7.
124. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-5.
125. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
126. Lamond N, Tiggemann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. *Sleep* 2000;23:415-6.
127. Merlino G, Fratticci L, Valente M et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007;30:866-71.
128. Chesson AL, Jr., Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003;26:907-13.
129. Smith LA, Chong DW, Vennelle M, Denvir MA, Newby DE, Douglas NJ. Diagnosis of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure: evaluation of a portable limited sleep study system. *J Sleep Res* 2007;16:428-35.
130. 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;3:737-47.
131. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *Jama* 1999;282:539-46.
132. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007;49:1235-41.
133. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1996;1:251-254.
134. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
135. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61.

136. 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.
137. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005;45:240-5.
138. O'Brien E, Asmar R, Beilin L et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
139. Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55-61.
140. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008.
141. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-36 (streszczenie).
142. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597-601.
143. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34:267-72.
144. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-72.
145. Sieradzki J. Cukrzyca. 2 vol. 1 ed. Gdańsk: ViaMedica; 2006.
146. Palmas W, Pickering T, Teresi J et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:12-20.
147. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21:443-50.
148. Cuspidi C, Meani S, Lonati L et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:647-53.
149. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-901.
150. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-43.
151. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration* 2008;75:265-71.

152. Keller T, Hader C, De Zeeuw J, Rasche K. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5:313-8.
153. Lies A, Nabe B, Pankow W, Kohl FV, Lohmann FW. Hypertension and obstructive sleep apnea. Ambulatory blood pressure monitoring before and with nCPAP-therapy. *Z Kardiol* 1996;85 Suppl 3:140-2 (streszczenie).
154. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:849-53.
155. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-64.
156. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7.
157. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993;16:545-9.
158. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
159. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:1526-32.
160. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *Bmj* 2008;337:a918.
161. Perk G, Mekler J, Ben Ishay D, Bursztyn M. Non-dipping in diabetic patients: insights from the siesta. *J Hum Hypertens* 2002;16:435-8.
162. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65-8.
163. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-6.
164. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6.
165. Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension* 2007;49:771-2.
166. Kishimoto A, Tochikubo O, Ohshige K. Relation between nocturnal arterial oxygen desaturation and morning blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2007;29:51-60.

167. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:343-6.
168. 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.
169. Borgel J, Sanner BM, Keskin F et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure. Interaction between the blood pressure-lowering effects of positive airway pressure therapy and antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2004;17:1081-7.
170. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008;31:1127-32.
171. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472-7.
172. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7 (streszczenie).
173. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
174. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:205-8.
175. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003;289:2560-72.
176. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:247-54.
177. Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002;121:164-72.
178. Albarrak M, Banno K, Sabbagh AA et al. Utilization of healthcare resources in obstructive sleep apnea syndrome: a 5-year follow-up study in men using CPAP. *Sleep* 2005;28:1306-11.
179. Banno K, Manfreda J, Walld R, Delaive K, Kryger MH. Healthcare utilization in women with obstructive sleep apnea syndrome 2 years after diagnosis and treatment. *Sleep* 2006;29:1307-11.
180. Endeshaw YW, Bloom HL, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease in the Bay Area Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:563-8.
181. Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999;22:225-9.