

**Lek. Joanna Kanarek-Kucner**

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

**Wpływ występowania obturacyjnego bezdechu sennego  
na regulację układu krążenia u krewnych pierwszego stopnia.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

Promotor: Prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Jacek Wolf  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed



**GDAŃSK 2018**

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1. WSTĘP.....</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1. OBTURACYJNY BEZDECH SENNY.....  | 5         |
| 1.2. RODZINNE WSYTĘPOWANIE BEZDECHU SENNEGO.....   | 9         |
| 1.3. REGULACJA UKŁADU KRĄŻENIA PODCZAS SNU I CZUWANIA U CHORYCH Z OBS.....                           | 11        |
| 1.4. POWIKŁANIA OBS ZWIĄZANE Z UKŁADEM KRĄŻENIA.....   | 13        |
| 1.5. WPŁYW RODZINNEGO OBCIĄŻENIA OBS NA REGULACJĘ UKŁADU KRĄŻENIA.....                               | 15        |
| <b>2. CELE PRACY .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>3. MATERIAŁY I METODY BADAWCZE.....</b>   | <b>17</b> |
| 3.1. MODEL BADANIA.....  | 17        |
| 3.2. ASPEKTY FORMALNO-PRAWNE.....  | 17        |
| 3.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANIA.....  | 17        |
| 3.4. KRYTERIA WYŁĄCZENIA.....  | 20        |
| 3.5. PROTOKÓŁ BADANIA.....   | 20        |
| 3.5.1. WYWIAD LEKARSKI I BADANIE PRZEDMIOTOWE.....   | 21        |
| 3.5.2. POMIARY ANTROPOMETRYCZNE.....   | 24        |
| 3.5.3. BADANIE SNU.....  | 25        |
| 3.5.4. CAŁODOBOWY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....   | 26        |
| 3.5.5. OCENA WRAŻLIWOŚCI CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I AKTYWNOŚCI<br>CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH..... | 27        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.5.6. OBLICZENIA STATYSTYCZNE. ....   | 29        |
| <b>4. WYNIKI</b> .....   | <b>30</b> |
| 4.1. CHORZY OBCIĄŻENI POSTACIĄ UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ OBS W PORÓWNANIU DO<br>GRUPY KONTROLNEJ.....   | 30        |
| 4.1.1. WYWIAD LEKARSKI.....  | 31        |
| 4.1.2. ANTROPOMETRIA. ....   | 33        |
| 4.1.3. OBIEKTYWNE BADANIE ODDECHU W CZASIE SNU .....   | 34        |
| 4.1.4. CAŁODOBOWY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. ....  | 35        |
| 4.1.5. FUNKCJA CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I CENTRALNYCH. ....  | 38        |
| 4.1.6. KORELACJE MIĘDZY WRAŻLIWOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH<br>I PARAMETRAMI UZYSKANymi PODCZAS CAŁODOBOWEGO POMIARU CIŚNIENIA<br>TĘTNICZEGO. .... | 39        |
| 4.1.7. KORELACJE MIĘDZY AKTYWNOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH I PARAMETRAMI<br>UZYSKANymi PODCZAS CAŁODOBOWEGO POMIARU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....     | 43        |
| 4.2. KREWNI PIERWSZEGO STOPNIA CHORYCH OBCIĄŻONYCH POSTACIĄ UMIARKOWANĄ<br>LUB CIĘŻKĄ OBS W PORÓWNANIU DO KREWNYCH GRUPY KONTROLNEJ.....               | 47        |
| 4.2.1. WYWIAD LEKARSKI.....  | 47        |
| 4.2.2. ANTROPOMETRIA. ....   | 50        |
| 4.2.3. BADANIE POLIGRAFICZNE.....  | 51        |
| 4.2.4. CAŁODOBOWY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. ....  | 52        |
| 4.2.5. FUNKCJA CHEMORECEPTORÓW.....  | 60        |
| 4.2.6. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY WRAŻLIWOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH<br>I ZMIENNYMI ABPM.....   | 61        |

|   |     |
|---|-----|
| 4.2.7. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY WRAŻLIWOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH I ZMIENNYMI<br>ABPM. ....  | 65  |
| 5. <b>DYSKUSJA</b> .....  | 69  |
| 5.1. PACJENCI Z BEZDECHEM ORAZ GRUPA ODNIESIENIA. ....  | 69  |
| 5.1.1. KLASYCZNE CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO. ....   | 69  |
| 5.1.2. KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....   | 71  |
| 5.1.3. WRAŻLIWOŚĆ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI<br>KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. ....                                   | 73  |
| 5.1.4. AKTYWNOŚĆ CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI<br>KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. ....                                   | 76  |
| 5.2. KREW I PIERWSZEGO STOPNIA CHORYCH OBCIĄŻONYCH OBS ORAZ PACJENCI Z UJEMNYM<br>WYWIADEM RODZINNYM W KIERUNKU ZABURZEŃ ODDECHU W CZASIE SNU. .... | 80  |
| 5.2.1. KLASYCZNE CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO. ....   | 80  |
| 5.2.2. ZABURZENIA ODDECHU W CZASIE SNU.....   | 81  |
| 5.2.3. KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....   | 83  |
| 5.2.4. WRAŻLIWOŚĆ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI<br>KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. ....                                   | 87  |
| 5.2.5. AKTYWNOŚĆ CHEMORECEPTORÓW OŚRODKOWYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI<br>KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. ....                                   | 91  |
| 6. <b>WNIOSKI</b> . ....  | 95  |
| 7. <b>STRESZCZENIE</b> .....  | 96  |
| 8. <b>SUMMARY</b> .....   | 103 |
| 9. <b>SPIS STOSOWANEGO PIŚMIENICTWA</b> .....   | 108 |

|     |                         |     |
|-----|-------------------------|-----|
| 10. | <b>SPIS TABEL</b> ..... | 117 |
| 11. | <b>SPIS RYCIN</b> ..... | 120 |

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AASM - ang. *American Academy of Sleep Medicine*; Amerykańska Akademia Medycyny

Snu

ABPM - ang. *ambulatory blood pressure monitoring*; dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; wskaźnik bezdechów i oddechów splyconych

ARV - ang. *average real variability*; zmienność z pomiaru na pomiar

AU - ang. *arbitrary units*; jednostki arbitralne

AVB - ang. *atrioventricular block*; blok przedsionkowo-komorowy

BMI - ang. *body mass index*; wskaźnik masy ciała

BQ - ang. *Berlin Questionnaire*; ankieta oparta o pytania zawarte w Kwestionariuszu Berlińskim

CO<sub>2</sub> - dwutlenek węgla

CPAP - ang. *continuous positive airway pressure*; stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

DBP - ang. *diastolic blood pressure*; rozkurczowe ciśnienie tętnicze

EEG - elektroencefalografia

EKG - elektrokardiografia

EMG - elektromiografia

EOG - elektrookulografia

ESS - ang. *Epworth Sleepiness Scale*; skala senności dziennej Epworth

EtCO<sub>2</sub> - stężenie dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym

GDO - górne drogi oddechowe

GPR - ang. *G-protein receptor*; receptor białka G

GUMed - Gdański Uniwersytet Medyczny

HR - ang. *heart rate*; akcja serca

IMT - ang. *intima media thickness*; grubość błony środkowej i wewnętrznej

LDL - ang. *low-density lipoprotein*; lipoproteina niskiej gęstości

NREM - ang. *non-rapid eye movement*; faza snu charakteryzująca się brakiem szybkich ruchów gałek ocznych

NT - nadciśnienie tętnicze

OBS - obturacyjny bezdech senny

ODI - ang. *oxygen desaturation index*; wskaźnik epizodów desaturacji

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

PG - badanie poligraficzne

PSG - badanie polisomnograficzne

PU - przedział ufności

REM - ang. *rapid-eye movement*; faza snu charakteryzująca się obecnością szybkich ruchów gałek ocznych

REI - ang. *respiratory event index*; wskaźnik zdarzeń oddechowych

SBP - ang. *systolic blood pressure*; skurczowe ciśnienie tętnicze

SE - ang. *standard error*; błąd standardowy

SpO<sub>2</sub> - saturacja krwi tlenem

STD - odchylenie standardowe

T90 - czas snu charakteryzujący się saturacją krwi obwodowej poniżej 90%

TNF - ang. *tumor necrosis factor*; czynnik martwicy nowotworu

UCK - Uniwersyteckie Centrum Kliniczne



## 1. WSTĘP.

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów na świecie <sup>1</sup>. Nieprzecenione znaczenie ma zatem dokładna identyfikacja czynników predysponujących do ich występowania, która jest podstawą ich skutecznej profilaktyki, zarówno pierwotnej jak i wtórnej. Badania ostatnich kilku dekad jednoznacznie wykazały, że obturacyjny bezdech senny (OBS) zwiększa ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz negatywnie wpływa na przeżywalność nieleczonych pacjentów <sup>2-6</sup>. W ujęciu epidemiologicznym, istotę tego problemu potęguje fakt powszechnego występowania bezdechu, zwłaszcza w populacji pacjentów z chorobami układu krążenia, która znacznie przekracza chorobowość populacji ogólnej <sup>2, 3, 7</sup>. Nie bez znaczenia jest także niska rozpoznawalność OBS i w konsekwencji niewielki odsetek leczonych pacjentów. Powszechne występowanie OBS skłania także do wnikliwej analizy cech usposabiających do rozwoju tego rodzaju zaburzeń, co w praktyce klinicznej jest tożsame z identyfikacją grupy podwyższonego ryzyka rozwoju schorzenia. Dotychczas, jednoznacznie udokumentowano kilka czynników usposabiających do rozwoju OBS <sup>8-12</sup>, spośród których predyspozycja rodzinna stanowi istotny klinicznie problem <sup>13, 14</sup>. Co ciekawe, w literaturze nie ma danych dotyczących badań regulacji układu krążenia u krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych OBS.

## 1.1. OBTURACYJNY BEZDECH SENNY.

Istotą obturacyjnego bezdechu sennego są powtarzające się w czasie snu okresy zmniejszenia, bądź całkowitego zaniku strumienia powietrza przepływającego przez górne drogi oddechowe, które są rezultatem zapadania się ich światła.

W ujęciu epidemiologicznym, głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia OBS jest otyłość, której niekorzystny wpływ wynika: (1) z miejscowej dystrybucji tkanki tłuszczowej w obrębie szyi i jamy brzusznej<sup>8, 9, 15</sup> prowadzącej do mechanicznego zwężenia światła górnych dróg oddechowych (GDO), (2) aktywności hormonalnej<sup>16, 17</sup> powodującej oporność ośrodka oddechowego na leptynę w warunkach jej podwyższonych stężeń, a także (3) zmniejszonego napięcia tkanek mięśni, w tym mięśni górnych dróg oddechowych stanowiących o drożności GDO<sup>18</sup>. Ocenia się, że przyrost masy ciała o 10% w ciągu 4 lat sześciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia postaci umiarkowanej lub ciężkiej OBS<sup>19</sup>. Choć pośród czynników predysponujących do OBS niewątpliwie główne miejsce zajmuje otyłość, nie bez znaczenia pozostają wiek, płeć męska i inne stany związane z nieprawidłową budową anatomiczną w obrębie GDO takie jak *macroglossia*, powiększony języczek, przerost struktur adenoidalnych gardła, a także rzadkie zmiany w zakresie kostnych struktur twarzoczaszki, np.: retropozycja szczęki, cofnięcie żuchwy, czy też wydłużona odległość pomiędzy kością gnykową a płaszczyzną żuchwy<sup>10, 11, 20</sup>. Na uwagę zasługują także powszechnie występujące alergie wiktające się obrzękiem błon śluzowych GDO i zawężeniem ich światła (grupa młodych, nieotyłych pacjentów).

Objawy OBS występują zarówno w trakcie wypoczynku nocnego, jak i w okresie czuwania. Małżonkowie i bliscy chorych skarżą się na uciążliwe chrapanie oraz budzące duży niepokój obserwowane epizody bezdechów w czasie snu. Sami pacjenci zgłaszają nieregenerujący sen, nykturię, nadmierną potliwość w nocy oraz pojawiające się w godzinach porannych bóle głowy, suchość śluzówek jamy ustnej,

a także dokuczające w okresie aktywności problemy z koncentracją, nadmierną senność dzienną, zaburzenia libido oraz skłonność do depresji. Powyższe dolegliwości w sposób istotny utrudniają wykonywanie codziennych czynności takich jak prowadzenie samochodu, nauka i zapamiętywanie, obniżając tym samym jakość życia pacjentów.

Wobec zgłaszanych dolegliwości ważne miejsce w diagnostyce OBS zajmuje szczegółowy wywiad lekarski dotyczący jakości snu oraz objawów występujących w czasie odpoczynku nocnego i czuwania. Pomocna w określeniu nasilenia i istotności senności dziennej jest skala Epworth (ESS ang. *Epworth Sleepiness Scale*). Opiera się ona na szacowaniu przez chorego szansy na zapadnięcie w drzemkę w trakcie opisanych ośmiu sytuacji dnia codziennego. Uzyskanie ilości punktów równej lub większej niż 10 jest jednoznaczne z koniecznością szczegółowej diagnostyki zaburzeń snu <sup>21</sup>. Należy również pamiętać o grupie chorych, którzy nie mają objawów, a u których jedyną przesłanką świadczącą o konieczności poszerzenia diagnostyki jest obecność czynników ryzyka bądź powikłań OBS.

Złotym standardem w diagnostyce OBS od lat niezmiennie pozostaje badanie polisomnograficzne (PSG). W trakcie całonocnej obserwacji jednocześnie rejestrowane są elektroencefalogram (EEG), saturacja krwi obwodowej tlenem (SpO<sub>2</sub>), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG), elektrokardiogram (EKG), ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe oraz pozycja ciała. Analiza uzyskanego zapisu pozwala określić wskaźnik AHI (ang. *apnea hypopnea index*; wskaźnik bezdechów i oddechów słyconych) definiowany jako średnia liczba bezdechów i oddechów słyconych przypadających na godzinę snu. Parametr ten pozwala nie tylko zdiagnozować OBS, gdy AHI  $\geq$  5, ale również umożliwia ocenę stopnia nasilenia zaburzenia bezdechu. Na podstawie AHI wyróżniamy postać: łagodną ( $5 \leq$  AHI  $< 15$ ), umiarkowaną ( $15 \leq$  AHI  $< 30$ ) oraz ciężką OBS. PSG przeprowadzana jest w warunkach pracowni snu, co wobec konieczności hospitalizacji generuje długie kolejki chorych oczekujących na badanie. Alternatywą dla PSG są badania poligraficzne (PG), które można wykonać ambulatoryjnie, co zwiększa komfort

snu pacjenta. Wadę metody stanowi ograniczenie liczby kanałów rejestrujących. Na podstawie uzyskanego zapisu wyliczany jest wskaźnik REI (ang. *respiratory event index*; wskaźnik zdarzeń oddechowych), który w przybliżeniu odpowiada AHI w PSG <sup>22</sup>.

Obserwowany w ostatnich latach wzrost odsetka osób otyłych przekłada się na wysoką częstość występowania zaburzeń oddechu w czasie snu oraz jego niekorzystnych następstw. Według danych epidemiologicznych pochodzących z Wisconsin z 2013 roku postać umiarkowaną i ciężką bezdechu sennego rozpoznano w populacji osób w wieku 30-49 lat u 10% mężczyzn i u 3 % kobiet. Z kolei w przedziale wiekowym 50-70 lat  $AHI \geq 15$  stwierdza się odpowiednio u 17% i 9% mężczyzn i kobiet <sup>23</sup>. W Europie zaskakujące dane epidemiologiczne pochodzą z populacji szwajcarskiej, według których w przedziale wiekowym 40-85 lat częstość występowania postaci umiarkowanej i ciężkiej OBS wynosi 49,7 % u mężczyzn i 23,4 % u kobiet <sup>24</sup>. Należy jednak zaznaczyć, że przytoczone dane w znaczący sposób odbiegają od wcześniejszych publikacji dotyczących częstości zaburzeń oddechu w czasie snu i oczekują weryfikacji w innych populacjach europejskich.

Wszystkim otyłym cierpiącym na OBS, a także pacjentom z nadwagą zaleca się normalizację masy ciała za pomocą diety i wysiłku fizycznego. Złoty standard terapii OBS stanowi leczenie protezą powietrzną CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*; stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych). Generowane przez urządzenie ciśnienie przenoszone jest za pomocą maski twarzowej lub nosowej na górne drogi oddechowe zabezpieczając je w ten sposób przed zapadaniem. Aparat ten nie tylko zwiększa komfort snu pacjenta, ale również redukuje ryzyko wielu powikłań sercowo-naczyniowych. Stosowanie CPAP u chorych z zaburzeniami oddechu w czasie snu i napadowym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków zwiększa szansę na utrzymanie rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej <sup>25</sup>, a także po zastosowanym leczeniu elektrofizjologicznym migotania przedsionków <sup>26</sup>. Z kolei u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca proteza powietrzna zmniejsza prawdopodobieństwo arytmii komorowych <sup>27</sup>. Zaobserwowano również poprawę rokowania u chorych po udarze

mózgu, niemniej tylko w grupie pacjentów regularnie i dostatecznie długo stosujących każdej nocy (powyżej 4 godzin) terapię CPAP<sup>28, 29</sup>. Dodatkową zaletą powyższej metody jest niewielka liczba przeciwwskazań pozwalająca na jej szerokie zastosowanie. Oprócz postępowania zachowawczego w wybranych przypadkach zaleca się także leczenie interwencyjne: operacje laryngologiczne bądź procedury z zakresu chirurgii bariatrycznej, a nawet chirurgii szczękowej.

## 1.2. RODZINNE WSYTĘPOWANIE BEZDECHU SENNEGO.

Pierwsze nowożytne doniesienia dotyczące rodzinnego występowania OBS pochodzą z 1978r, kiedy Strohl wraz ze współpracownikami opisał rodzinę, w której ojciec oraz jego dwóch synów cierpieli z powodu nasilonej senności dziennej i OBS<sup>30</sup>. W kolejnych latach potwierdzono zwiększoną częstość występowania zaburzeń oddechu w czasie snu pośród krewnych pierwszego stopnia pacjentów nim obciążonych<sup>14, 31-33</sup>, sięgającą nawet 76%<sup>14</sup>. Przeprowadzone badania dotyczyły nie tylko rodziców i ich dzieci, ale również rodzeństwa. W trakcie ośmioletniej obserwacji szwedzkich rodzeństw oceniono, iż najwyższe ryzyko zachorowania na OBS mają kobiety posiadające siostrę obciążoną tym schorzeniem. Prawdopodobieństwo było również znacznie podwyższone w populacji braci chorych mężczyzn. Najniższe ryzyko zachorowania, lecz nadal wyższe od populacyjnego, dotyczyło sióstr chorych mężczyzn. Jednocześnie u kobiet obserwowano, że szansa na wystąpienie OBS wzrasta wraz z liczbą chorego rodzeństwa<sup>34</sup>.

Przeprowadzono wiele badań, które miały na celu identyfikację cech fenotypowych odpowiedzialnych za rodzinne występowanie zaburzeń oddechu w czasie snu. W badaniach tych udokumentowano, że dystrybucja tkanki tłuszczowej jest uwarunkowana genetycznie w 29-48%<sup>35</sup>. Z kolei badania struktur kostnych twarzoczaszki i tkanek miękkich okolicy górnych dróg oddechowych w populacji nieotyłych krewnych pozwoliły określić, że także takie cechy fenotypowe jak retropozycja szczęki i żuchwy, wydłużone podniebienie miękkie oraz szerszy języczek są rodzinnie uwarunkowane i stanowią wspólny czynnik ryzyka rozwoju OBS osób spokrewnionych<sup>10</sup>.

Warto podkreślić również, że regulacja oddychania ma podłoże genetyczne<sup>36</sup>. U dorosłych dzieci pacjentów obciążonych OBS, u których wykluczono zaburzenia oddechu w czasie snu, zaobserwowano bardziej nasiloną redukcję objętości oddechowej

oraz tendencję do zapadania się światła górnych dróg oddechowych pod wpływem zwiększonego oporu podczas wdechu w porównaniu z grupą kontrolną<sup>37</sup>.

Pomimo identyfikacji wielu genów, w odniesieniu do których wykazano współwystępowanie z OBS, przeprowadzone badania nie pozwoliły jednoznacznie wykazać związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy konkretnym genem i klinicznie jawnym zespołem OBS. Rozbieżności w obserwacjach tłumaczono faktem włączenia niedostatecznie licznych populacji pacjentów i w konsekwencji ograniczoną mocą zastosowanych testów. Dopiero metaanalizy pozwoliły na potwierdzenie znaczenia polimorfizmu genu czynnika martwicy nowotworu TNF- $\alpha$ -308G/A (ang. *tumor necrosis factor*; czynnik martwicy nowotworu) w patogenezie OBS u osób dorosłych<sup>38, 39</sup>. Nowe technologie w genetyce umożliwiające badania całego genomu dostarczyły danych o związku AHI z locus rs 116791765 na chromosomie 11q21, kodującym białko GPR83<sup>40</sup>. U szczurów wykazano ekspresję powyższego białka w wielu regionach mózgu związanych z regulacją oddychania takich jak jądro nerwu podjęzykowego czy jądro pasma samotnego<sup>41</sup>. Jednocześnie zostały wyznaczone nowe kierunki badań zgłębiające przekazywanie sygnału zależne od SREBP (ang. *sterol regulatory element binding protein*)<sup>40</sup>.

### 1.3. REGULACJA UKŁADU KRĄŻENIA PODCZAS SNU I CZUWANIA U CHORYCH Z OBS.

Regulacja układu sercowo-naczyniowego ściśle powiązana jest z rytmem dobowym następujących po sobie okresów prawidłowego snu i czuwania<sup>42</sup>. Występujące w trakcie odpoczynku nocnego epizody bezdechów wywołują hipoksemię i retencję dwutlenku węgla, aktywując chemoreceptory i w konsekwencji prowadząc do pobudzenia układu współczulnego i uogólnionego wzbudzenia kory mózgu<sup>43</sup>. W rezultacie zaburzona zostaje architektonika snu- skróceniu ulegają fazy NREM 3 (ang. *non-rapid eye movement*; faza snu charakteryzująca się brakiem szybkich ruchów gałek ocznych) oraz REM (ang. *rapid eye movement*; faza snu charakteryzująca się obecnością szybkich ruchów gałek ocznych), a także wzrasta wentylacja minutowa, średnie ciśnienie tętnicze oraz akcja serca<sup>44</sup>. Podwyższona aktywność układu współczulnego oraz jej niekorzystny wpływ na układ krążenia obserwowane są u chorych cierpiących na OBS nie tylko w okresie snu, ale również w okresie czuwania<sup>44</sup>.

Negatywny wpływ zaburzeń oddechu w czasie snu na regulację układu sercowo-naczyniowego potwierdzono w badaniach populacyjnych. U pacjentów z OBS częściej rozwijało się nadciśnienie tętnicze (NT). Jednocześnie, jak wykazano w obserwacji prospektywnej populacji z Wisconsin, USA, zachorowalność na NT w okresie czterech lat skojarzona była ze stopniem nasilenia OBS wyrażonym wskaźnikiem bezdechów i oddechów sptyconych. AHI o wartości w przedziale 5-14,9 (postać łagodna) oraz AHI  $\geq 15$  (postać umiarkowana i ciężka) zwiększały ryzyko wystąpienia nieprawidłowo podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego odpowiednio dwu- i trzykrotnie. Co więcej, nawet pojedyncze zaburzenia oddechu, których nasilenie nie spełniało kryteriów rozpoznania OBS skojarzone były z większym prawdopodobieństwem wystąpienia NT w okresie obserwacji o 42%<sup>45</sup>. W badaniu tym wykazano także, że chorzy



z NT istotnie częściej niż osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego mają niezdiagnozowany wcześniej OBS <sup>46</sup>.

Dotychczas nie wyjaśniono szczegółowo patomechanizmu rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z OBS, jednakże ważną rolę w tym procesie odgrywa nadmierna aktywacja układu współczulnego, upośledzona odpowiedź chemoreceptorów i baroreceptorów, dysfunkcja śródbłonna, a także zwiększone nocne uwalnianie działającej wazokonstrykcyjnie endoteliny i zaburzenia metaboliczne prowadzące do otyłości <sup>47</sup>. W ostatnich latach podkreśla się także istotną rolę hiperaldosteronizmu w patogenezie nadciśnienia opornego w tej grupie pacjentów oraz skojarzoną z tym zjawiskiem nadmierną retencję i dogłową dyslokację płynów (rejon szyi i głowy) <sup>48</sup>.

#### 1.4. POWIKŁANIA OBS ZWIĄZANE Z UKŁADEM KRĄŻENIA.

Powtarzające się w czasie snu bezdechy negatywnie wpływają na regulację układu krążenia nie tylko w okresie snu pacjentów, ale także w czasie ich aktywności. Nieleczony bezdech istotnie zwiększa ryzyko rozwoju szeregu powikłań narządowych, które niestety bardzo często poprzedzają diagnozę OBS.

Pojedynczy bezdech wywołuje w początkowej fazie zwolnienie akcji serca w wyniku pobudzenia nerwu błędnego, a z chwilą przywrócenia oddychania (tzw. pierwszy oddech ratunkowy), wobec wzrostu aktywności współczulnej, przyspieszenie częstotliwości rytmu serca. Wielokrotnie powtarzające się w okresie snu okołobezdechowe wahania częstości pracy serca usposabiają chorych do występowania zarówno tachy-, jak i bradyarytmii takich jak migotanie przedsionków, bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego (najczęściej AVB 2<sup>o</sup> 2:1), przedwczesne pobudzenia komorowe i nieutralone częstoskurcze komorowe<sup>45, 49</sup>. Częstość współwystępowania migotania przedsionków i OBS jest wysoka<sup>50, 51</sup>, a w populacji chorych cierpiących na tę arytmie nawet 30% chorych może mieć niezdiagnozowane wcześniej zaburzenia oddechu w czasie snu<sup>51</sup>. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu wzrasta wraz ze stopniem nasilenia OBS i u chorych z postacią ciężką jest czterokrotnie wyższe<sup>45</sup>.

Bardzo ważnym powikłaniem nieleczonego bezdechu obturacyjnego jest upośledzenie ukrwienia mięśnia serca. Nawracające wraz z bezdechami zmiany ciśnienia w klatce piersiowej, nieprawidłowości w krążeniu płucnym i systemowym a także epizody hipoksji i skracająca okres rozkurczu mięśnia sercowego tachykardia skutkują zmniejszeniem dostępności tlenu dla kardiomiocytów. Co charakterystyczne, w tej populacji obserwuje się większe nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, co dodatkowo upośledza perfuzję wieńcową<sup>52</sup>. Zaburzenia oddechu w czasie snu pogarszają długoterminowe rokowanie po ostrym incydencie wieńcowym<sup>5</sup>,

jednakże rola OBS w patofizjologii choroby wieńcowej osób starszych jest niejednoznaczna i wymaga dalszych badań<sup>53</sup>.

Niefizjologiczna redukcja ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej nierozłącznie towarzysząca bezdechom obturacyjnym wywiera negatywny wpływ na funkcję serca jako pompy. W badaniach echokardiograficznych u chorych z OBS obserwowano redukcję frakcji wyrzutowej oraz zaburzenia rozkurczu mięśnia lewej komory niezależnie od wywiadu w kierunku niewydolności serca<sup>54-58</sup>. Należy zaznaczyć również, że w populacji pacjentów obciążonych niewydolnością serca często występuje bezdech senny o typie centralnym, stanowiący odrębną jednostkę chorobową, różniącą się w sposób znaczący co do patogenezy i wpływu na regulację układu krążenia.

Analogicznie do opisanych niekorzystnych zmian w krążeniu wieńcowym, pacjenci z OBS częściej rozwijają powikłania naczyniowo-mózgowe niezależnie od takich czynników ryzyka jak nadciśnienie tętnicze czy otyłość. Wraz ze stopniem nasilenia zaburzeń oddechu w czasie snu wzrasta ryzyko pierwszego i kolejnego incydentu, a także pogorszeniu ulega rokowanie co do przeżycia<sup>4, 6</sup>.

## **1.5. WPŁYW RODZINNEGO OBCIĄŻENIA OBS NA REGULACJĘ UKŁADU KRAŻENIA.**

Powszechne występowanie OBS, a także liczne doniesienia dot. związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy nieleczonym bezdechem i dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego nasuwają uzasadnione pytania dot. regulacji układu krążenia u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem. Dotychczas prowadzone badania koncentrowały się na dziedziczeniu cech fenotypowych predysponujących do zaburzeń oddechu w czasie snu oraz na zmianach w genomie chorych i ich rodzin. Należy zatem rozważyć, czy rodzinne obciążenie bezdechem ma wpływ na regulację układu krążenia krewnych pacjentów.

## **2. CELE PRACY**

1. Ocena częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaniem OBS.
2. Ocena dystrybucji klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z bezdechem i ich krewnych pierwszego stopnia.
3. Ocena wpływu rodzinnego obciążenia obturacyjnym bezdechem sennym na funkcję i regulację układu krążenia w okresie snu i czuwania.

### **3. MATERIAŁY I METODY BADAWCZE**

#### **3.1. MODEL BADANIA.**

Przeprowadzone badanie miało charakter przekrojowy. Pacjenci i ich rodziny poddani zostali nieinwazyjnym testom mającym na celu ocenę regulacji krążenia (rejestracje spontaniczne oraz prowokowane). Kolejność wykonywanych procedur była losowa.

#### **3.2. ASPEKTY FORMALNO-PRAWNE.**

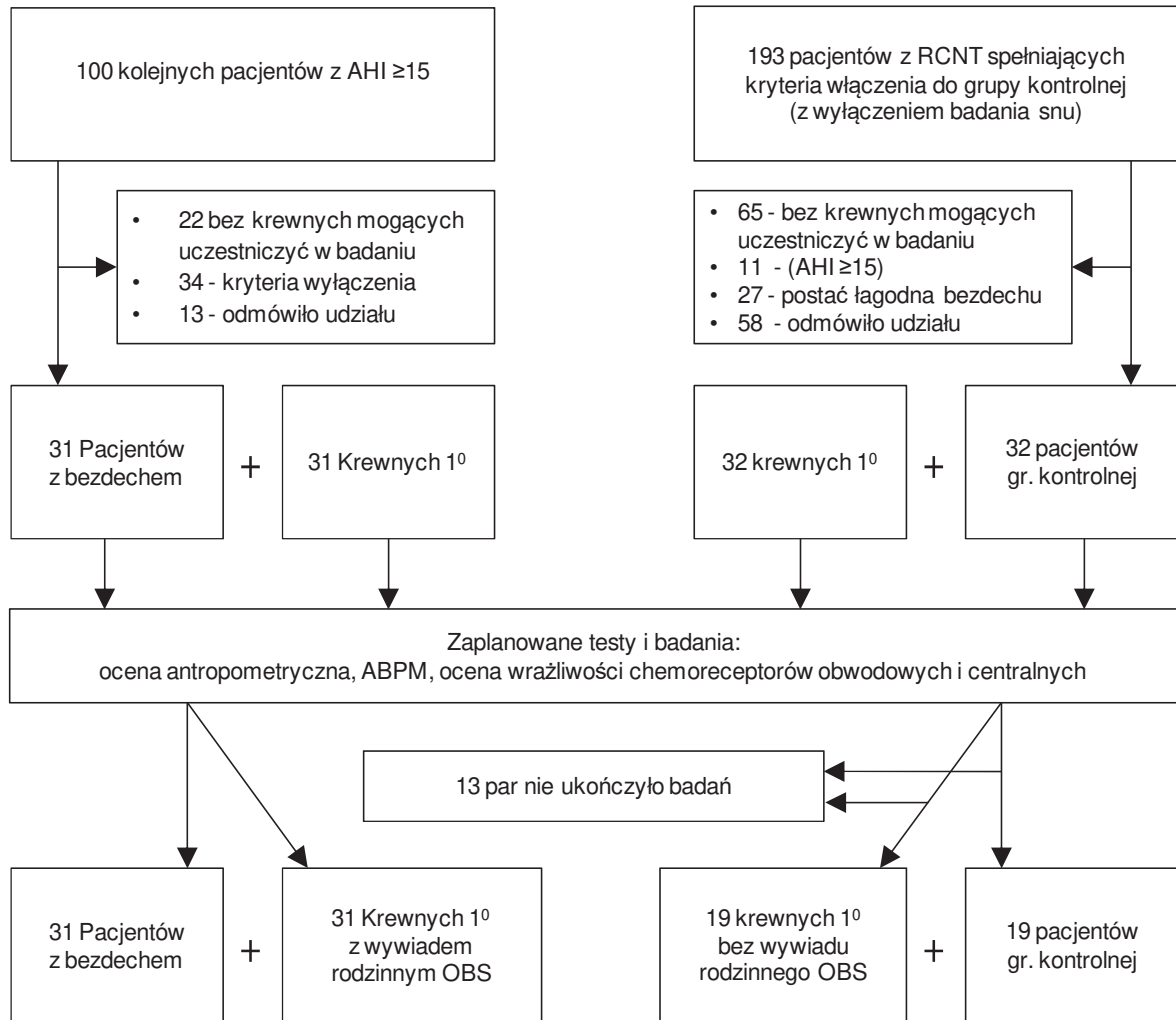
Badanie uzyskało stosowne zgody w tym, akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej, działającej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr NKBBN/417/2012 z dnia 25.10.2012r.; aneks nr NKBBN/417-482/2014 z dnia 27.11.2014 r.). Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o założeniach badania, protokole, możliwym ryzyku i powikłaniach prowadzonych procedur, potencjalnych korzyściach z udziału w projekcie, sposobie gromadzenia i zabezpieczenia danych. W każdym momencie badania mieli możliwość zadawania pytań, na które otrzymali wyczerpujące odpowiedzi. Każda osoba zapoznała się, a następnie podpisała świadomą zgodą na udział w badaniu oraz na przetwarzanie danych osobowych przez ośrodek badawczy. Niewyrażenie zgody nie miało wpływu na dalszą opiekę i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

#### **3.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANIA.**

Z uwagi na nadreprezentację nadciśnienia tętniczego u chorych z bezdechem sennym, wszystkich pacjentów z podstawowych grup zrekrutowano spośród pacjentów pozostających pod opieką Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego oraz hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii UCK GUMed w Gdańsku. Poza posiadaniem członka rodziny pierwszego stopnia, kryteria włączenia

do poszczególnych grup badawczych obejmowały: (1) świeżo zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką postać obturacyjnego bezdechu sennego wyrażoną wskaźnikiem  $AHI \geq 15$  ( $n=31$ ; średni wiek  $57,5 \pm 6,7$ ; 3 kobiety); (2) grupa kontrolna, pacjenci ,u których całonocna rejestracja wykluczyła istotne zaburzenia oddechu w czasie snu ( $n=19$ ; średni wiek  $57,2 \pm 7,1$ ; 1 kobieta). Spośród zrekrutowanych z obydwu grup każdy zaprosił do projektu jednego krewnego pierwszego stopnia. Pośród badanych większość par stanowili rodzice z pełnoletnimi dziećmi, jedynie 6 chorych zaprosiło do badania rodzeństwo. W grupie zaproszonych krewnych warunkiem uczestnictwa w projekcie było podpisanie świadomej zgody (50 osób; średni wiek  $32,8 \pm 10,1$ ; 21 kobiet). Przebieg rekrutacji oraz uczestnictwo pacjentów i ich rodzin w kolejnych etapach badania przedstawiono na rycinie nr 1.

**Rycina 1.** Przebieg rekrutacji oraz uczestnictwo pacjentów i ich rodzin w kolejnych etapach badania (*study flow-chart*).



ABPM - ang. *ambulatory blood pressure monitoring*; dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego AHI - ang. *apnea hypopnea index*; OBS- obturacyjny bezdech senny



### **3.4. KRYTERIA WYŁĄCZENIA.**

Kryteria wyłączenia, zarówno dla pacjentów jak i ich krewnych, stanowił wiek poniżej 18 lat, terapia protezą powietrzną CPAP, przewlekła obturacyjna choroba płuc w stopniu wyższym niż łagodny, migotanie przedsionków i inne arytmie istotnie zaburzające wiodący rytmu zatokowy, stan po wszczepieniu układu stymulującego pracę serca, rozpoznana niewydolność serca, niewyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu lub brak możliwości pełnej współpracy – w tym uniemożliwiającej ją schorzenia psychiatryczne.

### **3.5. PROTOKÓŁ BADANIA.**

U wszystkich uczestników przeprowadzono szczegółowy wywiad lekarski mający na celu m.in. zidentyfikowanie chorób wykluczających udział w badaniu, a także ustalenie przyjmowanych leków. Następnie wykonano badanie przedmiotowe, pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI, obwód szyi, obwód pasa, obwód bioder) oraz pomiar zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie za pomocą urządzenia BODYSTAT 1500. Każdego pacjenta poddano całonocnej ocenie snu, a następnie przeprowadzono całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM ang. *ambulatory blood pressure monitoring*). Ostatni etap stanowiła analiza aktywności chemoreceptorów obwodowych i centralnych w okresie czuwania. W trakcie prowadzonej obserwacji nie modyfikowano aktualnej farmakoterapii, a badania oceniające wrażliwość chemoreceptorów i dobowy profil ciśnienia tętniczego wykonano przed włączeniem terapii protezą powietrzną u chorych ze wskazaniami do jej stosowania. Konieczne zmiany w leczeniu wprowadzono po zebraniu i szczegółowej analizie wyników każdego uczestnika.

### 3.5.1. WYWIAD LEKARSKI I BADANIE PRZEDMIOTOWE.

Z każdym uczestnikiem badania zebrano dokładny wywiad lekarski, który uzupełniono ankietą opartą o pytania zawarte w standardowym Kwestionariuszu Berlińskim<sup>59</sup>, dotyczącą objawów występowania zaburzeń oddechu w czasie snu (Tabela 1). Udzielone odpowiedzi umożliwiły ocenę szansy na obecność bezdechów sennych

o typie obturacyjnym. Interpretacja odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu była następująca: spełnienie dwóch z trzech poniższych kryteriów stanowiło istotne prawdopodobieństwo występowania zaburzeń oddechu w czasie snu:

- I. Dla więcej niż jednego pytania dotyczącego chrapania (pyt. 1-5) zaznaczono odpowiedź pozytywną (w przypadku pytań 3 i 5 symptomy pojawiały się co najmniej trzy razy w tygodniu; w przypadku pytania 2 chrapanie było głośniejsze od rozmowy).
- II. Nadmierna senność w okresie czuwania (w tym w trakcie prowadzenia auta), występująca co najmniej trzykrotnie w ciągu tygodnia (pyt.6-8).
- III. Występowanie nadciśnienia tętniczego lub BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>59</sup>

Formularz uzupełniono o pytania odnoszące się do palenia tytoniu, dyslipidemii, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz o skalę oceny senności dziennej ESS<sup>21</sup>. Następnie chorzy zostali poddani internistycznemu badaniu przedmiotowemu.

**Tabela 1.** (następne dwie strony). Uczestnicy badania udzielali odpowiedzi na pytania zawarte w poniższej ankiecie.

1. Czy chrapiesz?
  - Tak
  - Nie
  - Nie wiem
2. Jeśli chrapiesz, czy Twoje chrapanie jest:
  - Nieco głośniejsze niż oddech
  - Głośne jak rozmowa
  - Głośniejsze od rozmowy
  - Bardzo głośne. Może być słyszalne w sąsiednim pokoju.
3. Jak często chrapiesz?
  - Prawie każdego dnia
  - 3-4 razy w tygodniu
  - 1-2 razy w tygodniu
  - 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 za każdym razem
  - 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. Jak często w ciągu dnia czujesz się zmęczony, niewyspany, 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. Czy zdarza się Tobie zasnąć za kierownicą lub odczuwać silną potrzebę snu?
  - Prawie każdego dnia
  - 3-4 razy w tygodniu
  - 1-2 razy w tygodniu
  - 1-2 razy w miesiącu
  - Nigdy lub prawie nigdy
9. Czy masz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi?
  - Tak
  - Nie
  - Nie wiem
10. Czy palisz papierosy?
  - Tak
  - Nie
  - Rzuciłem/am palenie. Nie palę od.....
11. Czy stwierdzono u Ciebie:
  - cukrzycę
  - nieprawidłowy poziom cholesterolu
  - nieprawidłową glikemię na czczo
  - nieprawidłowy poziom trójglicerydów
  - upośledzoną tolerancję glukozy

**Tabela 1 – c.d. Skala Senności Diennej** - oceń prawdopodobieństwo zaśnięcia lub silnej potrzeby snu występującej w poniżej wymienionych sytuacjach. Pytania dotyczą typowego dla Pana/Pani dnia (bez nadmiernego przemęczenia).

**Siedząc lub czytając**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Oglądając telewizję**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Siedząc w miejscu publicznym (zebranie, kino)**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Podczas godzinnej, monotonnej jazdy samochodem jako pasażer**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Po południu leżąc**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Siedząc, w trakcie rozmowy z inną osobą**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Po obiedzie bez alkoholu, siedząc w cichym i spokojnym miejscu**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

**Podczas prowadzenia samochodu, w trakcie kilkuminutowego oczekiwania w korku**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nigdy nie zasnę           | <input type="checkbox"/> Mała możliwość drzemki |
| <input type="checkbox"/> Średnia możliwość drzemki | <input type="checkbox"/> Duża możliwość drzemki |

### **3.5.2. POMIARY ANTROPOMETRYCZNE.**

U wszystkich uczestników dokonano pomiaru wzrostu oraz masy ciała (po mikcji). Na podstawie uzyskanych wyników wyliczono wskaźnik BMI. W pozycji stojącej, na wydechu, zmierzono obwód szyi na wysokości chrząstki tarczowatej, obwód pasa w połowie odległości między kolcami biodrowymi przednimi górnymi a łukiem żebrowym oraz obwód bioder na wysokości spojenia łonowego. Następnie w pozycji leżącej za pomocą urządzenia BODYSTAT 1500 metodą pomiaru bioimpedancji sprawdzono zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.

### 3.5.3. BADANIE SNU.

Zrekrutowani pacjenci zostali poddani polisomnografii w warunkach pracowni snu Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Badanie wykonano za pomocą aparatu *Embla® S4500*. W trakcie całonocnej obserwacji monitorowano standardowe sygnały tj.: EEG, EOG, EKG, EMG, SpO<sub>2</sub>, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe za pomocą kaniuli donosowej oraz ruchy oddechowe klatki piersiowej i jamy brzusznej.

Krewnych natomiast poddano ambulatoryjnym rejestracjom poligraficznym za pomocą aparatów *Embletta PDS®*, które pozwalają na monitorowanie w czasie snu następujących sygnałów: przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe, SpO<sub>2</sub>, wysiłek oddechowy klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz EKG. Z uwagi na brak możliwości oceny faz snu na podstawie powyższej rejestracji, uczestników poproszono o możliwie najdokładniejsze podanie godziny rozpoczęcia i zakończenia wypoczynku nocnego (standard kliniczny).

Interpretowano wyłącznie nagrania obejmujące co najmniej 4 godziny snu. Każdy z uzyskanych zapisów weryfikowano manualnie za pomocą dedykowanego oprogramowania. Zdarzenia oddechowe oraz, w przypadku PSG, fazy snu identyfikowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (AASM ang. *American Academy of Sleep Medicine*)<sup>60</sup>.

#### **3.5.4. CAŁODOBOWY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.**

Wszystkich uczestników poddano 24-godzinnemu pomiarowi ciśnienia tętniczego za pomocą aparatu Spacelabs Healthcare. Mankiety dobrano indywidualnie do obwodu ramienia osoby badanej. Ciśnienie tętnicze było mierzone co 20 minut w okresie czuwania (od godziny 6.00 do godziny 22.00) oraz co 30 minut w nocy (od godziny 22.00 do godziny 6.00). Uczestników poproszono o zachowanie normalnego trybu dnia oraz podejmowanej codziennej aktywności fizycznej. Każdy chory raportował godziny snu w okresie pomiaru i na tej podstawie indywidualnie wyznaczono zbiory wartości właściwych dla wypoczynku nocnego i czuwania, które następnie poddano analizie za pomocą arkusza kalkulacyjnego wyliczając wartości średnie i parametry zmienności, takie jak odchylenie standardowe i zmienność wartości z pomiaru na pomiar (ARV ang. *average real variability*).

### **3.5.5. OCENA WRAŻLIWOŚCI CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I AKTYWNOŚCI CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH.**

Ocenę wrażliwości chemoreceptorów obwodowych przeprowadzano w pozycji leżącej. Podczas pierwszego 10 minutowego etapu pacjenci w spoczynku oddychali powietrzem atmosferycznym przez maskę. Następnie za pomocą impulsów hipoksemicznych wywołanych podażą 100% azotu oddechowego, trwających od 5 do 30 sekund, stymulowano chemoreceptory obwodowe. Podawanie azotu powtarzano 5-8 razy w 3-5 minutowych odstępach czasu zgodnie z procedurami opisanymi wcześniej<sup>61, 62</sup>. W trakcie badania rejestrowano wentylację minutową, SpO<sub>2</sub>, ruchy oddechowe klatki piersiowej, końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla (EtCO<sub>2</sub>), objętość pojedynczych oddechów, akcję serca, EKG oraz ciśnienie tętnicze. Bodźce azotowe powodowały hipokseміę w przedziale SpO<sub>2</sub> 100-75%. Kluczowym elementem dla oceny wrażliwości chemoreceptorów obwodowych była rejestracja indukowanych hipokseміą wahań wentylacji minutowej. W zależności od uzyskiwanych wartości hipokseміi rejestrowano różną odpowiedź wentylacyjną, którą określano na podstawie średniej z trzech najgłębszych oddechów występujących w ciągu 35 sekund po zakończeniu podawania azotu<sup>61</sup>. Spoczynkowe wartości wentylacji minutowej i SpO<sub>2</sub> obliczano natomiast na podstawie 90 sekund zapisu poprzedzającego hipokseміę. Jako wskaźnik wrażliwości chemoreceptorów zdefiniowano współczynnik nachylenia krzywej, wyznaczonej z równania regresji liniowej wartości wentylacji minutowej względem saturacji krwi obwodowej tlenem, do osi rzędnych. Powyższy protokół oparto na wcześniej stosowanej i opisanej w literaturze metodzie<sup>63, 64</sup>.

Funkcję chemoreceptorów centralnych oceniano w pozycji leżącej po dziesięciominutowym okresie oddychania powietrzem atmosferycznym przez maskę twarzową. Aby uniknąć efektu hiperwentylacji spowodowanego nałożeniem maski wyjściowy, podstawowy poziom EtCO<sub>2</sub> oraz właściwą dla niego wentylację minutową ustalano obliczając wartość średnią z okresu 90 sekund swobodnego, rytmicznego



oddechu przypadającego po 7 minutach aklimatyzacji do urządzenia. Następnie do mieszaniny oddechowej dołączano dwutlenek węgla miareczkując jego przepływ tak, aby EtCO<sub>2</sub> wzrosło o 10-30% względem wcześniej ustalonej wartości podstawowej. Ekspozycja na mieszaninę oddechową ze zwiększonym ciśnieniem parcjalnym CO<sub>2</sub> trwała od 5 do 8 minut. Odpowiedź oddechową zdefiniowano jako średnią wartość wentylacji minutowej z okresu 90 sekund po osiągnięciu plateau EtCO<sub>2</sub>. Wrażliwość chemoreceptorów centralnych wyrażono jako stosunek procentowego wzrostu wentylacji minutowej do procentowego wzrostu EtCO<sub>2</sub>. W trakcie testu monitorowano w sposób ciągły EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, EKG, wentylację minutową, objętość pojedynczych oddechów, ruchy oddechowe klatki piersiowej oraz ciśnienie tętnicze.

Celem uniknięcia utrzymującego się po przebytej hipoksji lub hiperkapnii wpływu na regulację układu krążenia, badania funkcji chemoreceptorów obwodowych i centralnych przeprowadzano w zmiennej, losowo dobranej dla danej pary (pacjent wraz z krewnym) kolejności. Testy przedzielone były 10 minutowym okresem wentylacji powietrzem atmosferycznym.

### 3.5.6. OBLICZENIA STATYSTYCZNE.

Dane numeryczne zgromadzone zostały w arkuszu kalkulacyjnym *MS Excel* (pakiet Office 2010), natomiast obliczenia wykonane zostały przy użyciu pakietu statystycznego *STATISTICA* wersja 10. Weryfikację hipotez badawczych przeprowadzono w następujących analizach:

- weryfikacja rozkładów testem Shapiro-Wilka,
- porównanie wartości przeciętnych testem t-Studenta dla par niepowiązanych oraz testem Manna-Whitneya,
- porównanie dystrybucji cech przy użyciu testu chi-kwadrat,
- regresja liniowa jedno-, i wieloczynnikowa (współzależności, chemowrażliwość, ANCOVA),
- porównania wartości średnich z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących za pomocą testu ANCOVA.

## **4. WYNIKI.**

### **4.1. CHORZY OBCIĄŻENI POSTACIĄ UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ OBS W PORÓWNANIU DO GRUPY KONTROLNEJ.**

Szczegółowe porównanie danych pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupy kontrolnej, w której za pomocą całonocnej rejestracji wykluczono zaburzenia oddechu w czasie snu wykazało częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego w pierwszej grupie chorych. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic wieku, parametrów antropometrycznych, wybranych klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz średnich wartości ciśnienia tętniczego i funkcji chemoreceptorów obwodowych i centralnych. Odnotowano różnice w występowaniu korelacji między aktywnością chemoreceptorów centralnych i parametrami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zmierzonymi podczas ABPM.

#### 4.1.1. WYWIAD LEKARSKI.

Zebrane w grupie chorych obciążonych postacią umiarkowaną i ciężką OBS oraz w grupie kontrolnej, podczas badania przedmiotowego dane dotyczące wieku, nasilenia senności dziennej wg. skali ESS, liczby leków hipotensyjnych porównano za pomocą testu t-Studenta i testu Manna-Whitneya, a wyniki zaprezentowano w tabeli nr 2. Jednocześnie za pomocą testu chi-kwadrat porównano częstość występowania w obu grupach NT, cukrzyca, stanów przedcukrzycowych, dyslipidemii dodatniego wywiadu w kierunku nikotynizmu, a także istotnego prawdopodobieństwa OBS na podstawie dodatniego wyniku badania przy użyciu kwestionariusza, wyniki zaprezentowano w tabeli nr 3.

Pacjenci z OBS częściej byli obciążeni nadciśnieniem tętniczym. Obie grupy nie różniły się w sposób istotny pod względem pozostałych danych z wywiadu lekarskiego oraz badania przedmiotowego włączając wiek, liczbę przyjmowanych leków hipotensyjnych senność dzienną, a także szereg klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego takich jak obciążenie cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, dyslipidemią czy dodatni wywiad w kierunku palenia papierosów. Odsetek pacjentów z istotnym prawdopodobieństwem OBS zbadanym przy użyciu kwestionariusza był porównywalny w obu grupach.

**Tabela 2.** Porównanie danych z badania podmiotowego w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną / ciężką OBS i w grupie kontrolnej za pomocą testu t-Studenta dla par niepowiązanych (wiek) oraz testu Manna-Whitneya (mediana liczby leków hipotensyjnych, ESS).

| Badana cecha   | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 | Grupa kontrolna | p    |
|--|--------------------------|-----------------|------|
| Wiek (lata)  | 57,5                     | 57,2            | 0,88 |
| Leki hipotensyjne<br>Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) | 3 (1; 3,5)               | 1 (0; 2)        | 0,08 |
| ESS (pkt)  | 9,1                      | 7,6             | 0,99 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ESS - ang. *Epworth Sleepiness Scale*

**Tabela 3.** Porównanie danych z wywiadu lekarskiego w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej za pomocą testu chi-kwadrat.

| Badana cecha; n (%)          | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 | Grupa kontrolna | p            |
|------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------|
| <b>Nadciśnienie tętnicze</b> | <b>27 (87%)</b>          | <b>12 (63%)</b> | <b>0,047</b> |
| Cukrzyca                     | 9 (29%)                  | 3 (16%)         | 0,29         |
| Stan przedcukrzycowy         | 2 (7%)                   | 4 (21%)         | 0,12         |
| Dyslipidemia                 | 24 (77%)                 | 14 (74%)        | 0,76         |
| Nikotynizm                   | 4 (13%)                  | 4 (21%)         | 0,45         |
| Dodatni wynik BQ             | 18 (58%)                 | 9 (47%)         | 0,46         |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; BQ (ang. *Berlin Questionnaire*) - ankieta oparta o pytania zawarte w Kwestionariuszu Berlińskim

#### 4.1.2. ANTROPOMETRIA.

Porównanie cech antropometrycznych w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupie kontrolnej za pomocą testu t-Studenta, nie wykazało istotnych różnic. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli nr 4.

**Tabela 4.** Porównanie cech antropometrycznych w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Badana cecha                        | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 | Grupa kontrolna | p    |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------|------|
| Masa ciała (kg)                     | 90,8                     | 87,2            | 0,25 |
| Wzrost (m)                          | 1,75                     | 1,76            | 0,38 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 32,8                     | 28,0            | 0,36 |
| Obwód szyi (cm)                     | 42,8                     | 40,5            | 0,63 |
| Obwód pasa (cm)                     | 110,3                    | 102,9           | 0,42 |
| Obwód bioder (cm)                   | 109,9                    | 105,7           | 0,11 |
| Tkanka tłuszczowa w organizmie (kg) | 30,2                     | 26,7            | 0,18 |
| Tkanka tłuszczowa w organizmie (%)  | 31,5                     | 30,4            | 0,54 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; BMI - ang. *body mass index*

#### 4.1.3. OBIEKTYWNE BADANIE ODDECHU W CZASIE SNU

Uzyskane w trakcie PSG pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupy kontrolnej parametry porównano za pomocą testu t-Studenta. Analiza wykazała spodziewaną istotną różnicę wartości AHI, ODI, średniego czasu trwania bezdechu, T 90 oraz najniższej zarejestrowanej w czasie snu saturacji krwi obwodowej. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 5.

**Tabela 5.** Porównanie parametrów polisomnograficznych w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Badana cecha                      | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 | Grupa kontrolna | p     |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|-------|
| AHI                               | 37,4                     | 3               | <0,05 |
| ODI                               | 31,9                     | 4,1             | <0,05 |
| Śr. czas trwania bezdechu (s)     | 21,9                     | 9,4             | <0,05 |
| Śr. SpO <sub>2</sub> w nocy (%)   | 92,1                     | 93              | 0,09  |
| Nadir SpO <sub>2</sub> w nocy (%) | 76,7                     | 87,6            | <0,05 |
| T 90 (min)                        | 37,4                     | 11,1            | <0,05 |
| T 90 (%)                          | 14,4                     | 2,8             | <0,05 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ODI – ang. *oxygen desaturation index*; SpO<sub>2</sub> – saturacja krwi tlenem; T 90 – czas snu charakteryzujący się saturacją krwi obwodowej poniżej 90%

#### **4.1.4. CAŁODOBOWY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.**

Uzyskane w trakcie ABPM pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupy kontrolnej wartości porównano za pomocą testu t-Studenta. Zestawienie średnich arytmetycznych oraz odchylenia standardowego akcji serca, skurczowego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) z całej doby, a także oddzielnie z zaraportowanych przez badanego okresu wypoczynku nocnego i aktywności dziennej, nie wykazało istotnych różnic (tabela nr 6). Analizie za pomocą testu t-Studenta poddano również procentowy spadek średnich wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie nocy w porównaniu do średnich wartości z okresu aktywności, a także ARV wyliczone dla SBP, DBP i akcji serca oraz średnie ważone z całej doby dla powyższych parametrów i ich odchyłeń standardowych (tabela nr 7). Zestawienie danych w obu grupach nie wykazało istotnych różnic.



**Tabela 6.** Porównanie wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca zarejestrowanych w trakcie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr     | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 | Grupa kontrolna | p     |
|--------------|---------------------|--------------------------|-----------------|-------|
| Doba         | Średnie SBP (mmHg)  | 125,2                    | 120,4           | 0,15  |
|              | STD SBP             | 13,3                     | 13,8            | 0,61  |
|              | Średnie DBP (mmHg)  | 76,5                     | 74,3            | 0,26  |
|              | STD DBP             | 10,4                     | 11,0            | 0,40  |
|              | Średnia HR (#/min.) | 73,0                     | 74,0            | 0,68  |
|              | STD HR              | 10,6                     | 10,3            | 0,77  |
| Aktywność    | Średnie SBP (mmHg)  | 129,6                    | 124,3           | 0,13  |
|              | STD SBP             | 11,3                     | 12,3            | 0,23  |
|              | Średnie DBP (mmHg)  | 79,7                     | 77,5            | 0,28  |
|              | STD DBP             | 8,4                      | 9,7             | 0,055 |
|              | Średnia HR (#/min.) | 76,5                     | 76,8            | 0,91  |
|              | STD HR              | 9,6                      | 9,7             | 0,91  |
| Sen          | Średnie SBP (mmHg)  | 116,5                    | 111,6           | 0,18  |
|              | STD SBP             | 12,4                     | 10,8            | 0,23  |
|              | Średnie DBP (mmHg)  | 69,3                     | 67,1            | 0,35  |
|              | STD DBP             | 10,2                     | 8,6             | 0,10  |
|              | Średnia HR (#/min.) | 65,9                     | 67,5            | 0,56  |
|              | STD HR              | 6,5                      | 6,5             | 0,93  |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 7.** Porównanie zmienności ciśnienia tętniczego i akcji serca wyliczonych na podstawie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr            | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 | Grupa kontrolna | p    |
|--------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|------|
| Doba         | ARV dla SBP (mmHg)         | 9,1                      | 8,9             | 0,81 |
|              | ARV dla DBP (mmHg)         | 6,7                      | 7,2             | 0,21 |
|              | ARV dla HR (#/min.)        | 6,4                      | 6               | 0,59 |
|              | Średnia ważona SBP (mmHg)  | 125,2                    | 119,9           | 0,12 |
|              | Średnia ważona DBP (mmHg)  | 76,2                     | 73,9            | 0,26 |
|              | Średnia ważona HR (#/min.) | 72,9                     | 73,7            | 0,76 |
|              | Średnia ważona STD SBP     | 11,7                     | 11,8            | 0,87 |
|              | Średnia ważona STD DBP     | 9                        | 9,4             | 0,58 |
|              | Średnia ważona STD HR      | 8,5                      | 8,7             | 0,89 |
| Aktywność    | ARV dla SBP (mmHg)         | 8,9                      | 9               | 0,89 |
|              | ARV dla DBP (mmHg)         | 6,5                      | 7,1             | 0,10 |
|              | ARV dla HR (#/min.)        | 6,7                      | 6,4             | 0,78 |
| Sen          | Obniżenie wartości SBP (%) | 7                        | 7,4             | 0,78 |
|              | Obniżenie wartości DBP (%) | 13,1                     | 13,3            | 0,93 |
|              | ARV dla SBP (mmHg)         | 9,5                      | 8,7             | 0,31 |
|              | ARV dla DBP (mmHg)         | 7,5                      | 7,3             | 0,79 |
|              | ARV dla HR (#/min.)        | 5,6                      | 4,9             | 0,30 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) zmienność z pomiaru na pomiar; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

#### 4.1.5. FUNKCJA CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I CENTRALNYCH.

Oceniona w trakcie testów wrażliwość chemoreceptorów obwodowych była porównywalna u pacjentów z bezdechem ( $AHI \geq 15$ ) i w grupie kontrolnej ( $AHI < 5$ ). Również zestawienie aktywności chemoreceptorów centralnych nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich badanych zmiennych. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 8.

**Tabela 8.** Porównanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych i centralnych pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupy kontrolnej. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Badany parametr   | Pacjenci z $AHI \geq 15$ | Grupa kontrolna | p    |
|---|--------------------------|-----------------|------|
| Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych (AU)                | -0,46                    | -0,53           | 0,57 |
| Aktywność chemoreceptorów centralnych                     | 2,3                      | 3,4             | 0,12 |
| EtCO <sub>2</sub> w spoczynku (mmHg)                      | 37,4                     | 35,2            | 0,08 |
| Wentylacja minutowa w spoczynku (l/min)                   | 8,4                      | 7,6             | 0,30 |
| EtCO <sub>2</sub> po interwencji (mmHg)                   | 44,4                     | 42,1            | 0,11 |
| Procentowy wzrost EtCO <sub>2</sub> po interwencji (%)    | 19,6                     | 19,8            | 0,91 |
| Wentylacja minutowa po interwencji (l/min)                | 12,3                     | 11,8            | 0,71 |
| Procentowy wzrost wentylacji minutowej po interwencji (%) | 43,8                     | 57,6            | 0,10 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; AU (ang. *arbitrary units*) - jednostki arbitralne; EtCO<sub>2</sub> - dwutlenek węgla w powietrzu końcowo-wydechowym

#### **4.1.6. KORELACJE MIĘDZY WRAŻLIWOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I PARAMETRAMI UZYSKANymi PODCZAS CAŁODOBOWEGO POMIARU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.**

Analiza w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej korelacji Pearsona między wrażliwością chemoreceptorów obwodowych a uzyskanymi w trakcie ABPM parametrami nie wykazała istotnych powiązań zarówno dla parametrów związanych ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (tabela nr 9), rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (tabela nr 10) oraz akcją serca (tabela nr 11).

**Tabela 9.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr        | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|------------------------|--------------------------|------|-----------------|------|
|              |                        | r(X,Y)                   | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | Średnie SBP            | 0,41                     | 0,08 | -0,23           | 0,34 |
|              | STD SBP                | 0,18                     | 0,46 | 0,09            | 0,72 |
|              | ARV dla SBP            | 0,06                     | 0,80 | -0,05           | 0,84 |
|              | Średnia ważona SBP     | 0,07                     | 0,78 | -0,24           | 0,33 |
|              | Średnia ważona STD SBP | 0,22                     | 0,36 | 0,25            | 0,30 |
| Dzień        | Średnie SBP            | 0,00                     | 0,99 | -0,24           | 0,32 |
|              | STD SBP                | 0,27                     | 0,26 | 0,13            | 0,60 |
|              | ARV dla SBP            | -0,29                    | 0,22 | -0,07           | 0,77 |
| Noc          | Średnie SBP            | -0,16                    | 0,50 | -0,21           | 0,39 |
|              | STD SBP                | -0,15                    | 0,55 | 0,31            | 0,19 |
|              | ARV dla SBP            | -0,34                    | 0,16 | -0,02           | 0,93 |
|              | Spadek SBP (%)         | 0,01                     | 0,98 | 0,03            | 0,92 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 10.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr        | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|------------------------|--------------------------|------|-----------------|------|
|              |                        | r(X,Y)                   | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | Średnie DBP            | -0,29                    | 0,24 | -0,36           | 0,13 |
|              | STD DBP                | -0,15                    | 0,54 | 0,14            | 0,56 |
|              | ARV dla DBP            | 0,18                     | 0,45 | -0,02           | 0,94 |
|              | Średnia ważona DBP     | -0,27                    | 0,26 | -0,38           | 0,11 |
|              | Średnia ważona STD DBP | -0,25                    | 0,31 | 0,19            | 0,43 |
| Dzień        | Średnie DBP            | -0,11                    | 0,66 | -0,33           | 0,17 |
|              | STD DBP                | 0,17                     | 0,49 | 0,09            | 0,71 |
|              | ARV dla DBP            | -0,22                    | 0,36 | -0,03           | 0,90 |
| Noc          | Średnie DBP            | -0,25                    | 0,31 | -0,40           | 0,09 |
|              | STD DBP                | -0,07                    | 0,79 | 0,27            | 0,27 |
|              | ARV dla DBP            | -0,36                    | 0,13 | -0,03           | 0,92 |
|              | Spadek DBP (%)         | 0,15                     | 0,53 | 0,15            | 0,53 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 11.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr       | Pacjenci z AHI≥15 |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|-----------------------|-------------------|------|-----------------|------|
|              |                       | r(X,Y)            | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | Średnia HR            | -0,29             | 0,23 | -0,12           | 0,62 |
|              | STD HR                | -0,13             | 0,59 | 0,37            | 0,12 |
|              | ARV dla HR            | -0,15             | 0,55 | -0,12           | 0,64 |
|              | Średnia ważona HR     | -0,39             | 0,10 | -0,15           | 0,55 |
|              | Średnia ważona STD HR | -0,13             | 0,59 | 0,31            | 0,20 |
| Dzień        | Średnia HR            | 0,26              | 0,29 | -0,07           | 0,79 |
|              | STD HR                | 0,11              | 0,65 | 0,42            | 0,08 |
|              | ARV dla HR            | -0,31             | 0,19 | -0,09           | 0,72 |
| Noc          | Średnia HR            | 0,18              | 0,46 | -0,26           | 0,28 |
|              | STD HR                | -0,28             | 0,24 | -0,04           | 0,86 |
|              | ARV dla HR            | -0,30             | 0,22 | -0,23           | 0,34 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

#### **4.1.7. KORELACJE MIĘDZY AKTYWNOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH I PARAMETRAMI UZYSKANymi PODCZAS CAŁODOBOWEGO POMIARU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.**

Szczegółowa analiza powiązań aktywności chemoreceptorów centralnych i parametrów skurczowego ciśnienia tętniczego uzyskanych w trakcie ABPM wykazała dodatnią korelację z odchyleniem standardowym SBP w okresie dnia w grupie kontrolnej. Związku tego nie obserwowano u pacjentów z postacią ciężką lub umiarkowaną OBS. Pozostałe wartości SBP w obu grupach nie były istotnie zależne od aktywności chemoreceptorów centralnych. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 12.

Jednocześnie przeprowadzona analiza dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego ujawniła istotne korelacje wartości odchylenia standardowego w okresie dnia, doby i ważonego STD w grupie kontrolnej. Zależności tej nie było u pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną i ciężką OBS. W tej grupie natomiast zaobserwowano istotną ujemną korelację wartości ARV dla DBP w godzinach nocnych z aktywnością chemoreceptorów centralnych. Pozostałe parametry rozkurczowego ciśnienia tętniczego uzyskane w ABPM nie wykazały znamienych związków z aktywnością chemoreceptorów centralnych w obu grupach. Wyniki zaprezentowano w tabeli nr 13.

Korelacje Pearsona między aktywnością chemoreceptorów centralnych a parametrami akcji serca uzyskanymi w trakcie pomiaru ABPM u pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką OBS oraz w grupie kontrolnej nie wykazały znamienych zależności (tabela nr 14).



**Tabela 12.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM          | Pacjenci z AHI $\geq$ 15 |      | Grupa kontrolna |             |
|--------------|------------------------|--------------------------|------|-----------------|-------------|
|              |                        | r(X,Y)                   | P    | r(X,Y)          | p           |
| Doba         | Średnie SBP            | 0,20                     | 0,42 | -0,05           | 0,85        |
|              | STD SBP                | -0,10                    | 0,70 | 0,33            | 0,17        |
|              | ARV dla SBP            | 0,35                     | 0,15 | -0,09           | 0,71        |
|              | Średnia ważona SBP     | 0,20                     | 0,43 | -0,04           | 0,87        |
|              | Średnia ważona STD SBP | -0,05                    | 0,84 | 0,43            | 0,06        |
| Dzień        | Średnie SBP            | 0,17                     | 0,51 | -0,06           | 0,81        |
|              | <b>STD SBP</b>         | 0,07                     | 0,78 | <b>0,52</b>     | <b>0,02</b> |
|              | ARV dla SBP            | 0,39                     | 0,11 | -0,07           | 0,79        |
| Noc          | Średnie SBP            | 0,21                     | 0,40 | 0,01            | 0,97        |
|              | STD SBP                | -0,18                    | 0,48 | 0,06            | 0,82        |
|              | ARV dla SBP            | 0,06                     | 0,82 | -0,08           | 0,76        |
|              | Spadek SBP (%)         | -0,12                    | 0,65 | -0,09           | 0,72        |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 13.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM          | Pacjenci z AHI≥15 |      | Grupa kontrolna |       |
|--------------|------------------------|-------------------|------|-----------------|-------|
|              |                        | r(X,Y)            | P    | r(X,Y)          | p     |
| Doba         | Średnie DBP            | 0,16              | 0,52 | 0,00            | 1,00  |
|              | STD DBP                | -0,03             | 0,92 | 0,55            | 0,01  |
|              | ARV dla DBP            | -0,02             | 0,93 | 0,15            | 0,54  |
|              | Średnia ważona DBP     | 0,15              | 0,56 | 0,02            | 0,94  |
|              | Średnia ważona STD DBP | -0,11             | 0,67 | 0,68            | 0,001 |
| Dzień        | Średnie DBP            | 0,16              | 0,52 | -0,05           | 0,84  |
|              | STD DBP                | 0,01              | 0,96 | 0,67            | 0,002 |
|              | ARV dla DBP            | 0,17              | 0,51 | 0,13            | 0,61  |
| Noc          | Średnie DBP            | 0,07              | 0,78 | 0,15            | 0,55  |
|              | STD DBP                | -0,24             | 0,33 | 0,43            | 0,07  |
|              | ARV dla DBP            | -0,53             | 0,02 | 0,11            | 0,65  |
|              | Spadek DBP (%)         | 0,09              | 0,72 | -0,23           | 0,35  |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 14.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM         | Pacjenci z $AHI \geq 15$ |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|-----------------------|--------------------------|------|-----------------|------|
|              |                       | r(X,Y)                   | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | ARV HR                | -0,09                    | 0,71 | -0,08           | 0,75 |
|              | Średnia HR            | -0,16                    | 0,53 | -0,04           | 0,86 |
|              | STD HR                | 0,02                     | 0,93 | 0,11            | 0,64 |
|              | ARV dla HR            | -0,09                    | 0,71 | -0,08           | 0,75 |
|              | Średnia ważona HR     | -0,13                    | 0,62 | -0,04           | 0,89 |
|              | Średnia ważona STD HR | -0,10                    | 0,70 | 0,14            | 0,56 |
| Dzień        | Średnia HR            | -0,08                    | 0,75 | -0,02           | 0,93 |
|              | STD HR                | 0,04                     | 0,87 | 0,17            | 0,48 |
|              | ARV dla HR            | -0,01                    | 0,96 | -0,15           | 0,55 |
| Noc          | Średnia HR            | -0,20                    | 0,43 | -0,03           | 0,90 |
|              | STD HR                | -0,43                    | 0,07 | 0,04            | 0,86 |
|              | ARV dla HR            | -0,33                    | 0,19 | 0,25            | 0,31 |

AHI - ang. *apnea hypopnea index*; ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

## 4.2. KREWNI PIERWSZEGO STOPNIA CHORYCH OBCIĄŻONYCH POSTACIĄ UMIARKOWANĄ LUB CIĘŻKĄ OBS W PORÓWNANIU DO KREWNYCH GRUPY KONTROLNEJ.

### 4.2.1. WYWIAD LEKARSKI.

Uzyskane w trakcie badania podmiotowego w grupie pacjentów z dodatnim i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS dane dotyczące wieku, liczby przyjmowanych leków hipotensyjnych oraz senności dziennej zmierzonej przy użyciu skali ESS porównano za pomocą testu t-Studenta i testu Manna-Whitneya. Analiza nie wykazała istotnych różnic. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 15.

**Tabela 15.** Porównanie danych z badania podmiotowego w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby za pomocą testu t-Studenta dla par niepowiązanych (wiek) oraz testu Manna-Whitneya (mediana liczby leków hipotensyjnych, ESS).

| Badany parametr   | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p    |
|---|--|-----------------|------|
| Wiek (lata)   | 32,6   | 33,1            | 0,88 |
| Leki hipotensyjne<br>Mediana (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | 0 (0; 0)   | 0 (0; 0)        | 0,69 |
| ESS (pkt)   | 6,6  | 6,4             | 0,99 |

ESS - ang. *Epworth Sleepiness Scale*; OBS - obturacyjny bezdech senny

Jednocześnie porównano za pomocą testu chi-kwadrat wybrane klasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia, definiowany jako wczesne (u mężczyzn < 55, u kobiet < 65 roku życia) występowanie w rodzinie choroby niedokrwiennej serca lub innych chorób na podłożu miażdżycy. Analizie za pomocą tej samej metody poddano liczbę osób o istotnym prawdopodobieństwie wystąpienia OBS oszacowanym przy użyciu kwestionariusza. Krewni pacjentów z OBS częściej niż bliscy grupy kontrolnej zgłaszali dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT. Porównanie pozostałych parametrów nie wykazało znamienych różnic w obu grupach (tabela nr 16).

**Tabela 16.** Porównanie danych z badania podmiotowego w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby za pomocą testu chi-kwadrat.

| Badana cecha; n (%)                                       | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p           |
|---|--|-----------------|-------------|
| Nadciśnienie tętnicze                                     | 9 (29%)  | 4 (21%)         | 0,53        |
| Cukrzyca  | 0  | 0               | -           |
| Stan przedcukrzycowy                                      | 0  | 2 (11%)         | 0,27        |
| Dyslipidemia  | 5 (16%)  | 1 (5%)          | 0,25        |
| Nikotynizm  | 7 (23%)  | 6 (32%)         | 0,48        |
| Dodatni wynik BQ  | 12 (39%)   | 3 (16%)         | 0,07        |
| Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia | 2 (6%)   | 1 (5%)          | 0,86        |
| <b>Dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT</b>              | <b>28 (90%)</b>                                    | <b>12 (63%)</b> | <b>0,02</b> |

BQ (ang. *Berlin Questionnaire*) - ankieta oparta o pytania zawarte w Kwestionariuszu Berlińskim; NT - nadciśnienie tętnicze; OBS - obturacyjny bezdech senny

Zestawienie poszczególnych pytań zawartych w ankiecie ujawniło różnicę dotyczącą uciążliwości chrapania dla domowników - cecha ta istotnie częściej występowała w grupie pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 17.

**Tabela 17.** Porównanie częstości pozytywnych odpowiedzi wskazujących w ankiecie w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby za pomocą testu chi-kwadrat.

| Cecha BQ      | Odpowiedź wskazująca (%)                           |                 | p    |
|---------------|--|-----------------|------|
|               | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna |      |
| Kategoria I   | 43,3   | 21,1            | 0,11 |
| pytanie nr 1  | 46,7   | 42,1            | 0,75 |
| pytanie nr 2  | 20,0   | 5,3             | 0,15 |
| pytanie nr 3  | 26,7   | 21,1            | 0,66 |
| pytanie nr 4  | 43,3   | 10,5            | 0,02 |
| pytanie nr 5  | 6,7  | 0,0             | 0,68 |
| Kategoria II  | 26,7   | 10,5            | 0,17 |
| pytanie nr 6  | 23,3   | 15,8            | 0,52 |
| pytanie nr 7  | 30,0   | 21,1            | 0,49 |
| pytanie nr 8  | 26,7   | 26,3            | 0,98 |
| Kategoria III | 33,3   | 21,1            | 0,35 |
| pytanie nr 9  | 26,3   | 15,8            | 0,52 |
| BMI > 30      | 23,3   | 15,8            | 0,56 |

BMI – ang. *body mass index*; BQ (ang. *Berlin Questionnaire*) - ankieta oparta o pytania zawarte w Kwestionariuszu Berlińskim; OBS - obturacyjny bezdech senny

#### 4.2.2. ANTROPOMETRIA.

Uzyskane w trakcie badania przedmiotowego krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupy kontrolnej parametry porównano w obu populacjach przy użyciu testu t-Studenta. Nie zaobserwowano istotnych różnic- tabela nr 18.

**Tabela 18.** Porównanie cech antropometrycznych w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Badany parametr                     | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p    |
|-------------------------------------|--|-----------------|------|
| Masa ciała (kg)                     | 79,8   | 77,9            | 0,72 |
| Wzrost (m)                          | 1,74   | 1,75            | 0,76 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 26,1   | 25,5            | 0,69 |
| Obwód szyi (cm)                     | 37,6   | 36,9            | 0,57 |
| Obwód pasa (cm)                     | 90,1   | 87,1            | 0,54 |
| Obwód bioder (cm)                   | 103,2  | 103,6           | 0,89 |
| Tkanka tłuszczowa w organizmie (kg) | 22,1   | 21,5            | 0,86 |
| Tkanka tłuszczowa w organizmie (%)  | 27,2   | 27              | 0,95 |

BMI – ang. *body mass index*; OBS - obturacyjny bezdech senny

#### 4.2.3. BADANIE POLIGRAFICZNE.

Zarejestrowane podczas PG parametry porównano w obu grupach: krewnych pacjentów z OBS i próbie kontrolnej, za pomocą testu t-Studenta. Nie wykazano znamienych różnic. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 19.

**Tabela 19.** Porównanie parametrów poligraficznych w grupie krewnych pacjentów z OBS i próbie kontrolnej. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Badana cecha                      | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p    |
|-----------------------------------|--|-----------------|------|
| REI                               | 3,8  | 3,1             | 0,66 |
| ODI                               | 3,9  | 3,1             | 0,43 |
| Śr. czas trwania bezdechu (s)     | 9,1  | 8               | 0,75 |
| Śr. SpO <sub>2</sub> w nocy (%)   | 94,9   | 95,3            | 0,27 |
| Nadir SpO <sub>2</sub> w nocy (%) | 89,2   | 89,5            | 0,77 |
| T 90 (min)                        | 5  | 2               | 0,29 |
| T 90 (%)                          | 1,7  | 0,4             | 0,18 |

OBS - obturacyjny bezdech senny; ODI – ang. *oxygen desaturation index*; REI - ang. *respiratory event index*; SpO<sub>2</sub> – saturacja krwi tlenem; T 90 – czas snu charakteryzujący się saturacją krwi obwodowej poniżej 90%



#### 4.2.4. CAŁODOBOWY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Wartości średnie i odchylenia standardowe ciśnienia oraz akcji serca uzyskane w trakcie pomiaru ABPM porównano przy użyciu testu t-Studenta (tabela nr 20). Grupa pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS oraz grupa kontrolna różniły się istotnie pod względem odchylenia standardowego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu doby oraz odchylenia standardowego SBP w okresie czuwania. Pozostałe parametry były porównywalne w badanych populacjach.

**Tabela 20.** Porównanie wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca zarejestrowanych w trakcie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr     | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p     |
|--------------|---------------------|--|-----------------|-------|
| Doba         | Średnie SBP (mmHg)  | 118,6  | 118,3           | 0,90  |
|              | STD SBP             | 12,8   | 11,2            | 0,047 |
|              | Średnie DBP (mmHg)  | 73,0   | 71,4            | 0,31  |
|              | STD DBP             | 11,3   | 9,9             | 0,02  |
|              | Średnia HR (#/min.) | 74,5   | 75,9            | 0,54  |
|              | STD HR              | 12,1   | 12,3            | 0,87  |
| Aktywność    | Średnie SBP (mmHg)  | 123,6  | 122,4           | 0,70  |
|              | STD SBP             | 10,6   | 9,1             | 0,03  |
|              | Średnie DBP (mmHg)  | 77,5   | 75,2            | 0,15  |
|              | STD DBP             | 9,2  | 8,3             | 0,11  |
|              | Średnia HR (#/min.) | 77,9   | 79,9            | 0,42  |
|              | STD HR              | 11,4   | 11,5            | 0,98  |
| Sen          | Średnie SBP (mmHg)  | 107,9  | 109,2           | 0,67  |
|              | STD SBP             | 9,1  | 8,6             | 0,59  |
|              | Średnie DBP (mmHg)  | 63,3   | 63,1            | 0,91  |
|              | STD DBP             | 8,2  | 8,0             | 0,83  |
|              | Średnia HR (#/min.) | 66,6   | 67,0            | 0,88  |
|              | STD HR              | 7,8  | 7,1             | 0,57  |

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; OBS – obturacyjny bezdech senny; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe.

Analizie przy użyciu testu t-Studenta poddano również wartości ARV, procentowe obniżenie ciśnienia w okresie wypoczynku nocnego, średnie ważone akcji serca, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz odchyłeń standardowych w obu grupach. Średnia ważona średniego odchylenia standardowego skurczowego ciśnienia tętniczego w okresie doby różniła się istotnie w obu grupach. Pozostałe parametry były porównywalne. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 21.

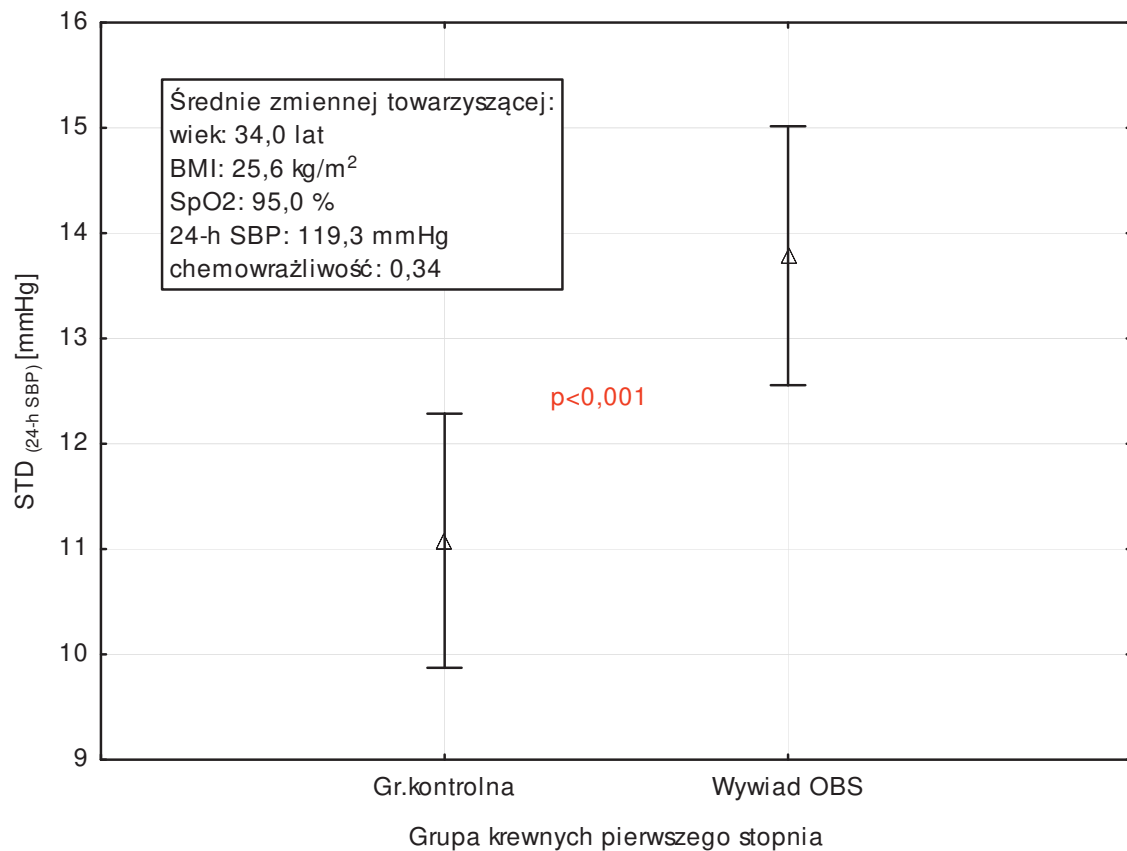
**Tabela 21.** Porównanie zmienności ciśnienia tętniczego i akcji serca wyliczonych na podstawie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Okres (ABPM) | Badany parametr               | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p           |
|--------------|-------------------------------|--|-----------------|-------------|
| Doba         | ARV dla SBP (mmHg)            | 8,1  | 7,5             | 0,20        |
|              | ARV dla DBP (mmHg)            | 6,8  | 6,8             | 0,99        |
|              | ARV dla HR (#/min.)           | 7,5  | 7,4             | 0,85        |
|              | Średnia ważona SBP (mmHg)     | 118,3  | 117,7           | 0,84        |
|              | Średnia ważona DBP (mmHg)     | 72,7   | 70,9            | 0,25        |
|              | Średnia ważona HR (#/min.)    | 74,1   | 75,4            | 0,57        |
|              | <b>Średnia ważona STD SBP</b> | <b>10,1</b>  | <b>8,9</b>      | <b>0,03</b> |
|              | Średnia ważona STD DBP        | 8,9  | 8,2             | 0,14        |
| Aktywność    | Średnia ważona STD HR         | 10,3   | 10,0            | 0,75        |
|              | ARV dla SBP (mmHg)            | 8,1  | 7,7             | 0,38        |
|              | ARV dla DBP (mmHg)            | 6,7  | 6,9             | 0,63        |
| Sen          | ARV dla HR (#/min.)           | 7,9  | 7,9             | 1,00        |
|              | Obniżenie wartości SBP (%)    | 12,7   | 10,6            | 0,20        |
|              | Obniżenie wartości DBP (%)    | 18,4   | 15,9            | 0,17        |
|              | ARV dla SBP (mmHg)            | 7,9  | 7,3             | 0,34        |
|              | ARV dla DBP (mmHg)            | 7,1  | 6,7             | 0,47        |
|              | ARV dla HR (#/min.)           | 6,2  | 6,0             | 0,79        |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; OBS – obturacyjny bezdech senny; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe.

Celem odpowiedzi na pytanie, czy wykazane powyżej różnice są wynikiem wpływu czynników towarzyszących, czy faktycznie badane grupy różnią się zmiennością ciśnienia tętniczego w dobowej kontroli w sposób niezależny, przeprowadzono analizy wieloczynnikowe. W analizach tych uwzględniono następujące zmienne towarzyszące: wiek, płeć, BMI, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego, SpO<sub>2</sub> (marker jakości oddechu w czasie snu), wrażliwość chemoreceptorów obwodowych i średnie dobowe ciśnienie. Jak przedstawiono na kolejnych stronach wykazane różnice wartości zmienności ciśnienia tętniczego (24-h STD<sub>SBP</sub> i 24-h STD<sub>DBP</sub>) utrzymały się pomiędzy badanymi grupami (ryc. nr 2 i tab. nr 22; ryc. nr 3 i tab. nr 23).

**Rycina 2.** Porównanie zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego (STD) z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących, tj. wiek, płeć, BMI, SpO<sub>2</sub>, dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT, wrażliwość chemoreceptorów obwodowych, średnie SBP w czasie doby. Test ANCOVA,  $p_{\text{modelu}} = 0,004$ .



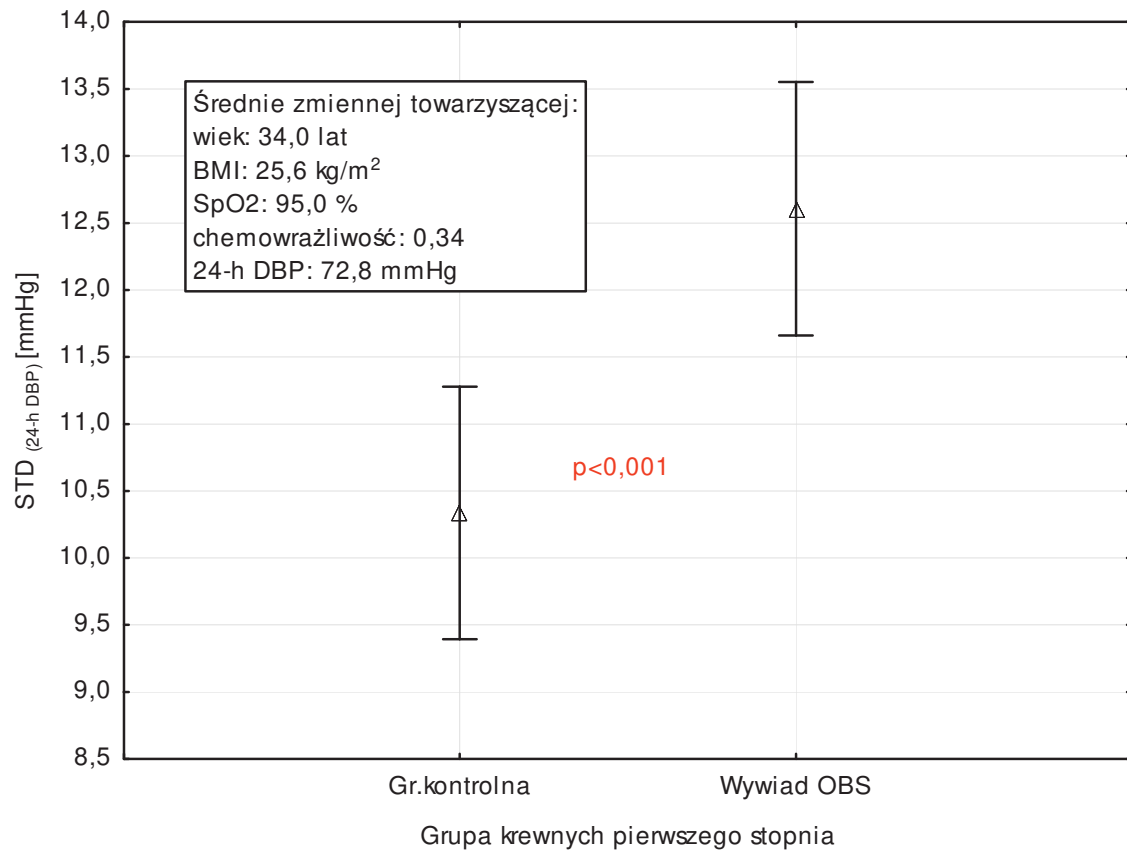
BMI - ang. *body mass index*; NT - nadciśnienie tętnicze; OBS - obturacyjny bezdech senny; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze); SpO<sub>2</sub> - saturacja krwi tlenem/sen; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 22.** Współczynniki beta z błędem standardowym i 95% przedziałem ufności.  
Regresja wieloraka  $R^2_{\text{skorygowany}}=0,37$ ;  $p=0,004$ .

|                                       | $\beta$ | SE   | -95%PU | +95%PU | p      |
|---------------------------------------|---------|------|--------|--------|--------|
| Wyraz wolny                           |         |      |        |        | 0,60   |
| wiek                                  | -0,15   | 0,18 | -0,51  | 0,21   | 0,40   |
| BMI                                   | 0,31    | 0,16 | -0,01  | 0,63   | 0,06   |
| SpO <sub>2</sub>                      | -0,05   | 0,16 | -0,37  | 0,28   | 0,78   |
| 24-h SBP                              | 0,04    | 0,15 | -0,26  | 0,34   | 0,80   |
| płeć                                  | 0,21    | 0,15 | -0,09  | 0,51   | 0,16   |
| wrażliwość chemoreceptorów obwodowych | 0,33    | 0,14 | 0,03   | 0,62   | 0,03   |
| NT w wywiadzie                        | -0,33   | 0,14 | -0,62  | -0,03  | 0,03   |
| Grupa krewnych pierwszego stopnia     | 0,52    | 0,14 | 0,23   | 0,81   | <0,001 |

BMI - ang. *body mass index*; NT – nadciśnienie tętnicze; PU – przedział ufności; SE (ang. *standard error*) - błąd standardowy; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze); SpO<sub>2</sub> – saturacja krwi tlenem w okresie snu

**Rycina 3.** Porównanie zmienności rozkurczowego ciśnienia tętniczego (STD) z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących, tj. wiek, BMI, SpO<sub>2</sub>, płeć, dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT, średnie DBP w czasie doby, wrażliwość chemoreceptorów obwodowych. Test ANCOVA,  $p_{\text{modelu}}=0,001$ .



BMI - ang. *body mass index*; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze;  
 NT - nadciśnienie tętnicze; OBS - obturacyjny bezdech senny; SpO<sub>2</sub> - saturacja krwi tlenem/sen;  
 STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 23.** Współczynniki beta z błędem standardowym i 95% przedziałem ufności.  
 Regresja wieloraka  $R^2_{\text{skorygowany}}=0,43$ ;  $p=0,001$ .

|                                       | $\beta$ | SE   | -95%PU | +95%PU | p      |
|---------------------------------------|---------|------|--------|--------|--------|
| Wyraz wolny                           |         |      |        |        | 0,28   |
| wiek                                  | -0,11   | 0,17 | -0,46  | 0,24   | 0,52   |
| BMI                                   | 0,15    | 0,15 | -0,16  | 0,47   | 0,33   |
| SpO <sub>2</sub>                      | -0,12   | 0,15 | -0,43  | 0,19   | 0,43   |
| 24-h DBP                              | 0,08    | 0,15 | -0,23  | 0,40   | 0,59   |
| płeć                                  | -0,10   | 0,14 | -0,39  | 0,18   | 0,46   |
| wrażliwość chemoreceptorów obwodowych | 0,39    | 0,14 | 0,11   | 0,66   | <0,01  |
| NT w wywiadzie                        | 0,55    | 0,14 | 0,27   | 0,83   | <0,001 |
| Grupa krewnych pierwszego stopnia     | -0,54   | 0,14 | -0,82  | -0,26  | <0,001 |

BMI – ang. *body mass index*; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze;

NT – nadciśnienie tętnicze; PU – przedział ufności; SE (ang. *standard error*) - błąd standardowy;

SpO<sub>2</sub> – saturacja krwi tlenem w okresie snu

Z uwagi na fakt, że zmienność ciśnienia tętniczego może być uwarunkowana genetycznie (wrażliwość chemoreceptorów, obciążenie rodzinne nadciśnieniem tętniczym), wykonano analizy wieloczynnikowe uwzględniające tę informację. Na podstawie szeregu modeli regresji potwierdzono niezależny związek rodzinnego obciążenia bezdechem sennym ze zmiennością ciśnienia tętniczego (24-h  $STD_{SBP}$ ), także w modelach uwzględniających chemowrażliwość i wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego (model 5, 6, 7; tabela nr 24).

**Tabela 24.** Modelowanie wieloczynnikowe zmiennej: 24-h  $STD_{SBP}$ . Współczynniki beta wraz z błędem standardowym oraz 95%PU przedstawiono dla cechy dodatniego rodzinnego wywiadu w kierunku bezdechu sennego. Regresja wieloraka (7 modeli).

|                | R2 skoryg. | p modelu regresji | $\beta$ | SE   | -95% PU | +95% PU | p      |
|----------------|------------|-------------------|---------|------|---------|---------|--------|
| <i>Model 1</i> | 0,13       | 0,02              | 0,29    | 0,14 | 0,01    | 0,57    | 0,04   |
| <i>Model 2</i> | 0,19       | 0,008             | 0,28    | 0,13 | 0,004   | 0,55    | 0,047  |
| <i>Model 3</i> | 0,23       | 0,006             | 0,27    | 0,13 | 0,01    | 0,54    | 0,04   |
| <i>Model 4</i> | 0,22       | 0,01              | 0,29    | 0,14 | 0,01    | 0,57    | 0,04   |
| <i>Model 5</i> | 0,29       | 0,007             | 0,31    | 0,14 | 0,03    | 0,60    | 0,03   |
| <i>Model 6</i> | 0,34       | 0,004             | 0,38    | 0,14 | 0,10    | 0,67    | 0,01   |
| <i>Model 7</i> | 0,37       | 0,004             | 0,52    | 0,14 | 0,23    | 0,81    | <0,001 |

*Modele regresji wielorakiej z uwzględnieniem rodzinnego wywiadu w kierunku OBS oraz:*

*Model 1* BMI

*Model 2* BMI, wieku

*Model 3* BMI, wieku, płci

*Model 4* BMI, wieku, płci, średniej saturacji krwi w czasie snu

*Model 5* BMI, wieku, płci, średniej saturacji krwi w czasie snu, chemowrażliwości

*Model 6* BMI, wieku, płci, średniej saturacji krwi w czasie snu, chemowrażliwości

i wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego.

*Model 7* BMI, wieku, płci, średniej saturacji krwi w czasie snu, chemowrażliwości, wywiadu rodzinnego w kierunku nadciśnienia tętniczego i średniego ciśnienia skurczowego w okresie doby.

BMI - ang. *body mass index*; PU - przedział ufności; SE (ang. *standard error*) - błąd standardowy



#### 4.2.5. FUNKCJA CHEMORECEPTORÓW.

Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych była porównywalna wśród krewnych pacjentów chorych na OBS i osób bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tego schorzenia. Również zestawienie aktywności chemoreceptorów centralnych i parametrów uzyskanych w trakcie ich badania: EtCO<sub>2</sub> i wentylacji minutowej w spoczynku i po interwencji polegającej na zwiększeniu zawartości dwutlenku węgla w mieszaninie oddechowej nie ujawniło istotnych różnic między obiema grupami. Wyniki powyższych analiz przedstawiono w tabeli nr 25.

**Tabela 25.** Porównanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych i centralnych grupy krewnych pacjentów z OBS i próby kontrolnej. Test t-Studenta dla par niepowiązanych.

| Badany parametr   | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS | Grupa kontrolna | p    |
|---|--|-----------------|------|
| Wrażliwość chemoreceptorów obwodowych (AU)                | -0,34  | -0,39           | 0,58 |
| Aktywność chemoreceptorów centralnych                     | 3,0  | 2,7             | 0,68 |
| EtCO <sub>2</sub> w spoczynku (mmHg)                      | 36,5   | 36,6            | 0,89 |
| Wentylacja minutowa w spoczynku (l/min)                   | 7,1  | 7,4             | 0,70 |
| EtCO <sub>2</sub> po interwencji (mmHg)                   | 43,0   | 43,9            | 0,47 |
| Procentowy wzrost EtCO <sub>2</sub> po interwencji (%)    | 18,0   | 20,3            | 0,18 |
| Wentylacja minutowa po interwencji (l/min)                | 10,8   | 11,0            | 0,86 |
| Procentowy wzrost wentylacji minutowej po interwencji (%) | 51,6   | 48,5            | 0,81 |

AU (ang. *arbitrary units*) - jednostki arbitralne; EtCO<sub>2</sub> - dwutlenek węgla w powietrzu końcowo-wydechowym; OBS – obturacyjny bezdech senny

#### **4.2.6. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY WRAŻLIWOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I ZMIENNYMI ABPM.**

Z analizy regresji jednoczynnikowej określającej zależność chemoreceptorów obwodowych i zmiennych uzyskanych w trakcie ABPM krewnych pacjentów z OBS i krewnych grupy kontrolnej wyłączono dane chorych na terapii hipotensyjnej. Wykazano dodatnią korelację wrażliwości chemoreceptorów obwodowych z odchyleniem standardowym skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w czasie dnia w grupie z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS. Związków tych nie zaobserwowano u krewnych pacjentów z zaburzeniami oddechu w czasie snu. W tej populacji natomiast występowały nieobecne w grupie kontrolnej dodatnie korelacje średniej akcji serca w trakcie dnia i w ciągu całej doby z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych. Wyniki analiz zależności dla skurczowego, rozkurczowego ciśnienia tętniczego i akcji serca zaprezentowano odpowiednio w tabelach nr 26, 27 oraz 28.

**Tabela 26.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM          | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|------------------------|--|------|-----------------|------|
|              |                        | r(X,Y)   | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | Średnie SBP            | -0,07  | 0,75 | 0,14            | 0,59 |
|              | STD SBP                | 0,24   | 0,26 | 0,28            | 0,28 |
|              | ARV dla SBP            | -0,03  | 0,89 | 0,28            | 0,27 |
|              | Średnia ważona SBP     | -0,15  | 0,56 | 0,15            | 0,59 |
|              | Średnia ważona STD SBP | 0,04   | 0,88 | 0,33            | 0,22 |
| Dzień        | Średnie SBP            | -0,02  | 0,93 | 0,15            | 0,57 |
|              | STD SBP                | 0,08   | 0,71 | 0,50            | 0,04 |
|              | ARV dla SBP            | 0,01   | 0,96 | 0,33            | 0,20 |
| Noc          | Średnie SBP            | -0,19  | 0,38 | 0,00            | 1,00 |
|              | STD SBP                | 0,00   | 1,00 | -0,10           | 0,71 |
|              | ARV dla SBP            | -0,09  | 0,66 | -0,13           | 0,61 |
|              | Spadek SBP (%)         | 0,30   | 0,15 | 0,23            | 0,38 |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; OBS – obturacyjny bezdech senny; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 27.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM          | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|------------------------|--|------|-----------------|------|
|              |                        | r(X,Y)   | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | Średnie DBP            | -0,08  | 0,71 | 0,06            | 0,83 |
|              | STD DBP                | 0,14   | 0,53 | 0,41            | 0,10 |
|              | ARV dla DBP            | 0,07   | 0,75 | 0,31            | 0,23 |
|              | Średnia ważona DBP     | -0,08  | 0,76 | -0,08           | 0,78 |
|              | Średnia ważona STD DBP | 0,13   | 0,61 | 0,47            | 0,07 |
| Dzień        | Średnie DBP            | -0,07  | 0,76 | 0,08            | 0,77 |
|              | STD DBP                | 0,14   | 0,51 | 0,54            | 0,03 |
|              | ARV dla DBP            | 0,11   | 0,62 | 0,32            | 0,21 |
| Noc          | Średnie DBP            | -0,09  | 0,69 | -0,19           | 0,47 |
|              | STD DBP                | 0,11   | 0,61 | 0,19            | 0,47 |
|              | ARV dla DBP            | -0,04  | 0,87 | 0,08            | 0,75 |
|              | Spadek DBP (%)         | 0,07   | 0,74 | 0,24            | 0,35 |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; OBS - obturacyjny bezdech senny; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 28.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM         | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS |      | Grupa kontrolna |      |
|--------------|-----------------------|--|------|-----------------|------|
|              |                       | r(X,Y)   | p    | r(X,Y)          | p    |
| Doba         | Średnia HR            | 0,44   | 0,03 | -0,07           | 0,78 |
|              | STD HR                | 0,36   | 0,08 | 0,15            | 0,56 |
|              | ARV dla akcji serca   | 0,17   | 0,42 | 0,03            | 0,92 |
|              | Średnia ważona HR     | 0,47   | 0,05 | 0,08            | 0,78 |
|              | Średnia ważona STD HR | 0,32   | 0,20 | 0,34            | 0,22 |
| Dzień        | Średnia HR            | 0,47   | 0,02 | -0,11           | 0,66 |
|              | STD HR                | 0,28   | 0,18 | 0,27            | 0,29 |
|              | ARV dla HR            | 0,24   | 0,26 | 0,02            | 0,93 |
| Noc          | Średnia HR            | 0,22   | 0,30 | -0,05           | 0,86 |
|              | STD HR                | 0,26   | 0,22 | 0,07            | 0,78 |
|              | ARV dla HR            | -0,08  | 0,72 | -0,05           | 0,84 |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; OBS – obturacyjny bezdech senny; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

#### **4.2.7. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY WRAŻLIWOŚCIĄ CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH I ZMIENNYMI ABPM.**

Analizę zależności między aktywnością chemoreceptorów centralnych i parametrami ABPM badanej populacji przeprowadzono z wyłączeniem chorych stosujących terapię hipotensyjną. Szczegółowa ocena ujawniła w grupie pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS korelację aktywności chemoreceptorów centralnych z odchyleniem standardowym akcji serca, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie doby, a także z odchyleniem standardowym w czasie dnia oraz ważonym odchyleniem standardowym akcji serca oraz spadkiem wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w nocy i ujemną korelację ze średnim rozkurczowym ciśnieniem tętniczym w nocy. Powyższych powiązań nie było w grupie krewnych pacjentów z OBS. W tej populacji zaobserwowano natomiast niewystępującą w próbie kontrolnej korelację aktywności chemoreceptorów centralnych z ARV dla akcji serca w nocy. Wyniki analizy dla ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i akcji serca przedstawiono w tabelach nr 29, 30 i 31.

**Tabela 29.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM          | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS |      | Grupa kontrolna |              |
|--------------|------------------------|--|------|-----------------|--------------|
|              |                        | r(X,Y)   | p    | r(X,Y)          | p            |
| Doba         | Średnie SBP            | 0,08   | 0,75 | -0,02           | 0,96         |
|              | <b>STD SBP</b>         | -0,18  | 0,49 | <b>0,61</b>     | <b>0,02</b>  |
|              | ARV dla SB             | -0,28  | 0,26 | 0,30            | 0,27         |
|              | Średnia ważona SBP     | 0,07   | 0,79 | -0,01           | 0,96         |
|              | Średnia ważona STD SBP | 0,03   | 0,91 | 0,31            | 0,26         |
| Dzień        | Średnie SBP            | 0,01   | 0,98 | 0,16            | 0,57         |
|              | STD SBP                | 0,11   | 0,66 | 0,19            | 0,51         |
|              | ARV dla SBP            | -0,34  | 0,17 | 0,10            | 0,72         |
| Noc          | Średnie SBP            | 0,16   | 0,52 | -0,40           | 0,14         |
|              | STD SBP                | -0,08  | 0,75 | 0,26            | 0,35         |
|              | ARV dla SBP            | -0,03  | 0,91 | 0,47            | 0,08         |
|              | <b>Spadek SBP (%)</b>  | -0,29  | 0,25 | <b>0,71</b>     | <b>0,003</b> |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; OBS - obturacyjny bezdech senny; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**Tabela 30.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM          | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS |      | Grupa kontrolna |       |
|--------------|------------------------|--|------|-----------------|-------|
|              |                        | r(X,Y)   | p    | r(X,Y)          | p     |
| Doba         | Średnie DBP            | -0,28  | 0,26 | 0,07            | 0,79  |
|              | STD DBP                | -0,46  | 0,05 | 0,58            | 0,02  |
|              | ARV dla DBP            | -0,17  | 0,51 | 0,28            | 0,32  |
|              | Średnia ważona DBP     | -0,29  | 0,25 | -0,02           | 0,95  |
|              | Średnia ważona STD DBP | -0,15  | 0,55 | 0,34            | 0,22  |
| Dzień        | Średnie DBP            | -0,41  | 0,09 | 0,33            | 0,22  |
|              | STD DBP                | 0,04   | 0,88 | 0,20            | 0,48  |
|              | ARV dla DBP            | -0,16  | 0,52 | 0,22            | 0,43  |
| Noc          | Średnie DBP            | -0,01  | 0,97 | -0,56           | 0,03  |
|              | STD DBP                | -0,28  | 0,26 | 0,33            | 0,23  |
|              | ARV dla DBP            | -0,08  | 0,76 | 0,21            | 0,45  |
|              | Spadek DBP (%)         | -0,35  | 0,32 | 0,72            | 0,003 |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; OBS – obturacyjny bezdech senny; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe



**Tabela 31.** Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych.

| Okres (ABPM) | Parametr ABPM         | Grupa z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS |       | Grupa kontrolna |        |
|--------------|-----------------------|--|-------|-----------------|--------|
|              |                       | r(X,Y)   | p     | r(X,Y)          | p      |
| Doba         | Średnia HR            | -0,43  | 0,08  | 0,20            | 0,47   |
|              | STD HR                | -0,07  | 0,79  | 0,81            | <0,001 |
|              | Średnia ważona HR     | -0,45  | 0,06  | 0,21            | 0,46   |
|              | Średnia ważona STD HR | 0,06   | 0,82  | 0,59            | 0,02   |
|              | ARV dla HR            | 0,34   | 0,26  | 0,44            | 0,17   |
| Dzień        | Średnia HR            | -0,43  | 0,08  | 0,46            | 0,08   |
|              | STD HR                | -0,05  | 0,86  | 0,70            | 0,004  |
|              | ARV dla HR            | 0,05   | 0,83  | 0,45            | 0,09   |
| Noc          | Średnia HR            | -0,35  | 0,16  | -0,26           | 0,35   |
|              | STD HR                | 0,22   | 0,39  | 0,12            | 0,68   |
|              | ARV dla HR            | 0,64   | 0,004 | -0,09           | 0,74   |

ARV (ang. *average rate variability*) - zmienność z pomiaru na pomiar; HR (ang. *heart rate*) - akcja serca; OBS – obturacyjny bezdech senny; STD (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

## 5. DYSKUSJA

### 5.1. PACJENCI Z BEZDECHEM ORAZ GRUPA ODNIESIENIA.

#### 5.1.1. KLASYCZNE CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO.

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów na świecie. Bardzo ważne miejsce w codziennej praktyce klinicznej zajmuje zatem ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i szeroko pojęta profilaktyka.

W niniejszej pracy porównano pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną i ciężką OBS z grupą kontrolną pod kątem wybranych klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego takich jak: podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca i stan przedcukrzycowy), dyslipidemia i nikotynizm. Chorzy z bezdechami istotnie częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze, a pod względem pozostałych badanych czynników nie różnili się istotnie od grupy odniesienia. Powyższa obserwacja dotycząca nadciśnienia tętniczego pozostaje w zgodności z wcześniej publikowanymi wynikami badań <sup>45</sup>.

Istnieją liczne doniesienia o zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych obciążonych OBS. W tej grupie odnotowano obniżoną tolerancję glukozy oraz zaobserwowano, że insulinooporność koreluje z nasileniem zaburzeń oddechu w czasie snu <sup>65</sup>. Występowanie cukrzycy typu 2 w tej populacji waha się od 15 - 30% i zależy między innymi od AHI oraz przyjętych kryteriów rozpoznania schorzenia <sup>66</sup>.

Obserwacje eksperymentalne na modelach zwierzęcych, gdzie osobniki poddawane były nawracającej hipoksji (czynnik nierozzerwalnie skojarzony z nawracającymi bezdechami sennymi), wykazały wzrost w surowicy tych zwierząt poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji LDL (ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina niskiej gęstości) i trójglicerydów <sup>67</sup>. Najnowsze wielośrodkowe analizy potwierdzają

niekorzystny wpływ bezdechów na profil lipidowy. Wykazano, że stopień nasilenia OBS jest niezależnie powiązany ze stężeniem cholesterolu i trójglicerydów <sup>68</sup>.

Brak różnic w częstości występowania analizowanych zaburzeń metabolicznych (gospodarka węglowodanowa oraz lipidowa) u pacjentów obciążonych OBS w porównaniu do grupy kontrolnej w niniejszej pracy, może wynikać z profilu klinicznego populacji, spośród której rekrutowano uczestników (Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii oraz Poradnia Przykliniczna). Należy bowiem podkreślić, że częstość występowania cukrzycy oraz dyslipidemii była znacznie wyższa w obu badanych grupach niż w populacji ogólnej <sup>69, 70</sup>.

### 5.1.2. KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Związek pomiędzy nieleczonym bezdechem sennym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym został dostrzeżony już kilka dekad temu<sup>71</sup>. Pacjenci obciążeni OBS częściej chorują na NT, które w większości przypadków cechuje się opornością na standardową farmakoterapię. Ponadto w tej grupie obserwuje się zwiększoną zmienność wartości ciśnienia tętniczego, co niekorzystnie wpływa na rozwój powikłań narządowych w przebiegu NT<sup>47</sup>. Dokładny patomechanizm nieprawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego w przebiegu zaburzeń oddechu w czasie snu nie został dotychczas szczegółowo poznany. Wykazano, że nadmierna aktywność współczulna u chorych z OBS utrzymuje się nie tylko w trakcie snu przerywanego bezdechami, ale także w czasie całej doby. Badania eksperymentalne sugerują, że bodziec hipoksemiczny powoduje w tej grupie pacjentów istotnie większy wzrost wentylacji minutowej, akcji serca i średniego ciśnienia tętniczego w porównaniu do grupy kontrolnej. Aktywność układu współczulnego wzrasta na skutek hipoksji w tym samym stopniu u pacjentów z zaburzeniami oddechu w czasie snu i z ujemnym wywiadem w tym kierunku. Wystąpienie bezdechu powodującego eliminację hamującego układ współczulny oddychania skutkuje istotnie większym wzrostem czynności układu sympatycznego w grupie chorych z OBS<sup>44</sup>.

Jednocześnie wykazano, że odruch z baroreceptorów w trakcie snu u pacjentów obciążonych OBS cechuje się mniejszą sprawnością niż w grupie osób z niezaburzonym oddechem<sup>72</sup>. Opisane zmiany skojarzone są z nasilonymi wahaniami wartości skurczowego ciśnienia tętniczego indukowanymi bezdechami<sup>73</sup>. Również w godzinach czuwania baroreceptory chorych z OBS cechuje znacząco niższa aktywność<sup>73</sup>.

Choć patomechanizm rozwoju NT u pacjentów z zaburzeniami oddechu w czasie snu nie został dotychczas dokładnie wyjaśniony to niewątpliwie ważną rolę

w tym procesie odgrywają: nadmierna aktywacja układu współczulnego, upośledzona odpowiedź chemo- i baroreceptorów, dysfunkcja śródbłonka oraz zwiększone uwalnianie hormonów wazoaktywnych (endotelina 1) <sup>47</sup>. Wymienione czynniki cechuje wzajemna sieć wielopoziomowych powiązań poprzez wspólne mechanizmy regulacyjne.

W niniejszej pracy ocena kontroli ciśnienia tętniczego przy użyciu ABPM nie wykazała istotnych różnic w zakresie średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz akcji serca, a także zmienności powyższych parametrów wyrażonej za pomocą odchylenia standardowego oraz zmienności wartości z pomiaru na pomiar zarówno w czasie całej doby, jak i oddzielnie w okresie czuwania i snu. Również wyrażone w procentach nocny spadek wartości ciśnienia tętniczego, średnie ważone dla SBP, DBP i akcji serca i ich odchyłeń standardowych nie różniły się w sposób znaczący. Należy jednak podkreślić wyższą częstość występowania NT w grupie chorych z OBS w stosunku do pacjentów bez zaburzeń oddechu w czasie snu (odpowiednio 87% vs. 63%  $p=0,047$ ). Czynnikiem zaburzającym ocenę kontroli ciśnienia tętniczego, mogącym wpływać na zmniejszenie oczekiwanych różnic pomiędzy badanymi grupami jest stosowana przez pacjentów terapia hipotensyjna. Warto zwrócić uwagę, że pacjenci obciążeni OBS, zgodnie z przewidywaniami, stosowali więcej preparatów obniżających ciśnienie tętnicze, choć różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Mediana liczby przyjmowanych leków wynosiła w grupie chorych z potwierdzonymi i wykluczonymi zaburzeniami oddechu odpowiednio 3(1; 3,5) i 1(0; 2)  $p=0,08$ . Brak różnic w kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z OBS świadczy o skutecznej terapii hipotensyjnej badanej populacji.

### 5.1.3. WRAŻLIWOŚĆ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Złożona reakcja układu autonomicznego w odpowiedzi na dynamiczne wahania zawartości tlenu we krwi jest możliwa dzięki chemoreceptorom obwodowym (tętnicznym) tj. niewielkim strukturom anatomicznym wielkości ziarna ryżu, które znajdują się w kłębkach szyjnych i aortalnych. Jednocześnie podkreśla się odmienną odpowiedź na bodziec z obu wyróżnionych struktur. Znakomita większość przeprowadzonych badań rozważa parametry funkcjonowania chemoreceptorów tętnicznych zlokalizowanych w kłębkach szyjnych. Ich stymulacja zależy głównie od hipoksemii, ale nie bez znaczenia pozostają takie bodźce jak hiperkapnia oraz związany z powstającą w wyniku hipoksji kwasica metaboliczną wzrost stężenia jonów wodorowych. Pobudzone chemoreceptory obwodowe wywołują zwiększenie aktywności współczulnej, którego objawem jest najczęściej wzrost ciśnienia tętniczego oraz wentylacji minutowej. Jednakże dokładny mechanizm działania odruchu z chemoreceptorów tętnicznych zależy od towarzyszących warunków, w których nastąpiła stymulacja. Jeżeli organizm może zareagować zwiększeniem wentylacji, dominację w oddziaływaniu na serce zyskuje układ współczulny przyspieszający akcję serca i zwiększający przepływ krwi przez płuca. Jeśli natomiast, tak jak w trakcie bezdechu, nie ma możliwości intensyfikacji wysiłku oddechowego, przewagę zyskuje układ przywspółczulny wywołujący bradykardię i zmniejszenie rzutu serca, co w warunkach zwiększonego oporu obwodowego (aktywacja współczulna na poziomie naczyń), zapobiega nadmiernemu zużyciu tlenu przez kardiomiocyty<sup>74</sup>.

Wykazano, że czynność chemoreceptorów tętnicznych ulega zmianie wraz z wiekiem<sup>75</sup>, w przebiegu otyłości<sup>76</sup> oraz u chorych obciążonych NT<sup>77</sup>. Badania mikroneurograficzne, które umożliwiają rejestrację aktywności nerwowej w czasie rzeczywistym udokumentowały, że spontanicznie oddychający chorzy obciążeni nadciśnieniem tętnicznym cechują się dwukrotnie większą reakcją kontrolowaną przez

układ autonomiczny w odpowiedzi na indukowaną hipoksemię<sup>78</sup>. Z kolei, w przypadku hipoksemii w przebiegu bezdechów, gdy nie występuje hamujący wpływ aferentnych włókien z mechanoreceptorów płuc na aktywność chemoreceptorów tętnicznych, w tej samej grupie chorych wrażliwość chemoreceptorów obwodowych wzrastała od 6 do nawet 12 razy<sup>78</sup>.

Reaktywność chemoreceptorów tętnicznych stanowi ważny aspekt w regulacji funkcji układu krążenia i oddychania, jednakże równie istotnym zagadnieniem jest ich aktywność toniczna. Analogicznie do wyników prób prowokacyjnych, wykazano, że zarówno pacjenci z NT<sup>79</sup> jak i bezdechem obturacyjnym<sup>80</sup> charakteryzują się zwiększoną aktywnością spontaniczną chemoreceptorów obwodowych, jednakże nie przeprowadzono analiz porównawczych pomiędzy tymi dwiema grupami pacjentów. W oparciu o zaproponowany model budowy morfologicznej chemoreceptorów obwodowych, gdzie poszczególne komórki odpowiedzialne są za odmienną stymulację neuronalną, wyprowadzono hipotezę sugerującą, że wzrost tonicznej aktywności nie musi zawsze być skojarzony z ich nadmierną wrażliwością<sup>81</sup>.

W niniejszym badaniu oceniano indukowaną aktywność chemoreceptorów obwodowych mierząc odpowiedź oddechową na krótkotrwałą hipoksemię. Co istotne, w porównaniach bezpośrednich, nie odnotowano istotnej różnicy w nasileniu odpowiedzi kontrolowanej przez chemoreceptory pomiędzy chorymi obciążonymi OBS a pacjentami z grupy kontrolnej, u których wykluczono zaburzenia oddechu w czasie snu (tabela 8, str. 38).

Wzrost ciśnienia tętniczego w wyniku stymulacji chemoreceptorów tętnicznych powoduje pobudzenie baroreceptorów, które hamują neurony oddechowe. Odpowiedź oddechowa może być zatem potęgowana u chorych ze zmniejszoną wrażliwością baroreceptorów w przebiegu OBS. Jednakże należy podkreślić, że zmniejszona wrażliwość baroreceptorów została opisana w grupie chorych obciążonych postacią ciężką OBS, a pacjenci z umiarkowanym lub łagodnym zaawansowaniem choroby nie różnili się w sposób istotny od grupy kontrolnej z prawidłowym oddechem w czasie

snu<sup>72</sup>. W niniejszej pracy porównywalna odpowiedź oddechowa na indukowaną hipoksemię w obydwu grupach może częściowo wynikać z mieszanego charakteru uczestników obciążonych OBS. Polisomnograficzne kryterium włączenia do badania ustalono w oparciu o  $AHI \geq 15$ ; w konsekwencji w grupie pacjentów z bezdechem umiarkowanym było 45% a z postacią ciężką 55% (odpowiednio 14 i 17 chorych).

W przeprowadzonej obserwacji badano wrażliwość chemoreceptorów obwodowych oceniając odpowiedź oddechową na kontrolowaną hipoksemię. Zastosowaną metodę badawczą zaproponowano wcześniej w ocenie chorych z niewydolnością serca, natomiast w grupie pacjentów obciążonych OBS w znakomitej większości dokonywano pomiaru przy użyciu mikroneurografii. W wielu badaniach zaobserwowano, że indukowane różnice aktywności współczulnej ocenianej metodą mikroneurografii nie były skorelowane ze zmianą częstości oddechowej<sup>79, 82-84</sup>. Co ciekawe, wyniki badań z zastosowaniem mikroneurografii są niejednoznaczne w zakresie opisywanych zmian napięcia układu współczulnego i wahań ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na bodziec hipoksemiczny, co wykazano u chorych z NT, i pacjentów po przeszczepie serca<sup>79, 83</sup>. Obserwowane rozbieżności mogą wynikać z przeprowadzonych badań w nie homogennych grupach pacjentów, a także z faktu wielopoziomowej regulacji układu autonomicznego, gdzie nie zawsze możliwe jest kontrolowanie wszystkich potencjalnych zmiennych modyfikujących efekt odruchu z chemoreceptorów tętnicznych. Niewątpliwie czynnikiem zaburzającym ocenę odpowiedzi na hipoksję jest nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego oraz leczenie hipotensyjne u chorych z OBS. W prezentowanym badaniu zarówno w grupie chorych obciążonych OBS, jak i pacjentów, u których wykluczono zaburzenia oddechu w czasie snu, nie zaobserwowano istotnych korelacji reaktywności chemoreceptorów z parametrami ciśnienia tętniczego i akcji serca wyliczonymi na podstawie rejestracji ABPM. Liczba stosowanych leków hipotensyjnych w obydwu grupach nie różniła się istotnie (tabela 2, str. 32).



#### 5.1.4. AKTYWNOŚĆ CHEMORECEPTORÓW CENTRALNYCH I JEJ

##### KORELACJE Z PARAMETRAMI KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Kluczowe znaczenie w generowaniu podstawowego napędu oddechowego mają chemoreceptory ośrodkowe zlokalizowane w centralnym układzie nerwowym na brzusznej powierzchni rdzenia przedłużonego. Struktury te są wrażliwe na dwutlenek węgla i pH krwi. Mają one anatomiczne połączenia neuronalne z kompleksem Bötzingera i Pre-Bötzingera. Aktywacja chemoreceptorów centralnych w warunkach fizjologicznych pobudza czynność wdechową, a także powoduje wzrost uogólnionej aktywności układu współczulnego. W zakresie prężności CO<sub>2</sub> we krwi tętniczej pomiędzy 40mmHg a 80mmHg wentylacja minutowa wzrasta w sposób liniowy. Z uwagi na fakt, że chemoreceptory centralne mają bezpośrednią styczność z płynem mózgowo-rdzeniowym cechują się większą wrażliwością na dwutlenek węgla niż na stężenie jonów wodorowych we krwi tętniczej, gdyż gaz ten łatwiej przenika przez barierę krew-mózg. W ośrodkowym układzie nerwowym, w okolicy pnia mózgu zidentyfikowano również inne chemowrażliwe obszary pobudzane przez CO<sub>2</sub>. Udowodniono jednak, że odpowiadają one jedynie za wzmacnianie napędu oddechowego wyzwolonego przez neurony brzusznej powierzchni rdzenia przedłużonego<sup>74</sup>.

Wyzwolone w wyniku stymulacji dwutlenkiem węgla odpowiedź oddechowa oraz pobudzenie współczulne zwrótnie hamują aktywność chemoreceptorów centralnych poprzez pobudzenie baroreceptorów tętnicznych, choć stopień oddziaływania jest zdecydowanie mniejszy niż w przypadku chemoreceptorów obwodowych.

Badanie aktywności chemoreceptorów centralnych napotyka trudności metodologiczne. Obserwuje się opóźnienie wystąpienia efektu w stosunku do zadanego bodźca, czyli zwiększenia procentowej zawartości dwutlenku węgla w mieszaninie oddechowej. Dodatkowo zmiana prężności gazów oddechowych we krwi tętniczej modyfikuje przepływ mózgowy. Co więcej bariera krew-mózg powoduje, że prężność CO<sub>2</sub>

w docierającej do powierzchni brzusznej rdzenia krwi nie zawsze przekłada się na stężenie jonów wodorowych powstałych w płynie mózgowo rdzeniowym po przeniknięciu gazu i bezpośrednio odpowiadających za stymulację chemoreceptorów<sup>85</sup>.

Należy również zaznaczyć, że hiperkapnia może pobudzać także chemoreceptory obwodowe, choć struktury te są głównie wrażliwe na hipoksję. Stymulacja wentylacji przy zmianie prężności obu gazów oddechowych wynosi odpowiednio 20% i 80%.

Większość prac badających odpowiedź na hiperkapnię powieliła model eksperymentalny zaproponowany w 1967r. przez Reada, który zakłada wykorzystanie zamkniętego obiegu powietrza (+ ew. modyfikacje)<sup>86</sup>. Zaproponowany w niniejszej pracy model badawczy pomiaru aktywności chemoreceptorów centralnych nie był dotychczas wykorzystywany. Jego istota polega na pomiarze odpowiedzi oddechowej podczas kontrolowanej podaży CO<sub>2</sub> w mieszaninie oddechowej zwiększonej o 10% względem wartości wyjściowych zmierzonych w warunkach spontanicznych.

Wyniki niniejszej pracy wskazują, że aktywność chemoreceptorów centralnych jest porównywalna w grupie pacjentów obciążonych OBS i uczestnikami z wykluczonymi zaburzeniami oddechu w czasie snu (tabela 8, str. 38). W dotychczas opublikowanych doniesieniach odnotowano rozbieżne wyniki pomiarów odpowiedzi oddechowej u pacjentów z bezdechem sennym w reakcji na kontrolowaną hiperkapnię (brak różnic<sup>87</sup>,<sup>88</sup>, obniżoną<sup>89, 90</sup> i zwiększoną<sup>91, 92</sup> wentylację).

Wydaje się, że kluczowym czynnikiem warunkującym jakość odpowiedzi oddechowej wtórnej do hiperkapnii jest podwyższona spoczynkowa prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej. Wykazano, że zwiększona prężność spoczynkowa CO<sub>2</sub> skojarzona jest z ograniczoną odpowiedzią na indukowaną hiperkapnię<sup>89</sup>. Co prawda, w jednym z cytowanych badań opisujących zmniejszoną odpowiedź wentylacyjną na zwiększenie dwutlenku węgla w mieszaninie oddechowej zrekrutowani chorzy obciążeni OBS nie cechowali się spoczynkowymi zaburzeniami równowagi kwasowo-

zasadowej, ale z kolei mieli istotnie mniejszą w porównaniu do grupy kontrolnej całkowitą pojemność płuc<sup>90</sup>. W przeprowadzonej przez mnie obserwacji wszyscy pacjenci cechowali się prawidłowym poziomem dwutlenku węgla w spoczynku zmierzonym w wydychanym powietrzu.

Z uwagi na fizjologiczną zależność wentylacji od rozmiaru ciała, wieku i płci, konieczna jest normalizacja uzyskanych wyników uwzględniająca wymienione parametry<sup>93</sup>. W niniejszej pracy zminimalizowano zakłócający wpływ powyższych zmiennych porównując zmiany procentowe wartości, a nie różnice bezwzględne w odniesieniu do poziomu wyjściowego ( $\Delta\%$  wentylacji minutowej i prężności  $\text{CO}_2$ ).

W badaniu, w którym opisano zwiększoną odpowiedź na hiperkapnię, grupa kontrolna cechowała się zdecydowanie niższym BMI w porównaniu do pacjentów z OBS ( $p < 0,001$ )<sup>92</sup>. Zatem wynik obserwacji mógł być w dużej mierze determinowany opisywaną wcześniej zależnością pomiędzy masą ciała a chemowrażliwością receptorów centralnych<sup>88, 94</sup>. Z kolei w publikacji Wanga i wsp. do analizy włączono wszystkich uczestników niezależnie od zaburzeń oddechu w czasie snu (AHI od 0 do  $>30$ ), co również mogło wpływać na wyniki<sup>91</sup>.

W niniejszej pracy zaobserwowano zależność aktywności chemoreceptorów centralnych wyrażonej, jako stosunek procentowego wzrostu wentylacji minutowej po zwiększeniu zawartości dwutlenku węgla w mieszaninie oddechowej do procentowego wzrostu  $\text{EtCO}_2$  i zmienności ciśnienia tętniczego wyrażonego za pomocą odchylenia standardowego, średniej ważonej odchylenia standardowego i zmienności z pomiaru na pomiar. W grupie kontrolnej odnotowano nieobecne u pacjentów obciążonych OBS dodatnie korelacje odpowiedzi chemoreceptorów centralnych z odchyleniem standardowym rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie całej doby i dnia (także parametru ważonego) oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym w czasie dnia. Zależności tej nie prezentowali pacjenci z bezdechem sennym. Udokumentowany w grupie kontrolnej związek może świadczyć o zachowanej równowadze sieci wzajemnych zależności

chemoreceptorów centralnych, układu krążenia i napędu oddechowego, która jest istotnie zaburzona u chorych z bezdechem. Co ciekawe u pacjentów z zaburzeniami oddechu w czasie snu występowała ujemna korelacja ARV rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy z aktywnością chemoreceptorów ośrodkowych (zależność nieobecna u kontroli),

Opisane różnice można próbować wyjaśnić obserwowaną w przebiegu zaburzeń oddechu w czasie snu nieprawidłową funkcją baroreceptorów tętnicznych<sup>73</sup>. Wówczas jednak w grupie z OBS należałoby spodziewać się wyższych w porównaniu do próby kontrolnej wartości ciśnienia tętniczego. Takiej różnicy nie odnotowano w niniejszym badaniu, jednakże należy pamiętać, że opisana grupa chorych z OBS przyjmowała więcej leków hipotensyjnych w porównaniu do pacjentów w wykluczonych zaburzeniach oddechu w czasie snu. Mediana liczby przyjmowanych leków wynosiła odpowiednio 3 ( $Q_1=1; Q_3=3,5$ ) i 1 ( $Q_1=0; Q_3=2$ )  $p=0,08$ .

## **5.2. KREWII PIERWSZEGO STOPNIA CHORYCH OBCIĄŻONYCH OBS ORAZ PACJENCI Z UJEMNYM WYWIADEM RODZINNYM W KIERUNKU ZABURZEŃ ODDECHU W CZASIE SNU.**

### **5.2.1. KLASYCZNE CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO.**

Zaproszeni do badania krwi pierwszego stopnia pacjentów obciążonych OBS oraz próba kontrolna nie różnili się pod względem wieku i dystrybucji płci. Zebrane w trakcie wywiadu lekarskiego dane dotyczące palenia papierosów, dyslipidemii, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia również były porównywalne w obu grupach. W badaniu fizykalnym nie wykazano także istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem częstości występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego oraz nieprawidłowej masy ciała. Z uwagi na związek dystrybucji tkanki tłuszczowej z występowaniem bezdechów, dokładnej analizie poddano także obwody szyi, pasa i bioder nie znajdując znaczących różnic pomiędzy grupami. Dane związane z aktywnością fizyczną nie były oceniane.

Uczestnicy z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS nie różnili się zatem pod względem klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego od próby kontrolnej, choć częściej zgłaszali dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT.

### 5.2.2. ZABURZENIA ODDECHU W CZASIE SNU.

Nasilenie senności dziennej oraz prawdopodobieństwo bezdechu oceniane za pomocą ankiety opartej na Kwestionariuszu Berlińskim były porównywalne u krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych OBS i krewnych z grupy kontrolnej. Wbrew wcześniejszym doniesieniom<sup>14, 31-33</sup>, porównanie wyników obiektywnych parametrów poligraficznych całonocnego monitorowania oddechu u krewnych pierwszego stopnia pacjentów i grupy kontrolnej nie wykazało istotnych różnic w zakresie występowania i nasilenia bezdechu. Wskaźnik REI (odpowiednik wskaźnika AHI stosowany w analizie poligraficznej) oraz średni poziom saturacji krwi w czasie snu, nie różniły się w sposób istotny statystycznie (tabela 19, str. 51). W konsekwencji, odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano OBS był porównywalny w obu grupach krewnych.

Zestawienie odpowiedzi zawartych w kwestionariuszu wykazało porównywalne ryzyko obecności bezdechu u krewnych pacjentów z OBS i rodzin grupy kontrolnej (tabela 16, str. 48). Jednakże szczegółowa analiza poszczególnych odpowiedzi może sugerować, że członkowie rodzin pacjentów z OBS mają predyspozycję do wystąpienia bezdechu w przyszłości, ponieważ dane dotyczące uciążliwości chrapania dla domowników różniły się w porównywanych grupach (tabela 17, str. 49). Wynik ten należy także krytycznie interpretować, z uwagi na możliwość niedostatecznej czułości zastosowanego narzędzia ankietowego. Kwestionariusz Berliński uzyskał walidację w odniesieniu do polisomnografii w populacji pacjentów lekarzy rodzinnych<sup>59</sup>, w migotaniu przedsionków<sup>50</sup> i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym<sup>95</sup>. Nie był natomiast nigdy walidowany w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów z OBS.

Czułość i swoistość rejestracji poligraficznych także jest mniejsza w porównaniu do referencyjnych badań polisomnograficznych w diagnostyce bezdechu sennego, ale fakt ten nie stanowi istotnego ograniczenia przy potwierdzeniu rozpoznania (niekoniecznie wykluczeniu)<sup>22</sup>. W niniejszym badaniu, celem zminimalizowania błędu

wynikającego z niedokładności pomiaru okresu snu, uczestników poproszono o odnotowanie rozpoczęcia i zakończenia wypoczynku nocnego, jednakże pożądany efekt mógł nie zostać osiągnięty.

Niepotwierdzenie zwiększonej częstości występowania OBS w badanej populacji może wynikać z niewystarczającej czułości badania poligraficznego. Brak możliwości precyzyjnej oceny czasu snu na podstawie fal EEG oraz identyfikacji splotów oddechu skojarzonych z wzbudzeniami kory mózgu powoduje niedoszacowanie liczby zdarzeń oddechowych przypadających na jednostkę czasu.

Zestawiając wyniki niniejszej pracy z dotychczasowymi publikacjami, należy zwrócić uwagę, że w obecnym badaniu prawie całą grupę krewnych stanowiły pełnoletnie dzieci. Fakt ten jest nie bez znaczenia, ponieważ większość dotychczasowych prac oceniała wszystkich krewnych pierwszego stopnia: zarówno dzieci, rodzeństwo jak i rodziców pacjentów z OBS. Naturalną konsekwencją tej metodycznej różnicy jest wyższy średni wiek badanej grupy. Mając na uwadze wzrastającą wraz z wiekiem częstość występowania zaburzeń oddechu w czasie snu <sup>96</sup>, fakt ten może częściowo tłumaczyć rozbieżność uzyskanych wyników.

Należy podkreślić także odmienną metodę rekrutacji chorych. Do badania zaproszono bowiem jednego krewnego pierwszego stopnia pacjenta z OBS. We wspomnianych publikacjach dotyczących częstości występowania zaburzeń podjęto próbę włączenia wszystkich możliwych krewnych pierwszego stopnia. W ten sposób badaniu poddawano z reguły więcej niż jednego członka rodziny, co może sprzyjać identyfikacji dziedzicznych cech klinicznych śródsennych zaburzeń oddechu.

Warto zaznaczyć, że zbadana populacja charakteryzowała się najniższą średnią wartością BMI równą 26,1 kg/m<sup>2</sup> pośród dotychczas opublikowanych obserwacji. Wiązało się to ze zmniejszeniem wpływu głównego czynnika ryzyka wystąpienia zaburzeń oddechu w czasie snu pod postacią nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie.

### 5.2.3. KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Kontrola ciśnienia tętniczego stanowi ważny aspekt opieki nad pacjentem. Pośród stosowanych metod pomiarów: gabinetowych, domowych- wykonywanych samodzielnie przez chorych oraz ABPM, ostatni sposób dostarcza najbardziej wartościowych informacji<sup>97</sup>. Dodatkowo całodobowa obserwacja ciśnienia tętniczego nie tylko pozwala na ocenę skuteczności wdrożonej terapii hipotensyjnej, ale także w oparciu o pomiary śródsenne umożliwia najbardziej precyzyjne szacowanie ryzyka rozwoju powikłań narządowych, całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dotychczas jednoznacznie udowodniono, że podwyższone wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego skutkują rozwojem powikłań takich jak przerost mięśnia lewej komory serca, pogorszenie funkcji nerek, zwiększona sztywność naczyń czy udar mózgu. Co ciekawe, nie tylko całkowity ładunek ciśnienia tętniczego w okresie doby odpowiedzialny jest za rozwój powikłań narządowych. Wykazano również, że niezależnie od bezwzględnych wartości ciśnienia tętniczego, pacjenci z nasilonymi wahaniami ciśnienia w ciągu doby mają wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym ryzyko zgonu<sup>98, 99</sup>. Jednocześnie wartość predykcyjna zwiększonej zmienności ciśnienia tętniczego jest silniejsza w grupie chorych obciążonych nadciśnieniem tętniczym<sup>98</sup>. Należy podkreślić, że oscylacje ciśnienia tętniczego nie są wyłącznie determinowane jego średnią wartością<sup>100</sup>. Ponadto, stosowane leczenie hipotensyjne zmniejsza wahania ciśnienia tętniczego silniej w okresie czuwania, a stopień obniżenia słabo koreluje z redukcją wartości średnich rejestrowanych w ABPM<sup>101</sup>.

Dotychczas zaproponowano różne metody oceny zmienności ciśnienia tętniczego na podstawie uzyskanych wartości w trakcie całodobowych pomiarów. Najpowszechniejszym parametrem określającym zmienność dobową ciśnienia jest odchylenie standardowe średniej jak również średnia różnica wartości z pomiaru na pomiar, zarówno w czasie całej doby a także z uwzględnieniem okresu czuwania i snu. Celem wyeliminowania wpływającego na wysokość odchylenia standardowego efektu



nocnego spadku ciśnienia tętniczego zaproponowano także wyliczenie ważonego odchylenia standardowego<sup>102</sup>. Wszystkie używane parametry oscylacji korelują ze sobą zarówno dla ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego<sup>99</sup>.

Już w badaniach na szczurach zaobserwowano, że wysokie odchylenie standardowe skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu doby było niezależnie powiązane z przerostem mięśnia lewej komory serca i pogrubieniem ściany aorty<sup>103</sup>. Z kolei, jeśli wahania ciśnienia zwierząt tej samej badanej populacji wyrażono przy użyciu klasycznej miary rozkładu cechy- współczynnika zmienności, to przebudowa mięśnia sercowego miała związek zarówno z oscylacjami skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, a powikłania aortalne jedynie z drugim wymienionym parametrem<sup>103</sup>.

U szczurów poddanych usunięciu nerwów błędnych i górnych kręgowych, które były porównywalne z próbą kontrolną pod względem średnich wartości akcji serca oraz skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odnotowano istotne różnice w odchyleniu standardowym SBP i DBP. U zoperowanych zwierząt zaobserwowano pogrubienie ściany i zwiększenie stosunku jej grubości do wewnętrznej średnicy we wszystkich naczyniach tętniczych. Dodatkowo wewnętrzna średnica uległa dylatacji w dużych naczyniach i zmniejszeniu w arteriolach, a zewnętrzna poszerzyła się w największych i średnich tętnicach. Odnotowano także przerost komórek mięśni gładkich, wzrost ilości kolagenu i obniżenie zawartości elastyny oraz w niektórych łożyskach zwiększenie okołonaczyniowego włóknienia<sup>104</sup>.

W niniejszej pracy przeprowadzony u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z bezdechem i krewnych grupy kontrolnej całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego ujawnił znamienne różnice w wyrażonej za pomocą odchylenia standardowego zmienności skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie całej doby oraz skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie aktywności. Dodatkowo obie populacje różniły się istotnie pod względem średniej ważonej odchylenia standardowego SBP w okresie doby. W analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu takich czynników jak: wiek, BMI, SpO<sub>2</sub>, płeć, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego, wrażliwość

chemoreceptorów obwodowych, średnie wartości ciśnienia w ciągu doby, zmienność skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby wyrażona 24-h  $STD_{SBP}$  i 24-h  $STD_{DBP}$  nadal różniła się istotnie pomiędzy grupami młodych dorosłych obciążonych rodzinie bezdechem i członków rodzin bez dodatniego wywiadu w kierunku OBS. Związek pomiędzy zmiennością dobową ciśnienia skurczowego (24-h  $STD_{SBP}$ ) a dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku bezdechu sennego potwierdziły także wszystkie analizy regresji wielorakiej (tab. 24, str. 59). Należy podkreślić, że w 7 modelach, niezależny związek pomiędzy zmiennością ciśnienia i wywiadem rodzinnym w kierunku OBS utrzymał się także po włączeniu do modelowania takich zmiennych jak chemowrażliwość czy rodzinne obciążenie nadciśnieniem tętniczym.

Obserwacja chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym potwierdziła wpływ oscylacji skurczowego ciśnienia tętniczego na przerost mięśnia sercowego. Wzrost zmienności SBP w ciągu dnia i nocy wiązał się ze zwiększeniem masy lewej komory serca<sup>105</sup>. U pacjentów z leczonym i nieleczonym NT odnotowano zależność sztywności aorty od odchylenia standardowego SBP we wszystkich okresach pomiaru ABPM oraz średniej ważonej tego parametru i wyliczonego ARV<sup>106</sup>. Postęp zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych wspólnych, oceniany przy za pomocą pomiaru IMT (ang. intima media thickness), był bardziej nasilony przy wyższych wartościach odchylenia standardowego SBP, szczególnie w okresie dnia<sup>107</sup>. Z kolei w populacji osób starszych ryzyko udaru wzrastało wraz z nocnymi wahaniami SBP<sup>108</sup>. Również obniżenie filtracji kłębuszkowej odwrotnie korelowało z odchyleniem standardowym SBP w ciągu doby<sup>109,110</sup>, a u chorych z mikroalbuminurią także w ciągu dnia<sup>110</sup>. Frattola i wsp. w trwającej średnio ponad 7 lat obserwacji pacjentów z NT odnotowali związek odchylenia standardowego SBP w wyjściowym ABPM z występowaniem uszkodzeń narządowych<sup>111</sup>. W innym badaniu uczestnicy z wyższym ARV byli istotnie starsi, mieli wyższe średnie wartości ciśnienia tętniczego, częściej chorowali na cukrzycę. W modelu dostosowanym do zmiennych zakłócających podwyższone 24-godzinne ARV dla SBP i DBP miało wartość predykcyjną dla śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dodatkowo ARV dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego wiązało się z częstszymi zdarzeniami takimi jak udar, choroba niedokrwienna serca czy ostry zespół wieńcowy. Jednakże zwiększone wahania DBP w ciągu doby wyrażone jako ARV przekładały się na wzrost całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego o 0,1%<sup>99</sup>.

Warto zaznaczyć, że niekorzystny wpływ wahań wartości ciśnienia tętniczego nie jest ograniczony jedynie do pacjentów obciążonych NT. W populacji generalnej średnio 8,5-letniej obserwacji poddano 1542 uczestników w wieku powyżej 40 lat. Oceniono, że zwiększone odchylenie standardowe DBP w czasie dnia i nocy oraz SBP w czasie dnia przekładają się na wzrost śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych<sup>112</sup>.

Zatem obserwowane w niniejszej pracy wzmożone oscylacje wartości ciśnienia tętniczego w populacji krewnych pierwszego stopnia chorych obciążonych OBS w porównaniu do grupy z ujemnym wywiadem rodzinnym w tym kierunku, mogą przekładać się na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie pacjentów.

#### 5.2.4. WRAŻLIWOŚĆ CHEMORECEPTORÓW OBWODOWYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Chemoreceptory tętnicze zlokalizowane w kłębkach szyjnych są strukturami zaangażowanymi w złożony proces odpowiedzi organizmu na bodziec hipoksemiczny. Zaobserwowano, że zarówno odpowiedź oddechowa na hipoksję, jak i na hiperoksję ma podłoże genetyczne <sup>36</sup>. Wiadomo również, że odpowiedź oddechowa na hipoksję może słabnąć wraz z wiekiem <sup>75</sup>. U pacjentów obciążonych OBS opisano zwiększoną toniczną aktywność oraz wrażliwość chemoreceptorów tętniczych. Natomiast w grupie ich krewnych pierwszego stopnia powyższe parametry nie były dotychczas oceniane. Warto zaznaczyć, iż istnieją doniesienia sugerujące, że wzmożona wrażliwość chemoreceptorów obwodowych może poprzedzać rozwój NT, co opisano u chorych z NT białego fartucha <sup>77</sup>.

W niniejszej pracy wrażliwość chemoreceptorów tętniczych była porównywalna pomiędzy krewnymi pierwszego stopnia pacjentów obciążonych bezdechem sennym i uczestnikami z ujemnym wywiadem rodzinnym w tym kierunku.

Mając na uwadze dotychczas publikowane dane, w interpretacji powyższego wyniku należy uwzględnić ewentualny wpływ zmiennych zakłócających. Co ciekawe, zarówno wartości ciśnienia tętniczego u krewnych osób z bezdechem i rodzin grupy kontrolnej, jak i liczba stosowanych leków były porównywalne.

Wydaje się, że należy tutaj podkreślić różnice w odnotowanym dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku NT, który częściej występował w grupie krewnych chorych z OBS w porównaniu do dzieci grupy kontrolnej tj. odpowiednio 90% i 63% ( $p=0,02$ ). Udowodniono, że młodzi chorzy z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku NT mają zmienioną czynność chemoreceptorów obwodowych. W tej grupie opisano obniżenie średniego ciśnienia tętniczego, całkowitego oporu obwodowego oraz wentylacji

minutowej w odpowiedzi na hiperoksję<sup>113</sup>. Jednakże cytowana publikacja dotyczyła tonicznej aktywności a nie wrażliwości, którą oceniano w niniejszym badaniu.

NT bez współistniejącego bezdechu zmieniało odpowiedź na hipoksję w znacznie mniejszym stopniu niż w sytuacji współistnienia obu czynników<sup>78</sup>, ale w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku obu chorób, bądź obciążonych nieprawidłową kontrolą ciśnienia i pozostających w pierwszym stopniu pokrewieństwa z chorym na OBS proporcje wpływu na wrażliwość chemoreceptorów obwodowych mogą rozkładać się w sposób odmienny.

Istnieje również możliwość, że z wiekiem wrażliwość chemoreceptorów tętnicznych obniża się w mniejszym stopniu u chorych na OBS niż w populacji bez zaburzeń oddechu w czasie snu i taka sama prawidłowość występuje u ich krewnych pierwszego stopnia. Zatem w grupie badanej, gdzie znakomitą większość stanowili młodzi dorośli- dzieci pacjentów z potwierdzonym i wykluczonym OBS, powyższe rozbieżności mogły się jeszcze nie ujawnić.

W przeprowadzonej obserwacji w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów z wykluczonymi zaburzeniami oddechu w czasie snu odnotowano dodatnią korelację wrażliwości chemoreceptorów obwodowych z odchyleniem standardowym skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w czasie godzin czuwania. Powyższe zależności nie występowały u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS. Celem minimalizacji czynników zakłócających, analizy dokonano z wyłączeniem chorych na terapii hipotensyjnej.

W wyniku zaistniałej hipoksji pobudzającej chemoreceptory tętnicze następuje pobudzenie włókien współczulnych unerwiających serce, uwalnianie działającej między innymi wazokonstrykcyjnie wazopresyny, zwiększenie wentylacji minutowej oraz wzbudzenie kory mózgu. W konsekwencji wzrasta ciśnienie tętnicze, co z kolei powoduje aktywację baroreceptorów hamujących zwrótnie chemoreceptory obwodowe,

zmniejszających opór naczyniowy, który dodatkowo ulega obniżeniu również na drodze odruchu Heringa-Breuera wywołanego hiperwentylacją. Powyższe procesy prowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego. Jednocześnie im silniejszy bodziec hipoksemiczny, tym bardziej spotęgowana odpowiedź efektorów odruchu z chemoreceptorów i większe wahania ciśnienia tętniczego przekładające się na wartość odchylenia standardowego. Zatem brak korelacji w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych OBS może świadczyć o nieprawidłowości mechanizmów odpowiadających za regulację takich jak np. dysfunkcja baroreceptorów. Dodatkowo należy podkreślić, że obie grupy różniły się w sposób istotny odchyleniem standardowym wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu dnia, co prawdopodobnie wynika z wymienionych powyżej zaburzeń regulacji tego parametru u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z OBS, a w konsekwencji może usposabiać do niekorzystnych następstw.

Jednocześnie w obu badanych grupach nie występowała korelacja wrażliwości chemoreceptorów obwodowych z parametrami zmienności ciśnienia tętniczego w okresie nocy i całej doby. Przyczyną braku zależności może być zmiana równowagi czynników odpowiedzialnych za regulację układu krążenia i napędu oddechowego w czasie snu, polegająca chociażby na występującym prawidłowo zwiększeniu aktywności baroreceptorów okresie snu oraz obniżonej chemicznej stymulacji wentylacji.

U krewnych pierwszego stopnia chorych obciążonych OBS zaobserwowano niewystępującą w grupie kontrolnej dodatnią korelację wrażliwości chemoreceptorów tętnicznych ze średnią akcją serca w czasie dnia oraz całej doby. W wyniku stymulacji chemoreceptorów obwodowych pobudzeniu ulegają nie tylko włókna współczulne unerwiające serce, ale także nerw błędny. Brak opisanej zależności pośród osób z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS wskazuje na istotną funkcję nerwu błędnego w regulacji częstości pracy serca, interferującą w oddziaływanie układu sympatycznego i zaburzającą korelację. Zatem prawdopodobne jest, że w grupie

krewnych pacjentów obciążonych OBS zniesiona jest równowaga pomiędzy aktywnością współczulną i przywspółczulną, zaburzająca regulację układu krążenia. Niestety dotychczas nie wykonywano pomiarów metodą mikroneurografii w tej populacji- zarówno w spoczynku, jak i w odpowiedzi na hiperoksję i bodźce hipoksemiczne.

## 5.2.5. AKTYWNOŚĆ CHEMORECEPTORÓW OŚRODKOWYCH I JEJ KORELACJE Z PARAMETRAMI KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO.

Zlokalizowane na brzusznej powierzchni rdzenia przedłużonego, wrażliwe na prężność dwutlenku węgla w krwi tętniczej, chemoreceptory centralne odpowiadają za generowanie podstawowego rytmu oddechowego. Wobec doniesień o zwiększonej częstości zaburzeń wentylacji w czasie snu pośród krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych OBS, poszukiwano różnych dziedzicznych cech usposabiających do nieprawidłowości oddechu w nocy. Badanie dorosłych par zdrowych bliźniąt mono- i dizygotycznych sugerowało genetyczne podłoże odpowiedzi na hiperkapnię<sup>36</sup>, szczególnie w warunkach hiperoksji<sup>114</sup>. W dotychczas opublikowanych pracach, dziedzicznej dysfunkcji chemoreceptorów centralnych poszukiwano u krewnych pierwszego stopnia otyłych pacjentów obciążonych zespołem hipowentylacji pęcherzykowej (z wykluczonymi zaburzeniami oddechu w czasie snu), jednakże nie wykazano różnic w odpowiedzi na hiperoksychną hiperkapnię w odniesieniu do próby kontrolnej<sup>115</sup>. Aktywność chemoreceptorów centralnych w populacji krewnych chorych z OBS nie była dotychczas oceniana.

W niniejszej pracy aktywność chemoreceptorów centralnych wyrażona, jako stosunek procentowego wzrostu wentylacji minutowej po zwiększeniu zawartości dwutlenku węgla w mieszaninie oddechowej do procentowego wzrostu EtCO<sub>2</sub> w tym samym czasie, była porównywalna pomiędzy uczestnikami z dodatnim oraz ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS. Również pozostałe parametry określające funkcję chemoreceptorów ośrodkowych nie różniły się istotnie w obu grupach.

Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do chemoreceptorów obwodowych, funkcja chemoreceptorów centralnych podlega znacznemu wpływowi licznych czynników zewnętrznych. Pomiar aktywności chemoreceptorów centralnych i obwodowych



u zdrowych ochotników wykonany dwukrotnie w odstępie od 8 do 10 lat wykazał brak korelacji odpowiedzi na hiperkapnię, przy zachowanej zależności reakcji na hipoksję<sup>116</sup>. Świadczy to o istotnej roli zmiennych środowiskowych modyfikujących wrodzone predyspozycje, co mogło spowodować brak uchwytnej odmienności pomiędzy krewnymi pierwszego stopnia pacjentów obciążonych zaburzeniami oddechu w czasie snu i próbą kontrolną.

W niniejszej pracy oceniano związek regulacji układu krążenia i aktywności chemoreceptorów centralnych w grupie pacjentów z dodatnim i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS. Celem zminimalizowania wpływu czynników zakłócających, z analizy wyłączono chorych na terapii hipotensyjnej. W próbie kontrolnej odnotowano nieobecne wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów z bezdechem dodatnie korelacje aktywności chemoreceptorów ośrodkowych ze spadkiem skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy (w porównaniu do wartości średniej w ciągu dnia), a także z odchyleniem standardowym skurczowego (również średnią ważoną STD SBP), rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz akcji serca w ciągu doby. Ponadto dla ostatniego parametru zależność była również zachowana w okresie dnia. W tej samej grupie zaobserwowano także ujemną korelację pomiędzy aktywnością chemoreceptorów centralnych i średnią wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy. Jednocześnie wśród uczestników z dodatnim wywiadem rodzinnym występowała istotna dodatnia korelacja aktywności chemoreceptorów centralnych z ARV akcji serca w nocy.

Liczne zależności pomiędzy parametrami zmienności ciśnienia tętniczego, akcji serca a aktywnością chemoreceptorów centralnych, świadczą o zachowanej złożonej sieci wzajemnych powiązań układu oddechowego i krążenia. Wzrost prężności dwutlenku węgla powoduje stymulację neuronów brzusznej powierzchni rdzenia przedłużonego i w konsekwencji zwiększenie wentylacji minutowej, a także, w wyniku pobudzenia układu współczulnego, wzrost ciśnienia tętniczego i akcji serca. Powyższe zmiany wyzwalają aktywność baroreceptorów tętniczych obniżających opór obwodowy, zmniejszających

częstość pracy i rzut serca. Zatem pobudzenie chemoreceptorów centralnych wpływa na zmienność ciśnienia krwi i akcji serca w ciągu doby, co w grupie kontrolnej uwidoczniło się za pomocą dodatniej korelacji. Jednocześnie, warto podkreślić, że obie grupy uczestników różniły się istotnie pod względem odchylenia standardowego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie doby, co może być częściowo wynikiem braku korelacji zmienności ciśnienia z funkcją chemoreceptorów ośrodkowych.

W trakcie prawidłowego snu, fizjologicznie zmniejsza się chemowrażliwość ośrodków odpowiedzialnych za napęd oddechowy, obniżeniu ulega wartość ciśnienia tętniczego i akcji serca. Wzrasta natomiast aktywność baroreceptorów tętniczych, zwrotnie hamujących chemoreceptory obwodowe i ośrodkowe, a także redukujących opór obwodowy<sup>74</sup>. Im wyższa aktywność chemoreceptorów centralnych w ciągu dnia, tym większa różnica w przypadku częściowego wygaszania ich aktywności w nocy i istotniejsza redukcja powiązanego z nimi pobudzenia sympatycznego, a także zależnego od baroreceptorów oporu obwodowego przekładających się na średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze i zależność tego parametru od aktywności chemoreceptorów centralnych. Jednocześnie zniesienie w grupie chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku OBS korelacji wyrażonego w procentach spadku wartości ciśnienia w nocy i aktywności chemoreceptorów centralnych świadczy o czynnikach zakłócających wzajemne zależności powyżej wymienionych struktur.

Jednym zachowanym u krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych bezdechem związkami jest nieobecna w próbie kontrolnej korelacja zmienności akcji serca z pomiaru na pomiar w nocy z aktywnością chemoreceptorów centralnych. Prawdopodobny mechanizm powyższej zależności to zmniejszenie w czasie nocy pobudzenia współczulnego zależnego od chemoreceptorów centralnych i ujawnienie okołooddechowych oscylacji akcji serca uwarunkowanych czynnością nerwu błędnego, których nasilenie wobec możliwych większych wahań ciśnienia w klatce piersiowej

u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku bezdechu i wykluczonym OBS<sup>37</sup> jest większe w porównaniu do grupy kontrolnej, choć w niniejszym badaniu nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej.

## 6. WNIOSKI.

1. Występowanie bezdechu sennego u młodych dorosłych – krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych tym schorzeniem nie różni się istotnie w porównaniu do grupy odniesienia. Obserwacja ta sugeruje, że rodzinne uwarunkowanie nie jest dostatecznie silnym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój OBS u młodych dorosłych, a chorobę tę determinuje współistnienie innych określonych czynników ryzyka.
2. Występowanie klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z bezdechem jest porównywalne, z wyjątkiem częstości rozpoznania nadciśnienia.
3. Krewni pierwszego stopnia pacjentów z bezdechem mają zbliżony profil ryzyka sercowo-naczyniowego do krewnych osób wolnych od OBS, z wyjątkiem częściej stwierdzanego dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku obecności nadciśnienia tętniczego.
4. Młodzi dorośli z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego cechują się zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego w ocenie dobowej, której to zmiany nie tłumaczy rodzinne obciążenie nadciśnieniem tętniczym.

## 7. STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów na świecie. Obturacyjny bezdech senny (OBS) w sposób nierozzerwalny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a jego szerokie rozpowszechnienie świadczy o konieczności wnikliwej analizy cech usposabiających i poszukiwaniu grup ryzyka wystąpienia tego schorzenia.

Istotą obturacyjnego bezdechu sennego są powtarzające się w czasie snu okresy zmniejszenia, bądź całkowitego zaniku strumienia powietrza przepływającego przez górne drogi oddechowe, które wynikają z zapadania się ich światła. Choć głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia schorzenia jest otyłość, nie bez znaczenia pozostają wiek, płeć męska i stany związane z nadmiarem tkanek miękkich w obrębie szyi, czy też górnych dróg oddechowych, a także nieprawidłowości kostnych struktur twarzoczaszki.

Objawy OBS występują zarówno w trakcie wypoczynku nocnego, jak i w okresie czuwania. Małżonkowie i bliscy chorych skarżą się na uciążliwe chrapanie oraz budzące duży niepokój obserwowane epizody bezdechów w czasie snu. Sami pacjenci zgłaszają nieregenerujący sen, nykturię, nadmierną potliwość w nocy oraz pojawiające się w godzinach porannych bóle głowy, suchość śluzówek jamy ustnej, a także dokuczające w okresie aktywności problemy z koncentracją, nadmierną senność dzienną, zaburzenia libido oraz skłonność do depresji. Powyższe dolegliwości w sposób istotny utrudniają wykonywanie codziennych czynności takich jak prowadzenie samochodu, nauka i zapamiętywanie, obniżając tym samym jakość życia pacjentów.

Diagnostyka opiera się na szczegółowym wywiadzie lekarskim wzbogaconym o ocenę senności dziennej przy użyciu skali Epworth (ESS ang. Epworth Sleepiness Scale) oraz badaniu przedmiotowym. W kolejności przeprowadza się całonocną ocenę snu za pomocą polisomnografii (PSG), bądź rejestrującej ograniczoną liczbę sygnałów poligrafii (PG).

Istnieją liczne doniesienia o zwiększonej częstości zaburzeń oddechu w czasie snu wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów nim obciążonych. Przeprowadzono wiele badań poszukujących cech fenotypowych oraz genów odpowiedzialnych za rodzinne występowanie zaburzeń oddechu w czasie snu. Oceniono, że dystrybucja tkanki tłuszczowej, zmiany kostnych struktur twarzoczaszki i tkanek miękkich okolicy górnych dróg oddechowych stanowią rodzinnie występujące czynniki ryzyka. Udowodniono również, że regulacja oddychania ma podłoże genetyczne.

Regulacja układu sercowo-naczyniowego ściśle powiązana jest z rytmem dobowym następujących po sobie okresów prawidłowego snu i czuwania. Występujące w trakcie odpoczynku nocnego epizody bezdechów powodują zwiększenie aktywności chemoreceptorów pobudzających układu współczulny oraz uogólnione wzbudzenie kory mózgu. W konsekwencji prowadzi to do wzrostu wentylacji minutowej, średniego ciśnienia tętniczego, akcji serca. Negatywny wpływ zaburzeń oddechu w czasie snu na regulację układu sercowo-naczyniowego potwierdzono w badaniach populacyjnych. U pacjentów z bezdechem częściej rozwija się nadciśnienie tętnicze (NT), a chorzy z NT istotnie częściej niż osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego cierpią na niezdiagnozowany wcześniej OBS. Dotychczas nie wyjaśniono szczegółowo patomechanizmu rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z bezdechem, jednakże niewątpliwie ważną rolę w tym procesie odgrywają czynność układu sympatycznego, zmieniona regulacja chemoreceptorów i baroreceptorów, dysfunkcja śródbłonna a także zwiększone nocne uwalnianie działającej wazokonstrykcyjnie endoteliny i zaburzenia metaboliczne prowadzące do otyłości.

Pacjenci z OBS narażeni są na szereg powikłań związanych z układem krążenia, które bardzo często są pierwszym zauważonym przejawem występującego zaburzenia. W tej grupie chorych znamienne częściej występują zaburzenia rytmu serca takie jak migotanie przedsionków, bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego, przedwczesne pobudzenia komorowe i nieutralone częstoskurcze komorowe.

Dodatkowo powtarzające się bezdechy niekorzystnie wpływają na ukrwienie kardiomiocytów oraz warunki hemodynamiczne pracy serca. Ponad to niezależnie od nadciśnienia tętniczego czy otyłości, u chorych na OBS częściej występują choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego.

Szerokie rozpowszechnienie OBS, jego występowanie rodzinne oraz liczne doniesienia o niekorzystnym wpływie schorzenia na regulację układu sercowo-naczyniowego nasuwają wątpliwość co do wpływu rodzinnego obciążenia na funkcję układu krążenia i ryzyko rozwoju powikłań u krewnych pacjentów. Należy zatem rozważyć, czy rodzinne obciążenie bezdechem ma wpływ na regulację układu krążenia krewnych pacjentów i czy zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie.

Celem niniejszej pracy jest:

1. Ocena częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznany OBS.
2. Ocena dystrybucji klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z bezdechem i ich krewnych pierwszego stopnia.
3. Ocena wpływu rodzinnego obciążenia obturacyjnym bezdechem sennym na funkcję i regulację układu krążenia w okresie snu i czuwania.

Do badania zrekrutowano 31 chorych (średni wiek  $57,5 \pm 6,7$ ; 3 kobiety) pozostających pod opieką Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego oraz hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii UCK GUMed w Gdańsku, u których przy pomocy badania snu zdiagnozowano umiarkowaną lub ciężką postać bezdechu sennego oraz 19 pacjentów (średni wiek  $57,2 \pm 7,1$ ; 1 kobieta), u których całonocna rejestracja wykluczyła istotne zaburzenia oddechu w czasie snu (grupa kontrolna). Każdy z uczestników zaprosił do projektu jednego krewnego pierwszego stopnia: 50 osób (średni wiek  $32,8 \pm 10,1$ ; 21 kobiet). Kryteria wyłączenia, zarówno dla pacjenta jak i jego krewnego, stanowił wiek poniżej 18 lat, terapia CPAP (ang.

*continuous positive airway pressure*), przewlekła obturacyjna choroba płuc, migotanie przedsionków, stan po wszczepieniu układu stymulującego pracę serca, niewydolność serca, brak świadomej zgody na udział w badaniu lub brak możliwości pełnej współpracy – w tym uniemożliwiający ją schorzenia psychiatryczne.

U wszystkich uczestników przeprowadzono szczegółowy wywiad lekarski. Następnie wykonano badanie przedmiotowe, pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI- ang. *body mass index*, obwód szyi, obwód pasa, obwód bioder) oraz pomiar zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Każdego pacjenta poddano całonocnej ocenie snu, a następnie przeprowadzono całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM- ang. *ambulatory blood pressure monitoring*). Na podstawie ABPM wyliczono wartości średnie oraz parametry zmienności skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz akcji serca: średnie ważone, odchylenia standardowe (STD), zmienność z pomiaru na pomiar (ARV). Ostatni etap stanowiła analiza funkcji chemoreceptorów obwodowych i centralnych w okresie czuwania (rejestracja spontaniczna oraz podczas ekspozycji na krótkie pulsy mieszanki gazów oddechowych wywołujących krótkotrwałą, umiarkowaną hipoksemię i hiperkapnię).

Wyniki zapisano w arkuszu kalkulacyjnym oraz przeprowadzono następujące analizy statystyczne: weryfikacja rozkładów testem Shapiro-Wilka, porównanie wartości przeciętnych testem t-Studenta dla par niepowiązanych, testem Manna-Whitneya, zestawienie dystrybucji cech przy użyciu testu chi-kwadrat, określono współczynniki korelacji liniowych i kąty nachylenia krzywych regresji liniowej względem osi rzędnych (chemowrażliwość), wykonano analizy regresji wieloczynnikowej oraz porównanie wartości średnich z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących za pomocą testu ANCOVA.

Pacjenci obciążeni postacią umiarkowaną lub ciężką OBS zdecydowanie częściej cierpieli na nadciśnienie tętnicze niż próba kontrolna. Szczegółowe porównanie obu populacji nie wykazało znamienych różnic wieku, parametrów antropometrycznych,



pozostałych wybranych klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca w ABPM. Nie występowały także odmienności funkcji chemoreceptorów obwodowych i centralnych oraz zależności funkcji chemoreceptorów obwodowych i parametrów ABPM. W grupie pacjentów bez zaburzeń oddechu w czasie snu zaobserwowano natomiast istotne dodatnie korelacje aktywności chemoreceptorów centralnych z klasycznym i ważonym STD rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie całej doby oraz z STD skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu dnia. Powyższe powiązania nie były obecne u chorych z OBS, gdzie z kolei odnotowano znamienne ujemną korelację wartości ARV dla DBP w godzinach nocnych z aktywnością chemoreceptorów centralnych, która nie występowała w próbie kontrolnej.

Krewni pierwszego stopnia chorych obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS charakteryzowali się częstszym wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego niż próba kontrolna. Poza tym grupy były porównywalne pod względem wieku, pozostałych danych z wywiadu lekarskiego, parametrów antropometrycznych, wyników poligrafii oraz funkcji chemoreceptorów obwodowych i centralnych. Całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego ujawnił znamienne różnice w wyrażonej za pomocą odchylenia standardowego zmienności skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie całej doby oraz skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie aktywności. Dodatkowo obie populacje różniły się istotnie pod względem średniej ważonej odchylenia standardowego SBP w okresie doby. W analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu takich czynników jak: wiek, BMI, SpO<sub>2</sub>, płeć, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego, wrażliwość chemoreceptorów obwodowych oraz średnie wartości ciśnienia w ciągu doby zmienność skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby wyrażona 24-h STD<sub>SBP</sub> oraz 24-h STD<sub>DBP</sub> nadal różniła się istotnie pomiędzy grupami młodych dorosłych obciążonych rodzinnie bezdechem i członków rodzin bez dodatniego wywiadu w kierunku OBS. Związek pomiędzy zmiennością dobową ciśnienia skurczowego (24-h STD<sub>SBP</sub>)

a dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku bezdechu sennego potwierdziły także wszystkie analizy regresji wielorakiej. Należy podkreślić, że niezależny związek pomiędzy zmiennością ciśnienia i wywiadem rodzinnym w kierunku OBS utrzymał się także po włączeniu do modelowania takich zmiennych jak chemowrażliwość czy rodzinne obciążenie nadciśnieniem tętniczym.

Z analizy korelacji między reaktywnością chemoreceptorów obwodowych a parametrami uzyskanymi w trakcie ABPM krewnych pacjentów z OBS i grupy kontrolnej wyłączono dane chorych na terapii hipotensyjnej. Analiza zależności wykazała dodatnią korelację reaktywności chemoreceptorów obwodowych z odchyleniem standardowym skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w czasie dnia w grupie z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS. Związków tych nie zaobserwowano u krewnych pacjentów z zaburzeniami oddechu w czasie snu. W tej populacji natomiast występowały nieobecne w grupie kontrolnej dodatnie korelacje średniej akcji serca w trakcie dnia i w ciągu całej doby z reaktywnością chemoreceptorów obwodowych.

Analizę zależności między aktywnością chemoreceptorów centralnych i parametrami ABPM badanej populacji również przeprowadzono z wyłączeniem chorych stosujących terapię hipotensyjną. Szczegółowa ocena ujawniła w grupie pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku OBS korelację aktywności chemoreceptorów centralnych z odchyleniem standardowym akcji serca, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w okresie doby, a także z odchyleniem standardowym w czasie dnia oraz ważonym odchyleniem standardowym akcji serca oraz spadkiem wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w nocy i ujemną korelację ze średnim rozkurczowym ciśnieniem tętniczym w nocy. Powyższych powiązań nie było w grupie krewnych pacjentów z OBS. W tej populacji zaobserwowano natomiast niewystępującą w próbie kontrolnej korelację aktywności chemoreceptorów centralnych z ARV dla akcji serca w nocy.

Na podstawie uzyskanych wyników, wysnuto następujące wnioski:

1. Występowanie bezdechu sennego u młodych dorosłych – krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych tym schorzeniem nie różni się istotnie w porównaniu do grupy odniesienia. Obserwacja ta sugeruje, że rodzinne uwarunkowanie nie jest dostatecznie silnym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój OBS u młodych dorosłych, a chorobę tę determinuje współistnienie innych, określonych czynników ryzyka.
2. Występowanie klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z bezdechem jest porównywalne, z wyjątkiem częstości rozpoznania nadciśnienia.
3. Krewni pierwszego stopnia pacjentów z bezdechem mają zbliżony profil ryzyka sercowo-naczyniowego do krewnych osób wolnych od OBS, z wyjątkiem częściej stwierdzanego dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku obecności nadciśnienia tętniczego.
4. Młodzi dorośli z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego cechują się zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego w ocenie dobowej, której to zmiany nie tłumaczy rodzinne obciążenie nadciśnieniem tętniczym.

## 8. SUMMARY

Cardiovascular diseases are the main cause of death. Obstructive sleep apnea (OSA) is inseparable related to increased cardiovascular risk. High prevalence of this disorder indicates strong need for detailed analysis of predisposing factors and for rigorous identification of risk groups.

Obstructive sleep apnea is characterized by repetitive periods of breathing cessation during sleep resulting from upper airways collapse. Despite the fact that the main risk factor for this disease is obesity, gender, age and all conditions related to increased volume of neck and upper airways soft tissues and craniofacial structures also play significant role.

OSA symptoms could occur during all day including sleep and activity time. Relatives complain about annoying snoring and bothering witnessed periods of apneas during sleep. Patients usually report unrefreshing sleep, nocturia and sweating during night-time. They also could be affected by morning headaches and awakenings with a dry mouth or sore throat, disturbing problems with concentration, decreased libido, mood changes such as depression or irritability and last but not least excessive daytime somnolence. All enumerated disorders substantially influence daily activities as driving, learning, working and severely impair patients' quality of life.

Diagnostic process consists of detailed medical interview with assessment of excessive somnolence with Epworth Sleepiness Scale (ESS) and physical examination. To confirm or rule out OSA overnight study is performed. Polysomnography (PSG) is preferred because number of recording signals in polygraphy (PG) is limited.

Previous publications have suggested that OSA prevalence is increased in first degree relatives of patients with this medical condition. Many studies were conducted to identify phenotypic features and genes responsible for familial aggregation

of this disease. It has been proven that fat tissue distribution, changes of craniofacial structures and increased volume of upper airways soft tissues are familial risk factors. Also genetic basis of breathing regulation has been revealed.

Cardiovascular control is strongly related to the circadian rhythm. Apneas during sleep cause augmentation of chemoreceptors firing, arousals, and sympathetic nervous system overdrive. As a consequence, minute ventilation, mean blood pressure and heart rate increases are observed. Negative impact of sleep disordered breathing on cardiovascular control has been shown in a large number of cross-sectional and prospective studies. Patients with OSA are more frequently diagnosed with arterial hypertension with its all consequences, as compared to general population. On the other hand, hypertensive patients more often suffer from previously undiagnosed sleep breathing disturbances than persons with normal blood pressure. The pathogenesis of hypertension in OSA patients has not been explained sufficiently, yet. There is evidence that high sympathetic tone, chemo- and baroreceptors' dysfunction, endothelial dysfunction and excessive vasoactive hormones release result in increased blood pressure variability and higher blood pressure diurnal load.

Patients suffering from OSA are exposed to many cardiovascular complications, which often could be the first sign of disease. Arrhythmias such as atrial fibrillation, atrioventricular blocks, premature ventricular contractions and non-sustained ventricular tachycardia are common in this group of patients. Additionally, recurrent apneas impair cardiomyocytes perfusion and heart hemodynamic condition. Moreover, in OSA patients independently of arterial hypertension and obesity, vascular diseases of central nervous system are more often diagnosed than in general population.

High prevalence of OSA in westernized populations, familial aggregation of this disease and negative impact of untreated OSA on cardiovascular system was

the basis for the preset thesis. I assumed that cardiovascular control in young adults who are the 1<sup>st</sup> degree relatives of OSA patients may show detectable alterations.

The aims of the study were as follows:

1. To assess the incidence of obstructive sleep apnea in first degree relatives of OSA patients.
2. to evaluate classical cardiovascular disease risk factors distribution in patients with OSA and their first degree relatives.
3. to test the role of familial OSA history in cardiovascular control during sleep and activity time.

Thirty one regular patients from the Hypertension Outpatient Clinic and patients who were hospitalized in the Hypertension and Diabetology Clinic, Teaching Hospital of the Medical University of Gdańsk (mean age  $57.5 \pm 6.7$ ; 3 women) with diagnosed moderate or severe obstructive sleep apnea were recruited to the study group. The control group consisted of 19 patients (mean age  $57.2 \pm 7.1$ ; 1 woman) in whom sleep disordered breathing were excluded based on overnight study. Each participant invited to study one of his/her first degree relative: 50 persons (mean age  $32.8 \pm 10.1$ ; 21 women). Exclusion criteria for patients and their relatives were: age <18, the ongoing CPAP therapy (to eliminate OSA), chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, implanted peacemaker, heart failure, inability to obtain informed consent and the inability to cooperate during planned procedures.

Detailed medical history, smoking status and drug regimen were collected from all subjects. Participants were asked to complete Berlin Questionnaire and estimate their somnolence using Epworth Sleepiness Scale. Physical examination along with weight, height, neck, waist, hip circumferences, BMI (body mass index) and body fat measurements were performed. All subjects underwent overnight sleep study aimed at breathing pattern assessment. The 24-hours ambulatory blood pressure monitoring

(ABPM) was the basis for the BP diurnal load and diurnal variability assessment including: weighted mean values, standard deviation (STD), weighted standard deviation, average real variability (ARV) of systolic, diastolic blood pressure and heart rate. Daytime peripheral and central chemoreceptors function were assessed (spontaneous and provoked with transient, moderate hypoxia and hypercapnia).

The obtained data were entered in the MS Excel spreadsheet and statistical analyses using Statistica *Statsoft, PL*, were performed. The data distributions were tested with Shapiro-Wilk test. Data were compared with Student t-test, Mann-Whitney and chi-squared test. Peripheral and central chemosensitivity were expressed as coefficients of linear regression for minute ventilation against blood oxygen saturation. The relationship between peripheral and central chemosensitivity with blood pressure parameters Pearson correlation coefficients were calculated. The multiple analyses were performed (linear regression and ANCOVA).

The comparative analyses of OSA and control groups showed that patients with obstructive sleep apnea are more frequently diagnosed with hypertension. However, the two groups were comparable in terms of age, anthropometrics, selected classical cardiovascular disease risk factors, 24-hour blood pressure and heart rate values. The spontaneous and provoked chemoreceptors activity was comparable among the groups and it showed no relationship to ABPM data. However, patients free of OSA were characterized by several positive correlations between markers of central chemoreceptors activity and variability markers assessed with ABPM, i.e.: 24-h  $STD_{DBP}$  and activity-time  $STD_{DBP}$ . Such relationships were not present in OSA patients, however, a negative correlation between central chemoreceptors function with ARV of diastolic blood pressure during the night was shown in this group.

First degree OSA relatives more frequently had positive history of hypertension. Apart from that, mean age, all other data taken during medical history, anthropometrics, polygraphy results, peripheral and central chemoreceptors function were comparable in both populations. Among OSA relatives higher values of systolic and

diastolic blood pressure standard deviation in 24-hours period were shown. For the first aforementioned parameter, the difference was also evident when weighted values were analyzed. In ANCOVA including such variables as: age, BMI, blood oxygen saturation during sleep, sex, positive familial hypertension history, mean blood pressure values and peripheral chemoreceptor sensitivity, blood pressure variability expressed as 24-h  $STD_{SBP}$  and 24-h  $STD_{DBP}$  remained different between 1<sup>st</sup> degree young adult relatives adults. Additionally, different multivariate regression analyses including family history of hypertension and chemosensitivity showed an independent association between systolic blood pressure variability (24-h  $STD_{SBP}$ ) and familial OSA burden.

The analysis of the associations between central chemoreceptors activity and ABPM-derived variables showed positive correlations of the chemosensitivity and BP and HR variabilities expressed as: standard deviation of heart rate, systolic, diastolic blood pressure in all 24-hours observation and with weighted and classical standard deviations of heart rate in daytime and systolic and diastolic blood pressure drops at night.

#### Conclusions:

1. The prevalence of OSA in young adults – first degree relatives of OSA patients is comparable with control group. This suggests that OSA development is rather related to other than genetic propensity coexisting risk factors.
2. OSA patients are more often diagnosed with hypertension.
3. OSA patients first degree relatives are characterized by similar cardiovascular risk factors profile comparing to adults with no family history of apnea with an exception of more frequent history of familial hypertension.
4. Young adults with positive familial OSA history have higher 24- hours blood pressure variability which may not be explained by the positive familial hypertension history.



## 9. SPIS STOSOWANEGO PIŚMIENICTWA

1. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, Gansler T, Glynn T, Smith RA, Taubert K and Thun MJ. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Stroke*. 2004;35:1999-2010.
2. Hung J, Whitford EG, Parsons RW and Hillman DR. ASSOCIATION OF SLEEP-APNEA WITH MYOCARDIAL-INFARCTION IN MEN. *Lancet*. 1990;336:261-264.
3. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA and Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: Occurrence and association with coronary artery disease. *American Journal of Medicine*. 1996;101:251-256.
4. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM and Sleep Heart Hlth Study Res G. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163:19-25.
5. Jia S, Zhou YJ, Yu Y, Wu SJ, Sun Y, Wang ZJ, Liu XL, King BE, Zhao YX, Shi DM, Liu YY and Zhou ZM. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15:146-152.
6. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM and Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2034-2041.
7. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA and Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. 1996;109:659-663.
8. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y and Hedner J. SNORING AND SLEEP-APNEA IN MEN - ASSOCIATION WITH CENTRAL OBESITY AND HYPERTENSION. *International Journal of Obesity*. 1993;17:533-540.
9. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K and Matsuzawa Y. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *Journal of Internal Medicine*. 1997;241:11-18.
10. Mathur R and Douglas NJ. FAMILY STUDIES IN PATIENTS WITH THE SLEEP-APNEA HYPOPNEA SYNDROME. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122:174-178.
11. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan CF and Fleetham JA. THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND CRANIOFACIAL STRUCTURE IN OBSTRUCTIVE SLEEP-APNEA. *Chest*. 1995;108:375-381.
12. Pae EK and Ferguson KA. Cephalometric characteristics of nonobese patients with severe OSA. *Angle Orthodontist*. 1999;69:408-412.
13. Matsuo A, Inoue Y, Tsuiki S, Enomoto M, Namba K and Chiba H. Clinical characteristics of Japanese patients with familial obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 2010;15:93-8.

14. Pillar G and Lavie P. ASSESSMENT OF THE ROLE OF INHERITANCE IN SLEEP-APNEA SYNDROME. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151:688-691.
15. Sharma SK, Kurian S, Malik V, Mohan A, Banga A, Pandey RM, Handa KK and Mukhopadhyay S. A stepped approach for prediction of obstructive sleep apnea in overtly asymptomatic obese subjects: a hospital based study. *Sleep Medicine*. 2004;5:351-357.
16. Ip MSM, Lam KSL, Ho CM, Tsang KWT and Lam WK. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:580-586.
17. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR and Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159:1477-1484.
18. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S and Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:494-8.
19. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J and Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2000;284:3015-3021.
20. Riha RL, Brander P, Vennelle M and Douglas NJ. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep*. 2005;28:315-320.
21. Johns MW. A NEW METHOD FOR MEASURING DAYTIME SLEEPINESS - THE EPWORTH SLEEPINESS SCALE. *Sleep*. 1991;14:540-545.
22. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K and Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479-504.
23. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen E and Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177:1006-1014.
24. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M and Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3:310-318.
25. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman ASM and Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-2594.
26. Deng F, Raza A and Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018;46:5-11.
27. Ryan CM, Usui K, Floras JS and Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60:781-785.

28. Martinez-Garcia AA, Galiano-Blancart R, Roman-Saichez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L and Salvedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest*. 2005;128:2123-2129.
29. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM and Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161:375-380.
30. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT and Hallett M. OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN FAMILY MEMBERS. *Clinical Research*. 1978;26:A635-A635.
31. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N and Stoohs R. FAMILIAL AGGREGATES IN OBSTRUCTIVE SLEEP-APNEA SYNDROME. *Chest*. 1995;107:1545-1551.
32. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V and Krejci P. THE FAMILIAL AGGREGATION OF OBSTRUCTIVE SLEEP-APNEA. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151:682-687.
33. Douglas NJ, Luke M and Mathur R. IS THE SLEEP-APNEA HYPOPNEA SYNDROME INHERITED. *Thorax*. 1993;48:719-721.
34. Sundquist J, Li XJ, Friberg D, Hemminki K and Sundquist K. Obstructive sleep apnea syndrome in siblings: An 8-year Swedish follow-up study. *Sleep*. 2008;31:817-823.
35. Katzmarzyk PT, Malina RM, Perusse L, Rice T, Province MA, Rao DC and Bouchard C. Familial resemblance in fatness and fat distribution. *American Journal of Human Biology*. 2000;12:395-404.
36. Kawakami Y, Yamamoto H, Yoshikawa T and Shida A. CHEMICAL AND BEHAVIORAL-CONTROL OF BREATHING IN ADULT TWINS. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129:703-707.
37. Pillar G, Schnall RP, Peled N, Oliven A and Lavie P. Impaired respiratory response to resistive loading during sleep in healthy offspring of patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;155:1602-1608.
38. Huang J, Liao N, Huang QP and Xie ZF. Association Between Tumor Necrosis Factor-alpha-308G/A Polymorphism and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012;16:246-251.
39. Wu YP, Cao C, Wu YF, Zhang C, Zhu C, Ying SM, Chen ZH, Shen HH and Li W. TNF-alpha-308G/A Polymorphism Contributes to Obstructive Sleep Apnea Syndrome Risk: Evidence Based on 10 Case-Control Studies. *Plos One*. 2014;9.
40. Cade BE, Chen H, Stilp AM, Gleason KJ, Sofer T, Ancoli-Israel S, Arens R, Bell GI, Below JE, Bjornes AC, Chun S, Conomos MP, Evans DS, Johnson WC, Frazier-Wood AC, Lane JM, Larkin EK, Loreda JS, Post WS, Ramos AR, Rice K, Rotter JI, Shah NA, Stone KL, Taylor KD, Thornton TA, Tranah GJ, Wang CL, Zee PC, Hanis CL, Sunyaev SR, Patel SR, Laurie CC, Zhu XF, Saxena R, Lin XH and Redline S. Genetic Associations with Obstructive Sleep Apnea Traits in Hispanic/Latino Americans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194:886-897.

41. Sah R, Pritchard LM, Richtand NM, Ahlbrand R, Eaton K, Sallee FR and Herman JP. Expression of the glucocorticoid-induced receptor mRNA in rat brain. *Neuroscience*. 2005;133:281-292.
42. Somers VK, Dyken ME, Clary MP and Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904.
43. Somers VK and Abboud FM. Chemoreflexes--responses, interactions and implications for sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:S30-3; discussion S33-4.
44. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Pesek CA, Dyken ME, Montano N and Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99:1183-1189.
45. Peppard PE, Young T, Palta M and Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1378-1384.
46. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RST and Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2001;19:2271-2277.
47. Narkiewicz K and Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta physiologica Scandinavica*. 2003;177:385-90.
48. Wolf J and Narkiewicz K. Managing comorbid cardiovascular disease and sleep apnea with pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:961-969.
49. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A and Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 1998;53:S29-S32.
50. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA and Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-367.
51. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KKK and Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation - A case-control study. *Chest*. 2004;125:879-885.
52. Tan A, Hau W, Ho HH, Maralani HG, Loo G, Khoo SM, Tai BC, Richards AM, Ong P and Lee CH. OSA and Coronary Plaque Characteristics. *Chest*. 2014;145:322-330.
53. Lavie P and Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18:397-403.
54. Fung JWH, Li TST, Choy DKL, Yip GWK, Ko FWS, Sanderson JE and Hui DSC. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*. 2002;121:422-429.
55. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Bradley TD and Phillipson EA. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160:1888-1896.

56. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, Gaga M and Jordanoglou JB. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*. 2002;20:1239-1245.
57. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM and Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122:1133-1138.
58. Hall MJ, Ando SI, Floras JS and Bradley TD. Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *Journal of Applied Physiology*. 1998;85:1476-1484.
59. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K and Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1999;131:485-+.
60. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Ward SLD and Tangredi MM. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8:597-619.
61. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Tubek S, Engelman ZJ, Jazwiec P, Banasiak W, Sobotka PA, Hart ECJ, Paton JFR and Ponikowski P. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure. *Experimental Physiology*. 2014;99:552-561.
62. Narkiewicz K, Ratcliffe LE, Hart EC, Briant LJ, Chrostowska M, Wolf J, Szyndler A, Hering D, Abdala AP, Manghat N, Burchell AE, Durant C, Lobo MD, Sobotka PA, Patel NK, Leiter JC, Engelman ZJ, Nightingale AK and Paton JF. Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension: A Safety and Feasibility Trial. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:313-324.
63. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF and Coats AJS. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity - An ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104:544-549.
64. Chua TP, Clark AL, Amadi AA and Coats AJS. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27:650-657.
65. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE and Sleep Heart Hlth Study I. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance - The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160:521-530.
66. Pamidi S and Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol*. 2012;3:126.
67. Poulain L, Thomas A, Rieusset J, Casteilla L, Levy P, Arnaud C and Dematteis M. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *European Respiratory Journal*. 2014;43:513-522.
68. Gunduz C, Basoglu OK, Hedner J, Zou D, Bonsignore MR, Hein H, Staats R, Pataka A, Barbe F, Sliwinski P, Kent BD, Pepin JL and Grote L. Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: Data from the European Sleep Apnea Database. *Respirology*. 2018.

69. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwasniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T and Drygas W. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126:642-652.
70. Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, Gaciong Z, Solnica B, Jasiel-Wojculewicz H, Wyrzykowski B, Pencina MJ and Zdrojewski T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland--the NATPOL 2011 Study. *Diabet Med.* 2014;31:1568-71.
71. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB and Dement WC. HEMODYNAMICS IN SLEEP-INDUCED APNEA - STUDIES DURING WAKEFULNESS AND SLEEP. *Annals of Internal Medicine.* 1976;85:714-719.
72. Ryan S, Ward S, Heneghan C and McNicholas WT. Predictors of decreased spontaneous baroreflex sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2007;131:1100-1107.
73. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Romano S, Di Rienzo M, Mancina G and Bonsignore G. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166:279-286.
74. Traczyk W. Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004.
75. Kronenberg RS and Drage CW. ATTENUATION OF VENTILATORY AND HEART-RATE RESPONSES TO HYPOXIA AND HYPERCAPNIA WITH AGING IN NORMAL MEN. *Journal of Clinical Investigation.* 1973;52:1812-1819.
76. Burki NK and Baker RW. VENTILATORY REGULATION IN EUCAPNIC MORBID-OBESITY. *American Review of Respiratory Disease.* 1984;129:538-543.
77. Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M and Przybylski J. INCREASED SENSITIVITY OF THE ARTERIAL CHEMORECEPTOR DRIVE IN YOUNG MEN WITH MILD HYPERTENSION. *Cardiovascular Research.* 1982;16:163-172.
78. Somers VK, Mark AL and Abboud FM. POTENTIATION OF SYMPATHETIC-NERVE RESPONSES TO HYPOXIA IN BORDERLINE HYPERTENSIVE SUBJECTS. *Hypertension.* 1988;11:608-612.
79. Sinski M, Lewandowski J, Przybylski J, Bidiuk J, Abramczyk P, Ciarka A and Gaciong Z. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertension Research.* 2012;35:487-491.
80. Dampney RAL, Tagawa T, Horiuchi J, Potts PD, Fontes M and Polson JW. What drives the tonic activity of presympathetic neurons in the rostral ventrolateral medulla? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2000;27:1049-1053.
81. Paton JFR, Ratcliffe L, Hering D, Wolf J, Sobotka PA and Narkiewicz K. Revelations About Carotid Body Function Through its Pathological Role in Resistant Hypertension. *Current Hypertension Reports.* 2013;15:273-280.
82. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Montano N, Dyken ME, Phillips BG and Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;97:943-945.



83. Ciarka A, Najem B, Cuylits N, Leeman M, Xhaet O, Narkiewicz K, Antoine M, Degaute JP and van de Borne P. Effects of peripheral chemoreceptors deactivation on sympathetic activity in heart transplant recipients. *Hypertension*. 2005;45:894-900.
84. Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Hering D, Kara T and Somers VK. Sympathetic neural outflow and chemoreflex sensitivity are related to spontaneous breathing rate in normal men. *Hypertension*. 2006;47:51-55.
85. Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2011;177:71-79.
86. Read DJC. A CLINICAL METHOD FOR ASSESSING VENTILATORY RESPONSE TO CARBON DIOXIDE. *Australasian Annals of Medicine*. 1967;16:20-&.
87. Radwan L, Maszczyk Z, Koziorowski A, Koziej M, Cieslicki J, Sliwinski P and Zielinski J. CONTROL OF BREATHING IN OBSTRUCTIVE SLEEP-APNEA AND IN PATIENTS WITH THE OVERLAP SYNDROME. *European Respiratory Journal*. 1995;8:542-545.
88. Sin DD, Jones RL and Man GC. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea - Do age, gender, obesity, and daytime PaCO<sub>2</sub> matter? *Chest*. 2000;117:454-459.
89. Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, Epstein H, Feinberg I and Goldring RM. REGULATION OF VENTILATION IN THE OBSTRUCTIVE SLEEP-APNEA SYNDROME. *American Review of Respiratory Disease*. 1981;124:451-457.
90. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA and Smith PL. PULMONARY-FUNCTION AND RESPIRATORY CHEMOSENSITIVITY IN MODERATELY OBESE PATIENTS WITH SLEEP-APNEA. *Chest*. 1993;103:1325-1329.
91. Wang D, Grunstein RR and Teichtahl H. Association between ventilatory response to hypercapnia and obstructive sleep apnea-hypopnea index in asymptomatic subjects. *Sleep and Breathing*. 2007;11:103-108.
92. Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S and Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158:1142-1149.
93. van Klaveren RJ and Demedts M. Determinants of the hypercapnic and hypoxic response in normal man. *Respiration Physiology*. 1998;113:157-165.
94. Doekel RC, Zwillich CW, Scoggin CH, Kryger M and Weil JV. CLINICAL SEMI-STARVATION - DEPRESSION OF HYPOXIC VENTILATORY RESPONSE. *New England Journal of Medicine*. 1976;295:358-361.
95. Gus M, Goncalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC and Fuchs FD. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21:832-5.
96. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG and Quan SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:50-9.

97. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D and Mancia G. RELATIONSHIP OF 24-HOUR BLOOD-PRESSURE MEAN AND VARIABILITY TO SEVERITY OF TARGET-ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSION. *Journal of Hypertension*. 1987;5:93-98.
98. Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, Sung SH, Chuang SY, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P and Chen CH. High Short-Term Blood Pressure Variability Predicts Long-Term Cardiovascular Mortality in Untreated Hypertensives But Not in Normotensives. *American Journal of Hypertension*. 2016;29:806-813.
99. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang JG, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA and Int Database Ambulatory Blood P. Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. *Hypertension*. 2010;55:1049-U419.
100. Jacob HJ, Alper RH and Brody MJ. LABILITY OF ARTERIAL-PRESSURE AFTER BARORECEPTOR DENERVATION IS NOT PRESSURE DEPENDENT. *Hypertension*. 1989;14:501-510.
101. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G and Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press*. 1995;4:148-56.
102. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, Mancia G and Parati G. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *Journal of Hypertension*. 2007;25:2058-2066.
103. Xie H-H, Zhang X-F, Chen Y-Y, Shen F-M and Su D-F. Synergism of hydrochlorothiazide and nifedipine on blood pressure variability reduction and organ protection in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*. 2008;31:685-691.
104. Miao CY, Tao X, Gong K, Zhang SH, Chu ZX and Su DF. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2001;37:6-15.
105. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G and Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 1996;1:3-11.
106. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settini L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E and Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012;60:369-77.
107. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K and Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536-41.
108. Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH and Syst-Eur I. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *Journal of Hypertension*. 2003;21:2251-2257.



109. Wang X, Wang F, Chen M, Zheng J and Qin A. Twenty-four-hour systolic blood pressure variability and renal function decline in elderly male hypertensive patients with well-controlled blood pressure. *Clin Interv Aging*. 2018;13:533-540.
110. Mule G, Calcaterra I, Costanzo M, Geraci G, Guarino L, Foraci AC, Vario MG, Cerasola G and Cottone S. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Subclinical Renal Damage in Essential Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:473-80.
111. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F and Mancia G. PROGNOSTIC VALUE OF 24-HOUR BLOOD-PRESSURE VARIABILITY. *Journal of Hypertension*. 1993;11:1133-1137.
112. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S and Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities - The Ohasama study. *Hypertension*. 2000;36:901-906.
113. Tafil-Klawe M, Trzebski A, Klawe J and Palko T. Augmented chemoreceptor reflex tonic drive in early human hypertension and in normotensive subjects with family background of hypertension. *Acta Physiol Pol*. 1985;36:51-8.
114. Kobayashi S, Nishimura M, Yamamoto M, Akiyama Y, Kishi F and Kawakami Y. DYSPNEA SENSATION AND CHEMICAL CONTROL OF BREATHING IN ADULT TWINS. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;147:1192-1198.
115. Jokic R, Zintel T, Sridhar G, Gallagher CG and Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2000;55:940-945.
116. Nishimura M, Yamamoto M, Yoshioka A, Akiyama Y, Kishi F and Kawakami Y. LONGITUDINAL ANALYSES OF RESPIRATORY CHEMOSENSITIVITY IN NORMAL SUBJECTS. *American Review of Respiratory Disease*. 1991;143:1278-1281.

## 10. SPIS TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. (następne dwie strony). Uczestnicy badania udzielali odpowiedzi na pytania zawarte w poniższej ankiecie. ....                                      | 21 |
| Tabela 2. Porównanie danych z badania podmiotowego w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną / ciężką OBS i w grupie kontrolnej. ....              | 32 |
| Tabela 3. Porównanie danych z wywiadu lekarskiego w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej. ....             | 32 |
| Tabela 4. Porównanie cech antropometrycznych w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej. ....                  | 33 |
| Tabela 5. Porównanie parametrów polisomnograficznych w grupie pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i w grupie kontrolnej. ....          | 34 |
| Tabela 6. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca zarejestrowanych w trakcie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. ....                  | 36 |
| Tabela 7. Porównanie zmienności ciśnienia tętniczego i akcji serca wyliczonych na podstawie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. ....                  | 37 |
| Tabela 8. Porównanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych i centralnych pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i grupy kontrolnej. .... | 38 |
| Tabela 9. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych. ....                  | 40 |
| Tabela 10. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych. ....                 | 41 |
| Tabela 11. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych. ....                  | 42 |
| Tabela 12. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych. ....                 | 44 |
| Tabela 13. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych. ....                 | 45 |
| Tabela 14. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych. ....                  | 46 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 15. Porównanie danych z badania podmiotowego w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby .....                                   | 47 |
| Tabela 16. Porównanie danych z badania podmiotowego w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby .....                                   | 48 |
| Tabela 17. Porównanie częstości pozytywnych odpowiedzi wskazujących w ankiecie w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby .....        | 49 |
| Tabela 18. Porównanie cech antropometrycznych w grupie krewnych pierwszego stopnia pacjentów obciążonych postacią umiarkowaną lub ciężką OBS i pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby. Test t-Studenta dla par niepowiązanych. .... | 50 |
| Tabela 19. Porównanie parametrów poligraficznych w grupie krewnych pacjentów z OBS i próbie kontrolnej. Test t-Studenta dla par niepowiązanych .....  | 51 |
| Tabela 20. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego i akcji serca zarejestrowanych w trakcie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. Test t-Studenta dla par niepowiązanych ....   | 52 |
| Tabela 21. Porównanie zmienności ciśnienia tętniczego i akcji serca wyliczonych na podstawie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego .....  | 53 |
| Tabela 22. Współczynniki beta z błędem standardowym i 95% przedziałem ufności.....  | 56 |
| Tabela 23. Współczynniki beta z błędem standardowym i 95% przedziałem ufności.....  | 58 |
| Tabela 24. Modelowanie wieloczynnikowe zmiennej: 24-h $STD_{SBP}$ . Współczynniki beta wraz z błędem standardowym oraz 95%PU przedstawiono dla cechy dodatniego rodzinnego wywiadu w kierunku bezdechu sennego.. ....   | 59 |
| Tabela 25. Porównanie wrażliwości chemoreceptorów obwodowych i centralnych grupy krewnych pacjentów z OBS i próby kontrolnej.....   | 60 |
| Tabela 26. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.....   | 62 |
| Tabela 27. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.....   | 63 |

|  |    |
|--|----|
| Tabela 28. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z wrażliwością chemoreceptorów obwodowych.....   | 64 |
| Tabela 29. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych SBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych. .... | 66 |
| Tabela 30. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych DBP z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych. .... | 67 |
| Tabela 31. Współczynniki korelacji liniowej Pearsona wybranych zmiennych HR z pomiarów ABPM z aktywnością chemoreceptorów centralnych. ....  | 68 |

## 11. SPIS RYCIN

|  |    |
|--|----|
| Rycina 1. Przebieg rekrutacji oraz uczestnictwo pacjentów i ich rodzin w kolejnych etapach badania ( <i>study flow-chart</i> ).....  | 19 |
| Rycina 2. Porównanie zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego (STD) z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących, tj. wiek, płeć, BMI, SpO <sub>2</sub> , dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT, wrażliwość chemoreceptorów obwodowych, średnie SBP w czasie doby.....   | 55 |
| Rycina 3. Porównanie zmienności rozkurczowego ciśnienia tętniczego (STD) z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących, tj. wiek, BMI, SpO <sub>2</sub> , płeć, dodatni wywiad rodzinny w kierunku NT, średnie DBP w czasie doby, wrażliwość chemoreceptorów obwodowych..... | 57 |