

**AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU**

**AGNIESZKA GORZEWSKA**

**OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW UKŁADU  
SERCOWO- NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW Z  
OBTURACYJNYM BEZDECHEM SENNYM**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**PROMOTOR PROF. DR HAB. MED. JAN MAREK SŁOMIŃSKI**

Katedra Pneumonologii i Alergologii  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
Klinika Pneumonologii  
Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Marek Słomiński

**Gdańsk 2008**

## SPIS TREŚCI

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Wprowadzenie .....</b>                                                                         | <b>5</b>  |
| <b>1.1 Epidemiologia.....</b>                                                                        | <b>6</b>  |
| <b>1.2 Czynniki ryzyka OBS .....</b>                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>1.3 Kliniczna manifestacja OBS.....</b>                                                           | <b>7</b>  |
| <b>1.4 Rozpoznanie OBS.....</b>                                                                      | <b>8</b>  |
| <b>1.5 Wpływ OBS na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego .....</b>                              | <b>11</b> |
| <b>1.5.1 OBS a nadciśnienie tętnicze.....</b>                                                        | <b>11</b> |
| <b>1.5.2 Mechanizmy rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z bezdechem sennym...</b>                 | <b>12</b> |
| <b>1.5.3 Zastoinowa niewydolność serca i OBS .....</b>                                               | <b>13</b> |
| <b>1.5.3.1 Serce - zmiany strukturalne i funkcjonalne u pacjentów z OBS .....</b>                    | <b>14</b> |
| <b>1.5.4 Arytmie towarzyszące OBS .....</b>                                                          | <b>14</b> |
| <b>1.5.5 OBS a choroba wieńcowa .....</b>                                                            | <b>15</b> |
| <b>1.5.6 Miażdżycza tętnic w OBS .....</b>                                                           | <b>16</b> |
| <b>1.6 Wybrane badania pomocne we wczesnym wykrywania zmian układu sercowo-naczyniowego .....</b>    | <b>17</b> |
| <b>1.6.1 Przydatność badania echokardiograficznego .....</b>                                         | <b>17</b> |
| <b>1.6.2 Ocena własności elastycznych tętnic.....</b>                                                | <b>18</b> |
| <b>1.6.3 Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego .....</b>                                       | <b>18</b> |
| <b>1.6.4 Kompleks intima-media thickness .....</b>                                                   | <b>19</b> |
| <b>1.7 Ocena zależności pomiędzy kompleksem IMT a ryzykiem incydentów sercowo naczyniowych .....</b> | <b>19</b> |
| <b>1.8 Ocena kompleksu IMT u pacjentów z OBS .....</b>                                               | <b>20</b> |
| <b>2. Uzasadnienie i cel pracy .....</b>                                                             | <b>22</b> |
| <b>3. Materiał i Metody .....</b>                                                                    | <b>23</b> |
| <b>3.1 Charakterystyka badanej grupy osób .....</b>                                                  | <b>23</b> |
| <b>3.2 Protokół badania .....</b>                                                                    | <b>25</b> |
| <b>3.3 Metody badawcze wykorzystane w pracy .....</b>                                                | <b>25</b> |
| <b>3.3.1 Polisomnografia .....</b>                                                                   | <b>25</b> |
| <b>3.3.2 Badanie podmiotowe .....</b>                                                                | <b>26</b> |
| <b>3.3.3 Skala senności Epworth .....</b>                                                            | <b>26</b> |
| <b>3.3.4 Badanie przedmiotowe.....</b>                                                               | <b>27</b> |
| <b>3.3.5 Pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic<br/>szyjnych .....</b>     | <b>28</b> |
| <b>3.3.6 Prędkość fali tętna (PWV) .....</b>                                                         | <b>30</b> |
| <b>3.3.7 Dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi .....</b>                              | <b>31</b> |

|                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3.8 Badanie echokardiograficzne .....                                                                                    | 31  |
| 3.3.9 Metody statystyczne .....                                                                                            | 33  |
| 4. Wyniki .....                                                                                                            | 34  |
| 4.1 Część przekrojowa .....                                                                                                | 34  |
| 4.2 Część szczegółowa .....                                                                                                | 38  |
| 4.2.1 Charakterystyka badanej grupy .....                                                                                  | 38  |
| 4.2.2 Charakterystyka grupy kontrolnej.....                                                                                | 46  |
| 4.2.3 Charakterystyka badanych zmiennych.....                                                                              | 49  |
| 4.2.3.1 Prędkość fali tętna (PWV) .....                                                                                    | 49  |
| 4.2.3.2 Wartości ciśnienia tętniczego .....                                                                                | 50  |
| 4.2.3.3 Funkcja skurczowa i rozkurczowa oraz struktura lewej komory serca ..                                               | 53  |
| 4.2.3.4 Parametry biochemiczne .....                                                                                       | 59  |
| 4.2.3.5 Ocena tętnic szyjnych za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej.....                                                | 60  |
| 4.2.3.6 Grubość kompleksu IMT.....                                                                                         | 61  |
| 4.2.3.6.1 Ocena grubości kompleksu IMT u pacjentów z OBS w zależności od<br>zastosowanej projekcji oraz strony ciała ..... | 61  |
| 4.2.3.6.2 Ocena różnic pomiędzy IMT zarejestrowana u pacjentów z OBS i u<br>zdrowych ochotników .....                      | 64  |
| 4.2.3.6.3 Ocena korelacji pomiędzy wartością IMT a innymi badanymi<br>zmiennymi .....                                      | 65  |
| 5. Dyskusja .....                                                                                                          | 71  |
| 5.1 Charakterystyka badanej grupy (wiek, płeć, BMI, schorzenia współistniejące).....                                       | 71  |
| 5.2 OBS a choroby układu sercowo-naczyniowego, nieinwazyjne metody diagnostyczne.....                                      | 74  |
| 5.3 Pacjenci z OBS bez schorzeń współtowarzyszących .....                                                                  | 76  |
| 5.4 Ocena wartości IMT .....                                                                                               | 78  |
| 5.5 Ocena wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego .....                                                           | 84  |
| 5.5.1 IMT a zmienne antropometryczne .....                                                                                 | 84  |
| 5.5.2 Prędkość fali tętna .....                                                                                            | 86  |
| 5.5.3 Dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi .....                                                                        | 88  |
| 5.5.4 Struktura mięśnia lewej komory serca a także funkcja skurczowa i<br>rozkurczowa.....                                 | 89  |
| 6. Podsumowanie wyników .....                                                                                              | 94  |
| 7. Wnioski.....                                                                                                            | 95  |
| 8. Streszczenie .....                                                                                                      | 96  |
| 8.1 Summary.....                                                                                                           | 99  |
| 9. Spis tabel i rycin .....                                                                                                | 102 |

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| <b>10. Wykaz skrótów .....</b>                        | <b>106</b> |
| <b>11. Akronimy cytowanych badań klinicznych.....</b> | <b>107</b> |
| <b>10. Piśmiennictwo .....</b>                        | <b>108</b> |

## 1. Wprowadzenie

Obturacyjny bezdech senny jest chorobą, której elementem zasadniczym są powtarzające się podczas snu epizody zapadania się górnych dróg oddechowych. Liczba tych zdarzeń w ciągu jednej nocy może dochodzić do kilkuset. Stwierdzono również, że objawy choroby występują także u osób, u których nie notuje się podczas snu typowych bezdechów a jedynie spływanie oddychania spowodowane częściową obturacją drzewa oskrzelowego.

Bezdech definiuje się jako zamknięcie światła górnych dróg oddechowych z towarzyszącym ustaniem przepływu powietrza trwającym przynajmniej 10 sekund. Natomiast osłabiony oddech (hipowentylacja) możemy rozpoznać wówczas gdy przepływ powietrza zostaje zredukowany poniżej 50%. Definicja dopuszcza też uznanie za hipowentylację zdarzenia, w którym zmniejszenie przepływu powietrza jest mniejsze niż 50% ale równocześnie dochodzi do spadku wysycenia krwi tlenem o przynajmniej 4% lub obserwowane są elektroencefalograficzne wybudzenia. Do hipowentylacji kwalifikowane są również tylko zdarzenia trwające przynajmniej 10 sekund.<sup>(1,2)</sup>

W odróżnieniu od bezdechów centralnych, obturacyjny bezdech senny charakteryzują zachowane, a w większości przypadków nasilone ruchy oddechowe.<sup>(1,3)</sup>

Aby rozpoznać obturacyjny bezdech senny (OBS) a także określić stopień ciężkości choroby należy wyznaczyć wskaźnik AHI (apnoe- hipopnoe index). Jest to liczba wszystkich zdarzeń o charakterze bezdechów lub też hipowentylacji jaka przypada średnio na jedną godzinę snu danego pacjenta. Warunkiem rozpoznania OBS jest stwierdzenie AHI równego bądź też większego od 5 na godzinę snu.<sup>(4)</sup>

Należy podkreślić, że AHI służy również do oceny stopnia ciężkości choroby. Stwierdzenie wartości AHI w przedziale od 5 do 15 na godzinę snu jest równoznaczne z rozpoznaniem postaci łagodnej OBS, AHI pomiędzy 15 a 30 to postać umiarkowana a AHI powyżej 30 – postać ciężka choroby.<sup>(4)</sup>

## 1.1 Epidemiologia

Zespół obturacyjnego bezdechu sennego (definiowany jako  $AHI \geq 5$  oraz współwystępująca nadmierna senność w ciągu dnia) można rozpoznać u około 4% mężczyzn i 2% kobiet pomiędzy 30 a 60 rokiem życia .<sup>(5)</sup> Wiele badań prezentuje również wyniki opierając je na grupie pacjentów z OBS, którzy nie wykazują dziennej senności. Young T. na podstawie trzech dużych populacyjnych badań przeprowadzonych w Wisconsin, Pensylwanii i Hiszpanii oszacował iż u 1 na 5 dorosłych możemy rozpoznać OBS ( $AHI \geq 5$  jako minimalne kryterium diagnostyczne).<sup>(6)</sup> Dowodzi to jak potencjalnie wielka może być liczba pacjentów z nierozpoznanym OBS. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy wiekiem badanych a częstością występowania OBS. Badanych powyżej 65 roku życia schorzenie to dotyka trzykrotnie częściej. Potwierdza to duże badanie epidemiologiczne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych obejmujące 5201 osób w wieku 65 lat i starszych. Wykazano, że częstość występowania bezdechów wynosi 4% dla kobiet i 13% dla mężczyzn, natomiast obecność chrapania podawało 19% kobiet i 33% mężczyzn.<sup>(7)</sup>

W czterech kolejnych dużych badaniach epidemiologicznych autorzy podjęli się próby oszacowania nie tylko częstości występowania OBS ale także oceny jak wygląda procentowy rozkład pacjentów pomiędzy trzy stopnie ciężkości choroby. Wykazali oni iż ciężka postać OBS ( w badaniach tych definiowana jako  $AHI > 15$ ) występuje u 7-14% mężczyzn i 2-7% kobiet (wiek badanych  $> 20$ -stu lat). Natomiast postać łagodna OBS ( $AHI$  w przedziale pomiędzy 5 a 15) jest reprezentowana przez 17-26% mężczyzn i 9-28% kobiet (również badano pacjentów powyżej 20-tego roku życia).<sup>(8, 9, 10, 11, 12)</sup>

## **1.2 Czynniki ryzyka OBS**

Wiele badań epidemiologicznych potwierdziło, że mężczyźni są bardziej narażeni na występowanie OBS. <sup>(5,8)</sup> Wykazano iż ryzyko to jest 2 do 3 razy większe niż w populacji kobiet. <sup>(6)</sup> Bardzo ważnym czynnikiem ryzyka jest też otyłość. Za czynnik rokowniczy rozwoju OBS uważa się obwód szyi i wskaźnik masy ciała (BMI- body mass index). Peppard PE. wykazał w swojej 10-cioletniej obserwacji dorosłych pacjentów z OBS iż jedynie znaczące zmiany masy ciała korelują dodatnio ze zmianami wskaźnika AHI. <sup>(13)</sup> W innej pracy, gdzie czas obserwacji chorych z OBS wynosił 18-cie lat stwierdzono, że zmiany wskaźnika AHI są funkcją wskaźnika BMI i jest to korelacja silniejsza niż związek AHI z wiekiem badanych. <sup>(14)</sup> Spożycie alkoholu i przyjęcie leków nasennych także powoduje wzrost liczby bezdechów i nasila niedotlenienie. Istnieją również przesłanki, że pewne anomalie budowy twarzoczaszki również mogą być odpowiedzialne za rozwój OBS. Podczas badania dorosłych potomków pacjentów ze stwierdzonym bezdechem sennym u 47% rozpoznano również bezdech senny a u kolejnych 22% wykazano obecność chrapania bez towarzyszących bezdechów. <sup>(15)</sup>

## **1.3 Kliniczna manifestacja OBS**

Należy podkreślić, że 100% pacjentów z OBS chrapie, choć chrapanie nie jest objawem patognomonicznym dla OBS. Nasilenie chrapania jest różne, zwykle są to dźwięki o głośności powyżej 65 decybeli. Chorzy ci często śpią w oddzielnych pokojach, ponieważ ich partnerzy nie są w stanie zasnąć w tej samej sypialni. Najbardziej charakterystycznym objawem choroby są przerwy w oddychaniu tzw. bezdechy. Zarówno nasilenie chrapania jak i liczba rejestrowanych bezdechów zwiększają się przy przyjęciu w czasie snu pozycji na plecach a także po spożyciu alkoholu lub leków nasennych. Wraz z bezdechami może występować wzmożona aktywność ruchowa a także (często nieświadome) wybudzenia.

Częstym objawem jest konieczność oddawania moczu w nocy i wzmożone pocenie się. Pomimo licznych objawów występujących podczas nocy większość pacjentów nie zdaje sobie sprawy ze swojej choroby.

Najczęściej zgłaszany przez pacjentów objaw to nadmierna senność podczas dnia. Stopień nasilenia senności waha się od uczucia zmęczenia w czasie wykonywania monotonnych czynności aż do tak nasilonych objawów jak zasypiania podczas rozmowy lub prowadzenia samochodu. Ponadto, OBS może doprowadzać do zaburzenia mechanizmów poznawczych takich jak zmniejszenie zdolności koncentracji uwagi i zaburzenia pamięci świeżej. Inne objawy takie jak obniżenie libido czy też rozdrażnienie są mniej charakterystyczne. <sup>(2, 16)</sup>

#### **1.4 Rozpoznanie OBS**

Polisomnografia jest tzw. złotym standardem w diagnostyce OBS. Podczas badania polisomnograficznego rejestrowane są fizjologiczne sygnały, które możemy podzielić na trzy grupy. Do pierwszej kwalifikujemy sygnały służące do rozpoznania obecności, jakości i długości snu - elektroencefalogram (EEG), elektromiogram (EMG) i elektrookulogram (EOG).

EEG znajduje zastosowanie do oceny faz snu a także do rejestracji pojawiających się na zakończenie bezdechu wybudzeń. Elektrody rozmieszczane są zgodnie z międzynarodowym schematem rozmieszczenia elektrod 10-20, który wyznacza miejsca odległe o 10-20% od zdefiniowanych punktów orientacyjnych (lewy i prawy punkt okołusny, zewnętrzna wyniosłość potyliczna oraz nasion). Do diagnostyki polisomnograficznej, zgodnie z wytycznymi opisanymi przez Rechtschaffen i Kalesa, konieczna jest rejestracja przynajmniej jednego odprowadzenia. Elektroda odniesienia zwyczajowo jest lokalizowana na przeciwległym wyrostku sutkowatym lub płatku usznym.

Elektrookulogram wykorzystywany jest w celu wykrycia tzw. szybkich ruchów gałek ocznych, które towarzyszą fazie snu REM (rapid eye movement). Do rejestracji wykorzystywane są dwie elektrody zlokalizowane po jednej stronie powyżej a po drugiej stronie poniżej linii wyznaczonej przez szparę powiekową.

Elektromiogram prowadzony jest także głównie w celu wykrycia fazy snu REM. Najczęściej rozmieszcza się elektrody nad mięśniami brody. Przy diagnostyce zespołu niespokojnych nóg elektrody są umieszczane na mięśniu piszczelowym przednim.

W chwili rozpoczęcia rejestracji badania oporność wszystkich elektrod nie powinna przekraczać 10 kiloomów. Warunkiem uzyskania takiej wartości jest odpowiednie przed naklejeniem elektrod przygotowanie skóry – odtłuszczenie i usunięcie wierzchniej warstwy zrogowaciałego naskórka.

Do drugiej grupy zaliczymy sygnały związane z oddychaniem takie jak przepływ powietrza, ruchy klatki piersiowej i brzucha oraz pulsoksymetrię.

Najprostszymi wykorzystywanymi w praktyce czujnikami do pomiaru przepływu powietrza są termistory, które rejestrują różnicę pomiędzy temperaturą powietrza wydychanego a otaczającego. Alternatywnie spotyka się podłączone do wąsów donosowych mierniki ciśnienia. W literaturze opisywane są także (choć nie stosowane w codziennej praktyce) kapnografy, które wykorzystują analizę spektrofotometryczną do rejestracji stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu.

Oprócz oceny ilościowej przeprowadza się także ocenę jakościową wentylacji. Służą temu elastyczne pasy zakładane na klatkę piersiową i brzuch pacjenta, wewnątrz których znajduje się sinusoidalnego kształtu przewodnik. Podczas oddychania zmiany objętości płuc powodują odkształcenie się przewodnika a tym samym zmianę jego indukcyjności. Czujniki te są kalibrowane względem znanej objętości. Wykorzystuje się również czujniki

piezoelektryczne, które przy ruchach oddechowych zmieniają długość i pole poprzeczne a tym samym zmianie ulega ich oporność.

Do oceny stopnia hipoksemii wykorzystuje się najczęściej pomiar stopnia wysycenia krwi tętniczej tlenem prowadzony metodą przezskórną. Dwie części czujnika (źródło światła i fotokomórka) zakładane są po przeciwległych stronach tętniącego łożyska naczyniowego (najczęściej jest to płytką paznokciowa lub płatek uszny).

Trzecia grupa sygnałów odnosi się do zaburzeń ze strony serca i układu krążenia. Podstawowym badaniem jest tutaj elektrokardiogram (EKG). Zapis ten zwykle odpowiada odprowadzeniom I lub II i jest rejestrowany z przedniej powierzchni klatki piersiowej.

Dodatkowo zalecane jest także zapisywanie pozycji ciała badanego. <sup>(1,2, 17)</sup>

W 1994 roku Amerykańskie Towarzystwo Zaburzeń oddychania w Czasie Snu opublikowało raport dzielący urządzenia do diagnostyki zaburzeń oddychania podczas snu na 4 typy. Poziom pierwszy to klasyczna polisomnografia, podczas której (pod stałym nadzorem wykwalifikowanego personelu) rejestruje się wszystkie wymienione wyżej parametry (minimum 7 kanałów). Typy 2-4 to tzw. przenośna polisomnografia. Typ drugi różni się od pierwszego możliwością rezygnacji z nadzoru przeszkolonego personelu i ewentualnym zastąpieniem zapisu EKG zapisem częstości tętna. Typ trzeci to urządzenia wykorzystujące minimum 4 kanały. Przynajmniej dwa z nich powinny opisywać wentylację (ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha lub ruchy oddechowe i przepływ powietrza), trzeci saturację a czwarty częstość akcji serca lub EKG. Ostatni czwarty typ urządzeń to zestawy rejestrujące jeden lub dwa parametry np. pulsoksymetr. <sup>(3,17)</sup>

## **1.5 Wpływ OBS na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego**

W swoich pracach badacze są zgodni co do faktu iż rozpoznanie OBS wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów. He J. Podaje, że podczas ośmioletniej obserwacji chorych z ciężką postacią OBS zmarło 40% pacjentów (pewnym ograniczeniem przydatności badania jest brak informacji o przyczynie zgonów).<sup>(18)</sup> Z kolei Lavie i inni stwierdzili na podstawie analizy 1620 przypadków pacjentów z OBS iż stosunek obserwowanego do oczekiwanego współczynnika śmiertelności wynosi 3,33 ( badanie dotyczyło chorych poniżej 70 roku życia).<sup>(19)</sup> W kolejnym badaniu Pertinem i inni donoszą, że stosunek ilości zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie leczonych pacjentów z OBS do tych leczonych za pomocą tracheotomii wynosi <sup>(6,15,20)</sup>

Część zgonów wiązana jest z zwiększoną częstotliwością z jaką ci pacjenci ulegają wypadkom komunikacyjnym i wypadkom przy pracy.<sup>(21,22)</sup> Podkreśla się tutaj rolę nadmiernej senności dziennej. Śmiertelność związana jest także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano iż dwa do trzech razy częściej u pacjentów z OBS występują zawały mięśnia sercowego i udary mózgu. Podkreśla się rolę nadciśnienia tętniczego jako czynnika sprawczego. Także inne zaburzenia układu sercowo naczyniowego takie jak uszkodzenie śródbłónka, zakłócenia mechanizmów koagulacji, wzrost wartości mediatorów stanu zapalnego, aktywacja płytek są odpowiedzialne za rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego <sup>(23)</sup>

### **1.5.1 OBS a nadciśnienie tętnicze**

Obturacyjny bezdech senny jest związany z wzrastającą zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponad połowa chorych na OBS jest obciążona nadciśnieniem tętniczym. <sup>(24)</sup> Wiarygodne dane , potwierdzające fakt istnienia silnej korelacji między zaburzeniami oddychania podczas snu a nadciśnieniem

pochodzą z Sleep Heart Health Study. Nadciśnienie tętnicze koreluje z obecnością bezdechu nawet po wzięciu pod uwagę czynników antropometrycznych (takich jak BMI, obwód szyi, pasa i bioder) i demograficznych.<sup>(25)</sup> Podobny związek pomiędzy nadciśnieniem a bezdechem zanotowano w Wisconsin Sleep Cohort Study<sup>(26)</sup> W trakcie 4-roletniej obserwacji 709 pacjentów stwierdzono liniową zależność między częstością rozwoju nadciśnienia tętniczego a nasileniem bezdechu. Zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego potwierdzono także po korekcie uwzględniającej inne znane czynniki ryzyka takie jak masa ciała, wiek, płeć a także wyjściową wysokość ciśnienia oraz spożycie alkoholu i palenie papierosów.

Lavie P. na podstawie analizy badań przeprowadzonych wśród 2677 dorosłych hospitalizowanych w Toronto z podejrzeniem bezdechu sennego, również dowiódł iż choroba ta jest niezależnym czynnikiem rozwoju wtórnego nadciśnienia tętniczego. Wykazał także, że liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wzrasta liniowo wraz ze wzrostem ciężkości OBS ( wyrażonej jako wartość wskaźnika AHI) . Wzrost wskaźnika AHI o każdą kolejną jednostkę powoduje równocześnie wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia nadciśnienia o 1%.<sup>(27)</sup>

### **1.5.2 Mechanizmy rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z bezdechem sennym**

Wśród dotychczas poznanych mechanizmów, przy udziale których dochodzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z bezdechem sennym, na pierwszy plan wysuwa się zwiększona aktywność współczulna. Na skutek występującego podczas epizodu bezdechu niedotlenienia (z towarzyszącą hiperkapnią) dochodzi do pobudzenia odruchów z chemoreceptorów a to z kolei zwiększa napięcie naczyń obwodowych<sup>(24, 28)</sup> Pobudzona aktywacja współczulna a wraz z nią podwyższone ciśnienie tętnicze krwi utrzymuje się także w ciągu dnia. Zaburzenie to tłumaczone jest zakłóceniem odruchów z chemoreceptorów i

baroreceptorów a także podwyższonym stężeniem amin katecholowych we krwi i moczu pacjentów z OBS. <sup>(24,29,30)</sup>

Utrzymująca się hipoksemia doprowadza do wzmożonej produkcji czynników obkurczających naczynia, które również powodują wzrost ciśnienia tętniczego. Rolę tę przypisuje się głównie układowi endoteliny. Poziom Endoteliny-1 (ET-1) wzrasta w czasie kilkugodzinnego snu nieleczonych pacjentów z OBS i zmiana ta koreluje ze zmianą ciśnienia krwi a także ze zmianą saturacji. <sup>(24,31,32)</sup>

Wzrost ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z OBS tłumaczony jest również tzw. remodelingiem naczyń. W patogenezie tego zwyrodnienia zwraca uwagę zahamowana na skutek nawracających epizodów nocnej desaturacji aktywność syntazy tlenku azotu. Tym samym upośledzona zostaje zdolność naczyń do rozszerzania się. <sup>(24,33)</sup>

### **1.5.3 Zastoinowa niewydolność serca i OBS**

OBS często współwystępuje z zastoinową niewydolnością serca (congestive heart failure-CHF). Dotychczas przeprowadzone badania oceniają częstość pojawiania się zaburzeń oddychania podczas snu u pacjentów z CHF na 40-70%. Wśród tych zaburzeń dominują zaburzenia oddychania typu Cheyne Stokesa podczas gdy OBS jest rzadziej obserwowany. <sup>(34)</sup>

U pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym podczas wdechu dochodzi do generowania dużego ujemnego ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej. W konsekwencji doprowadza to do przezściennego wzrostu ciśnienia w miokardium i zwiększenia obciążenia następczego równocześnie osłabiając możliwość relaksacji mięśnia sercowego. Jako przyczynę przerostu wymienia się także nawracającą hipoksemię, która ogranicza dostawy tlenu do miocytów upośledzając ich kurczliwość. Również częste wybudzenia ze snu doprowadzają do wzrostu aktywności współczulnej wraz ze zwiększeniem poziomu katecholamin w surowicy i moczu. <sup>(35,36,37,38)</sup> OBS wymienia się również jako jedną z

przyczyn rozwoju nadciśnienia płucnego, które z kolei przyczynia się do rozwoju prawokomorowej niewydolności serca mogąc równocześnie zaostrzać przebieg lewokomorowej niewydolności serca <sup>(39)</sup>

#### **1.5.3.1 Serce - zmiany strukturalne i funkcjonalne u pacjentów z OBS**

Liczne doniesienia naukowe dowodzą iż u pacjentów z OBS funkcje prawej jak i lewej komory serca (i to zarówno skurczowe jak i rozkurczowe) są zmienione chociaż patomechanizm tych zmian nie jest do końca dobrze poznany. <sup>(40)</sup>

OBS przyczynia się do pojawienia się przerostu lewej komory serca, a ta patologia jest z kolei jednym z głównych, niezależnych czynników ryzyka jeśli chodzi o zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. <sup>(23, 41, 42)</sup> Wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia może zapobiec późniejszej progresji tej dysfunkcji do niewydolności serca i zgonu. <sup>(41)</sup> Przerost lewej komory serca może także predysponować do arytmii i przyczyniać się do zwiększonej śmiertelności także w tym mechanizmie. <sup>(43)</sup>

Dysfunkcja prawej komory serca może być również rezultatem hipoksji i hiperkapni podczas epizodów bezdechów u pacjentów z OBS. <sup>(27)</sup> Często również ze względu na anatomiczną lokalizację zmiany w prawej komorze są wtórne do patologii lewej komory. <sup>(44)</sup>

#### **1.5.4 Arytmie towarzyszące OBS**

Wykazano, iż arytmie (zarówno tachy- jak i bradyarytmie) są częściej obserwowane wśród pacjentów z OBS w porównaniu z grupą kontrolną bez towarzyszących bezdechów podczas snu. <sup>(34)</sup> Javaheri S. Przeprowadził grupę 81 pacjentów z niewydolnością serca (wśród nich 41 chorych z towarzyszącym bezdechem sennym i 40 bez zaburzeń oddychania podczas snu). Zaobserwował w przybliżeniu czterokrotnie wyższą częstość występowania migotania przedsionków (atrial fibrillation AF) w grupie osób z średnim AHI =  $44 \pm 19$ . <sup>(45)</sup> Hoffstein i

współautorzy analizowali zapis elektrograficzny prowadzony podczas badania polisomnograficznego u 458 pacjentów. Wykazali oni obecność arytmii u 58% pacjentów z OBS w porównaniu z grupą 42% pacjentów, u których stwierdzono arytmie bez współtowarzyszącego OBS. <sup>(34,46)</sup> Ryzyko pojawienia się arytmii wydaje się zależeć od stopnia ciężkości OBS (wyrażonej jako wartość wskaźnika AHI). W powyższej pracy więcej epizodów zanotowano w grupie chorych z AHI powyżej 40/godzinę snu. Patofizjologia zmian towarzyszących OBS i AF jest podobna. Hipoksja i hiperkapnia są uważane za czynniki arytmogenne. U chorych z OBS powyższe czynniki a także zwiększona aktywacja układu współczulnego mogą inicjować lub też predysponować do wystąpienia AF. <sup>(47)</sup> Na podstawie dużego populacyjnego badania obejmującego 3542 pacjentów z OBS Gami A.S. i inni wykazali, iż OBS jest czynnikiem silnie predysponującym do wystąpienia incydentu AF w okresie 5-cioletniej obserwacji od czasu postawienia diagnozy. Stwierdzili również, że stopień nocnej desaturacji niezależnie koreluje z ryzykiem pojawienia się AF. <sup>(48)</sup>

Oprócz często współtowarzyszących tachyarytmii, u pacjentów z zaburzeniami oddychania podczas snu opisywane w literaturze są także bradyarytmie (bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy). Mechanizm tych zaburzeń tłumaczony jest odpowiedzią z nerwu błędnego, jaka pojawia się podczas incydentu bezdechu. <sup>(49, 50)</sup>

### **1.5.5 OBS a choroba wieńcowa**

Doniesienia naukowe dowodzą, że OBS jest niezależnym czynnikiem rozwoju choroby wieńcowej (coronary artery disease CAD). Badanie przeprowadzone w Szwecji przez zespół Pekera Y. pokazuje, że wśród pacjentów z rozpoznaniem CAD statystycznie częściej można równocześnie wykazać obecność OBS w porównaniu z osobami zdrowymi. Grupa kontrolna w tym badaniu była dobrana pod względem wieku, płci, BMI (wskaźnik masy

ciała=body mass index) czyli znanych czynników rozwoju choroby wieńcowej <sup>(51)</sup> Peker Y. i inni udowodnili w kolejnej swojej pracy, że w czasie pięcioletniego okresu obserwacji śmiertelność z powodu CAD jest statystycznie wyższa wśród pacjentów z towarzyszącym, nieleczonym OBS (37,5%) w porównaniu z grupą bez stwierdzonego OBS (9,3%) <sup>(52)</sup> Inni badacze także potwierdzili, że zaburzenia oddychania podczas snu są niezależnym czynnikiem pogarszającym długoterminową prognozę dla pacjentów z CAD poprzez zwiększenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. <sup>(53)</sup>

Wykazano również, że nocne obniżenie odcinka ST u pacjentów z OBS koreluje ze stopniem desaturacji. <sup>(54, 55, 56)</sup> Mechanizm w jakim dochodzi do obniżenia odcinka ST związany jest z wzrastającym tlenowym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego tuż po epizodach bezdechów. Towarzysząca zatrzymaniom przepływu powietrza desaturacja doprowadza do nagłego wzrostu ciśnienia krwi i akcji serca w tym okresie <sup>(12)</sup>

### **1.5.6 Miażdżycy tętnic w OBS**

Okresowa hipoksja poprzez swój wpływ wazokonstrykcyjny, prozapalny i protrombotyczny na naczynia krwionośne powoduje przyspieszony rozwój zmian aterosklerotycznych. Dowiedziono, iż u pacjentów z OBS wzrasta poziom molekuł adhezji (ICAM-1 intracellular adhesion molekuła 1, VCAM-1 vascular cell adhesion molekuła 1 i E-selectin). Tym samym zwiększa się też adhezja krążących leukocytów do komórek śródbłonna. <sup>(57, 58, 59)</sup> Do zwiększonej rekrutacji leukocytów przyczynia się wysoki poziom cytokin zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6), uważanej za kluczowy czynnik aterogenezy jak i białek ostrej fazy (np.: CRP-C-reactive protein) . <sup>(60, 61, 62)</sup>

Wczesne stadia rozwoju zmian miażdżycowych związane są z włączaniem w ścianę naczyń makrofagów obciążonych lipidami, następnie dochodzi do przerostu mięśniówki

gładkiej naczyń, a w końcowych stadiach do formowania się blaszek miażdżycowych i zwężenia naczyń. <sup>(63)</sup>

Badacze podkreślają ważną rolę jaką w rozwoju zmian miażdżycowych odgrywa uszkodzenie śródbłónka. Utrata naturalnej bariery jaką stanowi śródbłonek powoduje ekspozycję niżej położonych struktur naczynia na krążące we krwi czynniki wzrostu i mediatory proliferacji komórek. Kolagen wiążąc czynniki kaskady krzepnięcia doprowadza do aktywacji i agregacji płytek i wreszcie do formowania skrzepliny. <sup>(64, 65)</sup>

## **1.6 Wybrane badania pomocne we wczesnym wykrywania zmian układu sercowo-naczyniowego**

### **1.6.1 Przydatność badania echokardiograficznego**

Atutem echokardiografii jest fakt, iż podczas jednego badania można uzyskać informacje zarówno o anatomii jak i o fizjologii serca. Badanie echokardiograficzne jest rutynową metodą oceny przerostu lewej komory serca. Jest to badanie, które w tej diagnostyce charakteryzuje się dużą czułością jak i swoistością. Wadą innych metod stosowanych w diagnostyce przerostu lewej komory jest mała czułość (EKG, RTG) lub duży koszt (RM). Wykazano iż przerost lewej komory serca, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego, zwiększa ryzyko nagłego zgonu sercowego. Bardzo wcześnie można w badaniu echokardiograficznym zaobserwować zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory. Zaburzenia tej funkcji często wyprzedzają zaburzenia funkcji skurczowej jak i przerost mięśnia. Dodatkowa zaletą jest możliwość rozpoznawania dysfunkcji jeszcze w okresie bezobjawowym. Echokardiografia pozwala więc na ocenę rokowania; parametrami o dużym znaczeniu rokowniczym są: frakcja wyrzutowa lewej komory, skrócenie czasu deceleracji

napływu mitralnego < 130 ms a także przerost mięśnia i wtórna niedomykalność zastawki mitralnej. <sup>(24, 66, 67)</sup>

### **1.6.2 Ocena własności elastycznych tętnic**

Główna rola jaką przypisuje się zmianom podatności naczyń to udział w etiopatogenezie chorób układu krążenia. Duże naczynia tętnicze spełniają funkcje bufora, który magazynuje dużą porcję energii wyrzutu krwi. Wraz ze wzrostem sztywności naczyń dochodzi do pogłębienia dysfunkcji lewej komory serca a co za tym idzie również do rozwoju niewydolności serca. Własności elastyczne tętnic mogą być oceniane za pomocą różnorodnych wskaźników. <sup>(68)</sup> W 2000 roku, podczas konferencji (First Consensus on Arterial Stiffness) porównano metody wykorzystywane w praktyce do oceny podatności naczyń. Dowiedziono, iż metodą o dobrej powtarzalności, stosunkowo nieskomplikowaną i łatwo dostępną jest prędkość fali tętna (PWV- Pulse Wave Velocity). Im większa jest prędkość rozchodzenia się fali tym mniejsza jest elastyczność naczyń. PWV przypisuje się również największą wartość prognostyczną rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Udowodniono także związek pomiędzy PWV a śmiertelnością z powodu chorób układu krążenia. <sup>(69, 70)</sup>

### **1.6.3 Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego**

Całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi jest od lat wykorzystywany w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. W porównaniu z pomiarami tradycyjnymi daje możliwość oceny ciśnienia i jego zmian podczas aktywności życiowej pacjenta. Ponadto, w tej metodzie pomiaru średnie rejestrowane wartości ciśnienia są niższe niż uzyskane podczas przygodnego pomiaru przeprowadzonego przez personel medyczny. <sup>(67)</sup>

#### **1.6.4 Komplex intima-media thickness**

Anatomiczne zmiany w naczyniach mogą być wizualizowane za pomocą badania ultrasonograficznego. Badanie to dostarcza informacji o zmianach jakie zachodzą w ścianie naczyń na długo przed pojawieniem się uchwytnej patologii w jego świetle. Obecnie zastosowanie głowic o wysokiej rozdzielczości daje możliwość obserwacji także struktur o niewielkich wymiarach. Parametrem, który pozwala ocenić wczesne stadia zmian aterosklerotycznych jest grubość kompleksu błona wewnętrzna- błona środkowa naczyń- tzw. kompleks „intima-media thickness” (IMT). W obrazie ultrasonograficznym trudno uchwycić granice samej przydanki naczyniowej stąd w ocenie ściany tętnicy zastosowanie znalazł pomiar kompleksu śródbłonek-błona środkowa. Jest to struktura pomiędzy echem zewnętrznego brzegu błony środkowej a echem na granicy krwi a ściana naczyń. <sup>(71)</sup>

#### **1.7 Ocena zależności pomiędzy kompleksem IMT a ryzykiem incydentów sercowo naczyniowych**

Dotychczas udowodniono ścisły związek pomiędzy grubością kompleksu IMT a innymi znanymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo naczyniowego. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy IMT a nadciśnieniem tętniczym <sup>(72,73)</sup>, cukrzycą <sup>(74, 75)</sup> i innymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej a także zaburzeniami lipidowymi. <sup>(76)</sup> Ponadto, stwierdzono również, że istnieje związek pomiędzy IMT a wiekiem badanych, płcią i masą ciała. <sup>(77, 78, 79)</sup> Znalezione zależności pomiędzy paleniem papierosów i spożyciem alkoholu a IMT również są istotne statystycznie. <sup>(80, 81)</sup>

W piśmiennictwie znaleźć można wyniki dużych badań prospektywnych oceniających związek między częstością incydentów sercowo naczyniowych a IMT. W badaniu o akronimie ARIC (Arteriosclerosis Risk in Communities) przeprowadzono analizę grubości IMT u 15 792 kobiet i mężczyzn w przedziale wiekowym między 45 a 64 lata. U osób z

rozpoznaną w chwili badania chorobą układu sercowo-naczyniowego grubość kompleksu IMT była istotnie większa w porównaniu z osobami zdrowymi. Kolejny pomiar przeprowadzony w badanej populacji po 10-ciu latach pozwolił na umieszczenie IMT w grupie czynników ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>(82)</sup>

Aminkabakhsh w 1999 roku usystematyzował dostępne prace opisujące IMT. Wykazał, że pomiar IMT jest znakomitą metodą pozwalającą na ocenę ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, które istotnie wzrasta przy rocznym wzroście grubości IMT o wartość  $\geq 0,034$  mm.<sup>(83)</sup>

### **1.8 Ocena kompleksu IMT u pacjentów z OBS**

Udowodniono, że także w grupie pacjentów z OBS wzrastający wymiar kompleksu IMT jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Silvestrini i wsp. oznaczyli grubość IMT w grupie 23 pacjentów z ciężką postacią OBS (RDI-respiratory disturbance index>30). Wynik każdego z tych pacjentów porównano z wynikiem osoby z grupy kontrolnej dobranej z uwzględnieniem takich czynników ryzyka jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, nałóg palenia papierosów i BMI. Wykazano, iż w grupie chorych z OBS wymiar IMT był znacząco większy niż w grupie kontrolnej.<sup>(84)</sup>

Do podobnych wniosków doszedł Suzuki i wsp. na podstawie analizy już większej grupy pacjentów z OBS (167 osób). Udowodnił on ponadto, że niezależnie od wartości AHI grubość kompleksu IMT jest silnie związana z desaturacją poniżej 90%.<sup>(85)</sup>

Schulz i wsp. rozszerzył z kolei grupę schorzeń towarzyszących OBS (na których podstawie dobierano grupę kontrolną) o kolejny czynnik ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jakim jest całkowity poziom cholesterolu w surowicy krwi. Wyniki jego analizy potwierdzają wnioski uprzednio wymienionych publikacji.<sup>(63)</sup>

Kaynak i wsp. analizując wyniki zbliżonego protokołu badania w grupie 114 mężczyzn podzielił badanych na 3 podgrupy: osoby chrapiące ( $AHI < 5$ ), łagodne/umiarkowane OBS ( $AHI 5-30$ ) i ciężką postać OBS ( $AHI > 30$ ). Stwierdził znacząco wyższy wymiar IMT u pacjentów z OBS w porównaniu z osobami o prawidłowym AHI; nie wykazał natomiast istotnego statystycznie związku pomiędzy stopniem ciężkości choroby a wielkością IMT. <sup>(86)</sup>

Autorzy dotychczas publikowanych prac wykazali, iż u osób z OBS dochodzi do istotnego wzrostu wymiarów IMT. Nie uwzględniono natomiast w tych doniesieniach wpływu na grubość kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna innych czynników takich jak masa ciała, czy też współistniejących schorzeń metabolicznych np. cukrzycy lub hipercholesterolemii. Optymalne wydaje się przebadanie pacjentów z OBS bez jakiegokolwiek choroby towarzyszącej z kręgu czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo naczyniowego. Z uwagi na przedstawioną powyżej historię naturalną tego schorzenia znalezienie chorych z izolowanym OBS jest trudnym zadaniem.

## 2. Uzasadnienie i cel pracy

Dla profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia duże znaczenie mają analizy przeprowadzone w grupie osób potencjalnie zdrowych, bez towarzyszących objawów klinicznych. Badania te mogą przyczynić się do szybszej selekcji pacjentów o podwyższonym ryzyku rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż zastosowane w mojej pracy metody badawcze, choć nie wszystkie znajdują obecnie zastosowanie w codziennej praktyce to są to badania łatwo dostępne, nie wymagające wysokospecjalistycznej aparatury.

Celem pracy jest:

1. Odpowiedź na pytanie czy u pacjentów z OBS, u których nie wykazano obecności innych schorzeń (takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca) również dochodzi do wzrostu IMT.
2. Dodatkowo ocenie zostaną poddane również inne parametry układu sercowo-naczyniowego takie jak funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, podatność naczyń tętniczych a także wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi. Są to parametry, które mają wysoką wartość prognostyczną jeśli chodzi o występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Przeprowadzona zostanie analiza zależności znanych czynników ryzyka chorób układu krążenia.

### **3. Materiał i Metody**

#### **3.1 Charakterystyka badanej grupy osób**

Badaniem objęto 138 osób hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii AM w Gdańsku z podejrzeniem obturacyjnego bezdechu sennego. Pacjenci zostali wstępnie wyselekcjonowani na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego przeprowadzonych w Przyklinicznej Poradni Chorób Płuc ACK AM w Gdańsku. Celem weryfikacji wstępnego rozpoznania przeprowadzano jedno lub dwudniową hospitalizację w Klinice Pneumonologii. Pacjenci byli rekrutowani przez okres 14 miesięcy – od 16.02.2004 do 23.04.2005. Od każdego pacjenta zbierano wywiad, przeprowadzano badanie fizykalne i wykonywano spirometrię. Wszyscy byli poddawani badaniu polisomnograficznemu, wypełniali również skalę senności Epworth.

Z grupy osób, wśród których postawiono rozpoznanie obturacyjnego bezdechu sennego (119 osób) wykluczono pacjentów ze schorzeniami współtowarzyszącymi takimi jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, cukrzyca, hiperlipidemia a także z dodatnim wywiadem w kierunku występowania w przeszłości incydentów naczyniowo-mózgowych (przemijające ataki niedokrwienne, udary).

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stawiano na podstawie zebranego wywiadu lekarskiego ( uprzednia diagnoza, przyjmowanie leków hipotensyjnych) a także wówczas gdy podczas dwukrotnie przeprowadzanego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi uzyskano wartości przewyższające 140/90 mmHg. Pomiar ciśnienia tętniczego przeprowadzano w dniu przyjęcia do szpitala i następnego dnia po zakończeniu badania polisomnograficznego. Każdorazowo wykonywano dwa pomiary, w pozycji leżącej, po dziesięciominutowym odpoczynku i notowano wartość średnią dla każdego pacjenta.

Wykluczeń z powodu choroby niedokrwiennej serca dokonywano na podstawie obecności klinicznych objawów, zawału mięśnia sercowego w wywiadzie, cech niedokrwienia w wykonanym badaniu elektrokardiograficznym a także znaczącego (>50%) zwężenia naczyń wieńcowych w ewentualnie dostępnym badaniu angiograficznym.

Miażdżyca naczyń mózgowych była powodem wykluczenia z grupy badanej wówczas, kiedy w wywiadzie uzyskano informację o przeżytym w przeszłości udarze lub też przemijającym ataku niedokrwinnym lub też w chwili badania stwierdzono takie neurologiczne deficyty jak niedowład lub też afazja. Ponadto, o ile był dostępny wgląd w wyniki badań obrazowych takich jak rezonans magnetyczny i badanie tomokomputerowe, brano również pod uwagę wyniki tych badań.

Do grupy badanej nie byli również włączani pacjenci, którzy zgłaszali rozpoznaną przed obecną hospitalizacją cukrzycę lub hiperlipidemię i przyjmowali leki z ww. powodu.

Z powyższej grupy 35 osób spełniało kryteria włączenia do grupy badanej. 33 osoby wyraziły pisemną, uświadomioną zgodę na udział w badaniach według protokołu zaakceptowanego przez Niezależną Komisję Badań Naukowych przy AM W Gdańsku- zgoda NKEBN/8/2006. Wśród tej grupy przeprowadzono zaplanowane w protokole badania układu sercowo naczyniowego. Testy te wykonywane były w Pracowni Fizjologii Klinicznej przy Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM w Gdańsku pod kierownictwem Prof. dr hab. med. Leszka Bieniaszewskiego. Badania laboratoryjne przeprowadzono w centralnym laboratorium ACK AM w Gdańsku.

Grupę kontrolną stanowiło 28 zdrowych ochotników rekrutowanych wśród pracowników Straży Miejskiej w Gdańsku i członków ich rodzin. Osoby włączane do tej grupy nie zgłaszały żadnych dolegliwości ze strony układu oddechowego (i innych charakterystycznych dla klinicznej manifestacji OBS), nie przyjmowały też w przeszłości i w chwili przeprowadzenia badania leków hipotensyjnych, hipoglikemicznych i obniżających

poziom cholesterolu. U tych ochotników przeprowadzono badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych wraz z pomiarem grubości kompleksu IMT a także badania laboratoryjne.

### **3.2 Protokół badania**

Zastosowano dwudniowy protokół badania. Pierwszego dnia po zapoznaniu się przez pacjentów z planem badań i podpisaniu uświadomionej zgody przeprowadzano badanie przedmiotowe i podmiotowe, badani wypełniali również skalę senności Epworth. Następnie wykonywano badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, badanie prędkości fali tętna i pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych. Zakładano także aparat do całodobowego, automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi.

W drugim dniu zdejmowano urządzenie do całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego krwi i pobierano krew na badania laboratoryjne takie jak profil lipidowy (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, trójglicerydy), stężenie glukozy oraz hemoglobina glikowana (HgA1C). Pacjenci przed pobraniem krwi pozostawali na czczo.

### **3.3 Metody badawcze wykorzystane w pracy**

#### **3.3.1 Polisomnografia**

Wszyscy hospitalizowani poddani zostali badaniu polisomnograficznemu za pomocą aparatu Stardust firmy Respiromics Rejestrowano następujące parametry:

- ruchy oddechowe klatki piersiowej
- przepływ powietrza ( za pomocą umieszczanego pod nosem czujnika ciśnienia)
- saturację (wysycenie krwi tlenem) oraz akcję serca (mierzona metodą przezskórną za pomocą pulsoksymetru zakładanego na palec)
- pozycję ciała

Wszystkie zarejestrowane parametry oceniano następnie przy użyciu kompatybilnego z urządzeniem programu komputerowego. Na podstawie kryteriów podanych przez ASDA (American Sleep Disorders Association) <sup>(4)</sup> wyszukano zdarzenia o charakterze bezdechów i hipowentylacji. Dla każdego pacjenta obliczony następnie został wskaźnik AHI - jako liczba wszystkich ww. zdarzeń w przeliczeniu na godzinę snu. Jako kryterium rozpoznania OBS przyjęto wartość AHI >5 / godzinę snu. Dla każdego pacjenta wyliczono ponadto średnią wartość saturacji.

### **3.3.2 Badanie podmiotowe**

Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący zaburzeń oddychania, odczuwanych dolegliwości, nałogu palenia oraz schorzeń towarzyszących ze szczególnym uwzględnieniem przyjmowania leków hipotensyjnych, hipoglikemicznych i obniżających poziom cholesterolu.

### **3.3.3 Skala senności Epworth**

Każdy hospitalizowany w Klinice Pneumonologii z podejrzeniem OBS wypełnił tzw. skalę senności Epworth, która ocenia nasilenie dziennej senności. Badani określali w tej ankiecie jaka jest możliwość drzemki w 8 przykładowych sytuacjach (rycina nr 1) Badany wybiera jedną z czterech możliwych opcji – nigdy nie zasną, mała możliwość, średnia możliwość, duża możliwość drzemki i otrzymuje za to odpowiednio- 0, 1, 2 lub 3 punkty. Zakres punktacji obejmuje 0 – 24 punkty. Za normę przyjęto wartości z przedziału 0-9, w przypadku wyniku pomiędzy 10 a 14 rozpoznawano senność umiarkowaną a powyżej 14 punktów ciężką senność dzienną. <sup>(87, 88)</sup>

Ryc. 1.

Skala senności Epworth, w której pacjent zaznacza jaka jest możliwość drzemki w niżej podanych sytuacjach.

| <b>SYTUACJA</b>                                                        | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> |
|------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| <b>Siedząc lub czytając</b>                                            |          |          |          |          |
| <b>Oglądając TV</b>                                                    |          |          |          |          |
| <b>Siedząc w miejscu publicznym</b>                                    |          |          |          |          |
| <b>Podczas godzinnej nieprzerwanej jazdy samochodem jako pasażer</b>   |          |          |          |          |
| <b>Po południu, leżąc</b>                                              |          |          |          |          |
| <b>Podczas rozmowy, siedząc</b>                                        |          |          |          |          |
| <b>Po obiedzie, siedząc w spokojnym miejscu</b>                        |          |          |          |          |
| <b>Prowadząc samochód, podczas kilkuminutowego oczekiwania w korku</b> |          |          |          |          |

### 3.3.4 Badanie przedmiotowe

Podczas badania fizykalnego dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, osłuchiowano płuca i serce a także notowano dane antropometryczne takie jak masa ciała, wzrost, obwód talii i obwód bioder. Dla każdego badanego obliczono wartość wskaźnika masy ciała (BMI, body mass index) wyliczanego na podstawie wzoru:

$BMI = \frac{\text{wzrost}(m^2)}{\text{masa ciała}(kg)}$  a także wskaźnik W/H obliczony poprzez iloraz wartości obwodu talii (W=waist) przez wartość obwodu bioder (H=hips).

### **3.3.5 Pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych**

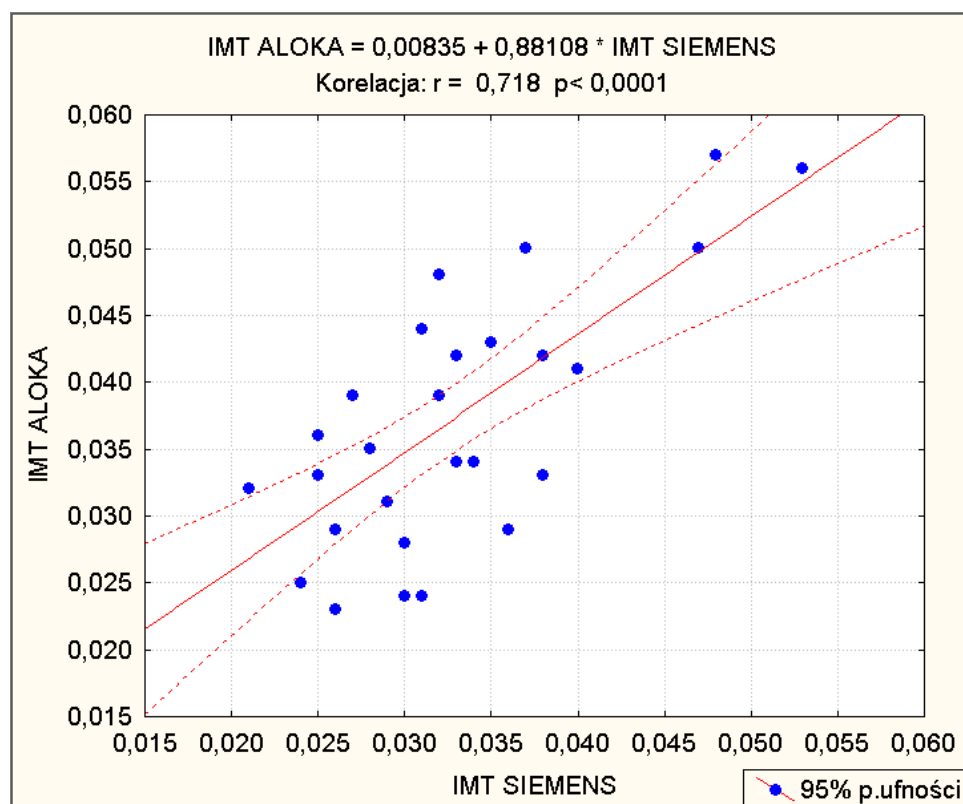
Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych przeprowadzane było w pozycji leżącej za pomocą aparatu ALOKA 5000 oraz aparatu Siemens Sonoline G60S, przy zastosowaniu częstotliwości 10MHz. Pomiaru IMT dokonywano w tętnicy szyjnej wspólnej (zarówno lewej jak i prawej, w dwóch projekcjach- przedniej i bocznej) w końcowej fazie skurczu w odległości 1-3cm od opuszki. Wybierano miejsce wolne od obecności blaszek miażdżycowych. Do uwidocznienia ściany naczynia wybierano projekcję przednią i tylnoboczną, starając się aby głowica aparatu umieszczona była możliwie równolegle do tej ściany. Uzyskane podłużne obrazy dystalnego odcinka tętnicy zapisywano w największym powiększeniu wybierając do rejestracji obrazy dobrej jakości, gdzie odcinek przynajmniej jednego centymetra był wolny od artefaktów. Równoczasowo dokonywano zapisu EKG i rejestrowano obrazy w momencie wystąpienia załamka R. Do oceny uprzednio zarejestrowanych obrazów ultrasonograficznych tętnic szyjnych użyto programu komputerowego (CVS v.1s). Program ten analizując odcienie szarości umożliwia wykrycie a także pomiar grubości kompleksu IMT we wskazanym przez badacza fragmencie obrazu. <sup>(89, 90,91,92)</sup>

Ponadto sprawdzano tętnice szyjne wspólne, tętnice szyjne wewnętrzne i zewnętrzne oraz tętnice kręgowe w kierunku istnienia hemodynamicznie istotnych zwężeń, zmian przyściennych oraz blaszek miażdżycowych. Zastosowano w tym celu ultrasonografię Dopplerowską. Za definicję zwężenia istotnego hemodynamicznie przyjęto zmniejszenie o więcej niż 50% wewnętrznego wymiaru poprzecznego naczynia. Zaś blaszka miażdżycowa definiowana była jako lokalne zwężenie >1,2mm, które nie obejmuje całego obwodu naczynia. <sup>(63,93)</sup>

Podczas przeprowadzania badań zaistniała konieczność zmiany aparatu ultrasonograficznego. Uzyskane za pomocą aparatu Siemens wartości IMT zostały do dalszej

analizy odpowiednio przeliczone. Wykorzystano w tym celu stworzone w Pracowni Fizjologii Klinicznej przy Katedrze Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM w Gdańsku równanie regresji, które oddawało zależność pomiędzy wartościami IMT określonymi z wykorzystaniem dwóch porównywanych aparatów. Równanie powstało na podstawie analizy pomiarów przeprowadzonych w 15-to osobowej grupie. W grupie tej, w odstępie czasowym nie przekraczającym 1 godziny, dokonano oceny grubości IMT (w tej samej tętnicy wspólnej) za pomocą aparatu Aloka i Siemens. Pomiary zostały przeprowadzone przez jednego badacza. Wyliczony współczynnik korelacji wynosi  $r=0,718$  ( $P<0,0001$ ). Poniżej zamieszczono wykres przedstawiający uzyskane w ten sposób zależności pomiędzy ocenianymi wielkościami IMT. (Ryc. 2)

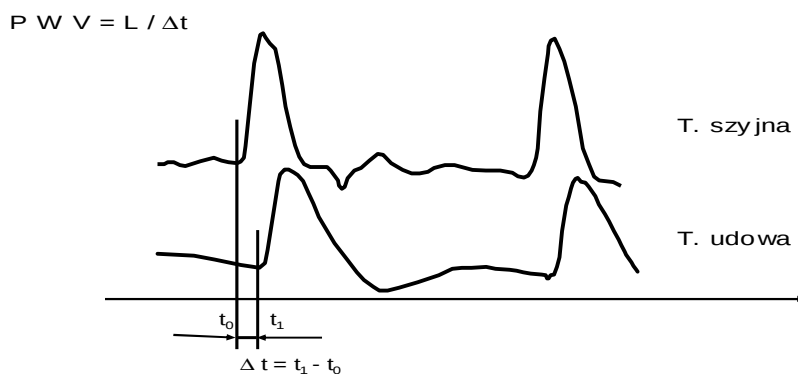
Ryc. 2 Porównanie pomiarów grubości kompleksu śródbłonek-błona środkowa uzyskanymi na podstawie analizy obrazów wygenerowanych przez aparaty Aloka i Siemens



### 3.3.6 Prędkość fali tętna (PWV)

Badanie prędkości fali tętna było wykonywane w pozycji leżącej, po 20 minutowym odpoczynku. Do pomiaru wybrano prawą tętnicę szyjną wspólną i prawą tętnicę udową. W tym samym czasie rejestrowano falę tętna z nad obu naczyń. Użyto do tego celu przetworników ciśnieniowych (TY-306), które ustawiane były prostopadle do naczynia. Miejsce przyłożenia przetworników wyznaczano palpacyjnie; był to punkt, w którym najlepiej wyczuwano tętno. W celu wyznaczenia prędkości fali tętna korzystano ze wzoru:  $PWV=L/dt$ . We wzorze tym  $L$  oznacza odległość pomiędzy punktami, w których rejestrujemy falę tętna czyli w praktyce odległość pomiędzy miejscami przystawienia przetworników. Pomiaru tej odległości dokonywano przy użyciu elastycznego centymetra krawieckiego.  $\Delta t$  ( $dt$ ) ze wzoru oznacza z kolei różnicę czasu w jakim rejestrowano falę tętna w dwóch punktach pomiaru (czyli czas jaki potrzebuje fala tętna na pokonanie odległości  $L$ ). Dla każdego pacjenta wykonywano dwadzieścia kolejnych pomiarów, odrzucano wartości skrajne i wyznaczano wartość średnią. Na rycinie 3. przedstawiono krzywe obrazujące falę tętna z nad tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej; zobrazowano także sposób w jaki wyznaczano zmienną  $dt$ .<sup>(94, 95)</sup>

Ryc. 3. Sposób wyznaczania prędkości fali tętna



### **3.3.7 Dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi**

Dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi wyznaczono za pomocą urządzenia Space Lab 90207.<sup>(96)</sup> Pomiary ciśnienia krwi przy użyciu tego urządzenia są oparte na metodzie oscylometrycznej. Każdy badany otrzymał dokładne instrukcje w jaki sposób obchodzić się z aparatem, jak przebiegał będzie pomiar i jakie sytuacje mogą zakłócić prawidłową rejestrację.

Zapis ciśnienia dokonywany był co 20 minut w okresie dziennym (przedział czasowy od 6.00 do 22.00) i co 30 minut w okresie nocnym (przedział czasowy od 22.00 do 6.00). Obliczono średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego a także częstość akcji serca dla całego okresu obserwacji (24 godziny) jak i dla poszczególnych podokresów przyjętych za reprezentatywne dla godzin dziennych i nocnych.

Analizowano wyniki, wśród których procentowa zawartość technicznie akceptowalnych parametrów była wyższa niż 90%. Posiłkowano się także przy tej analizie kryteriami eliminacji pomiarów niewiarygodnych Staessena.<sup>(97)</sup> Wykluczono na ww. podstawie następujące dane:

- częstość akcji serca mniejszą niż 40/min i wyższą niż 150/min
- ciśnienie tętna (czyli różnicę pomiędzy SBP i DBP) mniejsze niż 10% SBP
- SBP, które było wyższe od 240 mmHg i niższe niż 50mmHg
- DBP przekraczające 140mmHg lub DBP poniżej 40mmHg

### **3.3.8 Badanie echokardiograficzne**

Badanie echokardiograficzne zostało wykonane za pomocą aparatu Aloka 5000 (wykorzystano głowicę o częstotliwości 2,14-3,75 MHz). Podczas badania dokonywano pomiaru grubości ścian lewej komory serca oraz wielkości jam serca; przeprowadzono pomiary zgodnie z konwencją Penn.<sup>(98)</sup> Wszystkie wyniki uśredniono na podstawie trzech

wykonanych pomiarów. Wymiary jamy lewej komory wyznaczano w projekcji przymostkowej podłużnej (podczas obrazowania M-mode); grubość przegrody międzykomorowej (IVSD- intraventricular septum diameter), tylnej ściany serca (PWD- posterior wall diameter) i wymiar późnorozkurczowy lewej komory (LVDD- left ventricle diameter diastolic) oceniano na wysokości nici ścięgniętych zastawki mitralnej. Natomiast wymiar skurczowy lewej komory serca (LVDS- left ventricle diameter systolic) został zmierzony w miejscu najwyższego wychylenia do przodu ściany tylnej serca.

Za pomocą metody dopplerowskiej oceniano napływ mitralny.<sup>(99,100,101)</sup> Wybrano następujące parametry do oceny funkcji rozkurczowej serca:

- E           maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie wczesnej (Early mitral flow, cm/s)
- A           maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie późnej (Atrial mitral flow, cm/s)
- E/A       stosunek E/A
- Dec E     deceleracja fali E określająca stopień nachylenia ramienia zstępującego fali E (deceleration E, cm/s<sup>2</sup>)
- DecT E   czas deceleracji fali E, czas od szczytu fali E liczony do czasu jej zaniku, (ms)

Zaś do oceny funkcji skurczowej serca<sup>(102, 103)</sup> posłużono się takimi parametrami jak:

- EF       frakcja wyrzucania lewej komory (ejection fraction, %)
- FS       Frakcja skracania lewej komory (fractional shortening, %)

Masę lewej komory (LVM- left ventricle mass) wyliczono korzystając ze wzoru Devereux i Reicheka<sup>(104)</sup>

$$LVM[g] = 1,04 * \left( (LVDD + IVSD + PWD)^3 - LVDD^3 \right) - 13,6$$

Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI- left ventricle mass index) obliczono natomiast jako iloraz LVM i powierzchni ciała.

Do obliczenia wartości powierzchni ciała (BSA) posłużono się wzorem Mostellera

$$S = \sqrt{L \times M} / 3600$$

gdzie L- wzrost w cm a M-masa ciała w kg, S- wyliczona powierzchnia ciała.

### 3.3.9 Metody statystyczne

Analizując dane posługiwano się pakietem statystycznym Statistica (data analysis software system, wersja 8.0 StatSoft, Inc., 2008).

W celu weryfikacji hipotezy o zachowaniu cech rozkładu normalnego zastosowano Test Shapiro-Wilka. Analizę rozkładu przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich badanych zmiennych. Wykorzystano w pracy takie statystyki opisowe jak: średnia, odchylenie standardowe, a także mediana i zakres zmiennej w przypadku zmiennych nie wykazujących rozkładu normalnego.

Analizując zależności pomiędzy zmiennymi charakteryzującymi się rozkładem normalnym korzystano z analizy korelacji Pearsona, natomiast w pozostałych przypadkach zastosowano test korelacji porządku rang Spearmana. Rezultaty analiz zostały przedstawione w pracy przy użyciu współczynnika korelacji ( $r$ ) i odpowiadającej mu istotności statystycznej ( $p$ ).

Analizę istotności różnic dla grup niezależnych przeprowadzono za pomocą U Mana Whitneyego. Przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$  za istotny.

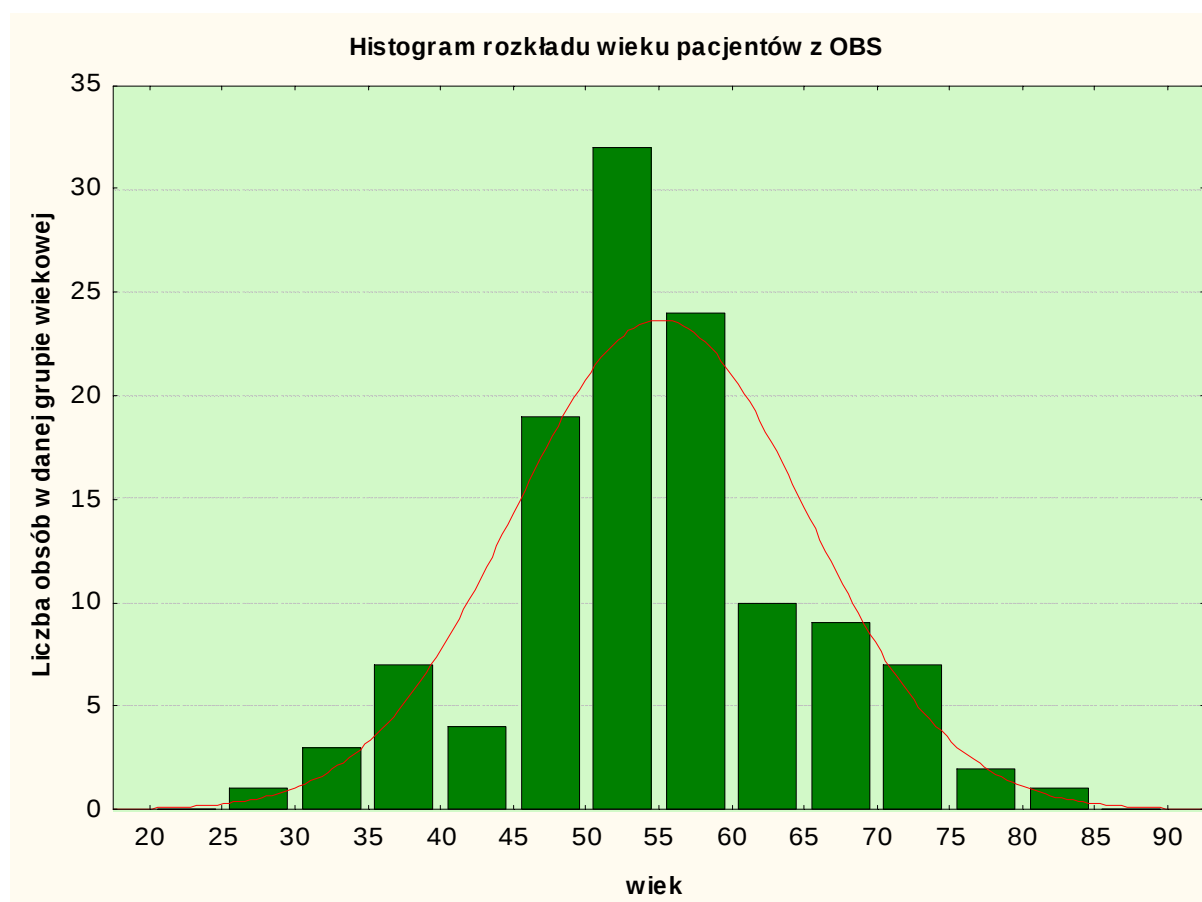
## 4. Wyniki

### 4.1 Część przekrojowa

W okresie od 16.02.2004 do 23.03.2005 wykonano badanie polisomnograficzne u 138 osób hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii AM w Gdańsku z podejrzeniem zaburzeń oddychania w czasie snu. Obturacyjny bezdech senny rozpoznano u 119 osób, co stanowi 86% hospitalizowanych. U pozostałych 19 osób, na podstawie przeprowadzonej diagnostyki nie potwierdzono pierwotnego podejrzenia.

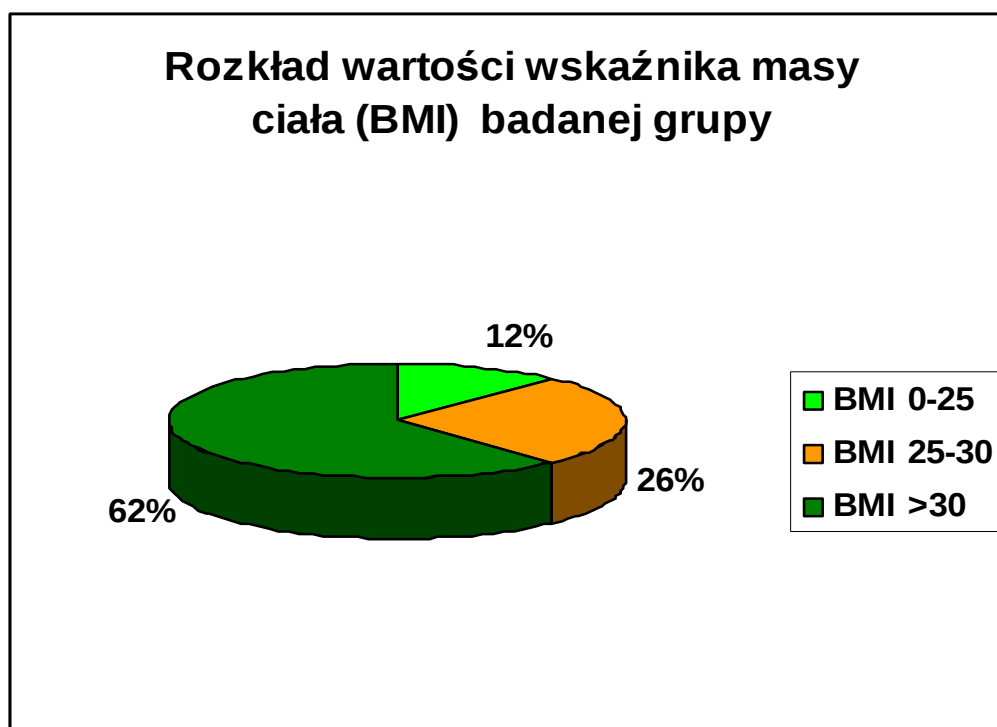
Wśród pacjentów z rozpoznaniem OBS 82% grupy stanowili mężczyźni (98 osób), kobiety natomiast zaledwie 18% (21 osób). Średnia wieku chorych to 54,9 lat, odchylenie standardowe  $SD \pm 10,1$ . Minimalny wiek badanych wynosił 27, a maksymalny 81 lat.

Ryc.4 Histogram rozkładu wieku u wszystkich badanych pacjentów z OBS



Średnia wartość wskaźnika BMI to 32,4 a odchylenie standardowe  $SD \pm 6,3$ . Wartości skrajne wskaźnika masy ciała to 19,9 minimalna i 54,2 maksymalna. Prawidłową wartość wskaźnika BMI (do 25) zanotowano jedynie u 12% pacjentów (14 osób). Nadwagę, którą definiujemy jako wskaźnik masy ciała mieszczący się w przedziale 25-30  $\text{kg/m}^2$  stwierdzono u 31 osób (co stanowi 26% badanych). Otyłość (BMI > 30  $\text{kg/m}^2$ ) wykazywała z kolei zdecydowana większość, bo aż 62% grupy badanej (74 osoby).

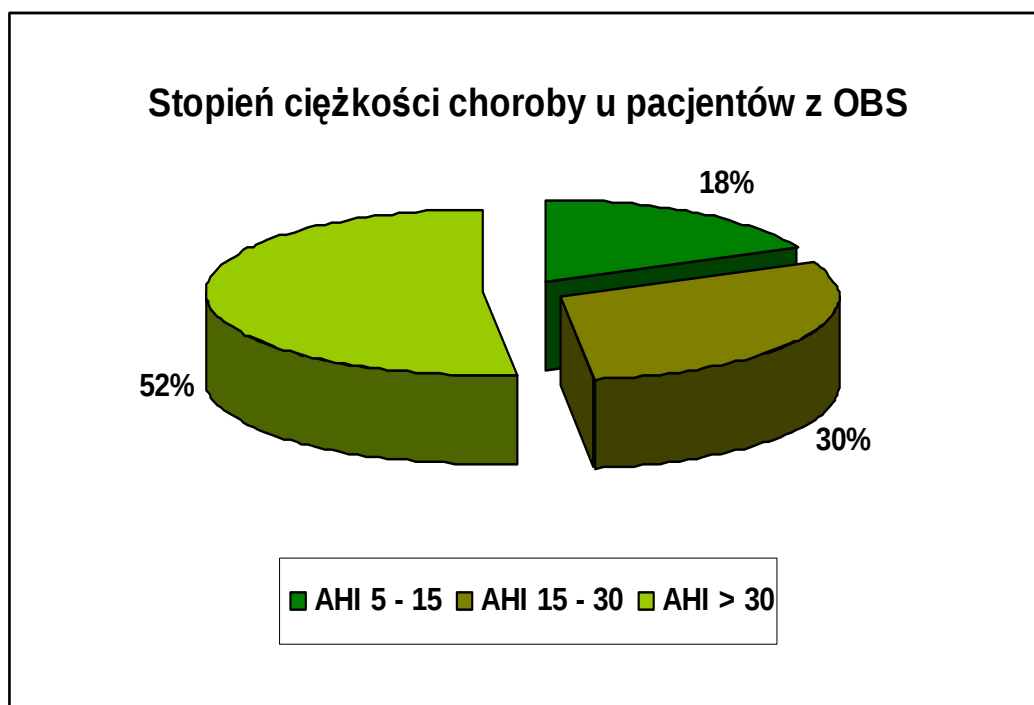
Ryc.5 Rozkład wartości wskaźnika masy (BMI) 119 pacjentów z rozpoznanym OBS



Warunkiem rozpoznania OBS było stwierdzenie AHI równego lub większego od 5. Na podstawie wartości AHI kwalifikuje się pacjentów do trzech grup, jest to podział ze względu na stopień ciężkości choroby. Postać lekką OBS (AHI do 15 na godzinę snu) rozpoznano u 18% grupy (21 osób) zaś postać umiarkowaną (AHI pomiędzy 15 a 30) u 30 % (36 osób).

Natomiast grupą o największej liczebności, bo aż 62 osoby (co stanowiło 52% badanych), okazała się grupa pacjentów z postacią ciężką choroby (AHI powyżej 30). Średnie AHI wynosiło 38,6 (odchylenie standardowe  $SD \pm 24,3$  ), natomiast najwyższa zanotowana wartość to 106.

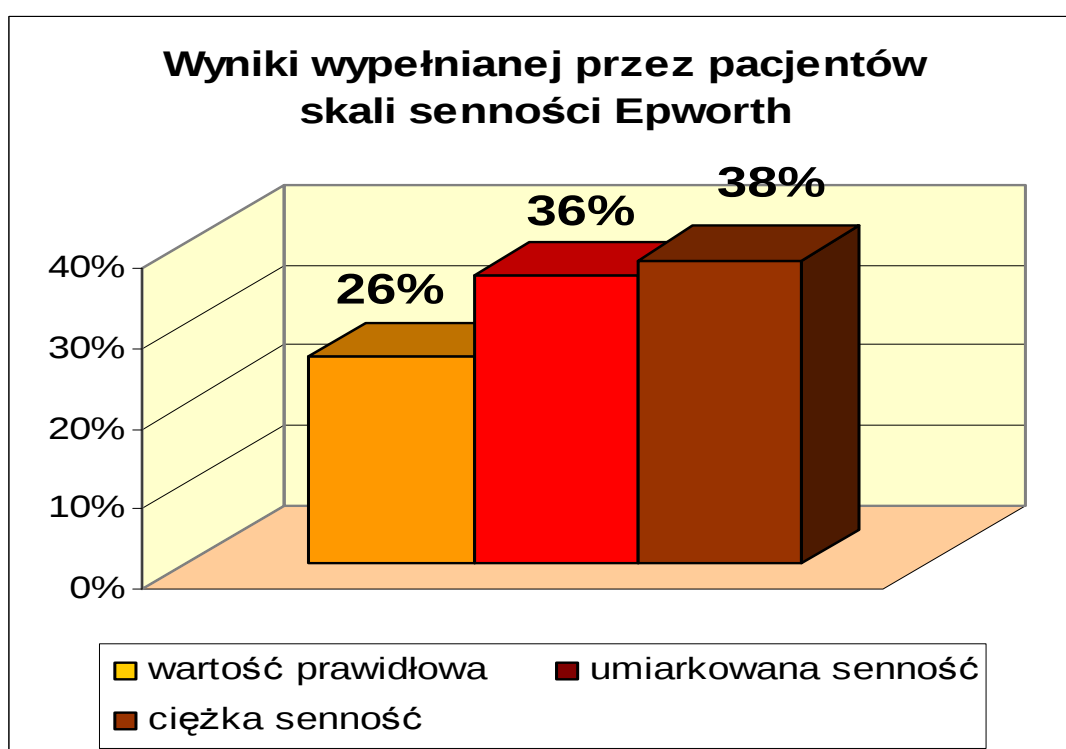
Ryc.6 Podział badanych na grupy pod względem stopnia ciężkości choroby (AHI 5-15 postać lekka, AHI 15-30 postać umiarkowana, AHI >30 postać ciężka



Wszyscy badani wypełnili ankietę (tzw. skalę senności Epworth), w której zaznaczali jaka jest możliwość, że zasną oni w ośmiu zdefiniowanych sytuacjach. Za normę przyjęto wartości od 0 do 9-ciu. Zaledwie 26% chorych, w wypełnianej skali Epworth, nie wykazywało wzmożonej senności. U większości, punktacja pozwoliła na rozpoznanie umiarkowanej-u 36% (wartości z przedziału 10-14), lub ciężkiej senności dziennej- u 38%

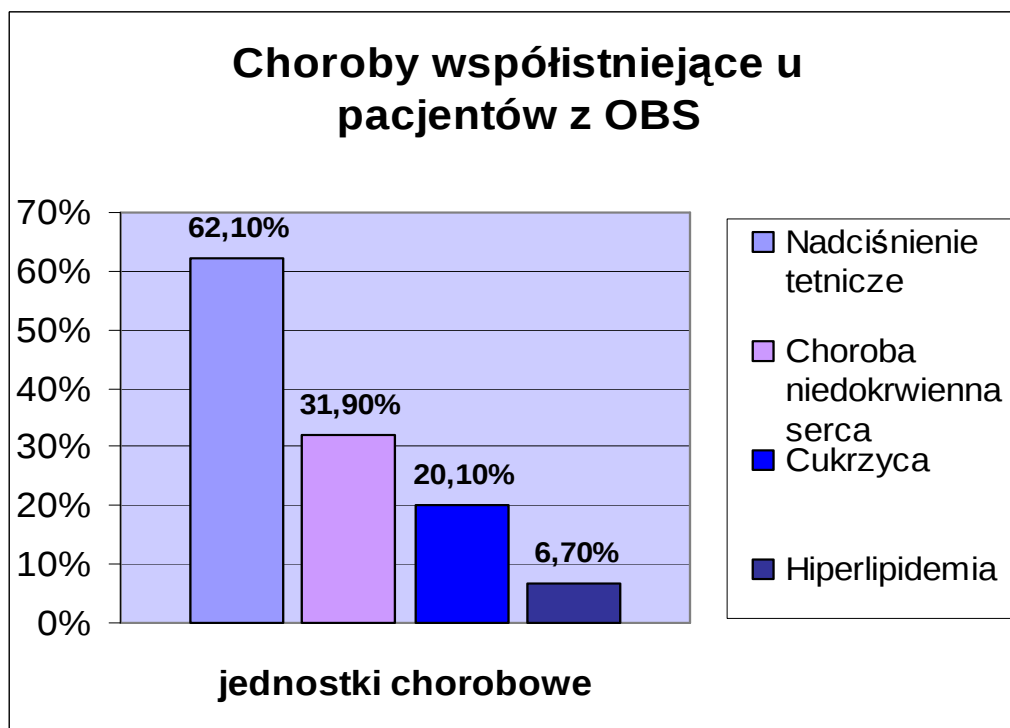
badanych (wartości powyżej 14 punktów). Średnia arytmetyczna uzyskanych wartości w skali Epworth dla całej grupy to 13,2 (odchylenie standardowe SD  $\pm$  5,3).

Ryc.7 Podział badanych na grupy pod względem stopnia senności ocenianego na podstawie osiągniętych wyników w skali senności Epworth (0-9 norma, 10-14 umiarkowana senność, >14 ciężka senność)



Z całej przebadanej grupy (119 osób z OBS) wykluczono 84 osoby, u których współistniała jedna lub kilka takich jednostek chorobowych jak: nadciśnienie tętnicze- rozpoznane u 62% chorych, choroba niedokrwienna serca- u niecałych 32% a także cukrzyca i hiperlipidemia, odpowiednio 20 i 6 % badanych. (Ryc.8)

Ryc. 8 Procentowy rozkład chorób współtowarzyszących OBS będących równocześnie kryterium wyłączenia z grupy poddanej profilowi badań układu sercowo naczyniowego.



## 4.2 Część szczegółowa

### 4.2.1 Charakterystyka badanej grupy

29% całej przebadanej grupy pacjentów z rozpoznaniem OBS, czyli 35 osób spełniło kryteria włączenia do grupy badanej i zostało poproszone o zapoznanie się z protokołem badań. Pisemną uświadomioną zgodę uzyskano od 33 osób. Dwie osoby odmowę tłumaczyły czynnym zaangażowaniem w życie zawodowe i brakiem możliwości zorganizowania wolnego czasu, który trzeba było poświęcić na przeprowadzenie dodatkowych badań. U 33 osób przeprowadzono w Pracowni Fizjologii Klinicznej przy Katedrze Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM w Gdańsku profil badań obejmujący badanie echokardiograficzne, badanie prędkości fali tętna, pomiar grubości kompleksu błona

wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych, całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz badania laboratoryjne (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, trójglicerydy), stężenie glukozy oraz hemoglobina glikowana [HgA1C] ).

Pełen zaplanowany profil badań udało się wykonać u 32 osób. U jednej osoby nie udało się wykonać pomiaru prędkości fali tętna z powodu nasilonej otyłości brzusznej, która utrudniała precyzyjne wyczucie tętna na tętnicy udowej, jak również ze względu na fakt iż program komputerowy obsługujący pomiary nie pozwalał na wprowadzenie wartości obwodu pasa większej niż 150 cm ( u tego pacjenta zmierzony obwód pasa wynosił 159 cm).

Oprócz ww. przypadku przy końcowych wyliczeniach statystycznych nie wzięto pod uwagę danych jeszcze czterech osób, u których odkryto podwyższony poziom glikemii na czczo (wartości odpowiednio: 138,120,124,174mg%).

Ostatecznie podane poniżej dane opracowane zostały na podstawie wyników uzyskanych od 28 osób.

Większość badanej grupy stanowili mężczyźni – 22 osoby co stanowi 78,5%, podgrupa kobiet liczyła 6 osób co z kolei wynosi 21,5%. Średnia wieku testowanych to 53,8 lata (przy odchyleniu standardowym SD = 9,51 ). Najstarszy badany miał 69 zaś najmłodszy 29 lat. (Ryc.9)

Na podstawie wykonanych pomiarów takich jak wzrost, masa ciała, obwód pasa i bioder wyliczono wskaźnik masy ciała BMI oraz wskaźnik talia/biodra W/H. Podstawowe dane antropometryczne (ich wartości średnie, odchylenie standardowe, wartość maksymalną i minimalną) przedstawiono w tabeli 1. Wszystkie przedstawione zmienne z wyjątkiem wzrostu charakteryzowały się rozkładem normalnym. W tabeli przedstawiono także wartości statystyki W testu Shapiro-Wilka oraz ponadto poziom istotności p dla opisywanych zmiennych.

Ryc. 9 Histogram rozkładu wieku w wybranej populacji pacjentów z OBS bez współistniejących schorzeń towarzyszących.

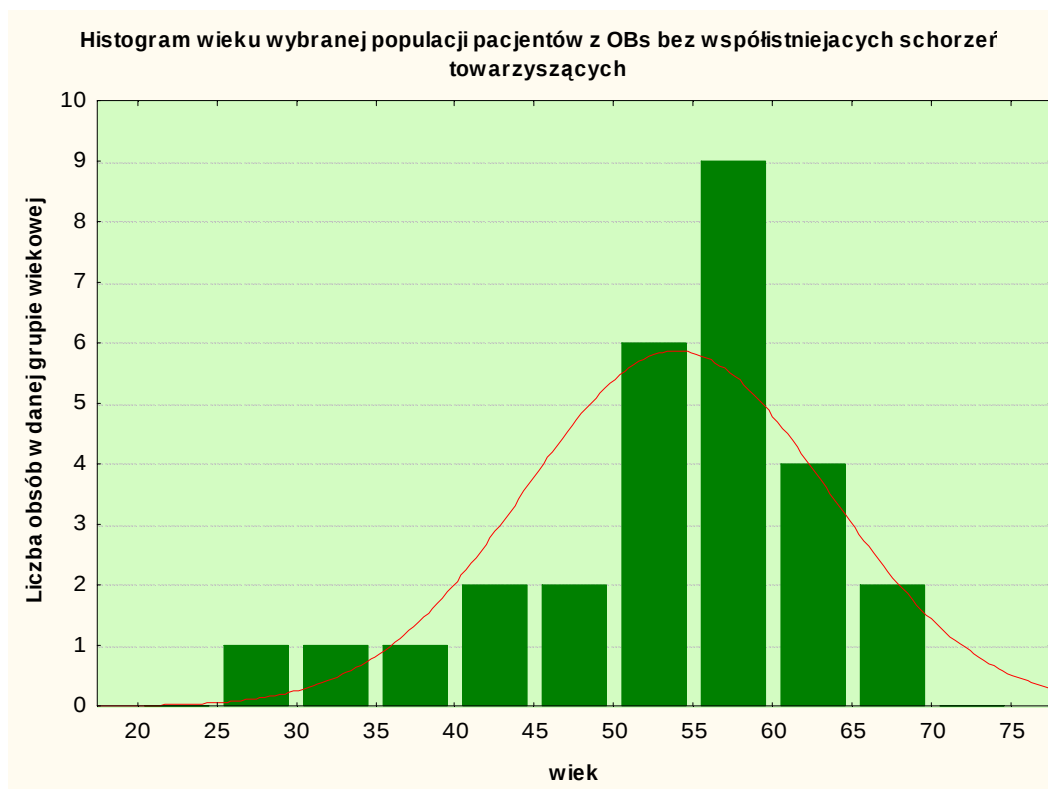
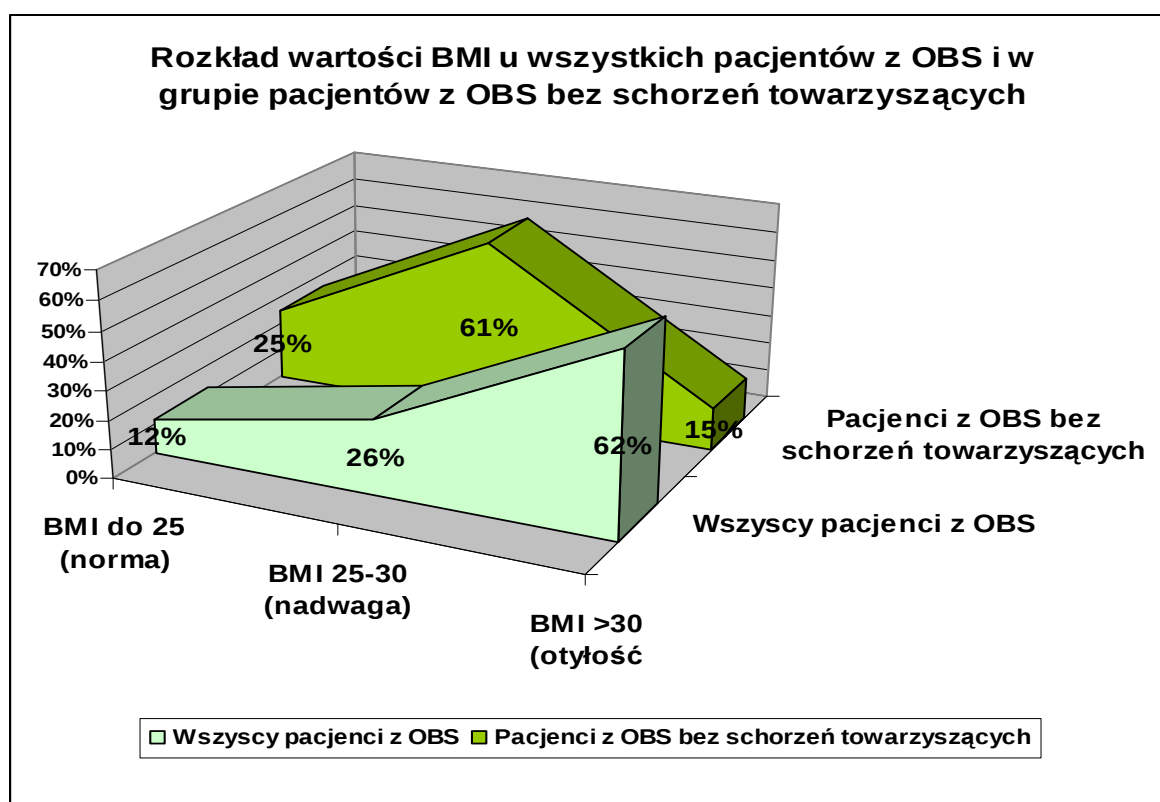


Tabela 1 Charakterystyka badanej grupy (pacjenci z OBS bez schorzeń towarzyszących).

|                   | Średnia | Odch.St. | Mediana | Minimum | Maksimum | Test Shapiro-Wilka |       |
|-------------------|---------|----------|---------|---------|----------|--------------------|-------|
|                   |         |          |         |         |          | W                  | p     |
| <b>Wzrost</b>     | 172,6   | 9,7      | 176,0   | 155     | 191      | 0,916              | 0,028 |
| <b>Masa ciała</b> | 80,9    | 12,1     | 82      | 60      | 110      | 0,972              | 0,630 |
| <b>Talia</b>      | 94,3    | 9,6      | 92      | 80      | 120      | 0,938              | 0,100 |
| <b>Biodra</b>     | 103,0   | 6,5      | 103     | 88      | 120      | 0,946              | 0,160 |
| <b>BMI</b>        | 27,1    | 3,1      | 26,8    | 22,6    | 36       | 0,948              | 0,177 |
| <b>W/H</b>        | 0,92    | 0,07     | 0,9     | 0,77    | 1,11     | 0,972              | 0,652 |

Średnia wartość wskaźnika BMI to 27,1 a odchylenie standardowe  $SD \pm 3,1$ . Wartości BMI mieściły się w przedziale między 22,6 a 36. Procentowo więcej osób niż w ogólnej populacji pacjentów z OBS wykazywało prawidłową wartość wskaźnika BMI (do 25) - 25% pacjentów (w porównaniu z 12%). Z kolei odwrotną proporcję zanotowano przy podziale na pacjentów z nadwagą (BMI 25-30) i otyłością (BMI >30). Wartość wskaźnika BMI wskazującą na nadwagę stwierdzono u większości grupy, bo w 60,7% przypadków (17 osób). Otyłość zaś rozpoznano u 4 osób (14,3%). (Ryc. 10, Ryc. 11 )

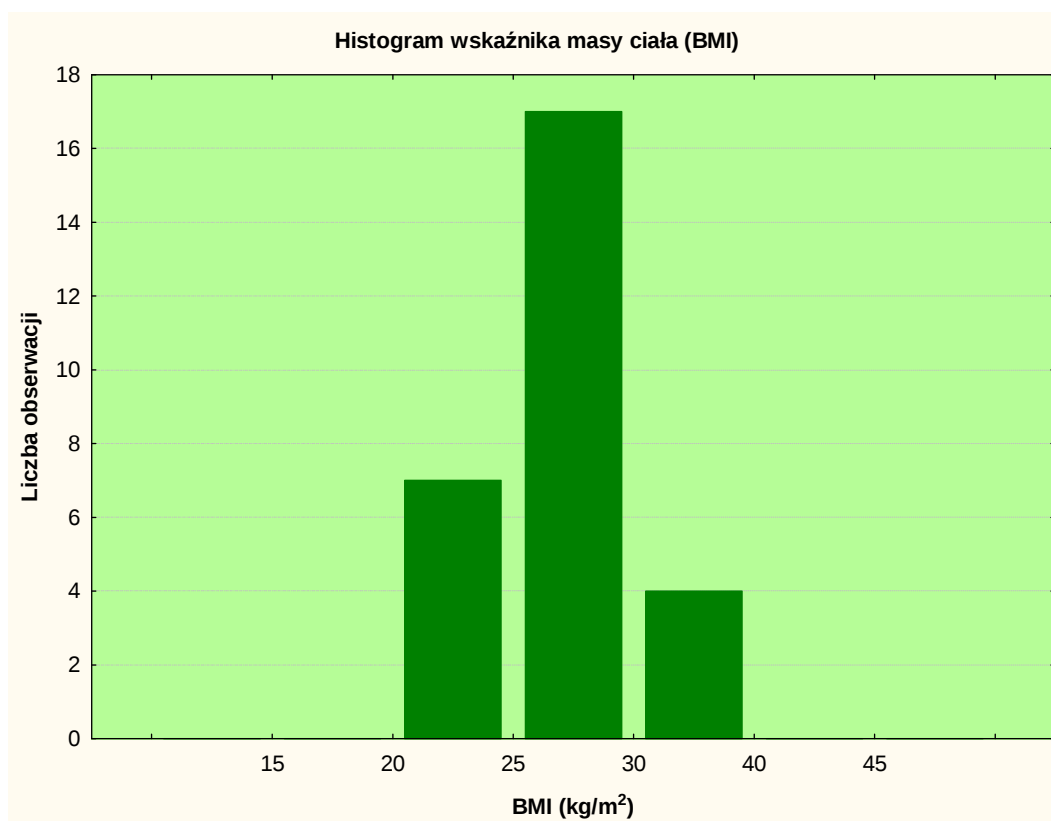
Ryc.10 Rozkład wartości BMI u wszystkich pacjentów z OBS i w grupie pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.



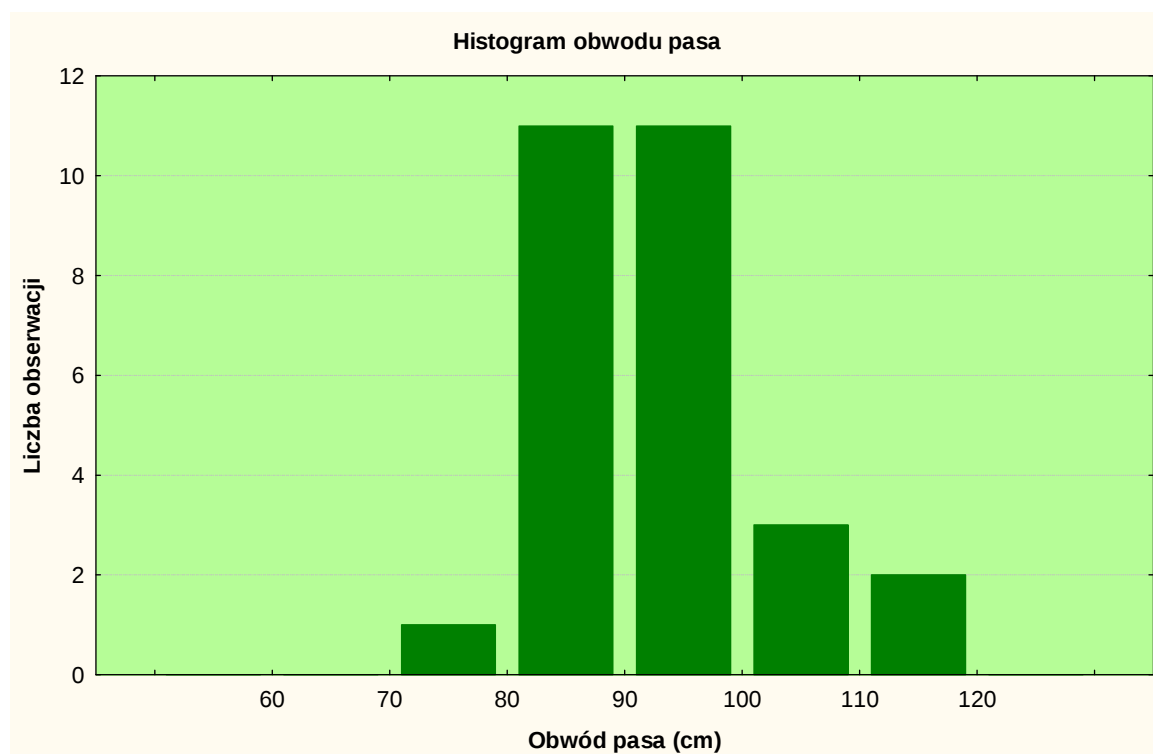
Obwód pasa większy niż 102cm stwierdzono u 4 mężczyzn, a u 2 kobiet >88cm (w sumie 21% badanych). Średnia wyliczona wartość to 94,3 (odchylenie standardowe SD  $\pm$  9,6), natomiast wszystkie zanotowane wartości mieściły się w przedziale od 80cm – wartość minimalna do 120cm – wartość maksymalna. (Ryc. 12 )

Średnia wartość wskaźnika W/H (obwód talii/obwód bioder) to 0,92 a odchylenie standardowe SD  $\pm$  0,07. Wartości skrajne wskaźnika W/H to 0,77 minimalna i 1,11 maksymalna. U 4 kobiety stwierdzono wartość wskaźnika W/H powyżej 0,8; natomiast wartość wskaźnika W/H przekraczającą 1,0 zanotowano u 2 mężczyzn. (Ryc. 13)

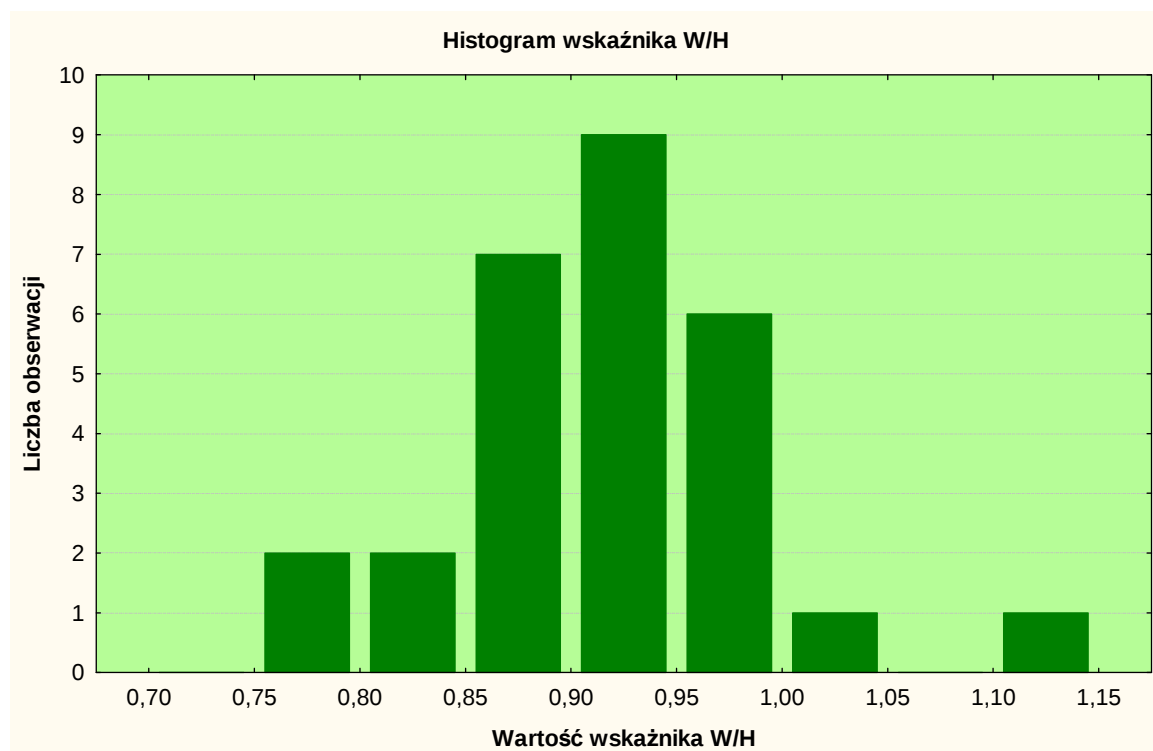
Ryc. 11 Histogram wskaźnika masy ciała (BMI) u pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.



Ryc. 12 Histogram obwodu pasa u pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.

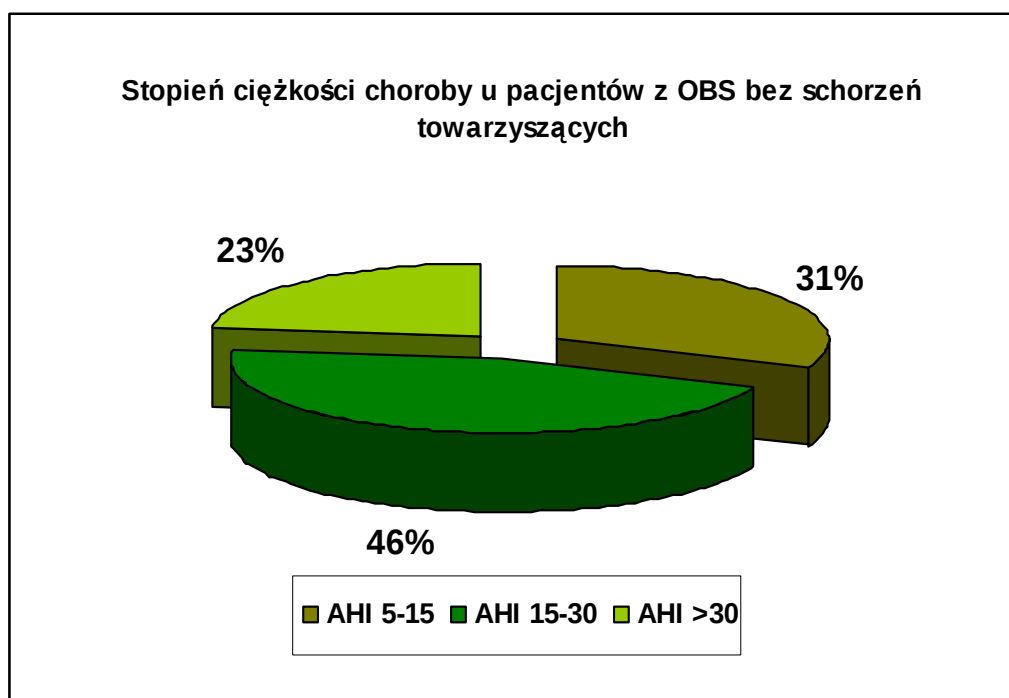


Ryc. 13 Histogram wskaźnika W/H u pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.

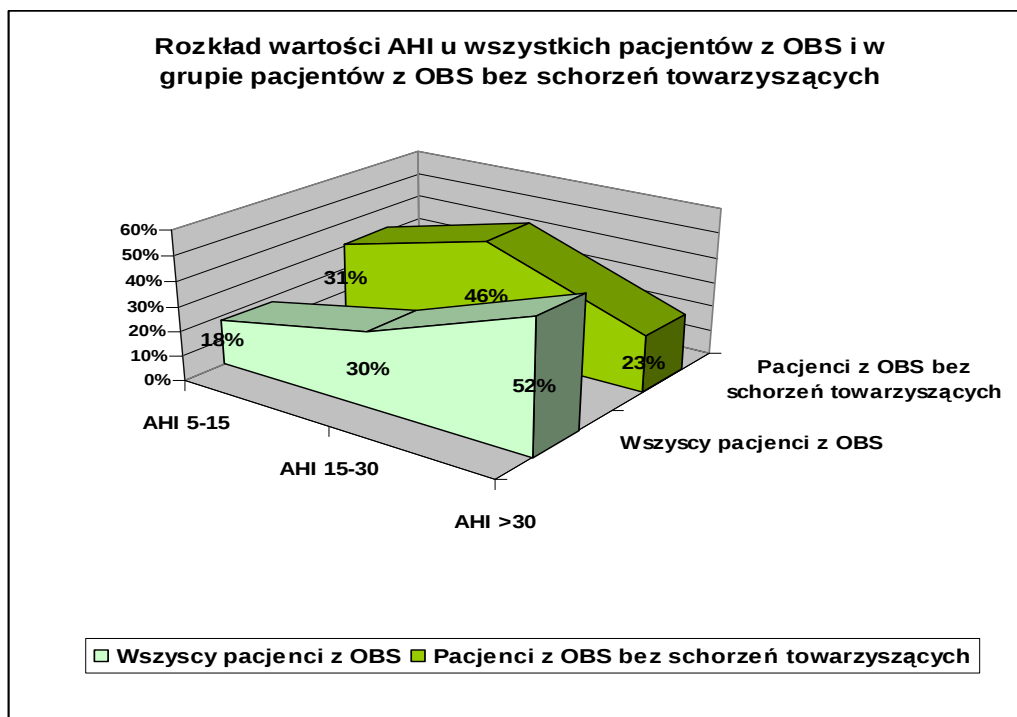


Wartość AHI pozwala na klasyfikację pacjentów ze względu na stopień ciężkości choroby. W porównaniu z populacją stanowiącą przez wszystkich chorych z rozpoznaniem OBS uzyskano znacząco różny rozdział procentowy. Grupa o największej liczebności – 46% to pacjenci z umiarkowaną postacią choroby (AHI pomiędzy 15 a 30). Postać lekką OBS (AHI do 15 na godzinę snu) rozpoznano z kolei u 31% zaś postać ciężką (AHI powyżej 30) u 23 % badanych. Średnie AHI wynosiło 22,4 (odchylenie standardowe  $SD \pm 11,9$ ), natomiast wartości skrajne to 6,4 - najniższa i 55,2 – najwyższa. (Ryc. 14, Ryc.15)

Ryc.14 Podział pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących na grupy pod względem stopnia ciężkości choroby (AHI 5-15 postać lekka, AHI 15-30 postać umiarkowana, AHI >30 postać ciężka)

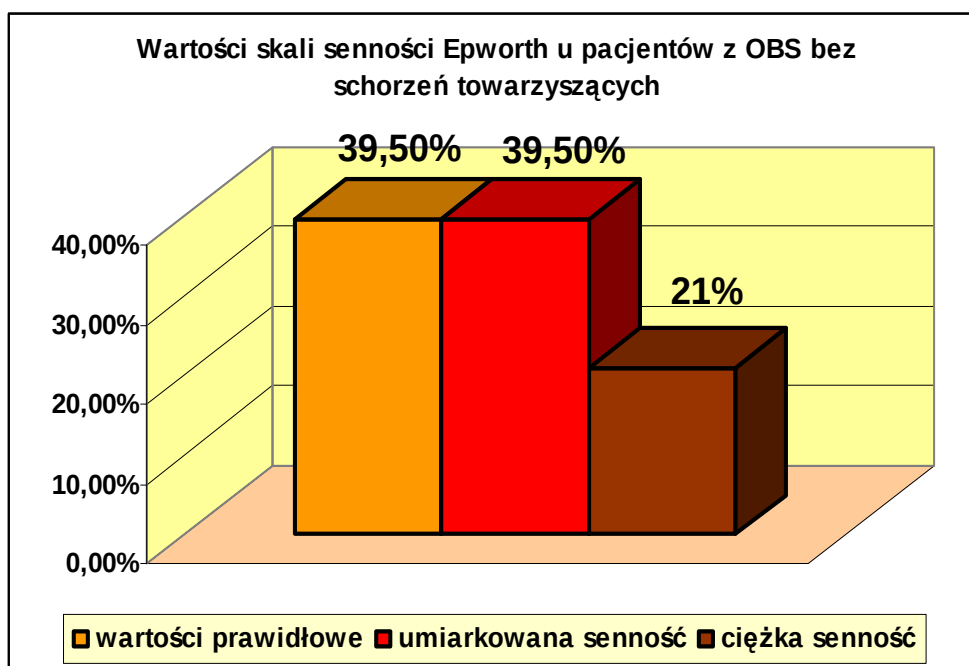


Ryc.15 Rozkład wartości AHI u wszystkich pacjentów z OBS i w grupie pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.



Zdecydowanie zwiększył się w porównaniu z populacją ogólną pacjentów z OBS odsetek osób, które w wypełnianej skali Epworth, nie wykazywały wzmożonej senności. Wartości prawidłowe tj. z przedziału 0-9 stwierdzono u 11 osób (co stanowi 39,5%). Za to podobnie jak w całej grupie osób z OBS u większości badanych punktacja pozwoliła na rozpoznanie wzmożonej senności, jednak w odwrotnych liczebnościowych proporcjach. Większość chorych wykazywała cechy umiarkowanej senności (wartości skali Epworth z przedziału 10-14) – 11 osób (39,5%), natomiast cechy ciężkiej senności dziennej (wartości powyżej 14 punktów) stwierdzono u zaledwie 6 osób (21%). Średnia osiągnięta wartość w skali Epworth to 11,3 (odchylenie standardowe  $SD \pm 5,5$ ). (Ryc. 16)

Ryc. 16 Podział pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących na grupy pod względem stopnia senności ocenianego na podstawie osiągniętych wyników w skali senności Epworth (0-9 norma, 10-14 umiarkowana senność, >14 ciężka senność).



#### 4.2.2 Charakterystyka grupy kontrolnej

Grupę kontrolną stanowiło 28 zdrowych ochotników: w tym 22 mężczyzn (78,5%) oraz 6 kobiet (21,5 %). Minimalny wiek badanych to 34 lata a maksymalny 65 lat. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 53,9 lat, SD  $\pm$  6,21.(ryc.17)

Podstawowe dane opisujące badanych z grupy kontrolnej (ich wartości średnie, odchylenie standardowe, wartość maksymalną i minimalną) zawarto w tabeli 2. Wszystkie wypunktowane zmienne z wyjątkiem BMI charakteryzowały się rozkładem normalnym. W tabeli przedstawiono także wartości statystyki W testu Shapiro-Wilka oraz poziom istotności p dla opisywanych zmiennych.

Ryc.17 Histogram rozkładu wieku w grupie kontrolnej

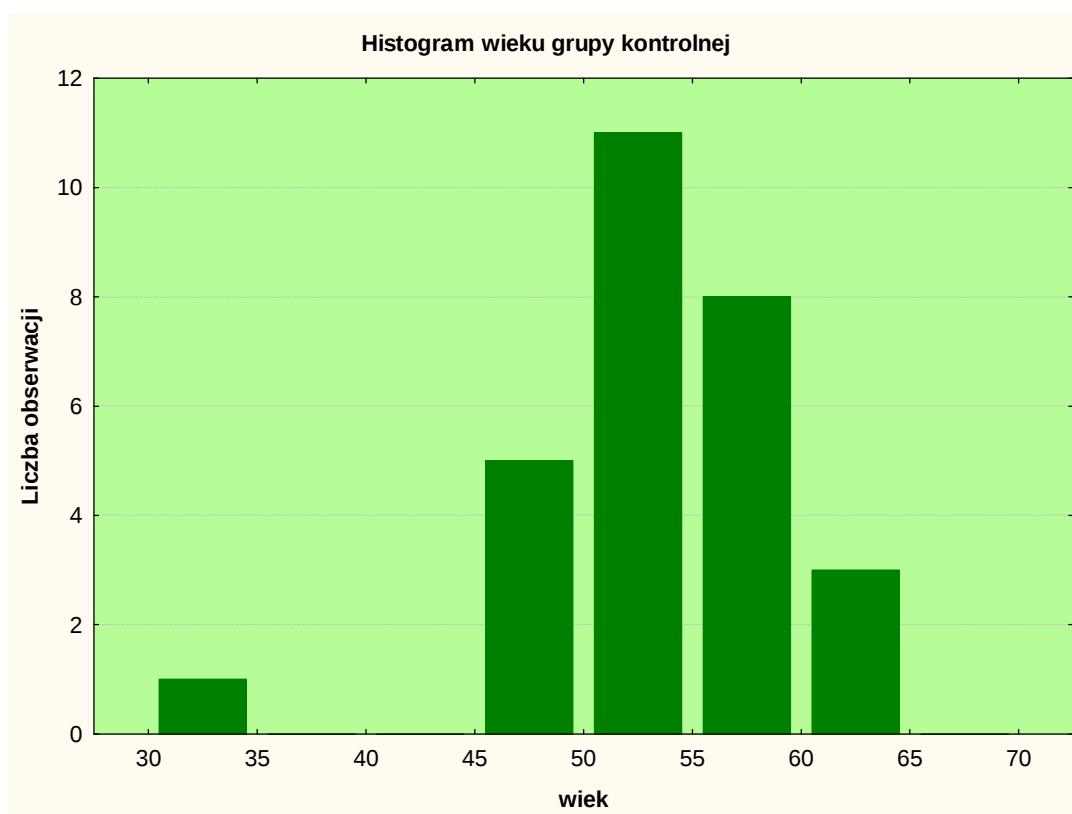


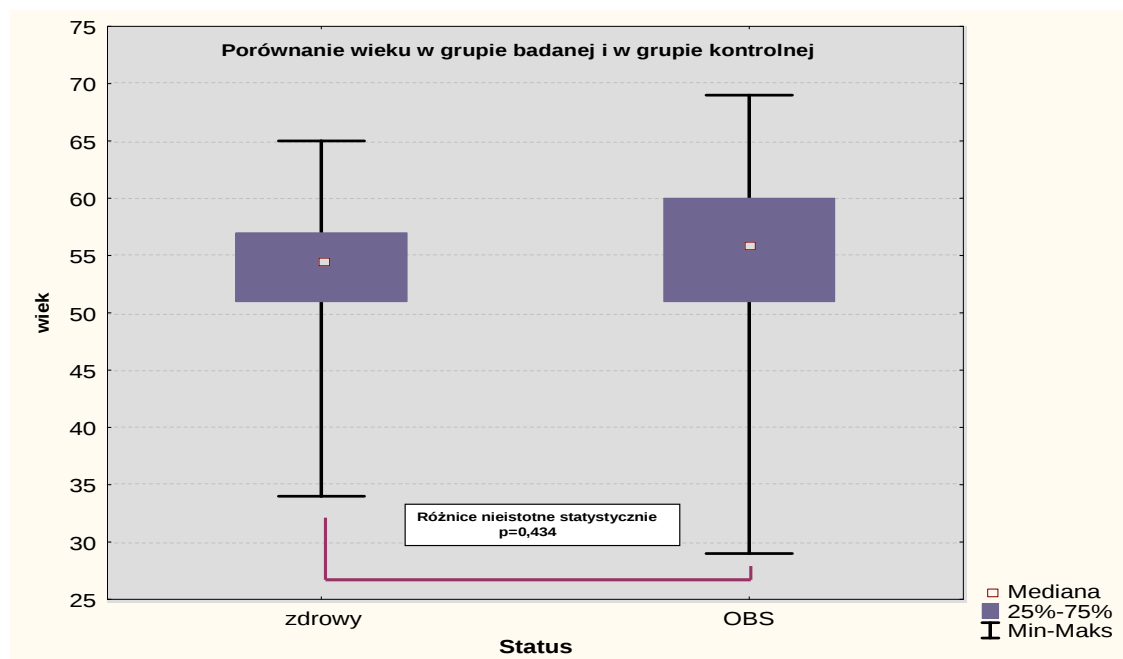
Tabela 2 Podstawowa charakterystyka grupy kontrolnej.

|                   | Średnia | Odch.St. | Mediana | Minimum | Maksimum | Test Shapiro-Wilka |       |
|-------------------|---------|----------|---------|---------|----------|--------------------|-------|
|                   |         |          |         |         |          | W                  | p     |
| <b>Wiek</b>       | 53,9    | 6,2      | 54,5    | 34      | 65       | 0,929              | 0,06  |
| <b>BMI</b>        | 27,5    | 5,1      | 26,9    | 15,8    | 44,2     | 0,891              | 0,007 |
| <b>Chol. cał.</b> | 231,8   | 36,9     | 226     | 159     | 346      | 0,944              | 0,140 |

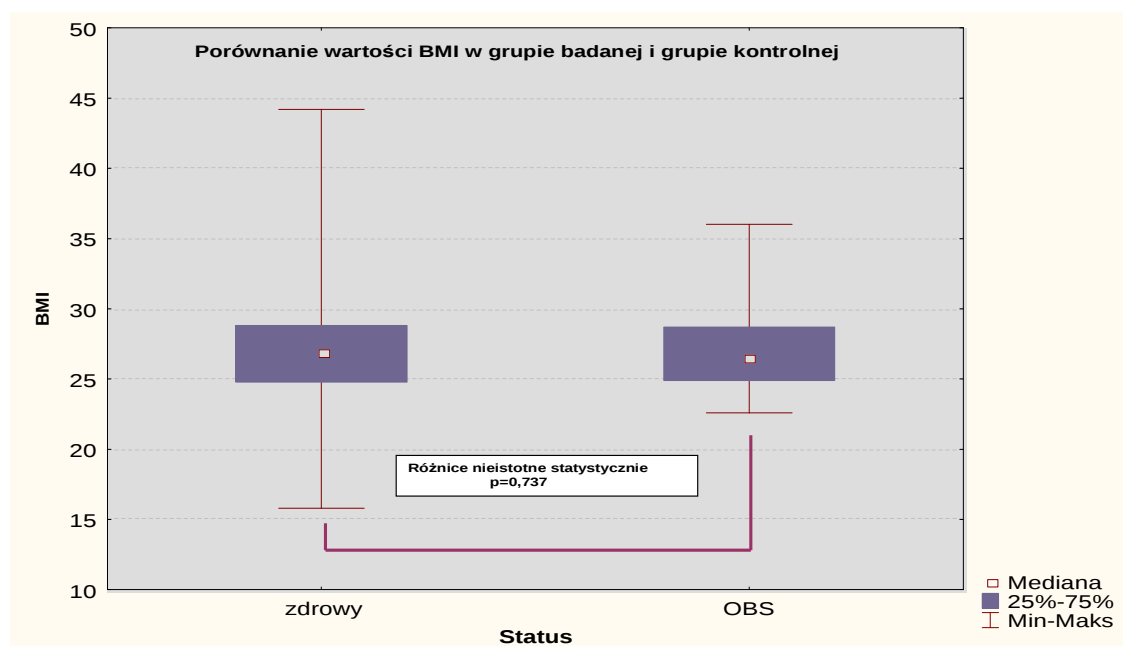
Porównano grupę 28 zdrowych ochotników z grupą 28 pacjentów z rozpoznanym OBS. Na podstawie analizy statystycznej z wykorzystaniem testu U Mana Whitney (dla grup niezależnych) wykazano, że grupy nie różnią się istotnie pod względem wieku. Stwierdzono również, że dwie oceniane grupy nie różnią się także istotnie pod względem wartości

całkowitego stężenia cholesterolu i BMI. Ponadto analiza statystyczna płci badanych nie wykazała istotnych różnic między grupami pod tym względem. Przyjęty poziom istotności  $p < 0,05$ . (Ryc 18, 19, 20)

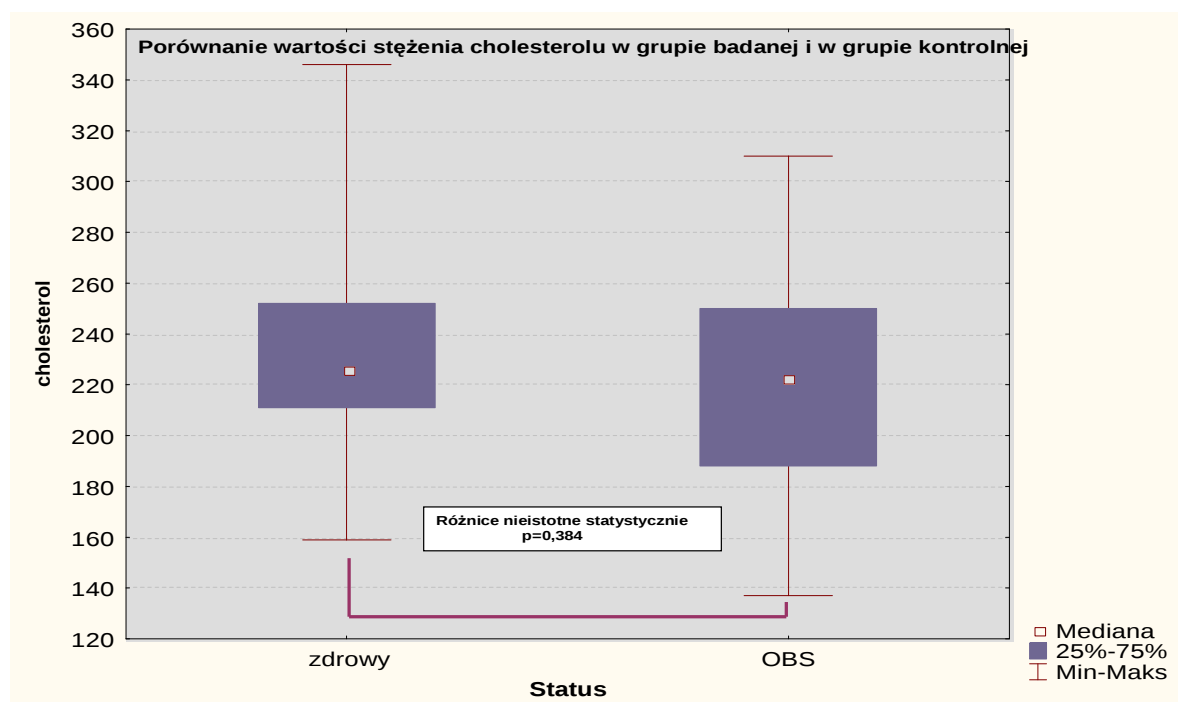
Ryc.18 Porównanie wieku w grupie badanej i w grupie kontrolnej



Ryc. 19 Porównanie wartości BMI w grupie badanej i w grupie kontrolnej



Ryc. 20 Porównanie stężenia cholesterolu całkowitego w grupie badanej i w grupie kontrolnej



#### 4.2.3 Charakterystyka badanych zmiennych

Poniżej przedstawiono szczegółowo zmienne badane w grupie pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących. Rozkład normalny uzyskanych wartości weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka.

##### 4.2.3.1 Prędkość fali tętna (PWV)

Prędkość fali tętna (PWV) posłużyła ocenie podatności naczyń tętniczych. Przeprowadzona analiza rozkładu zmiennej wykazała normalny rozkład wartości ( $W=0,929$   $p=0,06$ ) Uzyskana w badanej grupie średnia wartość PWV wynosiła  $10,34 \pm 1,58$ , natomiast wartości minimalna i maksymalna odpowiednio 7,65 i 14,1. U czterech badanych wartość PWV przekroczyła 12 m/s. Podstawowe parametry statystyczne opisujące PWV w badanej grupie zebrano w tabeli 3.

Tabela 3 Podstawowe parametry statystyczne opisujące PWV w badanej grupie.

| Zmiana | Średnia | Odch.Std. | Minimum | Maksimum | Test S-W.      |
|--------|---------|-----------|---------|----------|----------------|
| PWV    | 10,34   | 1,58      | 7,65    | 14,1     | W=0,929 p=0,06 |

Przeprowadzono również analizę wartości współczynnika korelacji pomiędzy PWV a takimi zmiennymi antropometrycznymi jak BMI, wiek i obwód pasa. Nie wykazano istotnej korelacji między PWV a ww. zmiennymi. Nie wykazano także korelacji pomiędzy wartościami AHI a PWV.

#### 4.2.3.2 Wartości ciśnienia tętniczego

Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano metodą konwencjonalną jak również wykorzystując 24-godzinne monitorowania. Dla każdego badanego została wyliczona wartość średnia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, akcji serca a także ciśnienia tętna. Wszystkie wartości, za wyjątkiem wartości uzyskanych za pomocą pomiaru konwencjonalnego, charakteryzowały się rozkładem normalnym. Dane te wraz z wartościami minimalną i maksymalną jak również odchyleniami standardowymi przedstawiono w tabeli 4.

Przeprowadzono również analizę korelacji powyższych wartości z wybranymi danymi antropometrycznymi takimi jak wiek , obwód pasa i BMI. Nie wykazano istnienia istotnej korelacji pomiędzy ww. zmiennymi a wartościami uzyskanymi z profilu dobowego ciśnienia tętniczego. (Tabela 5)

Tabela 4 Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP), rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP), częstości akcji serca (HR), ciśnienia tętna (PP) dla poszczególnych okresów doby pomiaru 24-godzinnego i wykonanego metodą konwencjonalną.

|                                                                   | Średnia | Odch.Std. | Mediana | Minimum | Maximum | Test S-W        |
|-------------------------------------------------------------------|---------|-----------|---------|---------|---------|-----------------|
| Pomiar konwencjonalny                                             |         |           |         |         |         |                 |
| SBP                                                               | 120,9   | 8,86      | 120     | 100     | 140     | W=0,921 p=0,037 |
| DBP                                                               | 78,4    | 9,02      | 80      | 70      | 90      | W=0,858 p=0,001 |
| 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – okres całej doby |         |           |         |         |         |                 |
| SBP24                                                             | 121,1   | 15,1      | 121     | 101     | 152     | W=0,958 p=0,341 |
| DBP24                                                             | 77,4    | 8,6       | 77      | 61      | 99      | W=0,966 p=0,519 |
| PP24                                                              | 92,8    | 9,6       | 92      | 75      | 116     | W=0,964 p=0,471 |
| HR24                                                              | 72,9    | 8,2       | 74      | 56      | 87      | W=0,973 p=0,683 |
| 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – okres dnia       |         |           |         |         |         |                 |
| SBPd                                                              | 127,4   | 12,1      | 127,5   | 104     | 158     | W=0,98 p=0,866  |
| DBPd                                                              | 81,4    | 8,8       | 81,5    | 65      | 101     | W=0,973 p=0,7   |
| PPd                                                               | 96,7    | 9,9       | 96      | 79      | 121     | W=0,976 p=0,767 |
| HRd                                                               | 76,9    | 8,7       | 79      | 60      | 92      | W=0,960 p=0,387 |
| 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – okres nocy       |         |           |         |         |         |                 |
| SBPn                                                              | 114,5   | 14,1      | 111     | 91      | 154     | W=0,959 p=0,35  |
| DBPn                                                              | 69,3    | 9,8       | 69,5    | 50      | 95      | W=0,963 p=0,449 |
| PPn                                                               | 84,5    | 10,8      | 82      | 66      | 112     | W=0,955 p=0,285 |
| HRn                                                               | 63,9    | 7,8       | 63      | 46      | 77      | W=0,964 p=0,46  |

Tabela 5 Wartości współczynników korelacji  $r$  i odpowiadających im poziomów istotności  $p$  pomiędzy wybranymi danymi antropometrycznymi a wartościami uzyskanymi podczas 24-godzinne monitorowania ciśnienia tętniczego.

|                                                                   | Wiek     |          | Obwód pasa |          | BMI      |          |
|-------------------------------------------------------------------|----------|----------|------------|----------|----------|----------|
|                                                                   | <b>r</b> | <b>p</b> | <b>r</b>   | <b>p</b> | <b>r</b> | <b>p</b> |
| Pomiar konwencjonalny                                             |          |          |            |          |          |          |
| <b>SBP</b>                                                        | 0,291    | 0,133    | 0,112      | 0,570    | -0,126   | 0,521    |
| <b>DBP</b>                                                        | 0,098    | 0,619    | -0,030     | 0,877    | -0,141   | 0,474    |
| 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – okres całej doby |          |          |            |          |          |          |
| <b>SBP24</b>                                                      | 0,062    | 0,757    | 0,059      | 0,767    | 0,248    | 0,212    |
| <b>DBP24</b>                                                      | 0,163    | 0,416    | 0,003      | 0,968    | 0,115    | 0,568    |
| <b>PP24</b>                                                       | 0,156    | 0,434    | 0,022      | 0,910    | 0,175    | 0,383    |
| <b>HR24</b>                                                       | -0,173   | 0,387    | 0,002      | 0,992    | 0,119    | 0,953    |
| 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – okres dnia       |          |          |            |          |          |          |
| <b>SBPd</b>                                                       | 0,055    | 0,782    | 0,112      | 0,576    | 0,329    | 0,094    |
| <b>DBPd</b>                                                       | 0,156    | 0,434    | 0,068      | 0,735    | 0,184    | 0,358    |
| <b>PPd</b>                                                        | 0,147    | 0,462    | 0,077      | 0,700    | 0,249    | 0,209    |
| <b>HRd</b>                                                        | -0,254   | 0,200    | 0,006      | 0,975    | 0,0002   | 0,999    |
| 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego – okres nocy       |          |          |            |          |          |          |
| <b>SBPn</b>                                                       | 0,042    | 0,832    | -0,007     | 0,971    | 0,081    | 0,687    |
| <b>DBPn</b>                                                       | 0,155    | 0,438    | -0,057     | 0,770    | 0,141    | 0,941    |
| <b>PPn</b>                                                        | 0,165    | 0,409    | -0,027     | 0,991    | 0,059    | 0,768    |
| <b>HRn</b>                                                        | 0,030    | 0,879    | 0,115      | 0,567    | 0,086    | 0,668    |

#### 4.2.3.3 Funkcja skurczowa i rozkurczowa oraz struktura lewej komory serca

Funkcję skurczową i rozkurczową a także strukturę lewej komory serca oceniano na podstawie analizy wybranych zmiennych opisanych w rozdziale 3.3.8.

Tabela 6 przedstawia charakterystykę zmiennych opisujących strukturę lewej komory serca. W tabeli tej uwzględniono wymiary: ściany tylnej (PWD), przegrody (IVSD), wymiary rozkurczowy i skurczowy lewej komory (LVDD i LVDS) oraz masę (LVM) i wskaźnik masy lewej komory (LVM/BSA). Tabela zawiera wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym lub mediany, zakres wartości oraz wynik analizy testem Shapiro-Wilka. Przeprowadzona analiza rozkładu wskazała na PWD, IVSD oraz LVM i LVM/BSA jako wartości, które nie miały rozkładu normalnego.

Tabela 6 Charakterystyka zmiennych opisujących strukturę lewej komory serca.

| Zmiana                      | Średnia | Odch.St. | Mediana | Minimum | Maksimum | Test S-W.         |
|-----------------------------|---------|----------|---------|---------|----------|-------------------|
| LVDD [cm]                   | 46,55   | 3,88     | 45      | 37,9    | 53,8     | W=0,964 p=0,429   |
| LVDS [cm]                   | 29,5    | 4,59     | 30      | 20      | 43       | W=0,943 p=0,173   |
| PWD [cm]                    | 10,29   | 2,07     | 10,6    | 1,05    | 13,0     | W=0,653 p=0,00    |
| IVSD [cm]                   | 11,30   | 1,11     | 11,1    | 9,3     | 15,0     | W=0,909 p=0,019   |
| LVM [g]                     | 218,29  | 77,5     | 197     | 108     | 506      | W=0,848 p=0,01    |
| LVM/BSA [g/m <sup>2</sup> ] | 111,2   | 36,3     | 108,5   | 50      | 256      | W=0,772 p=0,00005 |

Tabela 7 przedstawia natomiast charakterystykę wybranych zmiennych opisujących funkcję skurczową (frakcję wyrzutową- EF, frakcję skracania- FS) i rozkurczową (prędkość fali wczesnego napływu do lewej komory- E, prędkość fali przedsionkowej- A, współczynnik E/A oraz decelerację fali E- Dec E, i czas deceleracji fali E- DecT E) lewej komory serca.

Spośród zmiennych opisujących funkcję skurczową rozkład normalny wykazywały EF, FS, A, E/A oraz DecTE.

Tabela 7 Charakterystyka wybranych zmiennych opisujących funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory serca.

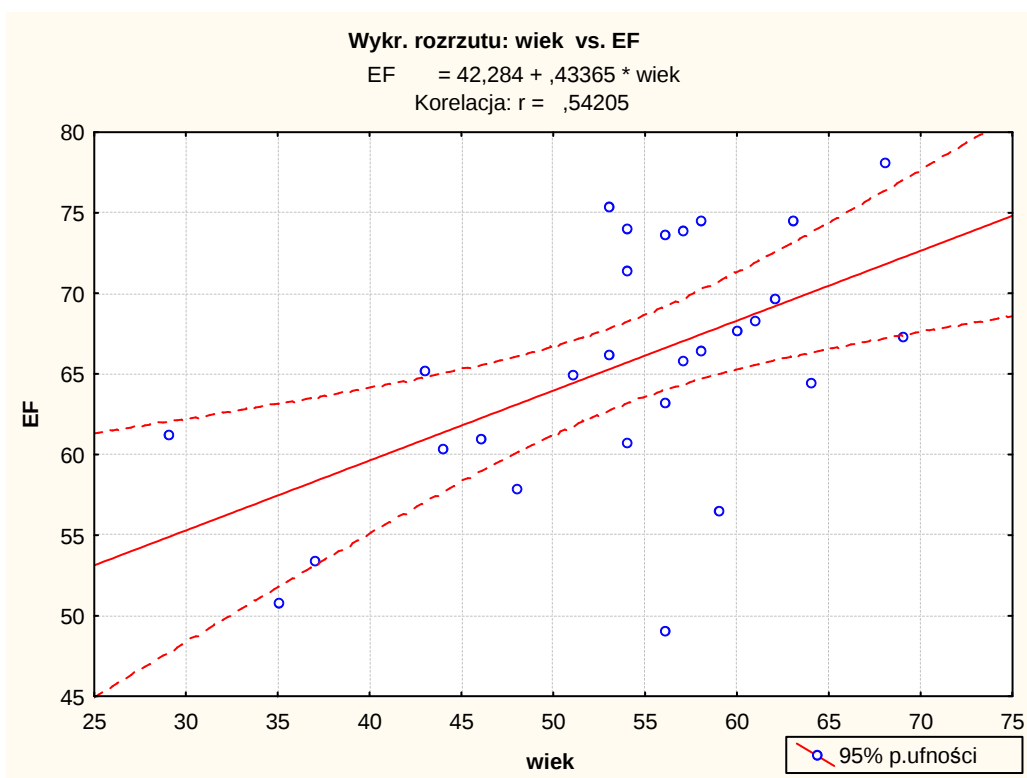
| Zmiana                                        | Średnia | Odch.St. | Mediana | Minimum | Maksimum | Test S-W.      |
|-----------------------------------------------|---------|----------|---------|---------|----------|----------------|
| <b>Funkcja skurczowa lewej komory serca</b>   |         |          |         |         |          |                |
| <b>EF [%]</b>                                 | 65,6    | 7,61     | 66      | 49,1    | 78,1     | W=0,963 p=0,42 |
| <b>FS [%]</b>                                 | 35,8    | 7,0      | 36      | 17,6    | 48,6     | W=0,977 p=0,79 |
| <b>Funkcja rozkurczowa lewej komory serca</b> |         |          |         |         |          |                |
| <b>E [m/s]</b>                                | 0,7     | 0,18     | 0,6     | 0,4     | 1,2      | W=0,912 p=0,02 |
| <b>A [m/s]</b>                                | 0,7     | 0,17     | 0,7     | 0,4     | 1,2      | W=0,896 p=0,09 |
| <b>E / A</b>                                  | 1,0     | 0,32     | 0,9     | 0,5     | 2,0      | W=0,903 p=0,13 |
| <b>Dec E [m/s<sup>2</sup>]</b>                | 3,1     | 1,21     | 3,0     | 1,6     | 7,2      | W=0,861 p=0,01 |
| <b>DecTE [ms]</b>                             | 222,3   | 1,21     | 216     | 131     | 339      | W=0,971 p=0,63 |

Analiza zależności pomiędzy zmiennymi charakteryzującymi funkcję i strukturę lewej komory serca a danymi antropometrycznymi i AHI wykazała istotną statystycznie korelację dla związku EF z wiekiem, FS z wiekiem, E z AHI i E/A z AHI oraz PWD z wiekiem, IVSD z AHI, LVM z AHI i LVM z talią. Ilustracją tych zależności są ryciny 21, 22, 22, 23, 24, 25,26,27 a także tabela 8.

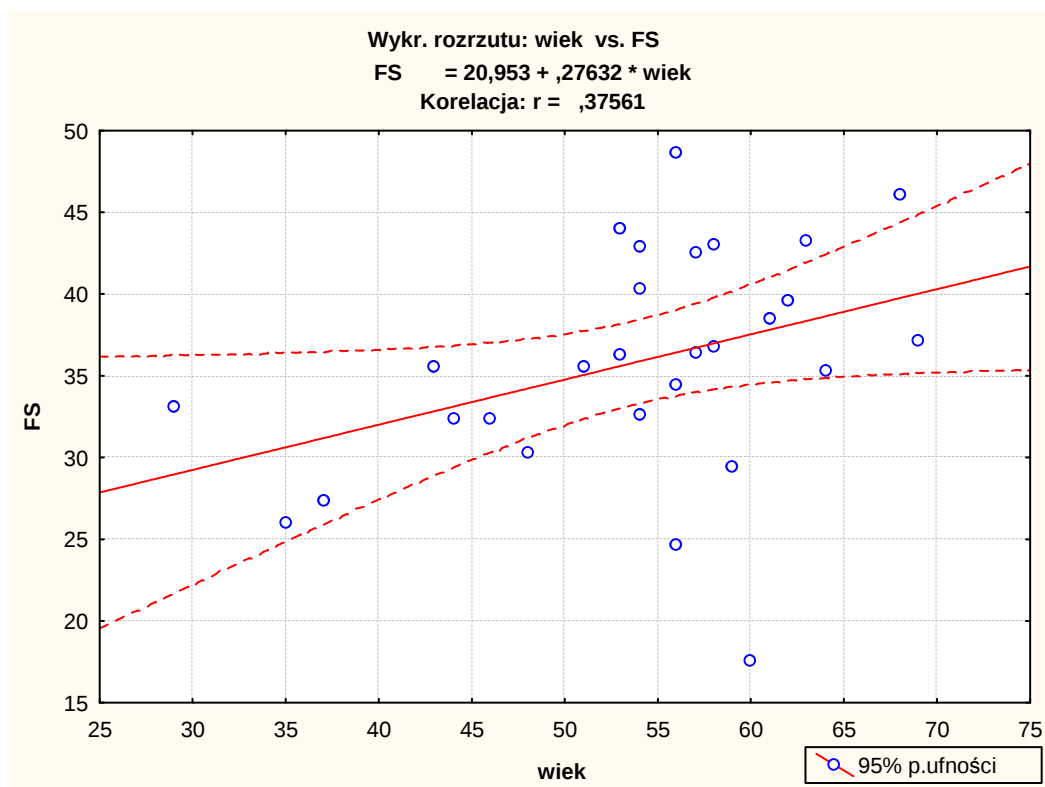
Tabela 8 Współczynniki korelacji pomiędzy zmiennymi antropometrycznymi takimi jak wiek, obwód pasa, BMI oraz AHI a wybranymi zmiennymi opisującymi funkcję i strukturę lewej komory serca.

|                                               | Wiek   |        | Obwód pasa |       | BMI    |       | AHI     |       |
|-----------------------------------------------|--------|--------|------------|-------|--------|-------|---------|-------|
|                                               | r      | p      | r          | p     | r      | p     | r       | p     |
| <b>Struktura lewej komory serca</b>           |        |        |            |       |        |       |         |       |
| <b>LVDD [cm]</b>                              | -0,358 | 0,061  | 0,283      | 0,145 | -0,012 | 0,951 | 0,203   | 0,229 |
| <b>LVDS [cm]</b>                              | -0,353 | 0,098  | 0,105      | 0,633 | -0,119 | 0,557 | 0,087   | 0,692 |
| <b>PWD [cm]</b>                               | 0,470  | 0,0012 | 0,253      | 0,193 | 0,126  | 0,524 | -0,088  | 0,657 |
| <b>IVSD [cm]</b>                              | 0,128  | 0,517  | 0,339      | 0,077 | 0,280  | 0,148 | 0,601   | 0,001 |
| <b>LVM [g]</b>                                | 0,211  | 0,281  | 0,382      | 0,45  | 0,257  | 0,186 | 0,375   | 0,049 |
| <b>LVM/BSA [g/m<sup>2</sup>]</b>              | 0,318  | 0,99   | 0,222      | 0,256 | 0,164  | 0,404 | 0,305   | 0,114 |
| <b>Funkcja skurczowa lewej komory serca</b>   |        |        |            |       |        |       |         |       |
| <b>EF [%]</b>                                 | 0,542  | 0,003  | 0,107      | 0,588 | 0,181  | 0,356 | -0,0005 | 0,998 |
| <b>FS [%]</b>                                 | 0,375  | 0,049  | -0,095     | 0,629 | 0,028  | 0,885 | -0,338  | 0,084 |
| <b>Funkcja rozkurczowa lewej komory serca</b> |        |        |            |       |        |       |         |       |
| <b>E [m/s]</b>                                | -0,161 | 0,413  | -0,106     | 0,590 | 0,066  | 0,736 | 0,507   | 0,006 |
| <b>A [m/s]</b>                                | 0,124  | 0,529  | -0,189     | 0,334 | 0,049  | 0,805 | 0,081   | 0,682 |
| <b>E / A</b>                                  | -0,235 | 0,228  | 0,028      | 0,885 | 0,015  | 0,939 | 0,375   | 0,049 |
| <b>Dec E [m/s<sup>2</sup>]</b>                | -0,306 | 0,120  | -0,295     | 0,135 | 0,133  | 0,507 | 0,236   | 0,235 |
| <b>DecTE [ms]</b>                             | 0,320  | 0,103  | -0,287     | 0,146 | 0,020  | 0,920 | -0,064  | 0,748 |

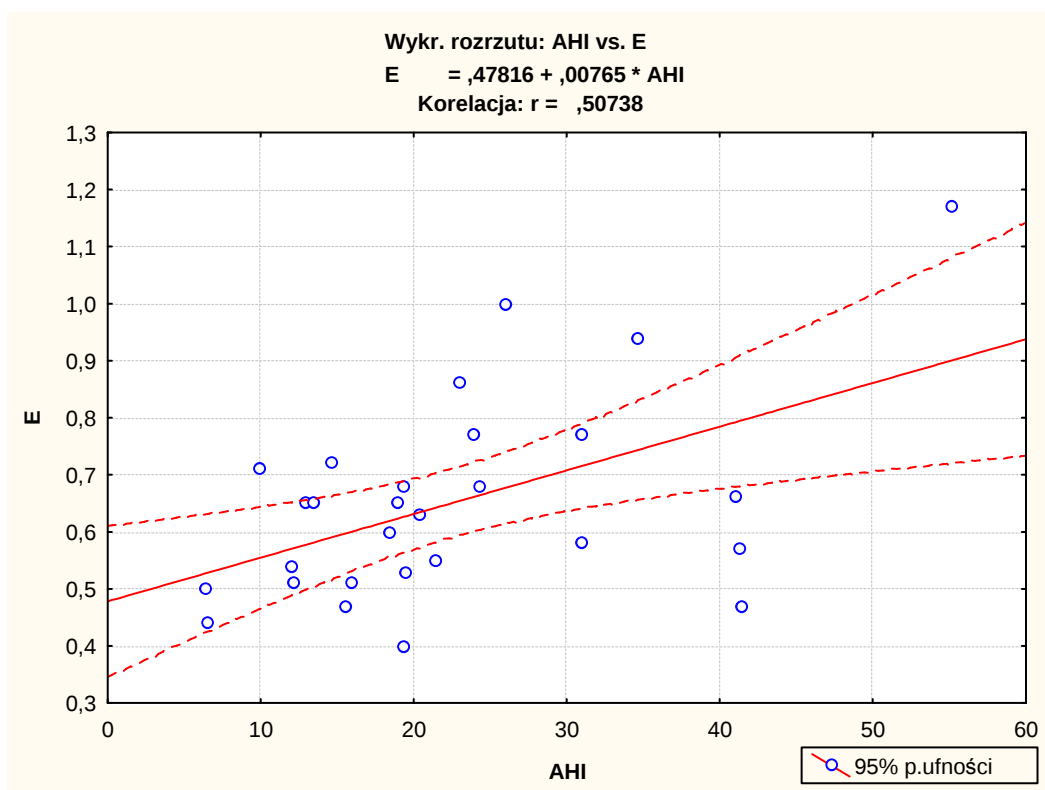
Ryc. 21 Zależność pomiędzy frakcją wyrzutową EF a wiekiem badanych.



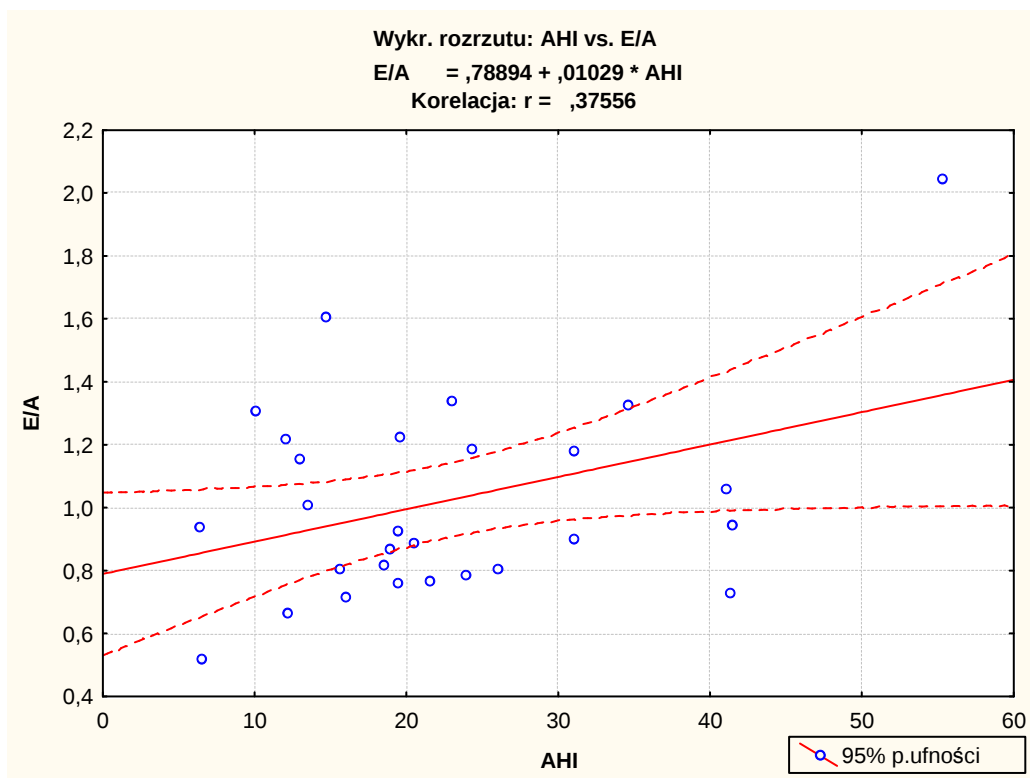
Ryc. 22 Zależność pomiędzy frakcją skracania FS a wiekiem badanych



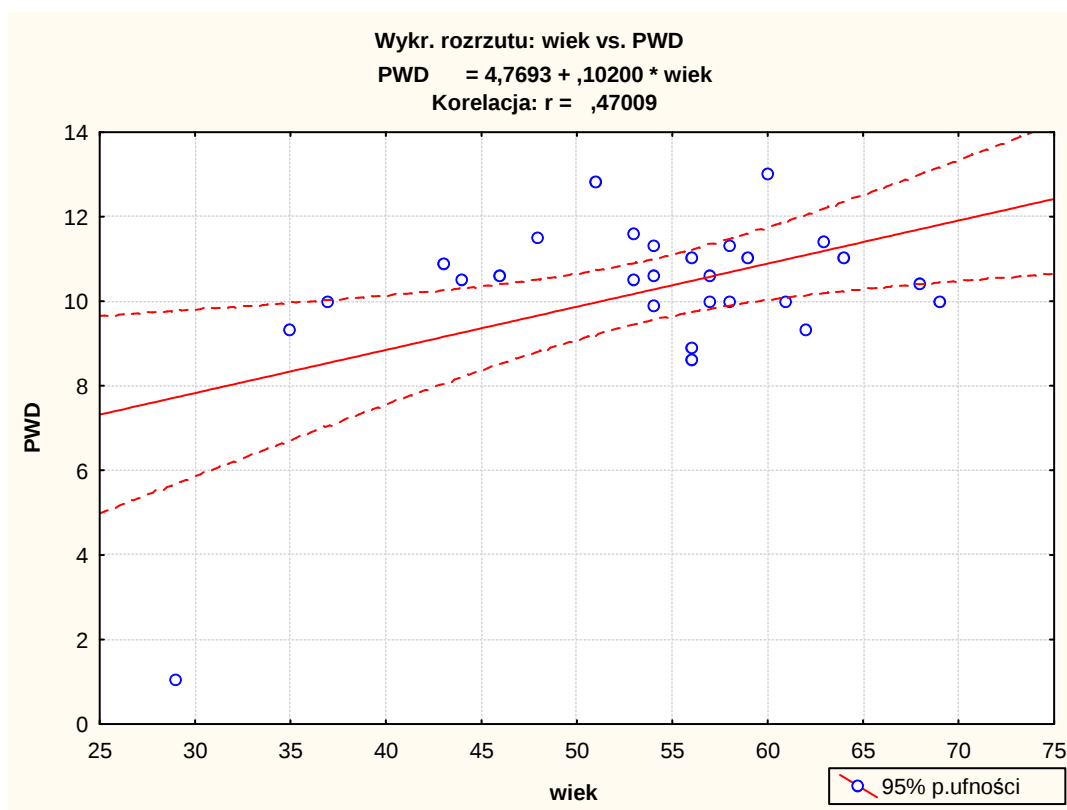
Ryc. 23 Zależność pomiędzy prędkością fali wczesnego napływu do lewej komory- E a AHI



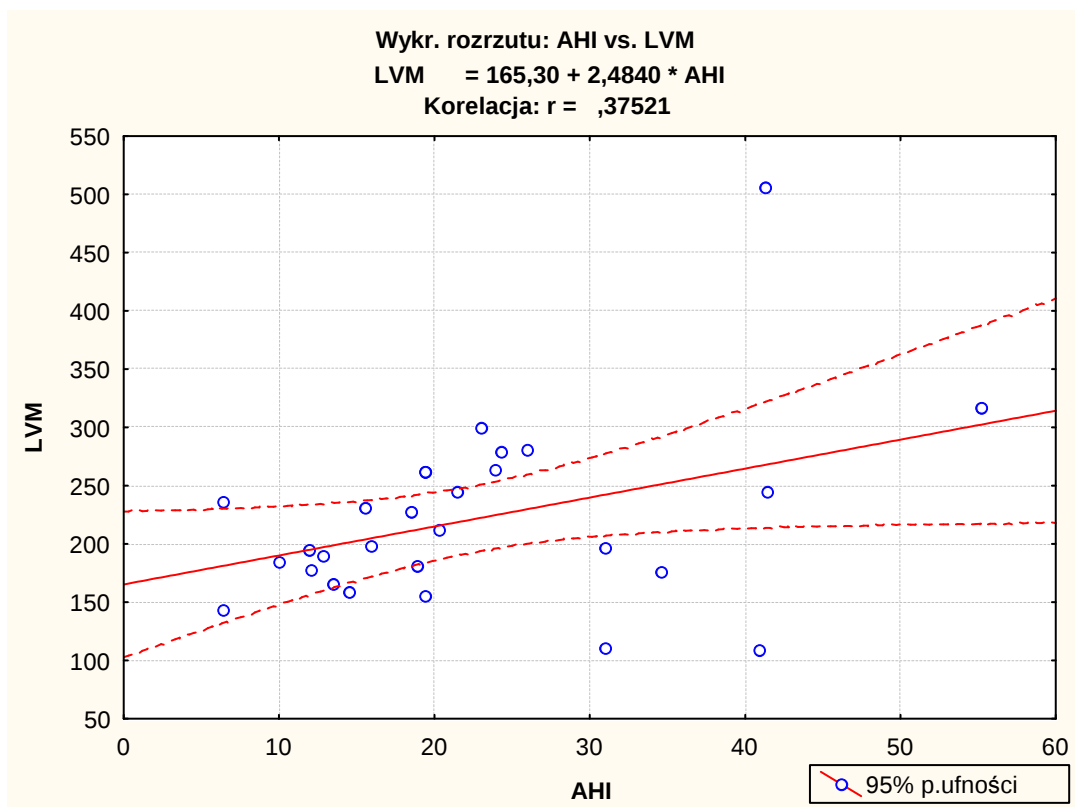
Ryc. 24 Zależność pomiędzy współczynnikiem E/A a AHI



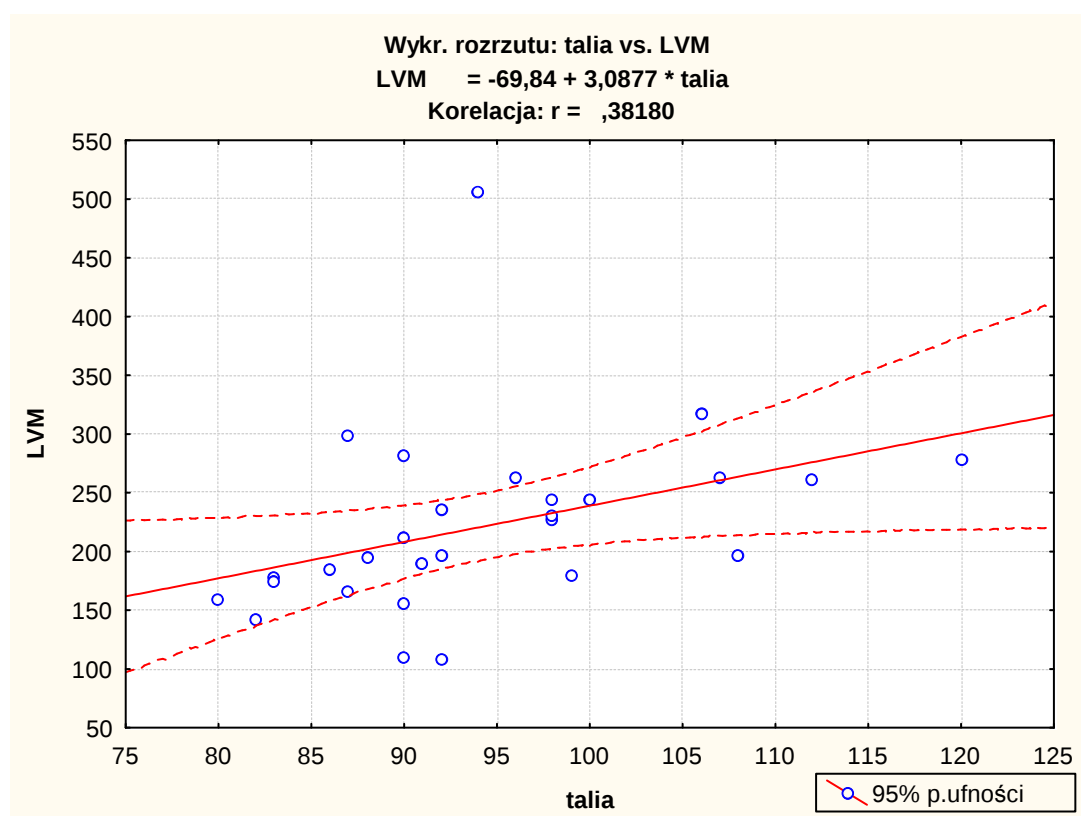
Ryc. 25 Zależność pomiędzy wymiarem ściany tylnej serca (PWD) a wiekiem badanych



Ryc. 26 Zależność pomiędzy wartością masy lewej komory (LVM) a AHI



Ryc. 27 Zależność pomiędzy wartością masy lewej komory (LVM) a talią



#### 4.2.3.4 Parametry biochemiczne

Ocenie poddawano wartości cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i cholesterolu frakcji HDL i LDL oraz glikemii na czczo w badanej grupie. Spośród powyższych wartości jedynie trójglicerydy i wartość glikemii nie posiadały cech rozkładu normalnego.

W tabeli 9 przedstawiono wartości średnie z odchyleniami standardowymi, zakres tych wartości oraz wyniki uzyskane z przeprowadzonego testu Shapiro-Wilka.

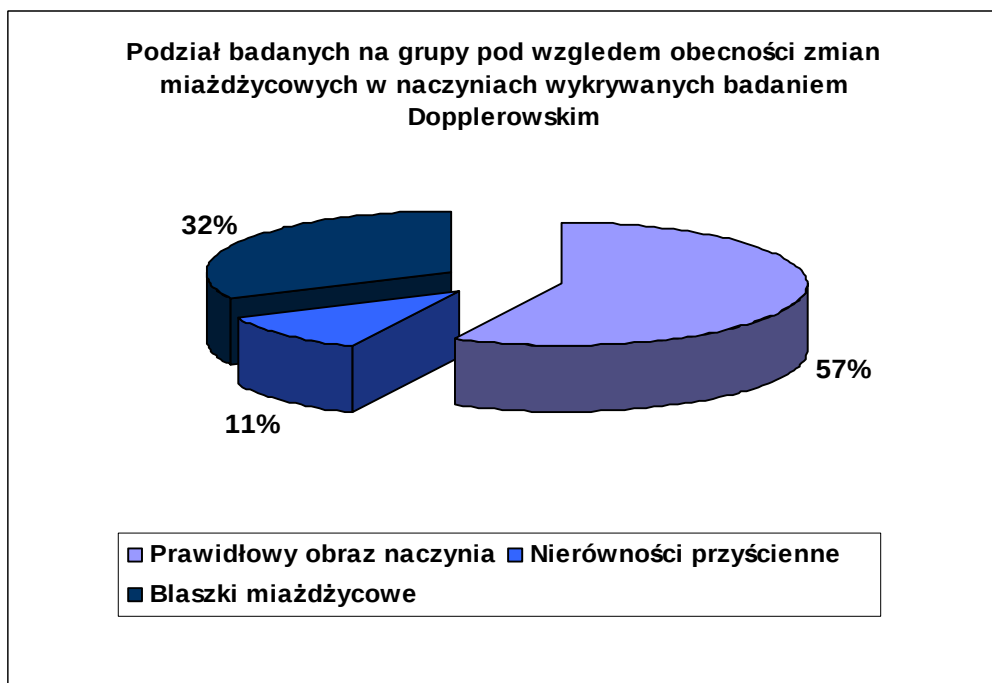
Tabela 9 Wartości cholesterolu całkowitego (Chol C.), trójglicerydów (TG), cholesterolu frakcji HDL i LDL oraz glikemii na czczo w badanej grupie.

| Zmiana          | Średnia | Odch.St. | Mediana | Minimum | Maksimum | Test S-W.       |
|-----------------|---------|----------|---------|---------|----------|-----------------|
| <b>Chol C.</b>  | 222,2   | 47,71    | 222     | 137     | 310      | W=0,951 p=0,209 |
| <b>HDL</b>      | 55,6    | 11,49    | 55      | 37      | 85       | W=0,953 p=0,230 |
| <b>LDL</b>      | 140,3   | 38,0     | 134     | 83      | 217      | W=0,947 p=0,171 |
| <b>TG</b>       | 136,8   | 80,64    | 114,5   | 41      | 333      | W=0,854 p=0,001 |
| <b>Glikemia</b> | 93,0    | 9,26     | 94      | 59      | 104      | W=0,833 p=0,004 |

#### 4.2.3.5 Ocena tętnic szyjnych za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej

W grupie 28 osób poddanych badaniu dopplerowskiemu tętnic szyjnych u ponad połowy osób (16-tu badanych co stanowi 57,2%) nie stwierdzono istotnych zmian. U 3-ch osób (10,7%) uwidoczniło się nierówności przyścienne, natomiast u 9-ciu badanych (32,1%) wykryto blaszki miażdżycowe. We wszystkich przypadkach zmiany miały charakter przyścienny i nie powodowały istotnego hemodynamicznego zwężenia naczynia. (Ryc.28)

Ryc. 28 Podział badanych na grupy pod względem obecności zmian miażdżycowych w naczyniach wykrywanych badaniem Dopplerowskim.



#### 4.2.3.6 Grubość kompleksu IMT

##### 4.2.3.6.1 Ocena grubości kompleksu IMT u pacjentów z OBS w zależności od zastosowanej projekcji oraz strony ciała

Pomiaru kompleksu IMT dokonywano w obu tętnicach szyjnych wspólnych w dwóch projekcjach- przedniej i bocznej. Podczas analizy zebranych danych wyliczono wartość średnią grubości kompleksu śródbłonek-błona środkowa dla każdego naczynia a następnie wartość średnią dla każdego badanego. Dla potrzeb analizy przeliczono wartości uzyskane za pomocą aparatu Siemens wykorzystując równanie regresji przedstawione w rozdziale "Materiał i Metody".

W tabeli 10 przedstawiono podstawowe dane statystyczne opisujące kompleks IMT uwzględniając zastosowane projekcje. IMT we wszystkich projekcjach, zarówno po stronie lewej jak i prawej wykazywała cechy rozkładu normalnego.

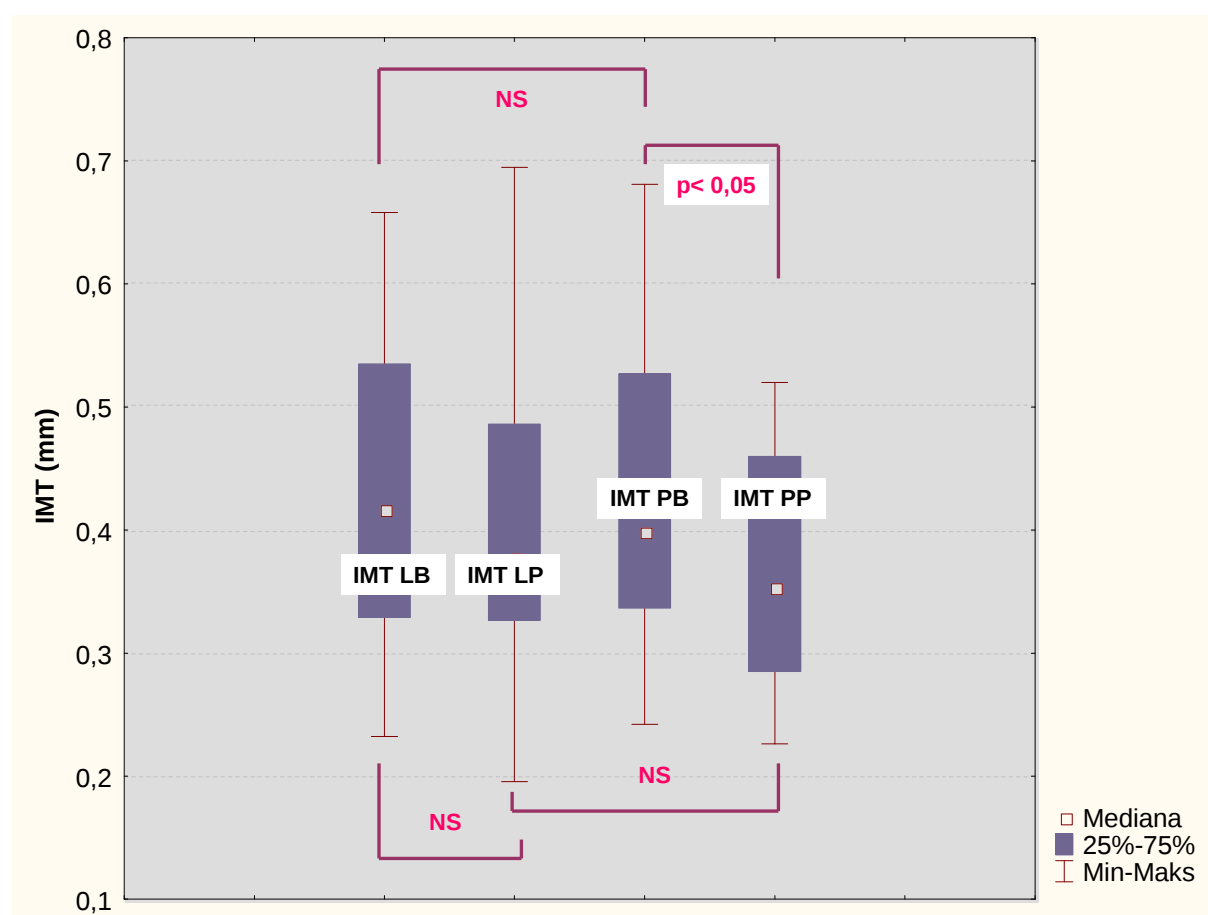
Tabela 10 Podstawowe dane statystyczne opisujące kompleks IMT uwzględniając zastosowane projekcje

| IMT                                        | Średnia | Odch.St | Mediana | Minimum | Maksimum | Test S-W.       |
|--------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|-----------------|
| <b>Lewa tętnica szyjna</b>                 |         |         |         |         |          |                 |
| <b>Projekcja przednia</b>                  | 0,410   | 0,129   | 0,378   | 0,196   | 0,695    | W=0,970 p=0,624 |
| <b>Projekcja boczna</b>                    | 0,435   | 0,127   | 0,417   | 0,232   | 0,658    | W=0,943 p=0,164 |
| <b>Średnia</b>                             | 0,429   | 0,113   | 0,431   | 0,214   | 0,664    | W=0,974 p=0,691 |
| <b>Prawa tętnica szyjna</b>                |         |         |         |         |          |                 |
| <b>Projekcja przednia</b>                  | 0,372   | 0,094   | 0,353   | 0,226   | 0,520    | W=0,926 p=0,081 |
| <b>Projekcja boczna</b>                    | 0,408   | 0,118   | 0,400   | 0,242   | 0,681    | W=0,952 p=0,243 |
| <b>Średnia</b>                             | 0,387   | 0,097   | 0,386   | 0,242   | 0,600    | W=0,954 p=0,259 |
| <b>Wartość średnia wszystkich pomiarów</b> | 0,406   | 0,092   | 0,418   | 0,226   | 0,577    | W=0,975 p=0,741 |

Porównano również średnie wartości IMT w prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej z uwzględnieniem projekcji. Wykorzystano test Wilcoxona w celu określenia poziomu istotności statystycznej dla porównań w ocenianych parach zmiennych. Nie wykazano istnienia istotnych statystycznie różnic dla wartości IMT w zależności od strony ciała i

zastosowanej projekcji z wyjątkiem dla porównania wartości uzyskanych po stronie prawej. Największą wartość wykazywała IMT w pomiarach uzyskanych z lewej tętnicy szyjnej w projekcji bocznej. (Ryc.29)

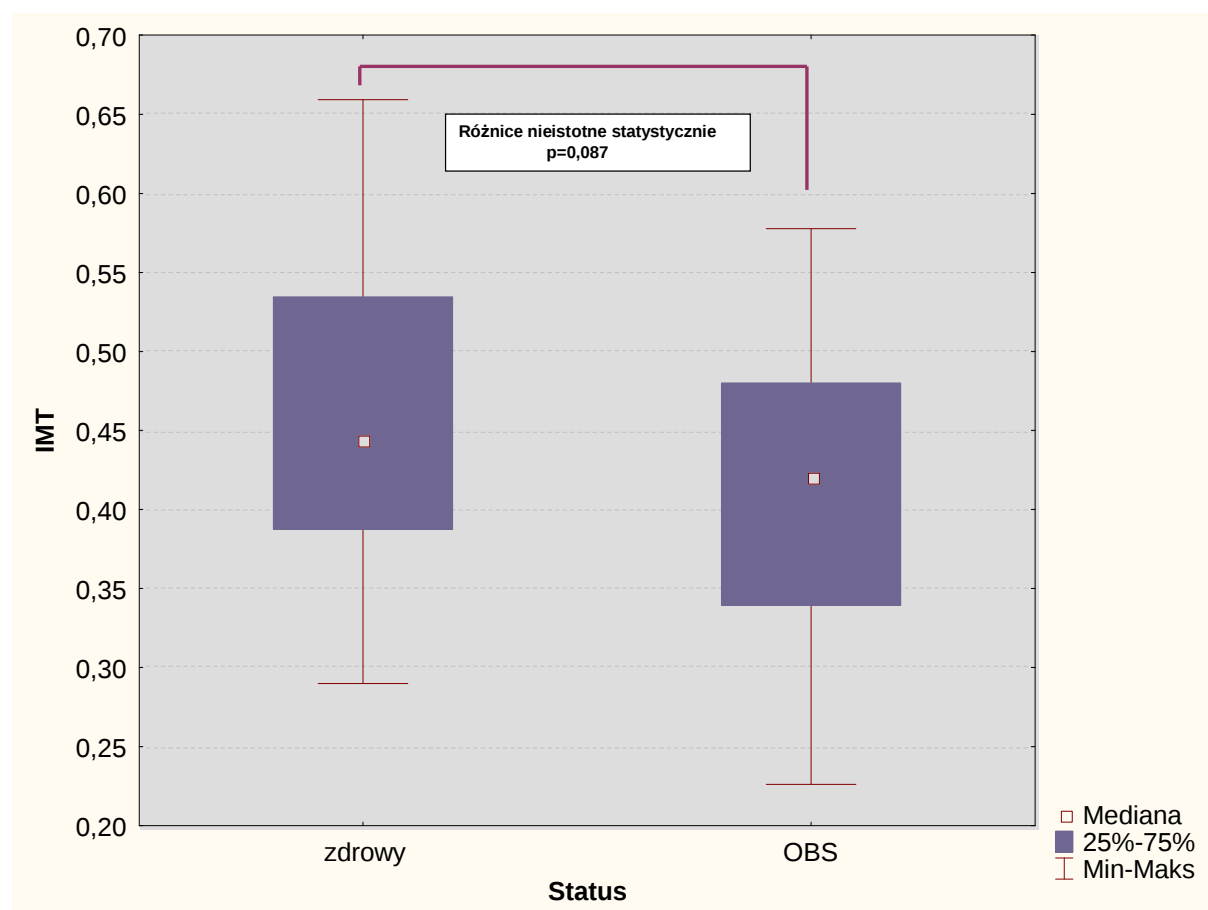
Ryc. 29 Porównanie średnich wartości IMT uzyskanych w grupie badanej z uwzględnieniem projekcji strony ciała (LP- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, LB- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, PP- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, PB- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, NS- brak istotnych statystycznie różnic.



#### 4.2.3.6.2 Ocena różnic pomiędzy IMT zarejestrowana u pacjentów z OBS i u zdrowych ochotników

Za pomocą testu U Mana Whitneya dla grup niezależnych poddano również ocenie uzyskane w grupie chorych na OBS i grupie zdrowych ochotników wartości IMT i nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami. Do rozważań przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ . (Ryc. 30)

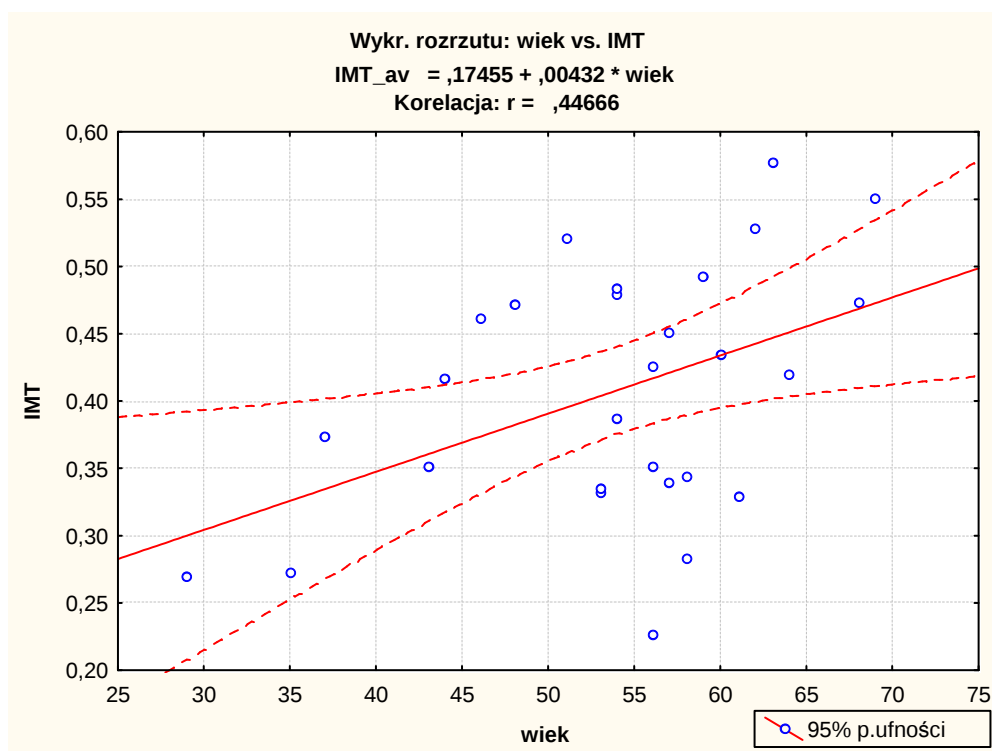
Ryc.30 Porównanie wartości IMT w grupie badanej i kontrolnej



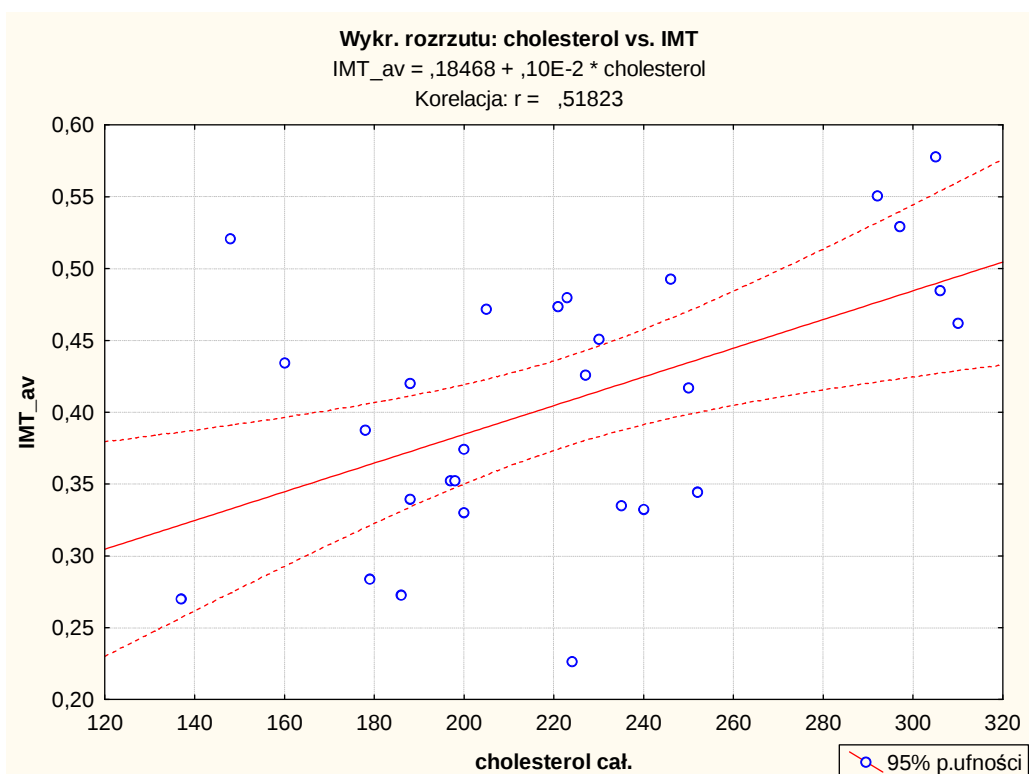
#### 4.2.3.6.3 Ocena korelacji pomiędzy wartością IMT a innymi badanymi zmiennymi

Oceniono korelację pomiędzy średnią uzyskaną wartością IMT w grupie pacjentów z OBS a wartością AHI, danymi antropometrycznymi, wynikami badań laboratoryjnych i PWV. Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy wartością IMT a wiekiem badanych a także pomiędzy IMT i stężeniem cholesterolu całkowitego i stężeniem cholesterolu frakcji LDL. (Ryc. 31,32,33)

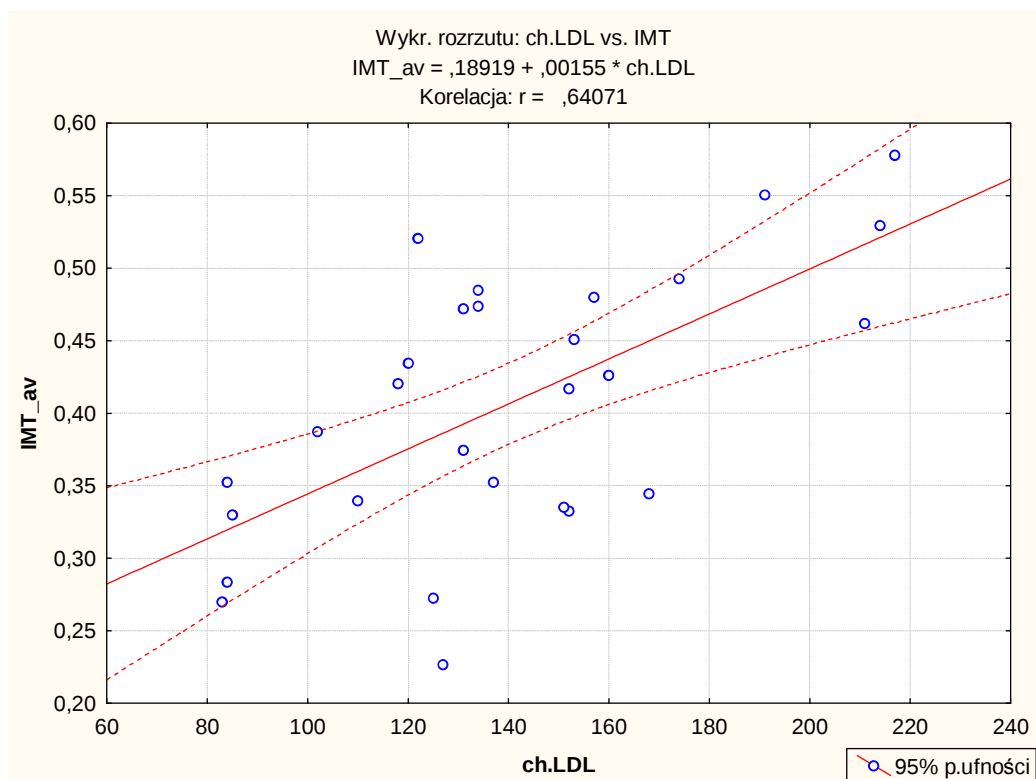
Ryc. 31 Zależność pomiędzy IMT a wiekiem badanych



Ryc. 32 Zależność pomiędzy IMT a stężeniem cholesterolu całkowitego

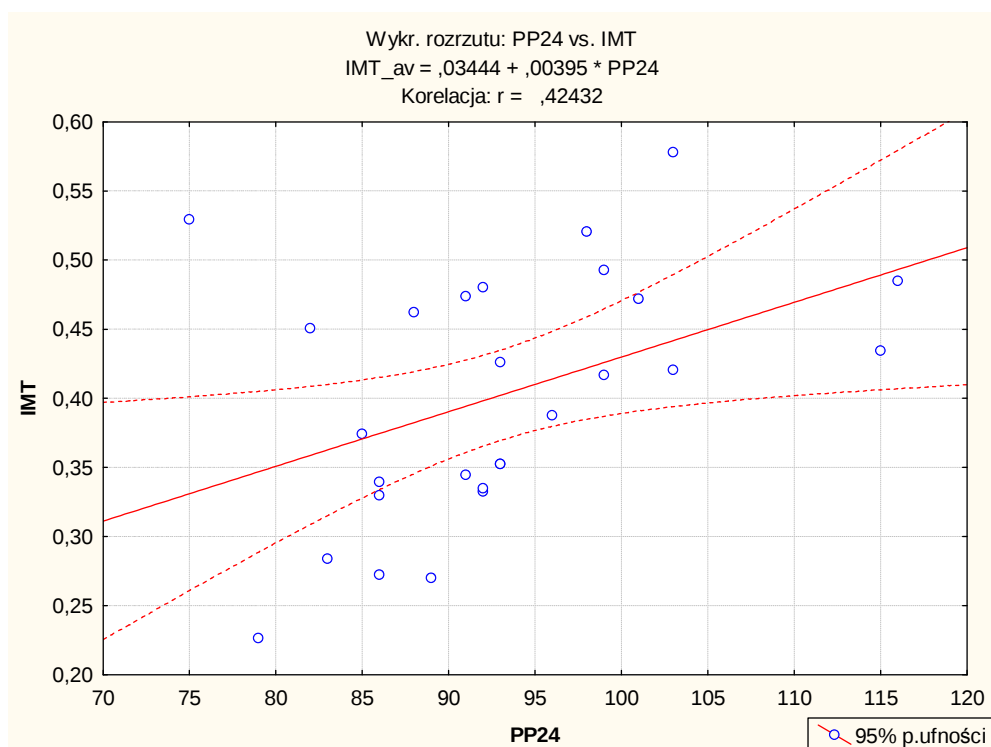


Ryc. 33 Zależność pomiędzy IMT a stężeniem cholesterolu frakcji LDL

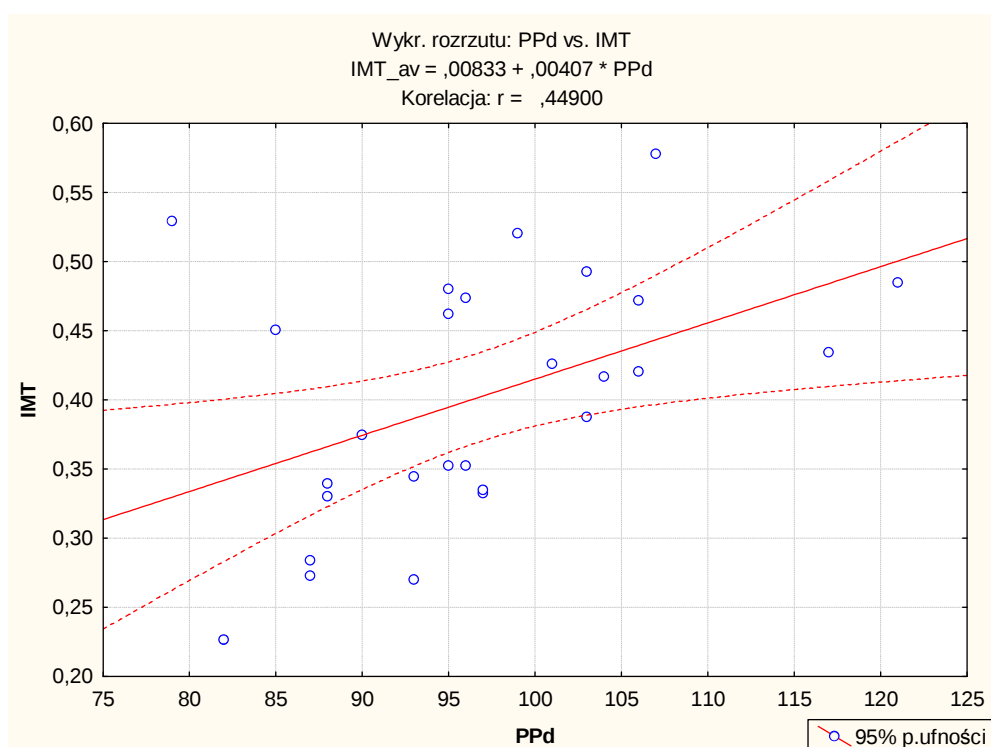


Analizie poddano również potencjalny związek pomiędzy IMT a parametrami charakteryzującymi strukturę oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca a także wartościami uzyskanymi z dobowego profilu ciśnienia tętniczego krwi. Wykazano istotną statystycznie korelację dla związku IMT z PP (z okresu całej doby), z PP i SBP (z okresu dnia) (Ryc.34, 35, 36) a także ze współczynnikiem E/A i PWD. (Ryc. 37, 38)

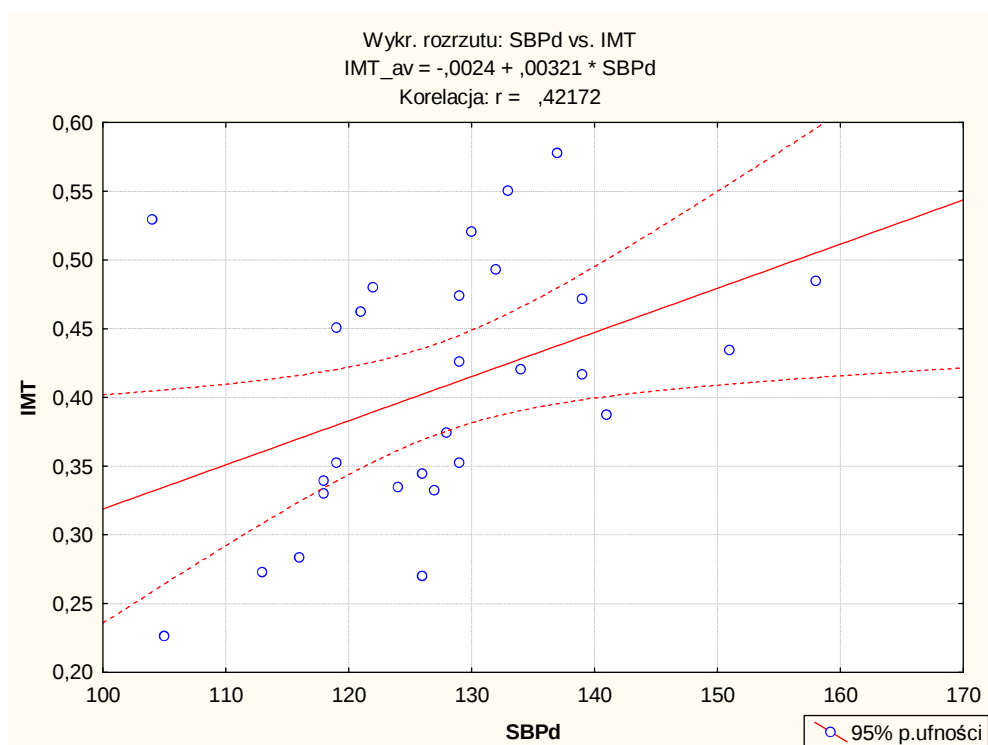
Ryc. 34 Zależność pomiędzy IMT a PP z okresu całej doby



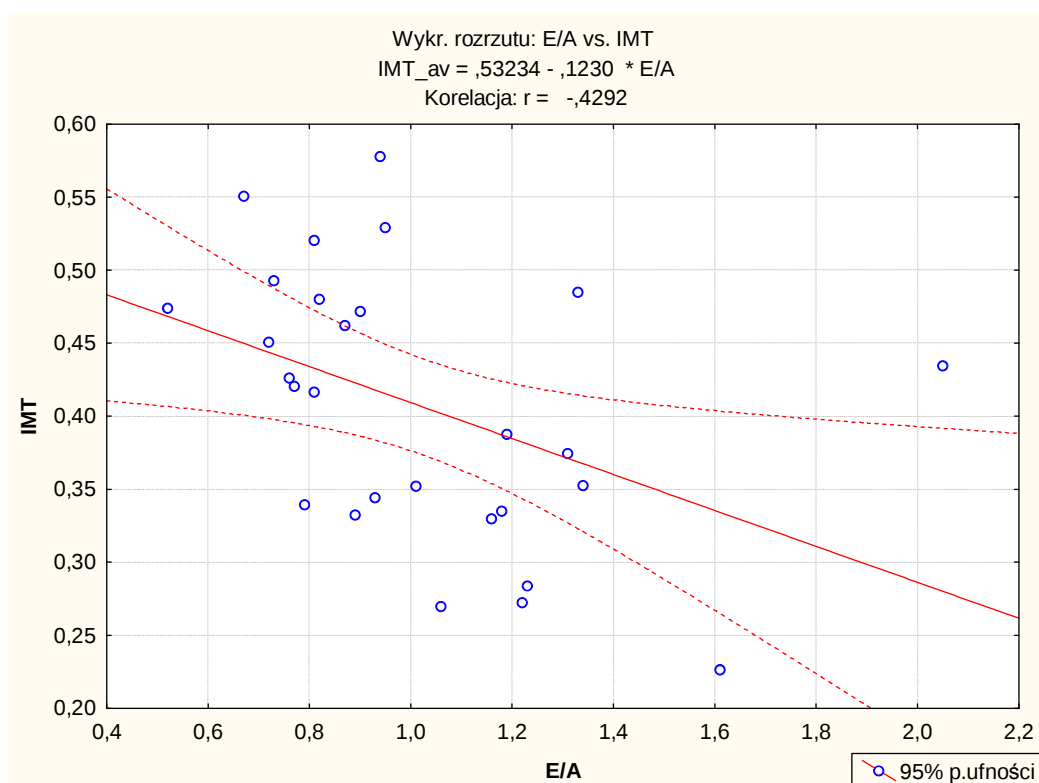
Ryc. 35 Zależność pomiędzy IMT a PP (w okresie dnia)



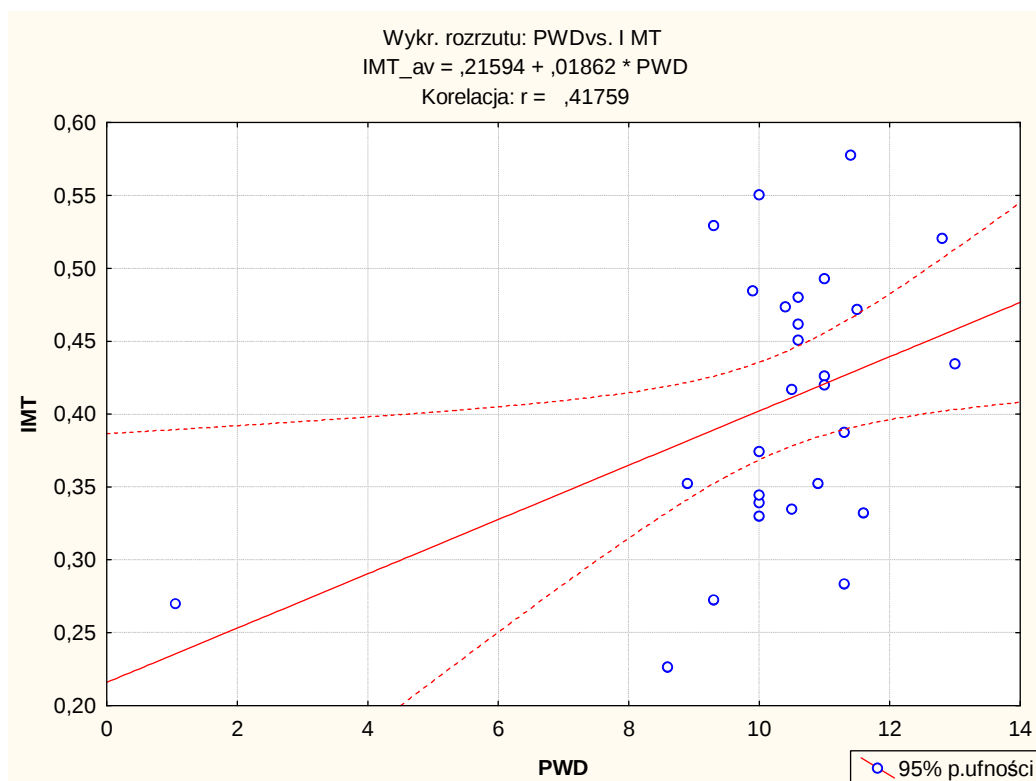
Ryc. 36 Zależność pomiędzy IMT a SBP z okresu dnia



Ryc. 37 Zależność pomiędzy IMT a współczynnikiem E/A



Ryc.38 Zależność pomiędzy IMT a PWD



Do analizy korelacji pomiędzy zmiennymi wykazującymi rozkład normalny wykorzystano test korelacji Pearsona natomiast kiedy zmienne nie wykazywały rozkładu normalnego posługiwano się testem korelacji porządku rang Spearmana. W obu przypadkach przyjęto poziom  $p < 0,05$  jako istotny. Współczynniki korelacji  $r$  oraz odpowiadające im poziomy istotności  $p$  dla wybranych istotnych korelacji przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11 Wartości współczynników korelacji  $r$  i odpowiadających im poziomów istotności  $p$  pomiędzy IMT a wybranymi wartościami uzyskanymi podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego, danymi antropometrycznymi oraz wartościami opisującymi strukturę i funkcję skurczową i rozkurczową serca.

|                   | IMT      |          |
|-------------------|----------|----------|
|                   | <b>r</b> | <b>p</b> |
| <b>Wiek</b>       | 0,446    | 0,17     |
| <b>Chol. Cał.</b> | 0,518    | 0,005    |
| <b>LDL</b>        | 0,641    | 0,001    |
| <b>PP 24h</b>     | 0,424    | 0,027    |
| <b>PP dzień</b>   | 0,449    | 0,019    |
| <b>SBP dzień</b>  | 0,422    | 0,025    |
| <b>E/A</b>        | -0,429   | 0,023    |
| <b>PWD</b>        | 0,417    | 0,270    |

## 5. Dyskusja

### 5.1 Charakterystyka badanej grupy (wiek, płeć, BMI, schorzenia współistniejące)

Obturacyjny bezdech senny jest schorzeniem, które dotyka szacunkowo od 2 do 4% populacji w tzw. wieku produkcyjnym (30-60 lat), stanowi więc ważny problem zdrowotny. Częstość występowania wzrasta stopniowo wraz z wiekiem i osiąga fazę plateau dla badanych powyżej 65 roku życia. <sup>(105)</sup>

W prezentowanej pracy średnia wieku wszystkich pacjentów, u których rozpoznano OBS (119 osób) wyniosła w przybliżeniu 55 lat. Najliczniej reprezentowane były przedziały wiekowe pomiędzy 45 a 60 rokiem życia. Mężczyźni stanowili zdecydowaną większość przebadanej grupy bo aż 82%. Uzyskane wyniki rysują się podobnie jak w innych cytowanych badaniach populacyjnych. <sup>(5,6)</sup>

Poza wiekiem, jednym z najważniejszych czynników ryzyka występowania OBS jest otyłość. W prezentowanej pracy aż u 62% osób, oprócz rozpoznania podstawowego zdiagnozowano również otyłość, a u 88%- BMI wynosiło  $>25 \text{ kg/m}^2$ .

W 2002 roku przeprowadzone zostało ogólnopolskie badanie NATPOL PLUS (nadciśnienie tętnicze w Polsce plus zaburzenia lipidowe i cukrzyca) obejmujące populację 3052 mężczyzn i kobiet. <sup>(106)</sup> Przedział wiekowy badanej grupy to 18-94 lata. Nadwagę lub otyłość stwierdzono u 52,7% badanych, osoby otyłe stanowiły zaś 19%. W kolejnych latach opublikowano wyniki wieloośrodkowego ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności WOBASZ (2003-2005). <sup>(107)</sup> Badanie to objęło zasięgiem reprezentacyjną grupę 13.545 osób (w tym 6.792 mężczyzn i 7.153 kobiety) z przedziału wiekowego 20-74 lata. Nadwagę lub otyłość rozpoznano u 61,6% mężczyzn i 50,3% kobiet.

W porównaniu do populacji polskiej badana grupa pacjentów z OBS charakteryzowała się zatem zdecydowanie większym odsetkiem osób z nadwagą i otyłością. Potwierdza to prawidłowość, konsekwentnie wskazywaną w dużych badaniach epidemiologicznych z całego świata, iż wysokie BMI jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka dla OBS. <sup>(108)</sup>

OBS związany jest ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Wśród współtowarzyszących rozpoznań na pierwszym miejscu wymienia się nadciśnienie tętnicze. W niektórych grupach etnicznych częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród osób z rozpoznanym OBS znacząco przewyższa odsetek tego rozpoznania stawianego w generalnej populacji. Sasanabe R. w Japonii przebadął grupę 819 pacjentów z OBS (w tym 719-tu mężczyzn i 100 kobiet). Nadciśnienie tętnicze zostało zdiagnozowane u 67,6% mężczyzn i 56% kobiet w porównaniu z odpowiednio 40,7% i 26,7% rozpoznań stawianych wśród osób z grupy kontrolnej. <sup>(109)</sup>

W populacji polskiej w 2001 roku na podstawie danych uzyskanych podczas realizacji programu Pol-Monika Bis nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 30% mężczyzn i 25% kobiet (w reprezentatywnej próbie 852 mężczyzn i 890 kobiet- mieszkańców Warszawy) <sup>(110)</sup> Podobne wyniki uzyskano w cytowanym uprzednio badaniu NATPOL PLUS- u 29% badanych postawiono rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. Z kolei wartości procentowe występowania tej diagnozy w badaniu WOBASZ są nieco wyższe- odpowiednio 42,1% dla mężczyzn i 32,9% dla kobiet. <sup>(106,107,110)</sup>

W badanej przeze mnie grupie pacjentów z OBS u 62% osób miało postawione rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. Jest to liczba znacząco wyższa niż średnia zanotowana w dostępnych publikacjach dotyczących ludności Polski, jednak nie odbiega od wartości uzyskiwanych w badaniach epidemiologicznych prowadzonych w grupie chorych z rozpoznanym OBS.

Poza nadciśnieniem tętniczym, diagnozie OBS często towarzyszą rozpoznania choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i hiperlipidemii. Rozkład ww. schorzeń w prezentowanej grupie chorych z OBS przedstawiał się następująco: u 32% badanych stwierdzono chorobę niedokrwinną serca, u 20% cukrzycę, zaś zaburzenia gospodarki lipidowej u 6% badanych. Szczegółowe kryteria rozpoznania zawarto w rozdziale materiał i metody.

Uzyskane wyniki częściowo zgodne są z doniesieniami publikowanymi przez Sasanabe R. <sup>(109)</sup>, który częstość występowania cukrzycy wyliczył na 23,6%. Natomiast znaczne różnice dotyczą odsetka chorych na OBS z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca i dyslipidemią- odpowiednio 2,5% i 66%. Pewnym ograniczeniem możliwości wnioskowania na temat uzyskanych różnych wyników jest fakt nie zawarcia w ww. pracy kryteriów według, których rozpoznawano chorobę niedokrwinną serca. Natomiast duża dysproporcja dotycząca odsetka osób z towarzyszącymi zaburzeniami lipidowymi wynika z innej metodologii. Sasanabe R. do ww. grupy kwalifikował pacjentów na podstawie badania poziomu lipidów we krwi, natomiast w prezentowanej pracy kryterium włączenia były zażywane leki lub też deklarowane przez chorego rozpoznanie postawione przed hospitalizacją.

Uzyskane wyniki różnią się też w porównaniu z danymi zawartymi w polskich badaniach epidemiologicznych. Częstość występowania cukrzycy autorzy badania NATPOL PLUS wyliczyli na 5,6%. Podobny wynik- 5,3% uzyskano na podstawie danych zebranych z 8-miu ośrodków na terenie całego kraju prowadzących polskie wieloośrodkowe badania nad epidemiologią cukrzycy. Częstość występowania rzędu 20% (w prezentowanej pracy jak i w dostępnych doniesieniach) świadczy o istnieniu silnego związku pomiędzy OBS a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Okresowa hipoksja podczas epizodów

bezdechów narusza homeostazę glukozy, powodując zwiększenie insulinooporności bez kompensacji w postaci zwiększenia aktywności komórek beta trzustki. Ponadto, deprywacja snu wiąże się z dysregulacją neuroendokrynną i zmniejszeniem poziomu leptyny, co z kolei zaburza regulację apetytu. <sup>(111)</sup>

Podobnie duża dysproporcja zwraca uwagę przy analizie odsetka osób chorych OBS z towarzyszącą hiperlipidemią (6,7% w prezentowanej pracy) a wynikami uzyskanymi w polskich badaniach populacyjnych (70% mężczyzn i 67% kobiet w badaniu Pol-Monika BIS dla mieszkańców Warszawy i 60,7% w badaniu NATPOL PLUS). Względnie niskie wartości uzyskane w prezentowanej pracy wynikają z braku świadomości swojej choroby i niedostatecznych informacji na temat konieczności przeprowadzania okresowych badań kontrolnych.

## **5.2 OBS a choroby układu sercowo-naczyniowego, nieinwazyjne metody diagnostyczne**

Liczne publikacje wskazują iż OBS wiąże się z zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Dane epidemiologiczne nie pozostawiają wątpliwości co do roli jaką OBS odgrywa w powstawaniu nadciśnienia tętniczego, ponadto u pacjentów z OBS notuje się zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy tętnic. Chociaż OBS i choroby układu sercowo-naczyniowego mają wspólne czynniki ryzyka to jednak badania dowodzą, iż samo rozpoznanie OBS jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. I to czynnikiem, którego wpływ nie jest związany z charakterystyką demograficzną badanych (wiek, płeć, rasa) jak i też szeroko opisywanymi innymi markerami takimi jak otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, migotanie przedsionków czy też spożywanie alkoholu i palenie papierosów. Mechanizm, który leży u podstaw tego związku nie jest do końca wyjaśniony. Częściowo,

wpływ ten tłumaczy się ciągłą aktywacją układu współczulnego, zmianami ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej i stresem oksydacyjnym. Ale także inne mechanizmy, takie jak zaburzenia układu krzepnięcia, aktywacja płytek, uszkodzenie śródbłonna jak również wzrost wartości mediatorów stanu zapalnego także odgrywają rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. <sup>(63, 112)</sup>

Na początku lat 60-tych w Polsce zaobserwowano wzrost ilości nowych zachorowań i zgonów z powodu chorób układu krążenia. Z kolei lata 90-te przyniosły stopniowe zahamowanie, a obecnie nawet spadek umieralności z powodu chorób układu krążenia. Tendencję tę tłumaczy się rozwojem metod prewencyjnych. Mogły one zostać wdrożone, kiedy przeanalizowano korelacje pomiędzy zachorowalnością i naturalnym przebiegiem chorób układu krążenia a także poznano środowiskowe i ogólnoustrojowe czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy (nadwaga, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca, wiek, płeć męska). Badania epidemiologiczne dowodzą, iż choroby te nadal zajmują pierwszą pozycję jeśli chodzi o przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych. Niestety w Polsce wskaźniki umieralności wciąż pozostają wyższe niż w większości krajów europejskich. Poza obserwowanym postępem w profilaktyce pierwotnej w ciągu ubiegłych kilkunastu lat doszło do olbrzymiego rozwoju diagnostyki i leczenia. Obecnie dostępne metody pozwalają na wczesną i nieinwazyjną diagnostykę zaburzeń układu krążenia. Nadal poszukuje się kolejnych wskaźników, które pozwoliłyby na jeszcze skuteczniejsze przewidywanie możliwości pojawienia się chorób układu krążenia, jeszcze przed wystąpieniem ewentualnych objawów klinicznych. <sup>(110)</sup>

Wczesne stadia zmian miażdżycowych w naczyniach mogą zostać zobrazowane na długo przed pojawieniem się w nich blaszki miażdżycowej. Narzędziem, które umożliwia taką szybką detekcję jest badanie ultrasonograficzne. Miażdżycą jest dynamicznym procesem, w którego inicjacji bierze udział szereg czynników. Główną rolę przypisuje się przewlekłemu

zapaleniu ( z wysokim poziomem białek ostrej fazy i cytokin) a także podwyższonemu poziomowi molekuł adhezji, czynników krzepnięcia i czynników wzrostu dla śródbłónka i mięśni gładkich.<sup>(93)</sup>

Zanim dojdzie do uformowania blaszki miażdżycowej i zwężenia światła naczynia można, dokonując pomiaru grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa naczynia (IMT) ocenić wczesne anatomiczne zmiany. Wartość IMT, która przekracza 0,9 mm jest traktowana jako objaw uszkodzenia narządowego przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym. Dlatego też Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Towarzystwo Kardiologiczne zaleca pomiar IMT. Także, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego grubość IMT przekraczająca normę (przy bezpośrednim odczycie na ekranie monitora) powinna zostać ujęta w opisie badania. Prezentowana w niniejszej pracy metoda pomiaru pozwala na ocenę grubości kompleksu IMT z dokładnością do tysięcznych części milimetra. Wykrycie zmian na tym etapie rozwoju, pozwala na monitorowanie dalszego przebiegu miażdżycy i ewentualną wczesną interwencję zanim choroba zamanifestuje się klinicznie podczas ostrego incydentu niedokrwienia.

### **5.3 Pacjenci z OBS bez schorzeń współtowarzyszących**

Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i hiperlipidemia są to czynniki, które mają ogromny wpływ na rozwój zmian aterosklerotycznych. Schorzenia te należą również do najczęściej rozpoznawanych wśród pacjentów z OBS. Wielokrotnie, w licznych publikacjach potwierdzono związek pomiędzy wzrostem grubości kompleksu IMT u pacjentów z ww. jednostkami chorobowymi. Głównym celem prezentowanego projektu badawczego była próba odpowiedzi na pytanie, czy u chorych z OBS, u których nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i choroby niedokrwiennej również dochodzi do wzrostu wartości IMT. Zważywszy

na opisywany naturalny przebieg OBS, znalezienie pacjentów spełniających rygorystyczne kryteria selekcji było trudnym zadaniem. W ostatecznej wersji projektu zdecydowano się nie wykluczać pacjentów z nieznacznie podwyższonymi wartościami parametrów lipidowych; natomiast oznaczenia te zostały wzięte pod uwagę przy dobieraniu osób z grupy kontrolnej.

Ostatecznie wyselekcjonowano podgrupę 28 osób z rozpoznaniem OBS. Średnia wieku wyliczona w podgrupie- 53,8 lat odpowiadała średniej wyliczonej dla całej badanej populacji pacjentów z OBS (54,9). Również stosunek ilości włączonych mężczyzn do kobiet był zbliżony w obu grupach. Analizując wartości BMI badanej grupy wykazano, że u 25%osób mieściły się one w granicach normy. Nadwagę rozpoznano w przybliżeniu u 61% pacjentów, zaś otyłość w 14%. Badanie sondażowe przeprowadzone w Sopotkim Programie Profilaktyki Kardiologicznej SOPKARD <sup>(113)</sup> na grupie zdrowych 40-sto i 50-ciolatków ujawniły nadwagę lub otyłość u 61% i 65% badanych w odpowiadających przedziałach wiekowych. Z kolei wyniki ogólnopolskiego badania WOBASZ wykazały nadwagę lub otyłość u 62% ankietowanych. Kryteria opracowane przez III Panel Profilaktyki Cholesterolowej (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III- NCEP ATP III ) otyłość brzuszną pozwalają rozpoznać przy obwodzie pasa przekraczającym 102cm u mężczyzn i 88cm u kobiet. 6 osób z badanej grupy (co stanowi 21%) spełniło powyższe kryteria. Obwód talii jest uznaną metodą przesiewową przy rozpoznawaniu otyłości wisceralnej, jednak dokładniejszym kryterium stanowi wyliczany stosunek obwodu talii do obwodu bioder (W/H, WHR- waist to hip circumference ratio). Przy zastosowaniu tego kryterium również u 6 osób rozpoznano otyłość centralną. Otyłość brzuszna odgrywa znaczącą rolę w powstawaniu dysfunkcji metabolicznych i dobrze oddaje stopień ryzyka sercowo-naczyniowego. <sup>(114, 115)</sup> Prezentowane powyżej wyniki pozwalają na przyjęcie założenia, że charakterystyka prezentowanej grupy przedstawia się podobnie jak w cytowanych badaniach.

## 5.4 Ocena wartości IMT

Na przestrzeni ostatnich lat kilkakrotnie badacze próbowali odpowiedzieć na pytanie czy obturacyjny bezdech senny jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Pojawienie się zmian aterosklerotycznych w świetle naczyń wskazuje na znaczne zaawansowanie procesu i niejednokrotnie wiąże się ze znacznym uszkodzeniem wielonarządowym. Zwykle OBS nie jest wówczas izolowanym rozpoznaniem klinicznym, a u takiego pacjenta możemy wskazać szereg chorób współtowarzyszących. Ten fakt z kolei budzi wątpliwość czy rzeczywiście obserwowane anomalie są wynikiem wpływu samej nawracającej hipoksji i towarzyszących jej patomechanizmów; czy też na genezę powstania blaszki miażdżycowej wpływa jednocześnie kilka schorzeń. Warto próbować ocenić zmiany aterosklerotyczne zanim dojdzie do manifestacji klinicznej choroby, a więc na tak wczesnym poziomie, kiedy nie widoczne są jeszcze zwężenia światła naczyń ani nawet nierówności przyścienne. Pomiar kompleksu IMT wydaje się być idealnym narzędziem badawczym. Pomiar IMT nie wymaga użycia wysokospecjalistycznej aparatury. Wykorzystywane badanie ultrasonograficzne jest diagnostyką ogólnie dostępną, tanią i przede wszystkim nieinwazyjną. Stwarza to możliwość szerokiego rozpowszechnienia tej metody.

Publikowane dotychczas prace oceniające kompleks IMT u pacjentów z OBS różnią się pod względem zastosowanej metodologii badań. Pionierem w tej dziedzinie okazał się być Silvestrini i wsp., który rozpoczął badania w 2000 roku. Pomiaru IMT dokonał on u 23 pacjentów z rozpoznaną, nie leczoną ciężką postacią OBS ( RDI>30). <sup>(84)</sup> Średnie BMI badanych wyniosło w przybliżeniu 31 kg/m<sup>2</sup>, aż 65% grupy to osoby z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, u 35% stwierdzono hiperlipidemię, u 17% cukrzycę a 5 osób (22%) deklarowało aktywny nałóg palenia. Każdemu pacjentowi przyporządkowana została jedna osoba z grupy kontrolnej, dobrana pod względem wieku ( $\pm 3$  lata) i ww. czynników ryzyka

(wysokiego BMI, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i hiperlipidemii). Wymiar IMT w grupie pacjentów z OBS był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,0001$ ;  $1,429 \pm 0,34$  versus  $0,976 \pm 0,17$ ).

Rok później ukazała się praca pod redakcją D.Kaynak<sup>(86)</sup> oparta na nieco innym protokole badania. Autor przebadął wszystkich hospitalizowanych z powodu podejrzenia OBS na przestrzeni 12 miesięcy (114 osób). Nie dobierał grupy kontrolnej a jedynie podzielił pacjentów na trzy podgrupy. Do pierwszej włączył 37 osób z prawidłowym AHI  $\leq 5$ , zaś pacjenci z rozpoznanym OBS rozdzieleni zostali na 41 osobową grupę z AHI  $> 5$  i  $< 30$  oraz 36 osobową grupę z AHI  $> 30$ . Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy trzema grupami jeśli chodzi o wiek, występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, palenia papierosów a także poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w surowicy krwi. Kaynak wykazał, iż w grupie chorych na OBS wartość kompleksu IMT była znacząco wyższa niż w grupie z prawidłową wartością AHI ( $1,37 \pm 0,46$ ). Stwierdził on ponadto, że istotne statystycznie różnice występują także pomiędzy podgrupami z łagodną i umiarkowaną postacią choroby a osobami z ciężkim OBS (IMT odpowiednio  $1,78 \pm 0,57$  i  $1,91 \pm 0,39$ ;  $p < 0,001$ ). Pewnym ograniczeniem wartości tego badania jest fakt, iż grupa pacjentów z ciężką postacią OBS (AHI  $> 30$ ) charakteryzowała się znacząco wyższym BMI niż pozostałe grupy. BMI natomiast dodatnio koreluje ze wzrostem grubości kompleksu IMT.<sup>(79)</sup> Także czas trwania objawów, a więc narażenia na potencjalny czynnik ryzyka wzrostu grubości IMT różnił się znacząco pomiędzy grupami. Najdłuższy, bo średnio 8,5 roku to średni czas okres trwania objawów OBS deklarowany przez osoby z AHI  $> 30$ , w porównaniu z 4,9 roku w grupie osób zdrowych i 7 lat w grupie z AHI pomiędzy 5 a 30.

Schulz R.<sup>(63)</sup> podobnie jak Silvestrini porównywał grubość kompleksu IMT w 35 osobowej grupie osób z rozpoznanym OBS i w grupie kontrolnej o tej samej liczebności i AHI  $< 5$ . Protokół badania także zakładał dobór osób z grupy kontrolnej pod względem

występowania uznanych czynników ryzyka wzrostu grubości kompleksu IMT. Obie grupy były homogenne pod względem wieku, ilości paczolat, występowania nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii (w przybliżeniu 2/3 osób w każdej grupie), a także choroby wieńcowej (20% pacjentów). Natomiast cukrzyca była częściej stawianym rozpoznaniem w grupie kontrolnej, chociaż różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Schulz, podobnie jak cytowani Kaynak i Silvestrini wykazał, iż wartość IMT w grupie chorych z OBS była wyższa niż w grupie kontrolnej ( $1,04 \pm 0,004$  versus  $0,79 \pm 0,02$ ) i różnica ta była istotna statystycznie przy  $p < 0,01$ . Ograniczeniem tego badania jest fakt przeprowadzenia testów tylko w grupie mężczyzn co uniemożliwia wnioskowanie co do całej populacji osób z OBS.

Shultz ponadto zauważył, że stopień nocnej desaturacji dodatnio korelował z wartością IMT; podobne relacje względem IMT wykazywała wartość AHI chociaż tendencja ta nie została uznana za istotną w testach statystycznych. Do podobnych wniosków doszli Suzuki T<sup>(85)</sup> i Protogerou<sup>(116)</sup>. Suzuki udowodnił na 167 osobowej grupie badanych z podejrzeniem OBS, że czas trwania nocnej desaturacji poniżej 90% a także wartość AHI korelują dodatnio z wartością kompleksu IMT, ponadto obie te korelacje były niezależne od siebie. Także Protogerou w opublikowanej w 2008 roku pracy opartej na analizie wartości IMT wśród 74 osób z OBS wykazał podobne zależności.

Autorzy prezentowanych powyżej prac udowodnili, że u pacjentów OBS dochodzi do wzrostu wartości kompleksu IMT. Jednakże poważnym ograniczeniem był brak grupy kontrolnej (Kaynak) lub też nie wykluczenie wpływu na grubość kompleksu błona śródkowa-błona wewnętrzna istotnych współistniejących schorzeń. Wprawdzie Shultz i Silvestrini starali się aby poziom cholesterolu, procent osób z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą a także wartości BMI były zbliżone w grupie badanej i kontrolnej. Jednak nie jest to postępowanie wystarczające do wysnuwania wniosków co do niezależnego wpływu OBS na pojawienie się wczesnych zmian aterosklerotycznych w naczyniach. Każdy z wymienionych a

niewykluczonych czynników ryzyka może mieć różny przebieg i czas trwania u poszczególnych pacjentów. Przykładowo inną wartość IMT (nawet przy identycznych pozostałych, wielokrotnie wymienianych czynnikach ryzyka) będzie miała osoba kilkanaście lat chorująca na cukrzycę porównaniu z osobą, u której nieprawidłowy poziom glikemii obserwowany jest od kilkunastu miesięcy. Udowodniono bowiem związek pomiędzy IMT a czasem trwania cukrzycy.

W prezentowanej pracy duży nacisk położono na jak najlepsze dobranie do pacjentów z OBS osób z grupy kontrolnej. Zarówno badani pacjenci jak i ochotnicy z grupy kontrolnej były to osoby subiektywnie zdrowe. Szczególną uwagę w trakcie zbierania wywiadu zwracano na wielokrotnie podkreślane, główne czynniki ryzyka wzrostu grubości kompleksu IMT. Osoby, u których następnie przeprowadzono badanie ultrasonograficzne nigdy nie chorowały na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, chorobę wieńcową i hiperlipidemię. Nigdy również nie przyjmowały leków hipotensyjnych, obniżających poziom cholesterolu i hipoglikemizujących. Jedynym dopuszczalnym rozpoznaniem klinicznym było rozpoznanie obturacyjnego bezdechu sennego w grupie badanej. Ze względu na fakt, iż osoby badane rekrutowane były wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii z podejrzeniem OBS – grupa ta miała diagnozę potwierdzoną badaniem polisomnograficznym. Natomiast wśród osób z grupy kontrolnej- subiektywnie zdrowych i nie hospitalizowanych- oparto się na deklaracji zdrowia i braku charakterystycznych objawów zaburzeń oddychania podczas snu. Analiza statystyczna (opisana w rozdziale wyniki) nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem wieku (53,8 u pacjentów OBS i 53,9 w grupie kontrolnej) i BMI ( odpowiednio 27,1 i 27,54) a także całkowitego stężenia cholesterolu (222mg% i 232mg%). Również podział badanych ze względu na płeć w obu podgrupach był identyczny. Co ciekawe, nie wykazano także istotnych statystycznie różnic jeśli chodzi o grubość

kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna naczyń. Zmierzona średnia wartość IMT wyniosła 0,41 mm w grupie chorych z OBS i 0,46 mm w grupie zdrowych ochotników.

W dostępnym, aktualnym piśmiennictwie jedynie trzech badaczy założyło podobny protokół badania, stosując wykluczenia osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i hiperlipidemią. Wszystkie prace ukazały się drukiem w 2005 i 2006 roku. Drager L.F. <sup>(93)</sup> porównał grubość IMT uzyskaną podstawie pomiarów w 30-sto osobowej grupie pacjentów z OBS ( 15 osób z postacią łagodną i umiarkowaną choroby-średnie AHI=16,2 oraz 15 z postacią ciężka-średnie AHI=55,7) i w grupie 12 zdrowych ochotników. Grupy zostały dobrane pod względem wieku (średnio 43 lata) płci, BMI (średnia wartość to 29kg/m<sup>2</sup>), a także stężenia cholesterolu. W porównaniu do prezentowanej pracy Drager L.F. rozszerzył kryteria doboru grupy kontrolnej o wartość ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca, stężenia glukozy i również parametrów gospodarki lipidowej (LDL, HDL). Jednakże, pomimo dobrego dopasowania grup pod względem płci, proporcje ilości reprezentantów każdej z płci zostały zachwiane (porównując do danych epidemiologicznych), ponieważ w każdej grupie znalazła się jedynie jedna kobieta. Zmierzony przez cytowanego autora wymiar IMT w grupie chorych z ciężką postacią OBS (0,722mm) był znacząco wyższy (przy  $p<0,05$ ) w porównaniu z grupą pacjentów z lekką i umiarkowaną postacią choroby (IMT=0,580) i również w porównaniu z grupą osób zdrowych (IMT=0,604). Natomiast, nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną a osobami z AHI z przedziału  $>5$  i  $<30$ .

Zbliżone rezultaty badań opublikował Altin R. <sup>(117)</sup> . Podobnie jak Drager, porównał on wartości IMT uzyskane w grupie 30-stu mężczyzn z ciężką postacią OBS (IMT=0,81mm i 0,97mm- wyniki uzyskane odpowiednio z prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej) z wartościami IMT w 20-stoosobowej grupie z łagodną i umiarkowaną postacią choroby ( 0,63mm po stronie prawej i 0,78mm po stronie lewej) a także w 20-sto osobowej grupie osób

zdrowych (IMT= 0,58 i 0,67mm- strona prawa i lewa). Autor wykazał, iż zmierzone różnice pomiędzy wartościami IMT są istotne statystycznie porównując grupę z ciężkim OBS (średnia zanotowana wartość AHI to 42,3) z grupą osób zdrowych ( $p<0,01$ ). Natomiast przy porównaniu wartości IMT pacjentów z łagodnym i umiarkowanym OBS (AHI średnio 12,9) uzyskał analogiczny wynik jak cytowany uprzednio Drager. Warto zauważyć, że Altin i wsp. przyjęli inny niż obowiązujący podział pacjentów, pod względem stopnia ciężkości choroby; postać ciężką OBS rozpoznawali przy  $AHI>20$ . Także fakt, iż w tej grupie znaleźli się jedynie mężczyźni utrudnia możliwości wnioskowania co do całej populacji pacjentów OBS. Z kolei ciekawym spostrzeżeniem poczynionym przez autorów było zwrócenie uwagi na wyraźnie wyższe wartości IMT notowane po stronie lewej i to we wszystkich badanych grupach. Podobny wniosek wysnuto na podstawie analizy wyników prezentowanej pracy. Wartości IMT uzyskane po stronie lewej ( w obu projekcjach-przedniej i bocznej) były wyższe w porównaniu z analogicznymi wartościami IMT zmierzonymi po stronie prawej. Nie wykazano jednak aby zależność ta była istotna statystycznie. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono przekonujących dowodów potwierdzających powyższe spostrzeżenie choć część autorów wysnuło podobne wnioski. Najczęściej spotykaną w publikacjach hipotezą jest tłumaczenie większej grubości IMT po stronie lewej odmiennymi uwarunkowaniami anatomicznymi co z kolei wiąże się z większym obciążeniem ciśnieniowym.

Z kolei kolejny autor Tanriverdi H. <sup>(118)</sup> zaprezentował w swojej publikacji wyniki oparte na 40-sto osobowej grupie pacjentów z OBS ( średnia wieku 51,3 lata, średnie  $AHI=25,3$ ) i 24 osobowej grupie kontrolnej (średnia wieku 51,9 lat). Tanriverdi zastosował podobne kryteria wykluczenia jak Drager, wykazując przy tym także brak istotnych różnic pomiędzy grupami jeśli chodzi o wiek, płeć, BMI ( $29,8\text{kg/m}^2$  w grupie pacjentów z OBS) i wartości ciśnienia tętniczego krwi. W grupie pacjentów z OBS uzyskana wartość IMT

wyniosła 0,85mm i przy poziomie istotności  $p=0,0001$  była istotnie większa niż wartość IMT uzyskana grupie kontrolnej tj. 0,63mm.

Altin wsp. dokonywali pomiaru IMT nie tylko w zakresie tętnicy szyjnej wspólnej (CCA- common carotid artery) ale również w początkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA- internal carotid artery) i opuszce (carotid bulb). Natomiast wartości IMT w prezentowanej pracy a także uzyskane przez cytowanych autorów (Tanriverdi i Drager) wyliczono na podstawie pomiarów jedynie CCA. W 2007 roku ukazał się konsensus, który ujednolici zasady dokonywania pomiaru IMT <sup>(119)</sup>. Autorzy, choć dopuszczają możliwość dokonywania pomiaru w obrębie opuszki i ICA to jednak dowodzą, iż jedynie pomiar przeprowadzony w CCA pozwala na wiarygodną ocenę IMT. Tętnica szyjna wspólna jest naczyniem położonym równolegle pod skórą. Fakt ten, a także zdecydowana łatwość jej uwidocznienia w obrazach ultrasonograficznych pozwala na rejestrację obrazów w dowolnych, planowanych projekcjach.

## **5.5 Ocena wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego**

### **5.5.1 IMT a zmienne antropometryczne**

Prezentowany protokół badania zakładał analizę wzajemnych korelacji pomiędzy IMT a innymi badanymi zmiennymi. Istotną dodatnią korelację stwierdzono pomiędzy wartością IMT a wiekiem badanych osób. Podobną zależność wielokrotnie już wykazywano w publikacjach <sup>(77,78)</sup>. Interesujące są wyniki badań opartych na analizie wartości IMT wśród osób subiektywnie zdrowych i bez uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego <sup>(120,121)</sup>. W pracach tych dodatnia korelacja pomiędzy wiekiem a wartością IMT została uznana za jedyną istotną.

Silniejszą, dodatnią korelację ( $r=0,52$  i  $0,64$ ) wykazano pomiędzy wartością IMT a stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Także ten związek wielokrotnie był opisywany w literaturze. <sup>(76,122)</sup>

W niniejszej rozprawie nie wykazano istotnych zależności pomiędzy IMT a BMI choć dane odnośnie takiej korelacji można odnaleźć w piśmiennictwie <sup>(79)</sup>. Jednak podkreślenia wymaga fakt, iż osoby włączane do grupy badanej to pacjenci poza rozpoznaniem OBS subiektywnie zdrowi. Średnie BMI grupy to  $27,1$  i nie odbiega ono od wartości publikowanych w opisywanych już dużych badaniach populacyjnych (WOBASZ, SOPKARD). Także w porównaniu do trzech cytowanych autorów (Altin, Drager i Tanriverdi), którzy założyli podobny protokół badania wartości BMI w prezentowanej pracy są niższe. Altin wyliczył średnią wartość BMI na  $30$  (dla osób z ciężką postacią OBS) i  $27,8$  (dla osób z postacią lekką). Zaś Drager średnie BMI w ocenianej populacji określił na  $29$ , natomiast Tanriverdi na  $29,8$ . Pomimo braku wykazanej statystycznej korelacji, wydaje się iż właśnie wartością BMI można tłumaczyć znaczne różnice w uzyskanych wymiarach kompleksu IMT (najniższe w prezentowanej pracy). Nie bez znaczenia z pewnością pozostaje fakt, że prezentowana w rozprawie grupa wykazywała także niższą wartość AHI ( $22,4$ ) w porównaniu do ww. autorów (odpowiednio:  $42,3$  v.  $12,9$  u Altina;  $55,7$  v.  $16,2$  u Dragera i  $25,3$  w badaniu Tanriverdiego) choć spostrzeżenie to także nie znalazło odzwierciedlenia w wyliczonych statystycznych korelacjach.

Chociaż w prezentowanej pracy nie wykazano istotnego wzrostu wartości IMT w grupie osób z OBS to jednak zastanawiającym wydaje się fakt iż u  $1/3$  badanych wykryto blaszki miażdżycowe w kontrolowanych naczyniach szyjnych. Stanowi to w przybliżeniu  $32\%$  -niemal dwukrotnie więcej niż  $12,5\%$  w badaniu Tanriverdiego i  $14\%$  w pracy prezentowanej przez Altina. Altin sugerował, że częstość występowania i stopień nasilenia zmian stenotycznych w naczyniach jest większy u pacjentów ciężką postacią OBS. Postawił

nawet hipotezę, że wysokie AHI jest silniejszym predyktorem pojawienia się blaszek miażdżycowych niż wiek badanych. Tanriverdi i współautorzy nie wykazali podobnych zależności. Także prezentowanej pracy występowanie i wielkość zmian w naczyniach nie korelowały z AHI pacjentów. Nie uwidoczniono blaszek, które upośledzałyby przepływ w naczyniach, wszystkie znaleziska miały charakter przyścienny.

### **5.5.2 Prędkość fali tętna**

Miażdżyca jest dynamicznym procesem, który może być wykrywany poprzez zarówno ocenę parametrów strukturalnych (takich jak wartość IMT) jak i funkcjonalnych. Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat prędkość fali tętna (PWV) wielokrotnie wykorzystywana była przez badaczy jako parametr oceniający stopień elastyczności naczyń krwionośnych. Podobnie jak pomiar IMT ocena PWV jest badaniem nieinwazyjnym i nie wymaga zastosowania specjalistycznej aparatury badawczej.

Wzrastająca wartość PWV wiązana jest ze zwiększonym nasileniem zmian aterosklerotycznych w naczyniach. W badaniu Rotterdam wykazano, iż pacjenci, u których ujawniono znaczne zaawansowanie miażdżycy charakteryzowali się także wysoką wartością prędkości fali tętna.<sup>(123)</sup> Czynnikiem, który najsilniej wpływa na podatność naczyń tętniczych jest wiek badanych. Wraz z upływem lat, ściana naczynia ulega przebudowie- włókna elastyny stają się cieńsze, połamane i wystrzępione; zmniejsza się także ich ilość. W ścianie środkowej naczynia dochodzi także do odkładania soli wapnia i wzrasta ilość włókien kolagenowych. Dowiedziono także, że wzrastająca wartość PWV jest nie tylko markerem wczesnych zmian aterosklerotycznych w naczyniach ale również może poprzedzać rozwój nadciśnienia tętniczego<sup>(18,30)</sup>

Analizując zależności pomiędzy PWV a podstawowymi danymi antropometrycznymi w prezentowanej pracy nie wykazano istotnych statystycznie powiązań. Ponadto średnia wartość prędkości fali tętna wyznaczona wśród badanych z OBS znajdowała się w granicach normy (średnia wartość 10,34) . Jedynie u czterech osób zanotowano podwyższoną wartość PWV. Uzyskane wyniki wydają się być nieomal identyczne jak wartości PWV mierzone w grupie osób zdrowych. W pracy prezentowanej przez Katedrę Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku <sup>(124)</sup> autorzy oceniali podatność naczyń tętniczych w grupie 26 zdrowych mężczyzn. Średnia uzyskana przez badaczy wartość PWV to 10,35.

Zaledwie w kilku pracach autorzy próbowali ocenić wartość PWV u pacjentów z bezdechem sennym. Drager L.F. <sup>(93)</sup>, w cytowanej już uprzednio pracy, wykazał, iż wartość PWV koreluje dodatnio wartością AHI ( $r=0,61$ ,  $p<0,0001$ ). PWV mierzone u pacjentów z ciężką postacią OBS ( $AHI>30$ ) było znacząco wyższe niż wartość PWV uzyskana w grupie pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią choroby ( $30>AHI>5$ ) i w grupie kontrolnej ( $AHI<5$ ). Autor nie wykazał natomiast statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wartością PWV oznaczaną w grupie kontrolnej i wśród osób z łagodnym i umiarkowanym OBS. W prezentowanej pracy nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy PWV a AHI. Można wytłumaczyć ten fakt specyficznym doбором grupy pacjentów z OBS. Średnia, uzyskana wśród badanych, wartość AHI odpowiada, według zastosowanego przez Dragera kryterium podziału, grupie z postacią łagodną i umiarkowaną OBS.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano także istotnego z punktu widzenia statystyki związku pomiędzy wartościami PWV a IMT. Do podobnych wniosków doszli autorzy opublikowanej w 2004 roku pracy porównującej metody oceniające strukturę naczyń i ich funkcję <sup>(125)</sup>. Z kolei rok wcześniej, japońscy badacze <sup>(126)</sup> , odwrotnie niż w

niniejszej pracy wykazali, iż istnieje korelacja pomiędzy IMT a PWV. Sprzeczne wyniki analiz dowodzą potrzeby przeprowadzenia kolejnych badań.

Protokół badania w prezentowanej pracy zakładał przede wszystkim ocenę IMT i PWV jako parametrów strukturalnych i czynnościowych najtrafniej obrazujących wczesne zmiany aterosklerotyczne w grupie pacjentów z OBS. Oceniano osoby, u których poza rozpoznaniem bezdechu sennego nie diagnozowano innych schorzeń zwiększających ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentu sercowo-naczyniowego. Ciekawa zatem wydaje się być analiza innych ocenianych w pracy parametrów układu sercowo naczyniowego.

### **5.5.3 Dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi**

Na podstawie przeprowadzonych metodą konwencjonalną pomiarów wartości ciśnienia tętniczego u wszystkich 28 badanych zanotowano wartości poniżej 140/90 mmHg. Natomiast pomiar metodą 24-godzinnego monitorowania u dwóch osób ujawnił podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy zmiennymi antropometrycznymi takimi jak wiek, BMI i obwód pasa a wyliczonymi średnimi wartościami ciśnienia dla poszczególnych okresów doby. Wymienione parametry antropometryczne nie zostały dobrane przypadkowo. Badania epidemiologiczne dowodzą <sup>(127)</sup>, iż wartość ciśnienia tętniczego zwiększa się wraz z wiekiem badanych. Na podstawie analizy wartości ciśnienia przeszło dwóch tysięcy uczestników dużego populacyjnego badania (Framingham Study) wykazano, iż do 60 roku życia, zarówno komponenta skurczowa jak i rozkurczowa ciśnienia wykazują tendencję rosnącą. Natomiast w kolejnych latach życia ciśnienie skurczowe nadal rośnie a wartości ciśnienia rozkurczowego zmniejszają się. Także zależność pomiędzy masą ciała a wartościami ciśnienia tętniczego

została udowodniona w literaturze <sup>(128)</sup>. Osoby z nadwagą, a więc z wysokim BMI i często również dużym obwodem pasa charakteryzują się także wysokim ciśnieniem tętniczym. Badanie Intersalt (oceniającego zależności pomiędzy BMI, elektrolitami i ciśnieniem tętniczym) przeprowadzono na grupie ponad 10.000 osób z 52 krajów. Na podstawie uzyskanych wyników oszacowano, że każde 10 kg ponad prawidłową masę ciała powoduje także wzrost ciśnienia skurczowego o średnio 3 mmHg.

Przeprowadzono także analizę wartości ciśnienia tętniczego i IMT. Istotną statystycznie, dodatnią korelację wykazano jedynie dla IMT i takich wartości uzyskanych z dobowego profilu ciśnienia tętniczego jak PP (z okresu całej doby i dnia) oraz SBP (z okresu dnia). Zależności te zostały zobrazowane rycinami 34,35 i 36 w rozdziale wyniki. Podobne doniesienia można znaleźć w literaturze. Autorzy licznych publikacji udowodnili, że wśród osób z nadciśnieniem tętniczym, czynnikami najsilniej determinującymi IMT są wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna oraz wiek pacjentów. Do wniosków takich doszli również badacze w początkowej fazie badania ELSA <sup>(129)</sup>, którzy analizowali wielkość IMT w 2259-osobowej populacji osób chorych na nadciśnienie tętnicze. Wykazanie w prezentowanej pracy podobnych zależności wśród osób normotensyjnych może stanowić ciekawą przesłankę do dalszych badań.

#### **5.5.4 Struktura mięśnia lewej komory serca a także funkcja skurczowa i rozkurczowa**

Zmiany, które zachodzą w ścianie naczynia krwionośnego pozostają w nierozzerwalnym związku ze zmianami zachodzącymi w mięśniu sercowym. Podstawowym, wielokrotnie opisywanym w literaturze odchyleniem o dużym znaczeniu rokowniczym jeśli chodzi o występowanie incydentów sercowo-naczyniowych jest przerost lewej komory serca.

Podczas analizy badanych parametrów opisujących strukturę lewej komory posłużono się wytycznymi ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology- Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) z 2007 roku <sup>(130)</sup>, które jako kryterium przerostu wyznaczają wartość LVMI (left ventricle mass index- index masy lewej komory) przekraczającą 125 g/m<sup>2</sup> dla mężczyzn i 110 g/m<sup>2</sup> dla kobiet. Sześcioro spośród badanych 28 osób (co stanowi 21%) spełniło ww. kryteria. Ponadto, u dwóch osób dodatkowo stwierdzono także zwiększony (>12mm) wymiar ściany tylnej (PWD) a u czterech- przegrody międzykomorowej (IVSD).

Szacuje się ,iż częstość występowania przerostu lewej komory serca waha się od 12 do 30% w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze. Przerost serca doprowadza do jego niewydolności, predysponując do częstszego występowania incydentów wieńcowych i groźnych zaburzeń rytmu a tym samym zwiększa ryzyko nagłego zgonu z przyczyn sercowych <sup>(67)</sup>. Przerost lewej komory serca jest częstym znaleziskiem w badaniu echokardiograficznym wśród pacjentów z bezdechem sennym. Cloward T. (35) opierając się na badaniach w grupie chorych z ciężką postacią bezdechu sennego (według kryteriów włączenia do grupy badanej AHI>40) rozpoznał przerost lewej komory serca u 92% badanych i było to najczęściej stwierdzane odchylenie. Jedynie połowa z opisywanej grupy miała również jako rozpoznanie współtowarzyszące- nadciśnienie tętnicze. Natomiast Dursunoglu D. <sup>(41)</sup> wykazał, iż statystycznie częściej można rozpoznać przerost serca w grupie pacjentów z ciężką postacią OBS w porównaniu z grupami z łagodną i umiarkowaną postacią choroby. W prezentowanej pracy również wykazano istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji pomiędzy wartością masy lewej komory serca (LVM) a AHI a także pomiędzy grubością przegrody międzykomorowej (IVSD) a AHI co potwierdza dotychczasowe doniesienia na ten temat. Ponadto stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wymiarem ściany tylnej lewej komory a wiekiem badanych jak również pomiędzy masą lewej komory a obwodem talii.

Czynniki takie jak wiek badanych i otyłość należą do najczęściej wymienianych wśród czynników biorących udział w patogenezie rozwoju przerostu serca <sup>(67)</sup>.

W badanej grupie do oceny funkcji skurczowej serca wykorzystano klasyczne parametry takie jak frakcja skracania i frakcja wyrzutu lewej komory. U dwóch osób stwierdzono zmniejszenie wartości EF poniżej 55% (co stanowi 7% grupy), natomiast u pięciorga badanych (17%) odchylenia w zakresie wartości FS (za normę przyjęto zakres 28-44%). <sup>(66)</sup> Do podobnych wniosków doszedł Laaban J.P. <sup>(36)</sup>, który oceniał funkcję skurczową serca w grupie 169 pacjentów z bezdechem sennym. U 13 osób, co stanowi 7,7% zdiagnozowano obniżoną frakcję wyrzutową. Duże populacyjne badanie oparte na analizie wyników badania echokardiograficznego w populacji 5201 osób (The Cardiovascular Health Study) <sup>(131)</sup> wykazało, iż zaburzenia funkcji skurczowej serca występują u 1,8% kobiet i 6,3% mężczyzn. Natomiast w populacji osób z współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego odsetek ten wzrasta i wynosi 10,5% (dla obojga płci) w porównaniu z 0,5% dla populacji wolnej od chorób serca i nadciśnienia. Uzyskana w prezentowanej pracy wartość 7% jest tylko nieznacznie wyższa niż średnia populacyjna.

Stwierdzono także istnienie związku statystycznego pomiędzy wiekiem badanych a zarówno frakcją skracania jak i frakcją wyrzutową. Autorzy cytowanego już Cardiovascular Health Study również wykazali istnienie korelacji pomiędzy wiekiem badanych a EF. Odsetek osób z zaburzeniami frakcji wyrzutowej serca zwiększał się od 2,3% w grupie osób z przedziału wiekowego 65-69 lat do 5,5% w grupie osób powyżej 80-go roku życia.

Ocena funkcji rozkurczowej serca w ostatnich latach budzi spore zainteresowanie badaczy, gdyż są to parametry będąca wczesnym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego. W oparciu o przyjęte wartości prawidłowe <sup>(66)</sup> (tj. E/A: 1,0-2,0 i DecTE: 150-240ms) aż u 16 osób (co stanowi 57% grupy badanej) stwierdzono obniżenie stosunku E/A <1. Natomiast 6 osób spośród wymienionych 16-tu charakteryzowało się ponadto wydłużeniem czasu

deceleracji fali E  $>240\text{ms}$ . Wszystkie zaburzenia na podstawie klasyfikacji dysfunkcji rozkurczowej według Canadian Cardiovascular Society <sup>(66)</sup> można zaliczyć do postaci łagodnej, zwykle odpowiadającej stadium odwracalnemu dysfunkcji rozkurczowej.

Tanriverdi i współautorzy w opublikowanej w 2006 roku pracy oceniającej masę i funkcję lewej komory serca wśród pacjentów z OBS <sup>(132)</sup> zaobserwowali zaburzenia funkcji rozkurczowej u 52,5% osób, co stanowi zbliżony rezultat do uzyskanego w prezentowanej pracy. Grupa chorych z OBS w cytowanej publikacji spełniła również podobne warunki wykluczenia- także były to osoby bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i dyslipidemii.

Podczas analizy statystycznej ujawniono istotną dodatnią korelację zarówno pomiędzy prędkością fali wczesnego napływu do lewej komory-E a AHI jak i współczynnikiem E/A a AHI. Do podobnych wniosków doszli autorzy cytowanej powyżej pracy <sup>(132)</sup>.

Zgodnie z założeniami pracy przeprowadzono również analizę wzajemnych korelacji pomiędzy wartością IMT a parametrami oceniającymi strukturę oraz funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory serca. Nie stwierdzono istotnego związku IMT a wybranymi zmiennymi reprezentatywnymi dla funkcji skurczowej lewej komory serca. Natomiast wartość IMT korelowała ujemnie z wartością współczynnika E/A, i dodatnie z wartością PWD. W pracy opublikowanej w 2004 roku Parinello i współautorzy <sup>(133)</sup> zanotowali, że wyższa wartość IMT wiąże się z częściej obserwowaną dysfunkcją rozkurczową i występowaniem przerostu serca. Jako wartość graniczną wielkości IMT badacze przyjęli 1mm. Pewnym ograniczeniem możliwości porównania wyników jest fakt, iż cytowani autorzy badali grupę 142 pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, która to jednostka chorobowa była kryterium wykluczenia w prezentowanej pracy. Natomiast Kunicka K. <sup>(134)</sup> w pracy oceniającej zależności IMT z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie zdrowych mężczyzn uzyskała wyniki zbliżone do opisanych w

prezentowanej pracy. Wykazała również istnienie ujemnej korelacji pomiędzy ilorazem E/A a IMT a ponadto pomiędzy IMT a prędkością fali A i IMT a czasem deceleracji E (korelacje dodatnie).

Autorzy dotychczas publikowanych prac wykazali, iż u osób z OBS dochodzi do istotnego wzrostu wymiarów IMT. Nie uwzględniono natomiast w tych doniesieniach wpływu na grubość kompleksu błona środkowej-błona wewnętrzna innych czynników takich jak masa ciała, czy też współistniejących schorzeń metabolicznych np. cukrzycy lub hipercholesterolemii. Optymalne wydaje się przebadanie pacjentów z OBS bez jakiejkolwiek choroby towarzyszącej z kręgu czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego).

## **6. Podsumowanie wyników**

1. Prawie dwie trzecie pacjentów (62%) z obturacyjnym bezdechem sennym hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii w latach 2004/2005 to osoby otyłe, natomiast u ¼ grupy (26%) rozpoznawano nadwagę.
2. Cztery schorzenia współistniejące najczęściej rozpoznawane u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym to nadciśnienie tętnicze (62% badanych), choroba niedokrwienna serca, cukrzyca i hiperlipidemia.
3. Podgrupa pacjentów z OBS bez ww. schorzeń współistniejących charakteryzuje się większym odsetkiem osób z nadwagą (61%) a mniejszym z otyłością (14%) w porównaniu do wszystkich pacjentów z OBS.
4. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p < 0,05$ ) pomiędzy wartością IMT zarejestrowaną u pacjentów z OBS bez schorzeń współistniejących a wartością IMT w grupie zdrowych ochotników.
5. Wśród pacjentów z OBS bez schorzeń współistniejących w badaniu echokardiograficznym u 21% osób stwierdzono cechy przerostu mięśnia lewej komory serca, u niecałych 8% zaburzenia funkcji skurczowej, zaś u 57% zaburzenia funkcji rozkurczowej serca.
6. W badanej grupie osób z OBS bez schorzeń współistniejących wartość IMT korelowała z wiekiem badanych, stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Istotną korelację stwierdzono także pomiędzy IMT a PP( z okresu całej doby i dnia), SBP (z okresu dnia) a także współczynnikiem E/A i PWD.

Zaprezentowana powyżej analiza uzyskanych wyników pomiarów pozwala na sformułowanie istotnych wniosków podsumowujących ocenę wartości IMT w grupie pacjentów z OBS.

## **7. Wnioski**

1. Pacjenci z rozpoznaniem OBS bez schorzeń towarzyszących takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i cukrzyca nie wykazują większej wartości IMT w porównaniu z osobami zdrowymi, dobranymi pod względem wieku, płci, BMI i wartości cholesterolu całkowitego.
2. Wartości IMT i PWV pozwalają na wczesną, nieinwazyjną ocenę zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych pojawiających się w miażdżycy, jeszcze przed klinicznym ujawnieniem się procesu.
3. Z uwagi na szybkie pojawianie się zaburzeń struktury oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej serca niezwykle ważna jest wczesna diagnostyka osób z podejrzeniem OBS.

## 8. Streszczenie

Zespół obturacyjnego bezdechu sennego jest schorzeniem dotykającym około 4% mężczyzn i 2% kobiet pomiędzy 30 a 60 rokiem życia. Rozpoznanie OBS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, a co za tym idzie również ze zwiększoną śmiertelnością tej grupy pacjentów.

Okresowa hipoksja poprzez swój wpływ wazokonstrykcyjny, prozapalny i protrombotyczny na naczynia krwionośne powoduje przyspieszony rozwój zmian aterosklerotycznych. Anatomiczne zmiany w naczyniach mogą być wizualizowane za pomocą badania ultrasonograficznego. Badanie to dostarcza informacji o zmianach jakie zachodzą w ścianie naczynia na długo przed pojawieniem się uchwytnej patologii w jego świetle. Parametrem, który pozwala ocenić wczesne stadia zmian aterosklerotycznych jest grubość kompleksu błona wewnętrzna- błona środkowa naczynia- tzw. kompleks „intima-media thickness” (IMT).

Dotychczas udowodniono ścisły związek pomiędzy grubością kompleksu IMT a innymi znanymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo naczyniowego takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia lipidowe. Ponadto, stwierdzono również, że istnieje związek pomiędzy IMT a wiekiem badanych, płcią i masą ciała.

Celem pracy jest próba odpowiedzi na pytanie czy u pacjentów z OBS, u których nie wykazano obecności innych schorzeń (takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna) również dochodzi do wzrostu IMT. Dodatkowo ocenie zostały poddane również inne parametry układu sercowo naczyniowego takie jak funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, podatność naczyń tętniczych a także wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi. Są to parametry, które mają wysoką wartość prognostyczną jeśli chodzi o występowanie incydentów sercowo-naczyniowych

Badaniem objęto 138 osób hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii AM w Gdańsku z podejrzeniem obturacyjnego bezdechu sennego. Pacjenci rekrutowani byli przez okres 14 miesięcy – od 16.02.2004 do 23.04.2005. Z grupy osób, wśród których postawiono rozpoznanie obturacyjnego bezdechu sennego (119 osób) wykluczono pacjentów ze schorzeniami współtowarzyszącymi takimi jak nadciśnienie tętnicze (62%), choroba niedokrwienna mięśnia sercowego (32%), cukrzyca (20%) i hiperlipidemia (7%). Ostatecznie 28 osób w wieku 29-69 lat (średnio 53,8) spełniło kryteria włączenia do grupy badanej. U każdego pacjenta podczas hospitalizacji w Klinice Pneumonologii poza badaniem polisomnograficznym przeprowadzono również badanie przedmiotowe (obejmujące również wypełnienie skali senności Epworth) i podmiotowe, a także badania laboratoryjne z surowicy krwi. W pracowni Fizjologii Klinicznej przy Klinice Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM w Gdańsku wykonano zgodnie z zaplanowanym protokołem: badanie echokardiograficzne, badanie prędkości fali tętna (PWV), dobowy profil ciśnienia tętniczego krwi, i ocenę ultrasonograficzną tętnic szyjnych z pomiarem grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa naczyń (IMT). Grupę kontrolną stanowiło 28 zdrowych ochotników rekrutowanych wśród pracowników Straży Miejskiej w Gdańsku i członków ich rodzin, dobranych do grupy badanej pod względem wieku, płci, BMI i stężenia cholesterolu całkowitego.

Na podstawie testu U Mana Whitneya dla grup niezależnych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartością IMT w grupie pacjentów z OBS (0,41mm) i w grupie kontrolnej (0,46mm). W badanej grupie osób z OBS bez schorzeń współistniejących wartość IMT korelowała z wiekiem badanych, stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Istotną korelację stwierdzono także pomiędzy IMT a PP (z okresu całej doby i dnia), SBP (z okresu dnia) a także współczynnikiem E/A i PWD.

Wśród pacjentów z OBS bez schorzeń współistniejących w badaniu echokardiograficznym u 21% osób stwierdzono cechy przerostu mięśnia lewej komory serca, u niecałych 8% zaburzenia funkcji skurczowej, zaś u 57% zaburzenia funkcji rozkurczowej serca.

Dla profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia duże znaczenie mają analizy przeprowadzone w grupie osób potencjalnie zdrowych. Badania te mogą przyczynić się do szybszej selekcji pacjentów o podwyższonym ryzyku rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych, jeszcze przed wystąpieniem ewentualnych objawów klinicznych. Z uwagi na szybkie pojawianie się zaburzeń struktury oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej serca niezwykle ważna jest wczesna diagnostyka osób z podejrzeniem OBS. Pomiar IMT jest parametrem pozwalającym na wczesną i nieinwazyjną diagnostykę zaburzeń strukturalnych pojawiających się w miażdżycy.

## 8.1 Summary

The Obstructive Sleep Apnoea syndrome is a disease affecting approximately 4% men and 2% women aging 30 to 60 years. Identification of OSA is connected with the increased risk of cardiovascular diseases and, what is a result, the increased fatality in this group of patients.

Intermittent hypoxia which has a vasoconstrictive, proinflammatory, and prothrombotic influence on blood vessels causes early development of atherosclerosis. Anatomical changes in vessels can be visualised with the help of ultrasonography. This examination provides information about the changes which appear in a vascular wall long before any pathologic alterations in a vascular lumen become visible. The parameter which makes it possible to assess early stages of atherosclerotic changes is so called the Intima-Media Thickness complex (IMT).

So far a firm connection has been found between the IMT complex and other known risk factors of cardiovascular diseases such as hypertension, diabetes and lipid disorders. Additionally, a relationship between IMT and the patient's age, sex and body mass has been discovered as well.

The aim of this work is to try and answer the question whether the patients with OSA, in whom no other diseases such as hypertension, diabetes or lipid disorders have been diagnosed, also show the IMT increase. Furthermore, other parameters of the cardiovascular system have been evaluated, i.e. systolic and diastolic functions of the left ventricle, arterial vessels compliance, and the results of circadian sphygmomanometry. These parameters seem to be of great prognostic value as far as cardiovascular incidence is concerned.

A group of 138 patients hospitalised in the Clinic of Pneumonology of the Medical University of Gdańsk were examined. In these patients the OSA syndrome was suspected.

The patients had been chosen for 14 months, i.e. from 16.02 2004 to 23.04.2005. From the group of subjects in whom the OSA syndrome was diagnosed (119 patients) we excluded those who suffered from the coexisting diseases such as: hypertension (62%), myocardial ischaemia (32%), diabetes (20%) and hyperlipidaemia (7%). Eventually, 28 subjects aging 29-69 years (mean age 53,8) fulfilled the criteria of being included in the study group. Apart from having a polysomnographic examination, each patient hospitalised in the Clinic of Pneumology also had an objective examination (comprising the Epworth scale of sleepiness as well), a subjective one and a laboratory investigation of blood serum. According to the planned protocol the following examinations were carried out in the laboratory of the Clinical Physiology at the Clinic of Hypertension and Diabetes of Gdańsk Medical University: echocardiography, pulse wave velocity test (PWV), circadian sphygmomanometry, ultrasonographic evaluation of carotid arteries together with intima-media thickness measurement of the vessels. The control group consisted of 28 healthy volunteers recruited from staff members of Gdańsk City Guards and their families, who were chosen considering the age, sex, BMI and the total cholesterol concentration.

No statistically significant differences were found between the IMT values in the group of OSA patients (0.41 mm) and the control group (0.46 mm) on the basis of U Man Whitney test. In the examined group of OSA subjects without coexisting diseases, the IMT value correlated with the patient's age, total cholesterol concentration and LDL fraction cholesterol. A significant correlation was also discovered between IMT and PP (circadian and daily measurements), SBP (daily measurement) and E/A coefficients and PWD.

Echocardiography showed that 21% OSA patients without coexisting diseases had a hypertrophied left ventricle myocardium, less than 8% suffered from systolic function disturbances, and 57% - diastolic function disturbances.

Careful analyses carried out in a group of potentially healthy people seem of undoubted importance for the primary prevention of cardiovascular diseases. Such examinations can contribute to a quicker selection of patients who show a higher risk of cardiovascular incidence, yet before clinical symptoms appear. Considering the rapid occurrence of structural disturbances as well as the disturbances of systolic and diastolic functions of the heart, early diagnostics of potential OSA patients seems really crucial. IMT measurement is a parameter which allows of early and non-invasive diagnostics of structural disturbances appearing in atherosclerosis.

## 9. Spis tabel i rycin

### Ryciny

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Ryc.1</b> Skala senności Epworth, w której pacjent zaznacza jaka jest możliwość drzemki w niżej podanych sytuacjach.....                                                                                | 27 |
| <b>Ryc. 2</b> Porównanie pomiarów grubości kompleksu śród błonek-błona środkowa uzyskanymi na podstawie analizy obrazów wygenerowanych przez aparaty Aloka i Siemens.....                                  | 29 |
| <b>Ryc. 3</b> Sposób wyznaczania prędkości fali tętna.....                                                                                                                                                 | 30 |
| <b>Ryc.4</b> Histogram rozkładu wieku u wszystkich badanych pacjentów z OBS.....                                                                                                                           | 34 |
| <b>Ryc.5</b> Rozkład wartości wskaźnika masy (BMI) 119 pacjentów z rozpoznanym OBS.....                                                                                                                    | 35 |
| <b>Ryc.6</b> Podział badanych na grupy pod względem stopnia ciężkości choroby (AHI 5-15 postać lekka, AHI 15-30 postać umiarkowana, AHI >30 postać ciężka.....                                             | 36 |
| <b>Ryc.7</b> Podział badanych na grupy pod względem stopnia senności ocenianego na podstawie osiągniętych wyników w skali senności Epworth (0-9 norma, 10-14 umiarkowana senność, >14 ciężka senność)..... | 37 |
| <b>Ryc.8</b> Procentowy rozkład chorób współtowarzyszących OBS będących równocześnie kryterium wyłączenia z grupy poddanej profilowi badań układu sercowo naczyniowego.....                                | 38 |
| <b>Ryc.9</b> Histogram rozkładu wieku w wybranej populacji pacjentów z OBS bez współistniejących schorzeń towarzyszących.....                                                                              | 40 |
| <b>Ryc.10</b> Rozkład wartości BMI u wszystkich pacjentów z OBS i w grupie pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.....                                                                                | 41 |
| <b>Ryc.11</b> Histogram wskaźnika masy ciała (BMI) u pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.....                                                                                                      | 42 |
| <b>Ryc. 12</b> Histogram obwodu pasa u pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.....                                                                                                                    | 43 |
| <b>Ryc. 13</b> Histogram wskaźnika W/H u pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.....                                                                                                                  | 43 |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Ryc.14</b> Podział pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących na grupy pod względem stopnia ciężkości choroby (AHI 5-15 postać lekka, AHI 15-30 postać umiarkowana, AHI >30 postać ciężka.....                                              | 44 |
| <b>Ryc.15</b> Rozkład wartości AHI u wszystkich pacjentów z OBS i w grupie pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących.....                                                                                                                     | 45 |
| <b>Ryc. 16</b> Podział pacjentów z OBS bez schorzeń towarzyszących na grupy pod względem stopnia senności ocenianego na podstawie osiągniętych wyników w skali senności Epworth (0-9 norma, 10-14 umiarkowana senność, >14 ciężka senność)..... | 46 |
| <b>Ryc.17</b> Histogram rozkładu wieku w grupie kontrolnej.....                                                                                                                                                                                 | 47 |
| <b>Ryc.18</b> Porównanie wieku w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....                                                                                                                                                                      | 48 |
| <b>Ryc. 19</b> Porównanie wartości BMI w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....                                                                                                                                                              | 48 |
| <b>Ryc.20</b> Porównanie stężenia cholesterolu całkowitego w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....                                                                                                                                          | 49 |
| <b>Ryc. 21</b> Zależność pomiędzy frakcją wyrzutową EF a wiekiem badanych.....                                                                                                                                                                  | 56 |
| <b>Ryc. 22</b> Zależność pomiędzy frakcją skracania FS a wiekiem badanych.....                                                                                                                                                                  | 56 |
| <b>Ryc. 23</b> Zależność pomiędzy prędkością fali wczesnego napływu do lewej komory- E a AHI.....                                                                                                                                               | 57 |
| <b>Ryc.24</b> Zależność pomiędzy współczynnikiem E/A a AHI.....                                                                                                                                                                                 | 57 |
| <b>Ryc.25</b> Zależność pomiędzy wymiarem ściany tylnej serca (PWD) a wiekiem badanych.....                                                                                                                                                     | 58 |
| <b>Ryc. 26</b> Zależność pomiędzy wartością masy lewej komory (LVM) a AHI.....                                                                                                                                                                  | 58 |
| <b>Ryc. 27</b> Zależność pomiędzy wartością masy lewej komory (LVM) a talią.....                                                                                                                                                                | 59 |
| <b>Ryc. 28</b> Podział badanych na grupy pod względem obecności zmian miażdżycowych w naczyniach wykrywanych badaniem Dopplerowskim.....                                                                                                        | 61 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Ryc. 29</b> Porównanie średnich wartości IMT uzyskanych w grupie badanej z uwzględnieniem projekcji strony ciała (LP- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, LB- lewa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, PP- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja przednia, PB- prawa tętnica szyjna wspólna, projekcja boczna, NS- brak istotnych statystycznie różnic..... | 63 |
| <b>Ryc.30</b> Porównanie wartości IMT w grupie badanej i kontrolnej.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 64 |
| <b>Ryc. 31</b> Zależność pomiędzy IMT a wiekiem badanych.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 65 |
| <b>Ryc. 32</b> Zależność pomiędzy IMT a stężeniem cholesterolu całkowitego.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 66 |
| <b>Ryc. 33</b> Zależność pomiędzy IMT a stężeniem cholesterolu frakcji LDL.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 66 |
| <b>Ryc.34</b> Zależność pomiędzy IMT a PP z okresu całej doby.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 67 |
| <b>Ryc.35</b> Zależność pomiędzy IMT a PP (w okresie dnia).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 68 |
| <b>Ryc.36</b> Zależność pomiędzy IMT a SBP z okresu dnia.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 68 |
| <b>Ryc. 37</b> Zależność pomiędzy IMT a współczynnikiem E/A.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 69 |
| <b>Ryc.38</b> Zależność pomiędzy IMT a PWD.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 69 |

## TABELE

|                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> Charakterystyka badanej grupy (pacjenci z OBS bez schorzeń towarzyszących) .....                                                                                                                                                         | 40 |
| <b>Tabela 2</b> Podstawowa charakterystyka grupy kontrolnej.....                                                                                                                                                                                         | 47 |
| <b>Tabela 3</b> Podstawowe parametry statystyczne opisujące PWV w badanej grupie .....                                                                                                                                                                   | 50 |
| <b>Tabela 4</b> Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP), rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP), częstości akcji serca (HR), ciśnienia tętna (PP) dla poszczególnych okresów doby pomiaru 24-godzinne i wykonanego metodą konwencjonalną ..... | 51 |

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 5</b> Wartości współczynników korelacji $r$ i odpowiadających im poziomów istotności $p$ pomiędzy wybranymi danymi antropometrycznymi a wartościami uzyskanymi podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego ..... | 52 |
| <b>Tabela 6</b> Charakterystyka zmiennych opisujących strukturę lewej komory serca.....                                                                                                                                                 | 53 |
| <b>Tabela 7</b> Charakterystyka wybranych zmiennych opisujących funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory serca.....                                                                                                                 | 54 |
| <b>Tabela 8</b> Współczynniki korelacji pomiędzy zmiennymi antropometrycznymi takimi jak wiek, obwód pasa, BMI oraz AHI a wybranymi zmiennymi opisującymi funkcję i strukturę lewej komory serca.....                                   | 55 |
| <b>Tabela 9</b> Wartości cholesterolu całkowitego (Chol C.), trójglicerydów (TG), cholesterolu frakcji HDL i LDL oraz glikemii na czczo w badanej grupie.....                                                                           | 60 |
| <b>Tabela 10</b> Podstawowe dane statystyczne opisujące kompleks IMT uwzględniając zastosowane projekcje.....                                                                                                                           | 62 |
| <b>Tabela 11</b> Wartości współczynników korelacji $r$ i odpowiadających im poziomów istotności $p$ pomiędzy wybranymi danymi antropometrycznymi a wartościami uzyskanymi podczas 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego..... | 70 |

## 10. Wykaz skrótów

A maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie późnej (Atrial mitral flow)  
AHI apnoe- hipopnoe index  
ASDA American Sleep Disorders Association  
BMI wskaźnik masy ciała ( body mass index)  
BSA powierzchni ciała  
CAD choroba wieńcowa (coronary artery disease)  
CCA tętnica szyjna wspólna (common carotid artery)  
CHF zastoinowa niewydolność serca (congestive hart failure)  
DBP rozkurczowe ciśnienie tętnicze  
Dec E deceleracja fali E  
Dec TE czas deceleracji fali E  
E maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie wczesnej (Eary mitral flow)  
E/A stosunek maksymalnej prędkości napływu mitralnego w fazie wczesnej do późnej  
EEG elektroencefalogram  
EF frakcja wyrzucania lewej komory (ejection fraction)  
EKG elektrokardiogram  
EMG elektromiogram  
EOG elektrookulogram  
ESH/ESC Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology)  
FS Frakcja skracania lewej komory (fractional shortering)  
HgA1C hemoglobina glikowana  
HR częstość akcji serca  
ICA tętnica szyjna wewnętrzna (internal carotid artery)  
IMT kompleks błona wewnętrzna-błona środkowa naczyń (intima-media thickness)  
IVSD grubość przegrody międzykomorowej (intraventricular septum diameter)  
LVDD późnorozkurczowy lewej komory (left ventricle diameter diastoli)  
LVDS wymiar skurczowy lewej komory (left ventricle diameter systoli)  
LVM masa lewej komory (left ventricle mass)  
LVMI wskaźnik masy lewej komory serca (left ventricle mass index)  
NCEP ATP III-III Panel Profilaktyki Cholesterolowej (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)  
NS brak istotnych statystycznie różnic  
OBS obturacyjny bezdech senny  
PP ciśnienie tętna  
PWD grubość tylnej ściany serca (posterior wall diameter)  
PWV prędkość fali tętna ( Pulse Wale Velocity)  
RDI-respiratory disturbance index  
REM faza szybkiego ruchu gałek ocznych (rapid eye movement)  
SBP skurczowe ciśnienie tętniczego  
SD odchylenie standardowe  
W/H wskaźnik talia/biodra (waist to hip circumference ratio)

## 11. Akronimy cytowanych badań klinicznych

**ARIC** Arteriosclerosis Risk in Communities

**ELSA STUDY** English Longitudinal Study of Ageing

**FRAMINGHAM STUDY** epidemiological study-major cardiovascular disease outcome

**INTERSALT STUDY** association between dietary salt and RSC of cardiovascular disease

**NATPOL PLUS** nadciśnienie tętnicze w Polsce plus zaburzenia lipidowe i cukrzyca

**Pol-Monika BIS** częstość występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia

**ROTTERDAM STUDY** Prospective population based kohort study, investigate factors that determine the occurrence of cardiovascular, neurological, ophthalmological, endocrinological and psychiatric disease In elderly people

**SOPKARD** Sopotkim Programie Profilaktyki Kardiologicznej

**WOBASZ** wielośrodkowego ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności

## 10. Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> Redline S., Budhijara R., Kapur V. et al, The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2007; Vol. 3, No. 2: 169-200
- <sup>2</sup> Patil S.P., Schneider H., Schwarz A.R., et al., Adult obstructive sleep apnea-pathophysiology and diagnosis, *Chest*, 2007;132 ;325-337
- <sup>3</sup> Ward Flemons W., Littner M.R., Rowley J.A. et al, Home diagnosis of sleep apnea: A systematic review of literature: An evidence cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society, *Chest*, 2003;124:1543-1579
- <sup>4</sup> American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, *Sleep*, 1999;22:667-689
- <sup>5</sup> Shochat T., Pillar G., Sleep Apnoea in the older adult: pathophysiology, epidemiology, consequences and management, *Drugs Aging*, 2003; 20(8):551-560
- <sup>6</sup> Young T., Paul E., Peppard J. et al., Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective, *Am J respire Crit Care Med*, 2002; Vol 166:1217-1239
- <sup>7</sup> Enright PL., Newman AB., Wahl PW., et al., Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults, *Sleep*, 1996,Sep,19(7):531-538
- <sup>8</sup> Young T., Palta M., Dempsey J. et al., The occurrence of sleep disordered breathing amoung middle aged adults, *N Engl J Med*, 1993, 328: 1230-1235
- <sup>9</sup> Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin Hm. et al., Prevalence of sleep-disordered breathing in woman :efect of gender, *Am. J. Respir. Care. Med.*, 2001;163:608-613
- <sup>10</sup> Bixler E.O., Vgontzas A.N., Ten Have T.. et al., Efects of age on sleep apnea in men: prevalence and severity, *Am. J. Respir. Care. Med.*, 1998;157:144-148
- <sup>11</sup> Duran J., Esnaola S., Rubio R. et al., Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to to yr., *Am. J. Respir. Care. Med.*, 2001;163:685-689
- <sup>12</sup> Parish J.M., Somers V.K., Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, *Mayo Clin. Proc.*, 2004; 79(8):1036-1046
- <sup>13</sup> Peppard PE., Young T., Palta M. et al., Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing, *JAMA*, 2000, Dec, 284(23):3015-3021
- <sup>14</sup> Ancoli-Israel S., Gehrman P., Kripke DF. Et al., Long-term follow up of sleep disordered breathing in older adults, *Sleep Med*, 2001, Nov, 2(6) :511-516

- 
- <sup>15</sup> Pillar G., Lavie P., Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, Mar, 151(3 pt1):688-691
- <sup>16</sup> Mańkowski M., Obturacyjny bezdech senny-objawy kliniczne, Zieliński J., Zaburzenia oddychania w czasie snu, PZWL, Warszawa, 1997;47-51
- <sup>17</sup> Koziej M., Zieliński J. Obturacyjny bezdech senny- rozpoznawanie, Zieliński J., Zaburzenia oddychania w czasie snu, PZWL, Warszawa, 1997;52-73
- <sup>18</sup> He J., Kryger M.H., Zorick F.J., Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients, *Chest*, 1988;94:9-14
- <sup>19</sup> Lavie P., Herer P., Peled R. et al., Mortality in sleep apnea patients :a multivariate analysis of risk factors, *Sleep*, 1995;18:149-157
- <sup>20</sup> Partinen N., Jamieson A., Guilleminault C., Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality, *Chest*, 1988;94:1200-1204
- <sup>21</sup> Friendly L.J., Levinson M.P., Bonnie R.J., Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea, *Clin. Chest Med.*, 1992;13:427-435
- <sup>22</sup> Barbe F., Pericas J., Munoz A. Et al., Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome, *Am J Respir Crit Care Med.*, 1998, 158:18-22
- <sup>23</sup> Krumholz H.M., Larson M., Levy D., et al., Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham heart study, *JAAC*, 1995, Vol 25, No 4:879-84
- <sup>24</sup> Phillips B.G., Komers V.K., Nadciśnienie a obturacyjny bezdech podczas snu, *Medycyna po dyplomie*, 2004, 13:89-97
- <sup>25</sup> Nieto FJ, Toung T., Lind B., et al, Association of sleep-disordered breathing sleep apnea and hypertension in a large community-based study, *JAMA*, 2000, 283:1829-1836
- <sup>26</sup> Peppard P. et al, Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension, *N Engl J Med*, 2000, 342:1378-1384
- <sup>27</sup> Lavie p., Herer P., Hoffstein V., Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study, *BMJ*, 2000, 320:479-482b
- <sup>28</sup> Somers V.K. Et al, Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea, *J Clin Invest*, 1995, 96:1897-1904
- <sup>29</sup> Narkiewicz K. et al., Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea, *Hypertension* 1998, 32:1039-1043
- <sup>30</sup> Narkiewicz K. et al., Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea, *Circulation*, 1999, 99:1183-1189

- 
- <sup>31</sup> Phillips B., Narkiewicz K., Pesek C., et al., Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure, *J Hypertens*, 1999, 17:61-66
- <sup>32</sup> Saarelainem S., Hasan J., Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea, *Eur Respir J*, 2000, 16:794-795
- <sup>33</sup> Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al., Role of endothelium-derived Nitric Oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension, *Circulation*, 1993, 87 :1468-1474
- <sup>34</sup> Lattimore JL., Celermajer D., Wilcox I., Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41:1429-1437
- <sup>35</sup> Cloward T., Walker J., Farney R. et al., Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleepapnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure, *Chest*, 2003, 124:594-601
- <sup>36</sup> Laaban JP., Pascal-Sebaoun S., Bloch E., et al., Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Chest*, 2002, 122 :1133-1138
- <sup>37</sup> Alchanatis M., Tourkoriti G., Kosmas EN., et al., Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome, *Eur respir J*, 2002, 20 :1239-1245
- <sup>38</sup> Schulz R., Blau A., Börgel J. et al., Sleep apnoea in heart failure, *Eur Respir J*, 2007, 29 :1201-1205
- <sup>39</sup> Sajkov D., Cowie RJ., Thornton AT et al., Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149:416-422
- <sup>40</sup> Tavit Y., Kanbay A., Sen N., et al., Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension, *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007, 23:469-477
- <sup>41</sup> Dursunoglu D., Dursunoglu N., Evrengul H., et al., Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function, *Eur Respir J*, 2005, 26 :283-288
- <sup>42</sup> Sullivan JM, Vander Zvaag RV., Zeky F., et al., Left ventricular hypertrophy : effect on survival, *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(2):508-513
- <sup>43</sup> Peters RW. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, *Chest*, 2005, Vol. 127:1-3
- <sup>44</sup> Severino S., Caso P., Picala S., Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging, *Eur J Echocardiogr*, 2000, 1:281-288

- 
- <sup>45</sup> Javaheri S., Parker T.J., Liming J.D., et al., Sleep apnea in ambulatory male patients with stable heart failure, types and their prevalences, consequences and presentations, *Circulation*, 1998;97:2154-2159
- <sup>46</sup> Hoffstein V., Mateika S., Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea, *Chest*, 1994;106:466-471
- <sup>47</sup> Gami A.S., Pressman G., Caples S.M., et al., Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea, *Circulation*, 2004;110:364-367
- <sup>48</sup> Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M. et al., Obstructive sleep apnea, obesity and risk of incident atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49:565-571
- <sup>49</sup> Zwillich C., Devlin T., White D. et al., Bradycardia during sleep apnea: characteristic and mechanism, *J. Clin. Invest.*, 1982;69:1286-1292
- <sup>50</sup> Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L. et al., Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension, *Clin. Auton. Res.*, 1992;2:171-176
- <sup>51</sup> Peker Y., Kraiczi H., Hedner J., et al., An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease, *Eur. Respir. J*, 1999;14:179-84
- <sup>52</sup> Peker Y., Hedner J., kraiczi H. et al., Respiratory disturbance index an independent predictor of mortality in coronary artery disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000;Vol 162:81-86
- <sup>53</sup> Moos T., Franklin K.A., Holmström K. et al., Sleep-disordered breathing and coronary artery disease-long term prognosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001;Vol 164:1910-1913
- <sup>54</sup> Hanly P., Sasson Z., Zuberi N., ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea, *Am J Cardiol.*, 1993,71(15):1341-1345
- <sup>55</sup> Kohler U., Dubler H., Glaremin T. Et al, Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease, *Klin Wochenschr.*, 1991,69:474-482
- <sup>56</sup> Peled N., Abinader E.G., Pillar G. et al., Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment, *J AM Coll Cardiol.*, 1999,34:1744-1749
- <sup>57</sup> Eijiro Ohga, Takahide Nagase, Tetsuji Tomina et al., Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1 and L-selectin In obstructive sleep apnea syndrome, *J Appl Physiol*, 1999, 87:10-14
- <sup>58</sup> El-Solh AA., Mador M.J., Sikka P. et al, Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea, *Chest*, 2002, 121:1541-1547

- 
- <sup>59</sup> Jang Y., Lincoff AM., Plow EF. Et al, Cell adhesion molecules in coronary artery disease, *J AMm Coll Cardiol.*, 1994,24:1591-1601
- <sup>60</sup> Luc G., Bard JM., Juhan-Vague I. et al, C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen es predictors of coronary heart disease :the PRIME study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2003, 23:1255-1261
- <sup>61</sup> Mehra R., Storfer-Isser A., Kirhner HL. Et al, Soluble interleukin 6 receptor:A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder, *Arch Intern Med.*, 2006, 166:1725-1731
- <sup>62</sup> Schulz R., The vascular micromilieu In obstructive sleep apnoea, *Eur Respiro J.*, 2005, 25:780-782
- <sup>63</sup> Schulz R., Seeger W., Fegbeutel C. Et al., Changes In extracranial arterie inobstructive sleep apnoea, *Eur Respiro J*, 2005, 25:69-74
- <sup>64</sup> Rokit Budhijara, Sairam Parthasarathy, Stuart F At al., Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea, *J Clin Sleep Med.*, 2007,3(4):409-415
- <sup>65</sup> Ruf A., Morgenstern E., Ultrastructural aspects of platelet adhesion on subendothelial structures, *Semin Thromb Hemost.*, 1995,21:119-122
- <sup>66</sup> Kasprzak JD., Wierzbowska-Drabik K., Drożdż J.,Rozdział 10: Ocena czynności lewej komory-funkcja skurczowa i rozkurczowa, Podolc P, Tracz W., Hoffman P., *Echokardiografia praktyczna*, ISBN, Kraków 2004, tom I:135-147
- <sup>67</sup> Hoffman P., Januszewicz M., Januszewicz A., Rowiński O., *Atlas nadciśnienia tętniczego*, Medycyna Praktyczna, 2006, 45-49
- <sup>68</sup> James J., Webb O., Webb DJ., Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events, *Aterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2003,23: 554-566
- <sup>69</sup> Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. Et al., Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients, *Hypertension*, 2001, 37, 1236-1241
- <sup>70</sup> Blacher J., Asmar R., Dane S. et al, Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients, *Hypertension*, 1999, 33:1111-1117
- <sup>71</sup> Kabłąk-Ziebicka A., Tracz W.,Rozdział 19:Podstawy ultrasonografii naczyń dogłównych-normy i standardy badań, Podolc P, Tracz W., Hoffman P., *Echokardiografia praktyczna*, ISBN, Kraków 2004, tom I:135-147
- <sup>72</sup> Zanchetti A., Bond MG., Hennig M. et all, Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on atherosclerosis, *J Hypertens.*, 1998, 16(7):949-61

- 
- <sup>73</sup> Painvansalo M, Suramo I, Rantala A. et al., Prevalence of carotid atherosclerosis in middle-aged hypertensive and control subjects. A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *J Hypertens*. 1996, 14(12):1433-1439
- <sup>74</sup> Wagenknecht LE, D'Agostino R. Jr., Savage PJ, et al., Duration of Diabetes and Carotid Wall Thickness : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), *Stroke* 1997, 28(5):999-1005
- <sup>75</sup> Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA. Et al., Diabetes and Progression of Carotid Atherosclerosis: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2003, 23(6):1035-1041
- <sup>76</sup> Cuspidi C., Mancia G., Zanchetti A. Et al., Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: Results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *J Hum Hypertens.*, 2004, 18(12):891-896
- <sup>77</sup> Garipey J., Salomon J., Denarie N. et al., Sex and Topographic Differences in Associations Between Large-Artery Wall Thickness and Coronary Risk Profile in a French Working Cohort : The AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 1998, 18(4):584-590
- <sup>78</sup> Ando F., Takekuma K., Niino N. et al., Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)--influence of local plaque on the relationship between IMT and age, *J Epidemiol.*, 2000, 10(1 Suppl):10-17
- <sup>79</sup> Ogawa K-I., Ueda K., Sasaki H. Et al., History of obesity as a risk factor for both carotid atherosclerosis and microangiopathy, *Diabetes Res Clin Pract.*, 2004, 66(Suppl 1):65-68
- <sup>80</sup> Hodis HN., Markus RA., Mack WJ. et al., Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness, *Am J Clin Nutr.*, 1997, 65(4):1000-1004
- <sup>81</sup> Kauhanen J., Kaplan GA., Goldberg DE. Et al., Pattern of Alcohol Drinking and Progression of Atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 1999, 19(12):3001-3006
- <sup>82</sup> Chambless LE., Couper D., Folsom AR. Et al., Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(9):880-890
- <sup>83</sup> Aminbakhsh A., Mancini GB., Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review, *Clin Invest Med*, 1999, 22(4):149-157
- <sup>84</sup> Silvestrini M., Rizzato B., Placidi F. et al., Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Stroke*, 2002, 33:1782-1785
- <sup>85</sup> Suzuki T., Nakano H., Maekawa J. Et al., Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness, *Sleep*, 2004, 27:129-133
- <sup>86</sup> Kaynak D., Gökse B., Kaynak H. Et al., Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries?, *Eur J Neurol*, 2003, 10:487-493

- 
- <sup>87</sup> Johns MW., A New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep*, 1991, 14(6): 540-545
- <sup>88</sup> Johns MW, Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale, *Chest*, 1993, 103(1):30-36
- <sup>89</sup> Toshihiko Yanase, Shigeru Nasu, Yoshihiro Ukuta et al., Evaluation of a new carotid intima-media thickness measurement by B-mode ultrasonography using an innovative measurement software, *intimascope*, *A J H*, 2006,19:1206-1212
- <sup>90</sup> Megnien JL., Simon A, Gariepy J. Et al., Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in man, *J Hypertens*, 1998, 16 :157-163
- <sup>91</sup> Bots ML., Grobbee DE., Hofman A. Et al., Common carotid intima media thickness and risk of acute myocardial infarction, The role of lumen diameter, *Stroke*, 2005, 36 :762-767
- <sup>92</sup> Rosfors S., Hallerstam S., Jansen-Urstad K. et al., Relationship between intima-media thickness in the carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation, *Stroke*, 1998,29:1378-1382
- <sup>93</sup> Drager LF., Bortolotto LA., Lorenzi MC. Et al., *Am J crit Care Med.*, Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea, 2005,172:613-618
- <sup>94</sup> Asmar R., Bentos A., Topouchian J. et al., Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement, *Hypertension*, 1995, 26:485-490
- <sup>95</sup> Masanori Munakata, Toru Nunokawa, Jun Tayama et al., Brachial-ankle pulse wave velocity as a novel measure of arterial stiffness: Present evidences and perspectives, *Curr Hypertens Rev.*, 2005,I:223-234
- <sup>96</sup> O'Brien E., Mee F., Atkins N. et al., Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol, *J Hypertens.*, 1991,9:573-574
- <sup>97</sup> Staessen j., Bulpitt CJ., O'Brien E. et al., The diurnal blood pressure profile. A population study, *AmJ Hypertens.*, 1992, 5:386-392
- <sup>98</sup> □ Perticone F., Maio R., Ceravolo R. Et al., Relationship between left ventricular mass and endothelium dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients, *Circulation*, 1999,99 :1991-1996
- <sup>99</sup> Takatsui H, Mikami T, Urasawa K et al., A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography, *J. Am Coll Cardiol.*, 2005,27:365-371
- <sup>100</sup> Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC. Intra- and interobserver reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology* 70, 1341-1346. 1992.

- 
- <sup>101</sup> Appleton CP., Hatle LK., Popp RL., Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study, *J.Am.Coll.Cardiol.*,1988,12:426-440
- <sup>102</sup> Sahn DJ., DeMaria A., Kisslo J. et al., The Committee on M-mode Standardisation of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements, *Circulation*,1978,58:1072-1083
- <sup>103</sup> Arnett DK., Skeleton Tn., Liebson PR. Et al., Comparison of m-mode echocardiographic left ventricular mass measured using digital and strip chart readings :The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, *Cardiovascular ultrasound*, 2003,1:8-12
- <sup>104</sup> Devereux RB., Reichek N., Echocardiographic determination of left ventricular mass in man, *Circulation*, 1977, 55:613-618
- <sup>105</sup> Young T., Sahar E., Nieto FJ. Et al, Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Study, *Arch. Intern. Med.*,2002,162:893-900
- <sup>106</sup> Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS, *Kardiolog. Pol*, 2004,61 (Suppl.4):1-26
- <sup>107</sup> Ogólnopolskie i regionalne rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka układu sercowo-naczyniowego. Wyniki ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności program WOBASZ, *Kardiolog. Pol.*,2005;63 (Suppl.4):614-685
- <sup>108</sup> Punjabi N.M., The epidemiology of adult obstructive sleepapnea, *Proc.Am.Thorac.Soc*, 2008,5:136-143
- <sup>109</sup> Sasanabe R., Banno K., Otake K. et al, Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome, 2006, *Hypertens.Res.*,29:315-322
- <sup>110</sup> Podolec P., Karch I., Pająk A. i wsp., Przegląd polskich badań epidemiologicznych w kardiologii, *Kardiolog. Pol.*,2006,64:1031-1037
- <sup>111</sup> Knutson K.L., Cauter E., Association between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes, *Ann.NY Acad.Sci*, 2008 ;1129 :287-304
- <sup>112</sup> Jean-Louis G., Zifi F., Clark L.T. et al., Obstructive sleepapnea and cardiovascular disease :role of metabolic syndrome and it's components, *J.Clin.Sleep.Med*, 2008,15,4(3) :261-272
- <sup>113</sup> Babińska Z., Gnaciska M., Zdrojewski T. I wsp., Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego u 40- i 50-letnich mieszkańców Sopotu na podstawie wyników Sopotkiego Programu Profilaktyki Kardiologicznej SOPKARD, *Nadciśnienie Tętnicze*, 2002;4:23
- <sup>114</sup> Buksińska-Lisik M., Lisik W., Zaleska T., Otyłość- choroba interdyscyplinarna, *Klinika, Przewodnik Lekarz*, 2003, :72-77

- 
- <sup>115</sup> Suchecka-Rachoń K., Rachoń D., Otyłość-podstawowy element zespołu metabolicznego, *Kardiologia na co dzień*, 2007, 3(2):120-124
- <sup>116</sup> Protogerou A.D., Laaban J.P., Czernichow S. Et al., Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities, *J.Hum.Hypertens.*, 2008;22(6):415-422
- <sup>117</sup> Altin R., Özdemir H., Mahmutyazicioglu K. et al, Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleepapneasyndrome, *Journal of ClinicalUltrasound*, 2005,33:80-86
- <sup>118</sup> Tanriverdi H., Evrengul H., Kara C.O. et al., Aortic Stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness i obstructive sleep apnea, *Respiration*, 2006 ;73 :741-750
- <sup>119</sup> Touboul P.J. Hennerici M.G., Meairs S. et al, Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007;23(1):75-89
- <sup>120</sup> Depairon M., Tutta P., van Melle G. et al, Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors, *Arch. Mal.Coeur.Vaiss*, 2000; 93(6):721-726
- <sup>121</sup> Temelkova-Kurktschiev T., Fischer S., Koehler C. et al, Intima-media thickness in healthy subjects without risk factors for atherosclerosis, *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 2001; 126(8):193-197
- <sup>122</sup> MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al, Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: Results of the LIPID atherosclerosis substudy, *Circulation*, 1998;97(18):1784-1790
- <sup>123</sup> Van Popele NM., Grobbee DE., Bots ML. Et al, Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study, *Stroke*, 2001;32:454-460
- <sup>124</sup> Kunicka K., Świerblewska E., Hering D. I wsp. Zależność pomiędzy parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory serca a podatnością naczyń tętniczych w grupie zdrowych mężczyzn, *Naciśnię Tętnicze*, 2004,t. 8, nr 6;403-410
- <sup>125</sup> Wilson A.M., O'Neal D., Nelson C.L. et al, Comparison of arterial assessments in low and high vascular disease risk groups. *American Journal of Hypertension* 2004; 17(4):285-291
- <sup>126</sup> Kobayashi K., Akishita M., Yu W. et al, Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilatation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity, *Atherosclerosis*, 2005;173:13-18
- <sup>127</sup> Franklin S.S., Austin W., Wong N.D. et all, Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study, *Circulation*, 1997,96(1):308-315

- 
- <sup>128</sup> Dyer A.R., Elliot P., Shipley M. et al, Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Findings for the 10,079 persons in the Intersalt Study, *Am.J.Epidemiol.*,1990;131(4):589-596
- <sup>129</sup> Zanchetti A., Mancia G., Bond M.G.et al, Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis, *J. Hypertens.*,1998;16(7):949-961
- <sup>130</sup> Giuseppe M., Guy De Backer, Dominiczak A. et al., 2007 Guidelines for management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*,2007;28:1462-1536
- <sup>131</sup> Gardin J.M., Siscovick D., Anton-Culver H. et al, Sex, age and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study, *Circulation*,1995,91(6):1739-1948
- <sup>132</sup> Tanriverdi H., Evrengul H., Kaftan A. et al., Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters-relationship to left ventricular mass and function, *Circ J*,2006;70:737-743
- <sup>133</sup> Parinello G., Coulomba D., Bologna P. et al., Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects, *J Hum Hypertens*.2004 ;18(3) :201-205
- <sup>134</sup> Kunicka K., Bieniaszewski L., Świerblewska E. I wsp, Znaczenie wyboru wskaźnika opisującego kompleks intima-media dla badania zależności z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, *Nadciśnienie tętnicze* 2007,11(4):335-349