

Justyna Czerniawska¹, Przemysław Bieleń², Robert Pływaczewski², Monika Czystowska¹,
Damian Korzybski¹, Paweł Śliwiński², Dorota Górecka¹

¹II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Dorota Górecka

²Zakład Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Paweł Śliwiński

Zaburzenia metaboliczne u chorych na obturacyjny bezdech senny

Metabolic abnormalities in obstructive sleep apnea patients

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a well-recognized risk factor of cardiovascular disorders and is related to metabolic syndrome. The aim of this study was to evaluate the effect of BMI and AHI/RDI on metabolic disturbances in patients suspected of OSA.

Material and methods: Ninety-nine patients referred with suspected OSA underwent standard polysomnography or limited sleep study. AHI/RDI ≥ 10 /hour was considered relevant for OSA diagnosis. Subjects with AHI/RDI < 10 were considered as controls. We assessed apnea-hypopnea index or respiratory disturbances index (AHI/RDI), Epworth sleepiness scale (ESS), body mass index (BMI), C-reactive protein (CRP, mg/l), glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}, %), fasting serum total cholesterol, HDL-, LDL-cholesterol, triglycerides (TG), glucose (G), insulin (INS, IU/ml) and HOMA index.

Results: Data are presented as mean \pm SD or median (interquartile range) for parametric and nonparametric data respectively. Twenty-two patients were included as controls (age 51.8 \pm 10 vs. 55 \pm 11 in OSA; $p = \text{NS}$). AHI/RDI in the OSA group was 23 (16–31.3) and 7 (3.8–8.1) in controls ($p < 0.001$). BMI in OSA 32.2 \pm 5.8 vs. 30.4 \pm 4.6 in controls ($p = \text{NS}$). Patients with OSA had higher TG (160 \pm 75.9 vs. 130.2 \pm 51.9 mg/dl, $p = 0.046$), G (5.04 \pm 0.6 vs. 4.47 \pm 0.6, $p = 0.0037$), HOMA (2.31 \pm 1.5 vs. 1.85 \pm 1.7, $p = 0.046$). G correlated best with AHI/RDI ($p < 0.001$, $r = 0.41$). Significant differences were observed in OSA patients between obese (51 pts, BMI 35.2 \pm 4.8) and non-obese (26 pts, BMI 26.61 \pm 1.9) pts in: HDL-cholesterol (50.8 \pm 13.2 vs. 60.9 \pm 18.4 mg/dl; $p = 0.02$), TG (178.7 \pm 69.9 vs. 124 \pm 75.3 mg/dl, $p < 0.001$), G (5.15 \pm 0.7 vs. 4.8 \pm 0.5 mmol/l, $p = 0.01$), INS (11.7 \pm 5.9 vs. 6.57 \pm 4.7, $p < 0.001$), HOMA (2.7 \pm 1.4 vs. 1.4 \pm 1.2, $p < 0.001$), HbA_{1c} (5.89 \pm 0.9 vs. 5.4 \pm 0.8, $p = 0.03$), CRP (2.2 \pm 2.9 vs. 1.09 \pm 1.2, $p = 0.01$).

Conclusions: Our findings support the results of previous studies showing the influence of OSA alone on metabolic disturbances. However, BMI has major impact on metabolic variables.

Key words: OSA, metabolic abnormalities

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 340–347

Streszczenie

Wstęp: Obturacyjny bezdech senny (OBS) jest znanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, ma także związek z zespołem metabolicznym. Celem pracy była ocena wpływu wskaźnika masy ciała (BMI) i ciężkości OBS na zaburzenia metaboliczne.

Materiał i metody: Do badania włączono 99 pacjentów z podejrzeniem OBS, u których wykonano pełną polisomnografię lub badanie ograniczone. Wskaźnik bezdechów i spanyconych oddechów/wskaźnik zaburzeń oddychania (AHI/RDI) < 10 /godz. przyjęto za graniczną wartość dla zakwalifikowania chorych do grupy kontrolnej. W badaniu oceniano ciężkość OBS na podstawie AHI/RDI, senność w skali Epworth (ESS), wskaźnik BMI, stężenie białka reaktywnego (CRP) (mg/l), hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}, %), cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów (TG), glukozy (G), insuliny (INS) (jm./ml), wskaźnik insulinooporności HOMA. Dane przedstawiono jako średnią \pm odchylenie

Adres do korespondencji: Justyna Czerniawska, II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.03.2008 r.

Copyright © 2008 Via Medica

ISSN 0867–7077

standardowe lub mediana (dolny–górnny kwartył) w przypadku odpowiednio: danych parametrycznych i nieparametrycznych. Do grupy kontrolnej (K) zakwalifikowano 22 osoby (wiek $51,8 \pm 10$ w porównaniu z 55 ± 11 lat w grupie OBS; $p = \text{NS}$).

Wyniki: Wskaźnik AHI/RDI w grupie z OBS wynosił 23 (16–31,3) i 7 (3,8–8,1) w grupie K ($p < 0,001$). Wskaźnik masy ciała wynosił w grupie OBS $32,2 \pm 5,8$ wobec $30,4 \pm 4,6$ w grupie K ($p = \text{NS}$). Chorzy na OBS mieli wyższe TG ($160 \pm 75,9$ wobec $130,2 \pm 51,9$ mg/dl; $p = 0,046$), G ($5,04 \pm 0,6$ w porównaniu z $4,47 \pm 0,6$ mmol/l; $p = 0,0037$), HOMA ($2,31 \pm 1,5$ vs. $1,85 \pm 1,7$; $p = 0,046$). Najsilniej z G korelował wskaźnik AHI/RDI ($p < 0,001$, $r = 0,41$). Istotną różnicę pomiędzy otyłymi ($n = 51$, BMI $35,2 \pm 4,8$) i nieotyłymi ($n = 26$, BMI $26,61 \pm 1,9$) chorymi na OBS stwierdzono w stężeniach cholesterolu frakcji HDL ($50,8 \pm 13,2$ w porównaniu z $60,9 \pm 18,4$ mg/dl; $p = 0,02$), TG ($178,7 \pm 69,9$ wobec $124 \pm 75,3$ mg/dl; $p < 0,001$), G ($5,15 \pm 0,7$ wobec $4,8 \pm 0,5$ mmol/l; $p = 0,01$), INS ($11,7 \pm 5,9$ w porównaniu z $6,57 \pm 4,7$; $p < 0,001$), wartości HOMA ($2,7 \pm 1,4$ w porównaniu z $1,4 \pm 1,2$; $p < 0,001$) oraz stężeniu HbA_{1c} ($5,89 \pm 0,9$ w porównaniu z $5,4 \pm 0,8$; $p = 0,03$) i CRP ($2,2 \pm 2,9$ wobec $1,09 \pm 1,2$; $p = 0,01$).

Wnioski: Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi badaniami, wykazującymi niezależny wpływ OBS na zaburzenia metaboliczne. Jednak BMI ma główny wpływ na te parametry.

Słowa kluczowe: OBS, zaburzenia metaboliczne

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 340–347

Wstęp

Obturacyjny bezdech senny (OBS) stanowi istotny problem w krajach wysoko rozwiniętych. Szacuje się, że częstość jego występowania w populacji ogólnej wynosi 4% u mężczyzn i 2% u kobiet [1]. Choroby układu sercowo-naczyniowego i zgony z ich powodu są częstsze wśród chorych na OBS [2]. Dotychczas uważano, że główną przyczyną istnienia tej zależności jest otyłość. Na podstawie najnowszych danych wskazuje się jednak, że OBS może być związany z wieloma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych niezależnie od otyłości. Współwystępowanie tych czynników nosi nazwę zespołu metabolicznego.

Aktualnie zespół metaboliczny definiuje się jako występowanie otyłości brzusznej (obwód w pasie ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn) lub wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) > 30 kg/m² oraz dwóch z 4 poniższych elementów:

- podwyższone stężenie triglicerydów > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie tego zaburzenia,
- obniżone stężenie cholesterolu HDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) u mężczyzn i < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia,
- skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg, lub leczenie wcześniej wykrytego nadciśnienia tętniczego,
- stężenie glukozy w surowicy na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2 [3].

Od niedawna OBS dyskutowany jest jako jeden z objawów zespołu metabolicznego [4, 5]. Obydwie choroby wykazują podobną charakterystykę kliniczną, gdyż OBS często wiąże się z otyłością [1], a większość chorych cierpi na nadciśnienie tętnicze [6–8], często także na cukrzycę [9, 10].

Prowadzono badania analizujące związek składowych zespołu metabolicznego i OBS. W niektórych z nich wykazano niezależny związek OBS i insulinooporności (IR, *insulin resistance*) [11–14], jednak w części prac nie został on potwierdzony. W jednym z badań stwierdzono, że IR związana jest z otyłością, ale nie z OBS [15]. Podobne kontrowersje dotyczą związku OBS i zaburzeń metabolizmu lipidów [5, 15–17].

Niniejsza praca miała na celu ocenę zaburzeń metabolicznych u chorych z podejrzeniem OBS kierowanych do Pracowni Snu II Kliniki IG w celu wykonania badania snu oraz analizę wpływu OBS i otyłości na te zaburzenia.

Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Etyczną Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc.

Materiał i metody

Do badania włączono chorych z podejrzeniem OBS przyjętych w czasie 4 miesięcy do Pracowni Snu II Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Chorzy z rozpoznaną cukrzycą lub otrzymujący leki hipolipemizujące byli wykluczeni w celu eliminacji pacjentów z bardzo wysoką IR (w przebiegu cukrzycy) i chorych z prawidłowym lipidogramem uzyskanym dzięki farmakoterapii. Wszyscy chorzy wypełniali ankietę dotyczącą objawów OBS, chorób współistniejących, aktualnie przyjmowanych leków, palenia papierosów oraz oceny senności w skali Epworth (ESS, *Epworth Sleepiness Scale*). Chorych kierowano na pełne badanie polisomnograficzne (PSG, *polysomnography*) lub badanie ograniczone w zależności od wyniku konsultacji specjalistycznej, w trakcie której oceniano prawdopodobieństwo OBS na podstawie wyniku badania przedmiotowego (w tym

Tabela 1. Charakterystyka populacji badanej

Table 1. Study population characteristics

	Bez OBS/Non-OSA AHI < 10 (n = 22)	OBS/OSA AHI ≥ 10 (n = 77)	p
Mężczyźni/Men (n/%)	12/54,5%	57/74%	NS
Kobiety/Women (n/%)	10/45,5%	20/26%	NS
Wiek/Age (lata/years)	51,8 ± 10	55 ± 11	NS
BMI [kg/m ²]	30,4 ± 4,6	32,3 ± 5,8	NS
AHI [n/godz.] [Me (IQR)]	7 (3,8–8,1)	23 (16–31,3)	< 0,001
Sat < 90%, % nocy/% night [Me(IQR)]	0,55 (0–2,3)	5,5 (1,75–25,4)	< 0,001
ESS (punkty/points)	10,4 ± 5	10,6 ± 5,6	NS
Palacze/Current smokers (n/%)	11 (50%)	47 (61%)	NS

OSA (obstructive sleep apnea) — obturacyjny bezdech senny; AHI (apnea-hypopnea index) — wskaźnik bezdechów i sypionych oddechów; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; ESS (Epworth sleepiness scale) — skala senności Epworth; NS (non significant) — niezmiennie statystycznie; Sat < 90% — odsetek czasu w nocy spędzonego z saturacją poniżej 90%. Dane parametryczne przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe, dane nieparametryczne jako Me(IQR): mediana (dolny kwartył–górny kwartył)

BMI i obwód szyi) i danych z wywiadu dotyczących zgłaszanych zaburzeń snu i senności dziennej.

Polisomnografię przeprowadzano z użyciem aparatu Sensor Medics Somno Star Alpha (CA, Stany Zjednoczone). Badanie ograniczone wykonywano aparatem Poly-MESAM MAP (Niemcy). Ocenę zapisu badania snu przeprowadzano ręcznie z zastosowaniem standardowych kryteriów [18]. Dla celów niniejszej analizy za granicę rozpoznawania OBS przyjęto wartość wskaźnika bezdechów i sypień oddychania (AHI/RDI, *apnea-hypopnea index/respiratory disturbances index*) ≥ 10/godz. Wartość taka używana była w niektórych wcześniej przeprowadzonych badaniach [5, 19–22]. Chorych z AHI/RDI < 10 kwalifikowano do grupy kontrolnej. Rano w dniu zakończenia badania snu pobierano krew (na czczo) do następujących oznaczeń biochemicznych: cholesterol całkowity (TC, *total cholesterol*), cholesterol frakcji HDL, cholesterol frakcji LDL, triglicerydy (TG, *triglycerides*), glukoza (G, *glucose*), insulina (INS, *insulin*), hemoglobina glikowana (HbA_{1c}), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*). Za nieprawidłowe uznawano wartości TC > 190 mg/dl, HDL < 40 mg/dl (niezależnie od płci), LDL > 115 mg/dl i TG > 150 mg/dl [23]. Insulinooporność wyliczano z wykorzystaniem modelu HOMA (*homeostasis model assessment*) (stężenie insuliny na czczo (μm./l) × stężenie glukozy (mmol/l)/22,5) [24]. Oznaczenia biochemiczne przeprowadzono w analizerze Hitachi. Stężenie insuliny oznaczano metodą immunoenzymatyczną.

Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu Statistica (wersja 6.0 dla Windows). Do porównania danych parametrycznych wykorzysta-

no *t*-test i test U Manna-Whitneya. Do porównania danych nieparametrycznych wykorzystano test ANOVA. Dane jakościowe porównywano testem Chi-kwadrat. Związek pomiędzy parametrami oceniano z zastosowaniem korelacji rang Spearmana. W celu oceny zależności OBS oraz BMI od zaburzeń metabolicznych dokonano analizy regresji wielokrotnej. Poziom istotności ustalono na poziomie $p < 0,05$.

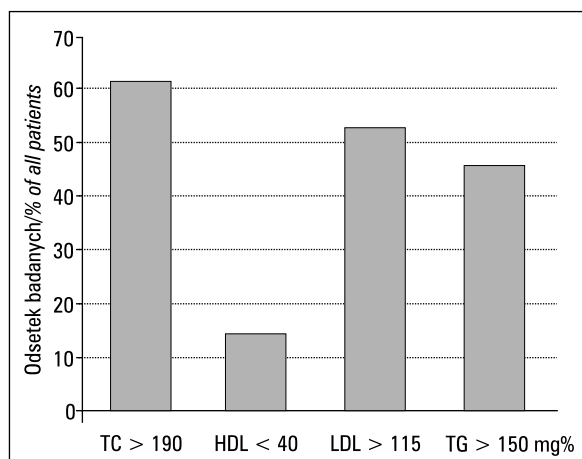
Wyniki

Do badania włączono 99 chorych. U 6 pacjentów z grupy kontrolnej i 39 z grupy z OBS wykonano badanie ograniczone, u pozostałych — pełną PSG. Chorzy w grupie OBS i w grupie kontrolnej nie różnili się istotnie wiekiem, wagą, BMI i ESS (tab. 1). Grupa OBS wykazywała wyższy odsetek czasu snu spędzonego z saturacją < 90%, 29% wszystkich pacjentów miało nadwagę (25 < BMI < 30), zaś 61% otyłość (BMI ≥ 30).

W badanej populacji nieprawidłowości w lipidogramie były częstym zjawiskiem (ryc. 1).

Chorzy na OBS mieli wyższe stężenia TG niż osoby z grupy kontrolnej (tab. 2). Nie stwierdzono różnic odnośnie pozostałych elementów lipidogramu; HOMA-IR i G były istotnie wyższe w grupie OBS, przy czym stężenia insuliny nie różniły się pomiędzy grupami (tab. 2).

Celem porównania wpływu OBS i masy ciała na nasilenie zaburzeń metabolicznych obydwie grupy podzielono w zależności od wskaźnika BMI na chorych z otyłością (BMI ≥ 30) i chorych nieotyłych (BMI < 30). W grupie osób z OBS wykazano, że chorzy otyli i bez otyłości nie różnili się istotnie wielkością AHI, ale pacjenci otyli byli istotnie młodszy (tab. 3).



TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

Rycina 1. Zaburzenia metaboliczne w badanej populacji

Figure 1. Prevalence of serum lipid abnormalities in the studied population

Tabela 2. Porównanie badanych parametrów metabolicznych i CRP w grupie z OBS i w grupie bez OBS

Table 2. Comparison of metabolic parameters and CRP in OSA and non-OSA patients

	Bez OBS/Non-OSA AHI < 10 (n = 22)	OBS/OSA AHI ≥ 10 (n = 77)	p
TC [mg/dl]	206,5 ± 26,9	204,6 ± 41,4	NS
HDL [mg/dl]	58,8 ± 13,7	54,3 ± 15,8	NS
LDL [mg/dl]	120,8 ± 26,9	117,2 ± 40,8	NS
TG [mg/dl]	130,2 ± 51,9	160,03 ± 75,9	0,046
G [mmol/l]	4,47 ± 0,6	5,04 ± 0,6	0,0037
INS [μjm./ml] [Me(IQR)]	5,7 (3,8–11,7)	8,1 (5–14,4)	NS
HOMA [Me(IQR)]	1,14 (0,7–2,7)	1,84 (1,1–3,4)	0,046
HbA _{1c} (%) [Me(IQR)]	5,5 (5,3–5,7)	5,5 (5,3–6,3)	NS
CRP [mg/l] [Me(IQR)]	0,9 (0,5–4,1)	1,1 (0,4–2,6)	NS

OSA (*obstructive sleep apnea*) — obturacyjny bezdech senny; AHI (*apnea-hypopnea index*) — wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; G (*glucose*) — glukoza; INS (*insuline*) — insulina; HOMA (*homeostasis model assessment*) — wskaźnik insulinooporności; CRP (*C-reactive protein*) — ciało C-reaktywne; NS (*non significant*) — niezmiennie statystycznie. Dane parametryczne przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe, dane nieparametryczne jako Me(IQR): mediana (dolny kwartył–górny kwartył)

W grupie bez OBS istotna różnica pomiędzy chorymi z otyłością i bez otyłości dotyczyła HOMA i CRP. Analiza wpływu BMI na zaburzenia lipidowe oraz metabolizm glukozy wykazała istotnie wyższe wartości G, INS, HOMA, HbA_{1c} i CRP w grupie z OBS (tab. 3).

Przeważający wpływ masy ciała na zaburzenia metaboliczne był widoczny również w analizie regresji liniowej. W analizie z parametrami metabolicznymi użytymi jako zmienne zależne wykazano, że BMI miało istotny statystycznie związek ze stężeniem TG (R^2 0,17, β = 0,44, p < 0,001), HDL (R^2 0,11, β = -0,35, p = 0,002), G (R^2 0,18, β = 0,34, p = 0,01), INS (R^2 0,19, β = 0,46, p < 0,001), HOMA-IR (R^2 0,24, β = 0,49, p < 0,001) i CRP (R^2 0,1, β = 0,30, p < 0,001). Wskaźnik bezdechów po uwzględnieniu wpływu BMI był istotnie statystycznie związany z G (R^2 0,18, β = 0,3, p < 0,01) (ryc. 2, 3) i HbA_{1c} (R^2 0,09, β = 0,2, p = 0,04). Istniała istotna zależność między otyłością i AHI (R^2 0,1, β = 0,33, p < 0,001) (ryc. 4).

Aby ocenić modyfikujący wpływ płci na wyżej przedstawione wyniki przeprowadzono ponowną analizę z uwzględnieniem płci pacjentów. Wyniki przedstawiono w tabeli 4 i na rycinie 5. Kobiety w grupie z OBS były starsze niż mężczyźni; kobiety bez OBS miały wyższe BMI niż mężczyźni.

Kobiety z OBS miały wyższe stężenia TC (219,9 ± 38,7 vs. 199,2 ± 41,3, p = 0,03), HDL (67,2 ± 17,5 vs. 49,7 ± 12,3, p < 0,001) i niższe TG (136,7 ± 86,1 vs. 167,7 ± 71,4, p = 0,03) w porównaniu z mężczyznami (ryc. 5). Z kolei mężczyźni z OBS mieli wyższe stężenie G niż kobiety z OBS (5,1 ± 0,6 vs. 4,8 ± 0,7, p = 0,03) oraz mężczyźni bez OBS (5,1 ± 0,6 vs. 4,4 ± 0,4, p = 0,03). Nie stwierdzono innych istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Omówienie

Jednym z czynników odpowiadających za upośledzenie metabolizmu glukozy u chorych na OBS jest ograniczenie czasu snu i fragmentacja snu [25–27], powodujące aktywację układu współczulnego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, a tym samym zwiększenie wydzielania kortyzolu [28], podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, co z kolei wpływa na rozwój IR i wzrost stężenia TG [29].

W niektórych pracach zaobserwowano związek senności z nasileniem IR [4]. Nie obserwowano takiej zależności w badanej przez nas populacji (R^2 0,002, β = 0,051, p = 0,62).

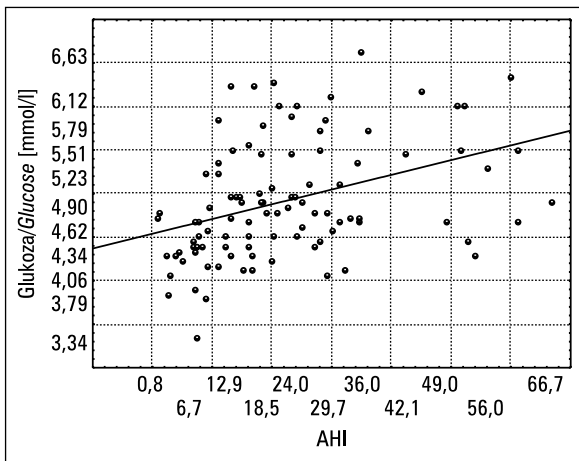
W badanej populacji OBS miał wpływ na metabolizm glukozy niezależnie od BMI, jednak na występowanie zaburzeń metabolicznych istotniejszy wpływ miała otyłość. W analizowanej grupie dyslipidemia występowała u około 50% osób z podejrzeniem OBS, podobnie w grupie z potwierdzoną chorobą. Aktualne dane na temat występowania zaburzeń lipidowych w populacji polskiej wykazują, że około 20% osób ma podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, 20% — triglicerydów, 69% — cholesterolu całkowitego, a 3,7% —

Tabela 3. Porównanie osób z otyłością i bez otyłości w grupach z OBS i bez OBS

Table 3. Comparison of obese and non-obese patients within the OSA and non-OSA groups

	Bez OBS/Non-OSA AHI < 10			OBS/OSA AHI ≥ 10		
	BMI < 30 (n = 13)	BMI ≥ 30 (n = 9)	p	BMI < 30 (n = 26)	BMI ≥ 30 (n = 51)	p
Wiek/Age (lata/years)	58,6 ± 9	49,5 ± 11	NS	58,6 ± 10	53,1 ± 11	0,04
BMI [kg/m ²]	26,3 ± 3	34 ± 2,8	< 0,001	26,6 ± 1,9	35,2 ± 4,8	< 0,001
AHI [n/godz.]	5,9 ± 2,9	6,3 ± 2,4	NS	21,6 ± 10	28,7 ± 16	NS
ESS (punkty/points)	9,4 ± 5,2	11,7 ± 4,7	NS	8,26 ± 4,9	11,4 ± 5,6	0,03
TC [mg/dl]	212 ± 28,4	199,9 ± 24,7	NS	209,7 ± 43,7	202 ± 40,4	NS
HDL [mg/dl]	63,1 ± 13,5	53,6 ± 12,7	NS	60,9 ± 18,4	50,8 ± 13,2	0,006
LDL [mg/dl]	125,1 ± 28,3	115,1 ± 25,3	NS	124,8 ± 42,7	113,7 ± 40,1	NS
TG [mg/dl]	119,3 ± 55,3	143 ± 46,8	NS	124,07 ± 75,3	178,7 ± 69,9	0,003
G [mmol/l]	4,34 ± 0,4	4,64 ± 0,7	NS	4,79 ± 0,5	5,16 ± 0,67	0,02
INS [μjm./ml]	6,2 ± 4,3	12,4 ± 11,1	NS	6,57 ± 4,7	11,7 ± 5,9	< 0,001
HOMA	1,19 ± 0,8	2,57 ± 2,1	0,04	1,4 ± 1,2	2,7 ± 1,4	< 0,001
HbA _{1c} (%)	5,5 ± 0,7	5,69 ± 0,6	NS	5,4 ± 0,8	5,89 ± 0,9	0,01
CRP [mg/l]	3,4 ± 7	7,3 ± 10	0,02	1,09 ± 1,2	2,2 ± 2,89	0,02

OSA (obstructive sleep apnea) — obturacyjny bezdech senny; AHI (apnea-hypopnea index) — wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; ESS (Epworth sleepiness scale) — skala senności Epworth; TC (total cholesterol) — cholesterol całkowity; TG (triglycerides) — triglicerydy; G (glucose) — glukoza; INS (insuline) — insulina; HOMA (homeostasis model assessment) — wskaźnik insulinooporności; CRP (C-reactive protein) — ciałko C-reaktywne; NS (non significant) — niezmiennie statystycznie. Dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe

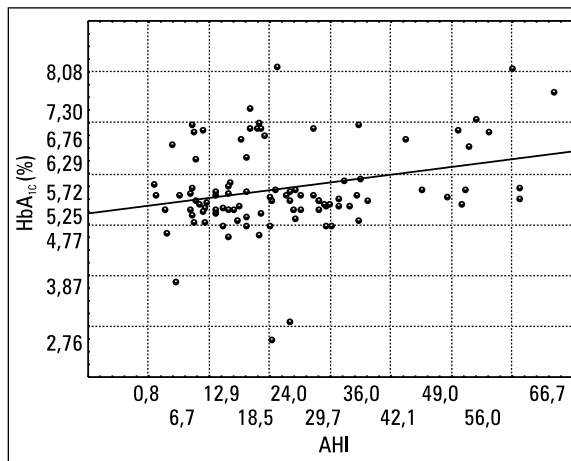


AHI (apnea-hypopnea index) — wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów

Rycina 2. Zależność między AHI i stężeniem glukozy w całej badanej grupie (R² 0,18, β = 0,34, p = 0,01)

Figure 2. Correlation between AHI and glucose (R² 0.18, β = 0.3, p < 0.01)

obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL [30]. W badanej przez autorów grupie podwyższenie stężenia triglicerydów występuje częściej niż w populacji ogólnej. Może to być związane z większym odsetkiem chorych z otyłością niż w populacji ogólnej (61% vs. 32%) [30]. Już wcześniej dowiedziono bowiem istnienia związku pomiędzy otyłością i stężeniem triglicerydów [5, 11, 31–33].

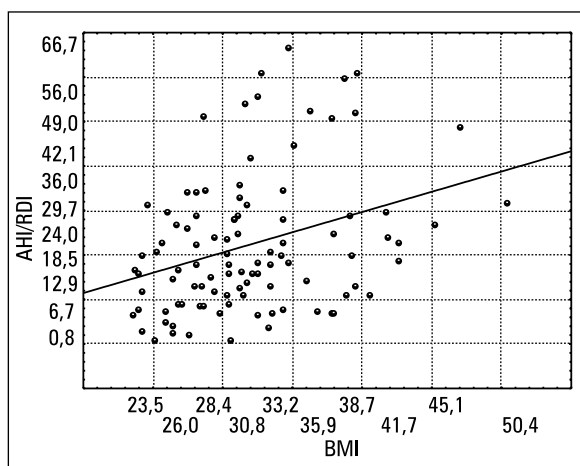


AHI (apnea-hypopnea index) — wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów

Rycina 3. Zależność między AHI i HbA_{1c} w całej badanej grupie (R² 0,09, β = 0,2, p = 0,04)

Figure 3. Correlation between AHI and HbA_{1c} (R² 0.09, β = 0.2, p = 0.04)

Badani chorzy na OBS mieli wyższe stężenia TG, G i wskaźnika HOMA w porównaniu z osobami bez OBS. Ip i wsp. [13] przeprowadzili badanie na populacji podobnej do zakwalifikowanej do badania prowadzonego przez autorów pracy. Zbadano 270 chorych z podejrzeniem OBS zakwalifikowanych do PSG. Osoby z OBS miały wyższy wskaźnik HOMA, przy czym osoby te były starsze i bardziej otyłe niż osoby



AHI (*apnea-hypopnea index*) — wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów; RDI (*respiratory disturbances index*) — wskaźnik zaburzeń oddychania; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Rycina 4. Zależność między BMI i AHI w całej badanej grupie (R^2 0,1, $\beta = 0,33$, $p < 0,001$)

Figure 4. Relation between AHI and BMI (R^2 0.1, $\beta = 0.33$, $p < 0.001$)

w grupie bez OBS. Mimo to OBS miał niezależny wpływ na IR. Jednak i w tym badaniu BMI miało najwyraźniejszy wpływ na stopień oporności na insulinę. Mimo że chorzy w badaniu Ip byli młodsi niż w badaniu autorów pracy (42 lata i 45 lat vs. 52 i 55 u osób odpowiednio bez OBS i z OBS) oraz mieli niższe BMI [24 i 28 vs. 30 i 32 u osób odpowiednio bez OBS i z OBS), wartość HOMA w obydwu populacjach była porównywalna. Podobne wyniki otrzymano w dużym badaniu *The Sleep Heart Health Study* [12], w którym stwierdzono niezależny związek OBS z tolerancją glukozy i IR. Natomiast Gruber i wsp. [15] w badaniu obejmującym mniejszą populację ($n = 79$) wykazali, że chorzy z OBS

(w podobnym wieku i z porównywalnym BMI) mieli podwyższone stężenie TG i G, natomiast wskaźnik HOMA po uwzględnieniu wpływu BMI nie wiązał się z rozpoznaniem OBS, jednak był istotnie wyższy niż u chorych bez OBS.

W badanej populacji kobiety stanowiły 30%, z czego u około 66% potwierdzono OBS. Kobiety były starsze niż mężczyźni, podobnie jak we wcześniejszych badaniach [1, 21]. Wysoki odsetek kobiet miał modyfikujący wpływ na otrzymane wyniki. Po eliminacji kobiet z analizy jedyną istotną różnicą pomiędzy chorymi z OBS i bez OBS było wyższe stężenie G u osób z bezdechem. Sugeruje to, że bezdech senny wpływał najsilniej na ten parametr spośród wszystkich analizowanych.

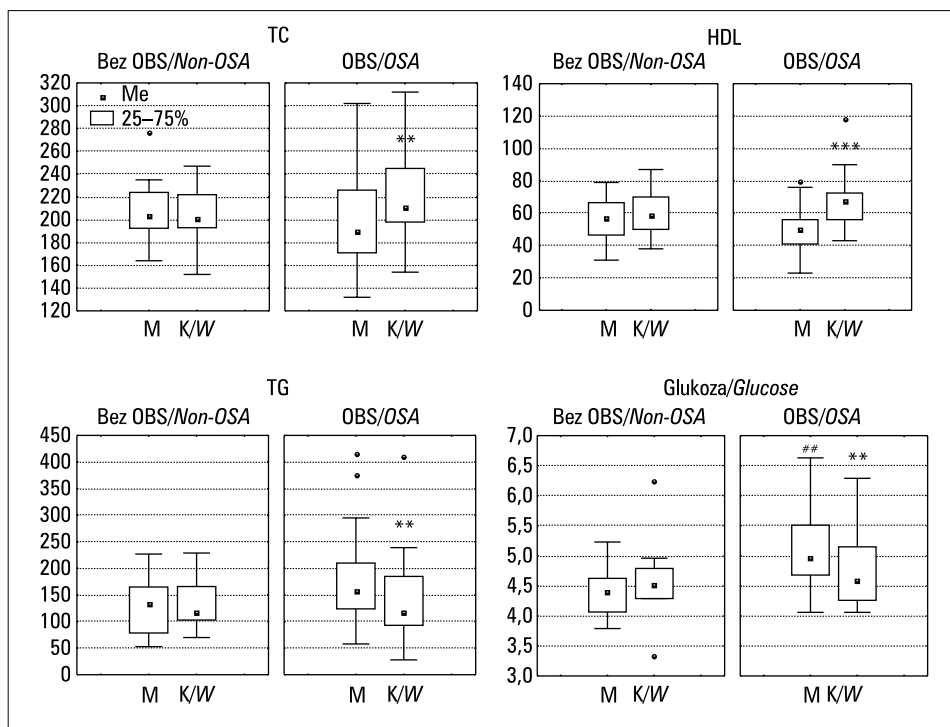
Autorzy pracy do grupy kontrolnej kwalifikowali pacjentów z podejrzeniem OBS wysuniętym na podstawie zgłaszanych przez nich objawów — chrapania, zaburzeń snu, z otyłością, sennością dzienną (co wiąże się z podobną punktacją ESS w obydwu grupach), u których w badaniu PSG lub Poly-Mesam wskaźnik AHI/RDI nie przekroczył 10/godz. snu. Przyjęcie takiej wartości wskaźnika AHI/RDI mogło skutkować minimalizacją różnic pomiędzy grupą z OBS i grupą bez OBS. Grupa kontrolna w niniejszym badaniu była względnie mała, a charakterystyka kliniczna chorych była w obu grupach podobna, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. Niemniej jednak, różnice pomiędzy grupami były wyraźnie widoczne (patrz tabele). W celu uniknięcia podobnych efektów Sharma i wsp. [20] przeprowadzili badanie na 40 otyłych osobach z OBS, 40 z OBS i bez otyłości oraz 40 bez otyłości i bez OBS. Nie wykazano różnic w statusie metabolicznym pomiędzy chorymi z otyłością i OBS a chorymi z otyłością, ale bez OBS. Natomiast chorzy z prawidłową wagą mieli istotnie niższe wartości INS

Tabela 4. Porównanie cech antropometrycznych, AHI i ESS u kobiet i mężczyzn w badanej populacji

Table 4. Comparison of women and men in the study population

	Mężczyźni/Men (n = 69)		p	Kobiety/Women (n = 30)		p	p	p
	OBS/OSA- (n = 12)	OBS/OSA+ (n = 57)		OBS/OSA- (n = 10)	OBS/OSA+ (n = 20)			
Wiek (lata) Age (years)	50,5 (47–58)	52 (46–60)	NS	53,5 (50–63)	61 (55–67,5)	NS	NS	0,003
BMI [kg/m ²]	27,6 (26–30,4)	31,4 (28,5–36,2)	0,01	33,5 (27,9–35,9)	30,8 (26,5–33,7)	NS	0,05	NS
AHI [n/godz.]	7,3 (5,8–8,8)	24 (16–34,4)	< 0,001	7,1 (2,3–10)	20,6 (16,6–28)	< 0,001	NS	NS
ESS (punkty/ /points)	11 (8,5–16,5)	10,5 (6–16)	NS	11 (8–14)	7 (4–14)	NS	NS	NS

M — mężczyźni; K — kobiety; OSA (*obstructive sleep apnea*) — obturacyjny bezdech senny; ESS (*Epworth sleepiness scale*) — skala senności Epworth; AHI (*apnea-hypopnea index*) — wskaźnik bezdechów i splyconych oddechów; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NS — niezmiennie statystycznie. Dane parametryczne przedstawione jako średnia \pm odchylenie standardowe, dane nieparametryczne jako Me(IQR): mediana (dolny kwartył–górnny kwartył)



OAS (*obstructive sleep apnea*) — obturacyjny bezdech senny; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; G (*glucose*) — glukoza; M — mężczyźni; K — kobiety; **p = 0,03 kobiety vs. mężczyźni w grupie OBS; ***p ≤ 0,001 kobiety vs. mężczyźni w grupie OBS; ##p = 0,03 mężczyźni w grupie OBS vs. mężczyźni w grupie kontrolnej

Rycina 5. Porównanie parametrów metabolicznych u kobiet i mężczyzn

Figure 5. Differences in metabolic parameters in men and women

i HOMA w porównaniu z chorymi otyłymi. Wyraźnie wskazuje to na znaczenie otyłości w rozwoju IR u chorych z OBS.

Wyniki badań dotyczących TG również nie są jednoznaczne. Schäfer i wsp. [22] nie wykazali zależności OBS od zaburzeń lipidowych w grupie 81 chorych. Podobnie McArdle i wsp. [16], Scharma i wsp. [20] oraz Zgierska i wsp. [34] nie stwierdzili różnic w stężeniu TG pomiędzy chorymi z OBS i bez OBS. Jednak chorzy zakwalifikowani do badań byli młodsi i mieli niższe BMI niż chorzy w badaniu autorów pracy [16, 20]. W populacjach bardziej zbliżonych wiekiem do analizowanej grupy chorzy z OBS mieli istotnie wyższe stężenia TG niż chorzy bez OBS [5, 11].

Wnioski

W badaniu autorów pracy jedynie stężenie G miało istotny, niezależny od BMI, związek z OBS. Wskaźnik masy ciała wpływał istotnie statystycznie na większość z badanych parametrów. Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań, potwierdzając wpływ OBS na zaburzenia metaboliczne przy jednoczesnym przeważającym wpływie BMI.

Piśmiennictwo

1. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *NEJM* 1993; 328: 1230–1235.
2. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. i wsp. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25.
3. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation Diabetic Medicine. *Diabet. Med.* 2006; 23: 469–480.
4. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Chrousos G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 211–224.
5. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Calverley P.M.A., Wilding J.P.H. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 735–741.
6. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *NEJM* 2000; 342: 1378–1384.
7. Nieto F.J., Young T., Lind B.K. i wsp. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
8. Peker Y., Hedner J., Norum J., Kraiczi H., Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 159–165.
9. Elmasy A., Lindberg E., Berne C. i wsp. Sleep disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population based study. *J. Int. Med.* 2001; 249: 153–161.
10. Elmasy A., Janson C., Lindberg E., Gislason T., Tageldin M.A., Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J. Intern. Med.* 2000; 248: 13–20.
11. Makino S., Handa H., Suzukawa K. i wsp. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Clin. Endocrinol.* 2006; 64: 9–12.

12. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., Gottlieb DJ., Givelber R., Resnick H.E. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance. *The Sleep Heart Study. Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 521–530.
13. Ip M.S.M., Lam B., Ng M.M.T., Lam W.K., Tsang K.W.T., Lam K.S.L. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 670–676.
14. Punjabi N.M., Ahmed M.M., Polotsky V.Y., Beamer B.A., O'Donnell C.P. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2003; 136: 167–178.
15. Gruber A., Horwood F., Sithole J., Ali N.J., Idris I. Obstructive sleep apnea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc. Diab.* 2006; 5: 22–29.
16. McArdle N., Hillman D., Beilin L., Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am. J. Crit. Care Med.* 2007; 175: 190–195.
17. Mooe T., Franklin K., Holmström K., Rabben T., Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. Long term prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1910–1913.
18. 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.
19. Zgierska A., Pietrzyk A., Plywaczewski R., Zieliński J. Stosowanie się do zaleceń leczniczych chorych na obturacyjny bezdech senny (OBS) w co najmniej rok po ustaleniu rozpoznania. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2000; 68: 11–20.
20. Sharma S.K., Kumpawat S., Goel A., Banga A., Ramakrishnan L., Chaturvedi P. Obesity and not obstructive sleep apnea is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2007; 8: 12–17.
21. Dancy D.R., Hanley P.J., Soong C., Lee B., Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 151–155.
22. Schäfer H., Pauleit D., Sudhop T., Gouni-Berthold I., Ewig S., Berthold H.K. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors In men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122: 829–839.
23. ESC 2007 guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
24. Bonora E., Targher G., Alberiche M. i wsp. Homeostasis Model Assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57–63.
25. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–1439.
26. Gottlieb DJ., Punjabi N.M., Newman A.B. i wsp. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch. Int. Med.* 2005; 165: 863–868.
27. Spiegel C.K., Knutson K., Leproult R. i wsp. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99: 2008–2019.
28. Rosmond R., Dallman M.F., Björntorp P. Stress related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J. Clin. Endo. Metab.* 1998; 83: 1853–1859.
29. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132–1143.
30. Konduracka E., Mastej M., Józwiak J. i wsp. Ocena kontroli leczenia zaburzeń lipidowych wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. *Badanie Lipidogram 2004. Probl. Med. Rodz.* 2007; 9: 96–99.
31. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. i wsp. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087–2094.
32. Wilson P.W.F., Kannel W.B., Silbershatz H., D'Agostino R.B. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1104–1109.
33. Schmidt M.I., Watson R.L., Duncan B.B. i wsp. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996; 45: 699–706.
34. Zgierska A., Górecka D., Radzikowska M. i wsp. Obturacyjny bezdech senny a czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2000; 68: 238–246.