

Praca oryginalna

Stopień zagrożenia miażdżycą oceniany na podstawie stężenia homocysteiny u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu**Serum concentration of homocysteine and the risk of atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome**

Marta Kumor, Renata Rubinsztajn, Krzysztof Byśkiniewicz, Piotr Bielicki, Ryszarda Chazan.

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii A M w Warszawie,
Kierownik: Prof. dr hab. med. R. Chazan**Summary:** Aim: to evaluate usefulness of serum homocysteine concentration in assessing the risk of atherosclerosis in patients with OSAS.**Materials and methods:** 47 patients (mean age 50.6 ± 10.3 years, mean BMI 31.52 ± 6.04 kg/m²), with OSAS confirmed by polysomnography and 12 healthy snoring subjects (mean age 42.8 ± 16.8 years, mean BMI 26.9 ± 2.95 kg/m²) were enrolled to the study. OSAS patients were divided into two groups – subjects with normal blood pressure (group A, n=32, mean age 51.3 ± 10.3 years, mean BMI 30.6 ± 4.4 kg/m²) and subjects with arterial hypertension (group B, n=15, mean age 52.7 ± 9.8 years, mean BMI 31.4 ± 5.0 kg/m²). None of the study subjects was treated with statins or fibrates. Serum concentration of homocysteine, uric acid, glucose level and lipid profile was evaluated in all subjects.**Results:** We found significant abnormalities in the lipid profile in all the study groups. The mean concentrations of cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL) and homocysteine (μ mol/L) were as follows: 215.0 ± 34.2 , 200.0 ± 173.0 , 8.2 ± 2.9 in group A, 216.5 ± 43.1 , 189.3 ± 138.8 , 8.40 ± 1.67 in group B. 195.0 ± 32.9 , 154.3 ± 133.0 , 9.3 ± 2.1 in the control group. No significant correlation between the homocysteine concentration and level of cholesterol or triglycerides was found.**Conclusions:** the serum concentration of homocysteine seems not to be a good marker in the evaluation of the risk of atherosclerosis in patients with OSAS.**Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 117:121****Key words:** atherosclerosis, obstructive apnea, homocysteine**Wstęp**

Obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS), zgodnie z American Academy of Sleep Medicine, rozpoznaje się gdy występuje co najmniej 5 bezdechów i/lub okresów spłyconego oddychania na godzinę snu (AHI>5) i towarzyszą temu przynajmniej dwa z czterech następujących objawów: chrapanie, uczucie duszenia lub dławienia w nocy, częste wybudzenia podczas snu lub upośledzenie koncentracji, uwagi i zmęczenie w ciągu dnia lub sen nie przynoszący odpoczynku.

OBPS występuje w populacji Warszawy u 8,7% mężczyzn i 2,5% kobiet (1). W USA choroba dotyczy około 12 milionów ludzi w wieku od 30-60 lat, głównie mężczyzn, spośród których rocznie z przyczyn sercowo – naczyniowych umiera 38 000 (2). Ponieważ w badaniach epidemiologicznych potwierdzono (3,4), że OBPS stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo – naczyniowego, w szczególności nadciśnienia tętniczego, podjęto szereg badań, które miały na celu

wyjaśnienie mechanizmu zależności przyczynowo – skutkowej.

Wśród prawdopodobnych przyczyn wymienia się między innymi nadmierne pobudzenie układu współczulnego, wzmożoną reaktywność ze strony chemoreceptorów obwodowych, nadmierną reakcję presyjną na bodziec hipoksemiczny (5-7). Rozważany jest również związek pomiędzy zaburzeniami oddychania w czasie snu a zaburzeniami funkcji układu wydzielania wewnętrznego, uszkodzeniem funkcji śródbłonna naczyniowego czy też nasiloną agregacją płytek (8-11). Wydaje się, że duży wpływ, pośredni lub bezpośredni, mogą mieć również inne czynniki współistniejące w tej grupie chorych takie jak płeć męska, wiek, palenie tytoniu, otyłość trzewna, zaburzenia gospodarki lipidowej, insulinooporność, podwyższone stężenie kwasu moczowego i leptyny (10, 12-17).

Od 1969 r., kiedy McCully stwierdził związek pomiędzy podwyższonym stężeniem homocysteiny a wcześniejszym rozwojem miażdżycy u osób chorych na homocystynurię, prowadzone są prace dotyczące roli homocysteiny w patogenezie chorób

układu krążenia. Wiadomo, że nawet łagodna hiperhomocysteinemia stanowi czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, a tym samym nadciśnienia tętniczego (NT) (18, 19).

Potwierdzono związki pomiędzy uszkodzeniem śródbłonna a rozwojem NT wśród chorych na OBPS (8, 10, 11, 21). Stwierdzono u nich niższe stężenia tlenku azotu (NO) w surowicy w porównaniu do osób zdrowych, a także zaobserwowano, że pod wpływem leczenia za pomocą nCPAP, stężenie NO w tej grupie chorych ulega normalizacji (11, 21). Ponieważ w aterogennym działaniu homocysteiny dużą rolę odgrywa NO (20), istnieje przypuszczenie, że u chorych na OBPS, u których istnieje niedobór NO może dojść do promowanego podwyższonym stężeniem homocysteiny rozwoju miażdżycy, a tym samym NT.

Celem pracy była ocena stopnia zagrożenia miażdżycą na podstawie stężenia homocysteiny u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu

Material i metody

Do badania zakwalifikowano osoby zgłaszające się do Poradni Zaburzeń Oddychania Podczas Snu. Wszyscy badani wypełniali standardową ankietę zawierającą pytania dotyczące podstawowych danych antropometrycznych oraz objawów związanych z zaburzeniami oddychania w czasie snu. Następnie u wszystkich osób wykonano badanie za pomocą zestawu Poly – MESAM (Madaus Medizin Elektronik, Niemcy) i na podsta-

Tabela I. Charakterystyka badanych grup. Wartości zostały przedstawione jako średnia±odchylenie standardowe
Table I. Characteristics of the studied groups. The values are presented as mean ±standard deviation (SD)

Zmienne Variable	Kontrola n=12	Grupa A n=32	Grupa B n=15
Płeć (M/K)/ Sex (M/F)	11/1	27/5	11/4
Wiek/age (lat/yrs)	42,8 ±16,8*	51,3±10,3*	52,7±9,8*
BMI (kg/m ²)	26,9±2,9*	30,6±4,4*	31,4±5,0*
AHI (h ⁻¹)	5,9±3,7*	45,1±24,5*	54,3 ±27,9*
T90 (min)	27,4±45,7*	88,2±87,9*	115,4±87,6*
SaO ₂ min (%)	87,0±5,9*	73,6±10,0*	71,0±13,2*
% snu w bezdechu	3,4±2,2*	23,0±15,8*	28,4±18,7*

M / K – mężczyźni/kobiety = M / F – male/female

BMI – wskaźnik masy ciała/ body mass index

AHI– liczba zaburzeń oddychania w czasie snu /godzinę snu, apnea/hypopnea index

T90 – czas snu spędzony w niedotlenieniu SaO₂<90%

/T90 – sleep time in desaturation SaO₂<90%

SaO₂ min – najniższa SaO₂ w czasie snu

SaO₂ min – minimal SaO₂

% snu w bezdechu = % apnea

*p< 0.05 grupa badana vs grupa kontrolna,

wie uzyskanego wyniku wstępnie rozpoznano (RDI – respiratory disturbance index ≥10) lub też wykluczono OBPS (RDI<10). U badanych z RDI ≥10, celem potwierdzenia choroby wykonano badanie polisomnograficzne (SOMNOSTAR 4250 Sensor Medics, USA). U wszystkich badanych rano, na czczo pobierano krew celem oznaczenia stężenia homocysteiny, lipidogramu, kwasu moczowego oraz glukozy. Do oznaczenia homocysteiny zastosowano metodę immunoenzymatyczną przy użyciu testów BIO – RAD Laboratories.

Do badania zakwalifikowano 59 osób, w tym 12 osób stanowiło grupę kontrolną, w której na podstawie 2-krotnego pomiaru ciśnienia tętniczego oraz wywiadu wykluczono nadciśnienie tętnicze, a na podstawie badania Poly – MESAM lub polisomnograficznego (PSG) wykluczono rozpoznanie OBPS. Grupę badaną stanowiło 47 osób, u których na podstawie badania PSG potwierdzono rozpoznanie OBPS (AHI>10). Grupę badaną (AHI>10) podzielono na dwie podgrupy w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego (NT). Podgrupę A (n=32) stanowiły osoby z rozpoznaniem OBPS, bez NT (OBPS+, NT-), podgrupę B (n=15) stanowiły osoby z rozpoznaniem OBPS i NT (OBPS+, NT+). Grupa badana i kontrolna różniły się istotnie pod względem wieku i BMI (wskaźnik masy ciała), a także pod względem parametrów badania polisomnograficznego (Tab. I). Osoby zakwalifikowane do badania nie przyjmowały leków hipolipemizujących.

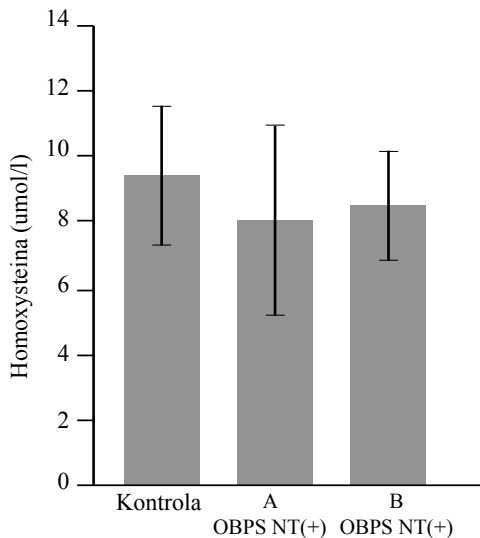
Do obliczeń statystycznych zastosowano program Statistica 6.0 z wykorzystaniem testu T – Studenta oraz jednoczynnikowej Anowy. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej AM w Warszawie na przeprowadzenie tego badania.

Wyniki

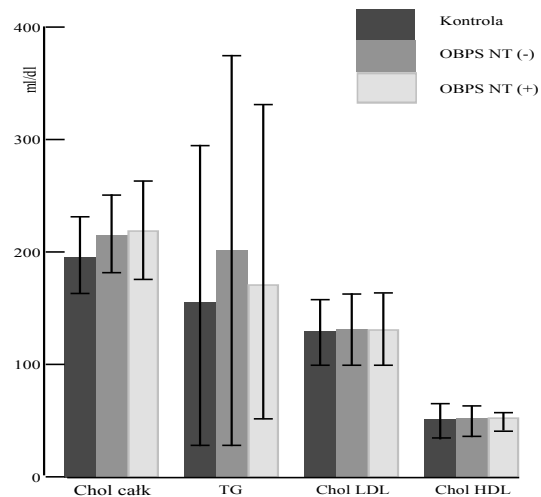
W grupie badanej średnie stężenia homocysteiny wyniosły w podgrupie A 8,2±2,9 μmol/L, w podgrupie B 8,4±1,6 μmol/L, a w grupie kontrolnej 9,3±2,1 μmol/L. Różnice nie były statystycznie istotne. (Ryc. 1).

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, trójglicerydów (TG), kwasu moczowego oraz glukozy pomiędzy badanymi grupami (Tab II). Jednak w grupie chorych na OBPS średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów przekraczało górne granice normy tzn. 200mg% dla cholesterolu całkowitego i 150 mg% dla trójglicerydów. (Ryc. 2).

Nie wykazano również istotnych korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny a BMI, wiekiem, płcią, stężeniem poszczególnych parametrów biochemicznych, a także stopniem nasilenia OBPS oraz paleniem papierosów. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu badanych parametrów po uwzględnieniu nadciśnienia tętniczego.



Rycina 1: Stężenie homocysteiny w badanych grupach (średnia±odchylenie standardowe)
 Figure 1: Homocysteine concentration in studied groups (mean±SD)
 grupa kontrolna – control group
 OBPS NT (-) – OSAS HT (-)
 OBPS NT (+) – OSAS HT (+)



Rycina 2: Stężenie parametrów lipidowych w badanych grupach. (średnia±odchylenie standardowe)
 Figure 2: Concentration of lipids in the studied groups. (mean±SD)
 Chol całkowite – cholesterol / cholesterol total
 TG – trójglicerydy / triglycerides
 cholLDL – cholesterol LDL
 cholHDL – cholesterol HDL

Tabela II. Średnie stężenia homocysteiny, parametrów lipidowych, glukozy i kwasu moczowego w badanych grupach. (Wartości średnia±odchylenie standardowe)
 Table II. The mean concentration of homocysteine, lipids, glucose and uric acid in the studied groups. (mean±SD)

Zmienne Variable	Kontrola n=12	Grupa A n=32	Grupa B n=15
HCY μmol/L	9,3±2,1	8,2±2,9	8,4±1,6
Chol mg/dl	195,0±32,9	215,0±34,2	216,5±43,1
ChLDL mg/dl	127,2±29,0	128,4±30,8	128,5±30,8
ChHDL mg/dl	49,0±15,6	49,1±14,2	49,9±8,6
TG mg/dl	154,3±133,0	200,0±173,0	189,3±138,8
Glukoza mg/dl	84,4±7,9	97,3±25,6	94,0±17,4
Kw moczowy mg/dl	6,2±1,0	5,6±1,3	5,7±1,3

HCY – homocysteina
 TG – trójglicerydy / triglycerides
 Kw moczowy – uric acid
 Chol – cholesterol
 ChLDL – cholesterol LDL
 ChHDL – cholesterol HDL

Omówienie

Patomechanizm wcześniejszego rozwoju miażdżycy, a tym samym nadciśnienia tętniczego wśród chorych na OBPS nie został dokładnie poznany. Nieliczne doniesienia mówią o potencjalnej roli homocysteiny w rozwoju chorób układu sercowo – naczyniowego u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu (22-24, 26, 27, 29).

Homocysteina jest alfa – aminokwasem siarkowym, który syntetyzowany jest wewnątrzkomórkowo z metioniny, dostarczanej z dietą. Mechanizm, w którym homocysteina powoduje rozwój miażdżycy

związany jest najprawdopodobniej z uszkodzeniem śródbłonna, aktywacją płytek i zwiększeniem krzepliwości krwi (20). Obecnie najbardziej poparta dowodami jest teoria dotycząca uszkodzenia śródbłonna. Prawidłowe jego komórki produkują tlenek azotu (NO) w stężeniu wystarczającym do neutralizacji homocysteiny. Powstaje wówczas S-nitrozotiol, który ma właściwości wazodylatacyjne, a także hamuje aktywność płytek. W przypadku niedostatecznej ilości NO, wolna grupa siarkowa (SH) homocysteiny reaguje z tlenem tworząc H₂O₂ oraz O₂^{*}, które uszkadzają śródbłonek. Homocysteina przyspiesza również oksydację cholesterolu

LDL, który fagocytowany jest przez makrofagi. Powstają wówczas komórki piankowate, co przyspiesza powstawanie blaszki miażdżycowej. Pod wpływem oksydacji homocysteina przechodzi w tiolaktan homocysteiny, który poprzez wbudowywanie grup siarkowych, powoduje dalsze uszkodzenie naczynia.

W latach 1988-1994 przeprowadzono duże badanie epidemiologiczne, które potwierdziło związek pomiędzy łagodną hiperhomocysteinemią a większą częstością występowania nadciśnienia tętniczego (19).

W naszej pracy u badanych z rozpoznaniem OBPS stężenie homocysteiny w grupie chorych bez nadciśnienia tętniczego wyniosło średnio $8,2 \pm 2,9$ $\mu\text{mol/L}$, w grupie z OBPS i nadciśnieniem tętniczym $8,4 \pm 1,6$ $\mu\text{mol/L}$, a w grupie kontrolnej $9,3 \pm 2,1$ $\mu\text{mol/L}$. Różnice te nie były istotne statystycznie. Podobne wyniki uzyskali Lavie L. i wsp. (22), którzy nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu homocysteiny pomiędzy grupą osób z rozpoznaniem OBPS bez chorób towarzyszących ($n=127$) a grupą z OBPS i NT ($n=61$) i grupą osób zdrowych ($n=73$). Średnie stężenie homocysteiny w poszczególnych grupach wyniosło odpowiednio $9,5 \pm 2,9$ vs $11,8 \pm 5,2$ vs $9,7 \pm 3,4$ $\mu\text{mol/L}$.

Wyniki najnowszych doniesień (23, 24, 27, 29) są niespójne. Svatikova (22) stwierdziła, że stężenie homocysteiny w grupie osób z rozpoznaniem OBPS, bez chorób towarzyszących nie różni się istotnie w porównaniu do grupy osób zdrowych i wynosi odpowiednio $7,9 \pm 0,5$ vs $7,4 \pm 0,4$ $\mu\text{mol/L}$. W tym przypadku grupa zdrowych była w podobnym wieku i nie różniła się istotnie pod względem BMI.

W naszej pracy grupa kontrolna różniła się od grupy badanej pod względem wieku i BMI, jednak uzyskane przez Svatikovą wyniki potwierdzające nasze obserwacje, wydają się sugerować, że różnice te nie miały wpływu na stężenie homocysteiny. Svatikova i wsp. oznaczali stężenie homocysteiny w trzech różnych porach dnia: rano, w południe i wieczorem, i w żadnej z nich nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu homocysteiny pomiędzy grupami. Należy podkreślić, że zarówno w naszym badaniu jak i badaniu Svatikovej osoby badane miały OBPS o dużym stopniu nasilenia, co oznacza, że byli oni w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Średnia wartość AHI w naszym badaniu w grupie A wyniosła $45,1 \pm 24,5/\text{h}^{-1}$ z minimalną saturacją obserwowaną w czasie snu $73,6 \pm 10,0\%$, a w grupie B – $54,3 \pm 27,9/\text{h}^{-1}$ z minimalną saturacją $71,0 \pm 13,2$, natomiast w pracy Svatikovej w protokole split-night AHI wyniosło średnio $48 \pm 3/\text{h}^{-1}$, natomiast w protokole full – night wyniosło $55 \pm 7/\text{h}^{-1}$. Svatikova i wsp (23), wysunęli hipotezę, że stężenie

homocysteiny raczej nie ma wpływu na zwiększoną umieralność i zachorowalność na choroby układu krążenia u osób z ciężką postacią obturacyjnego bezdechu podczas snu. My również stwierdziliśmy, że homocysteina nie koreluje ze stopniem nasilenia OBPS, co potwierdza powyższą hipotezę.

W pracy Robinson i wsp (24), w której oznaczano m.in. homocysteinę u chorych na OBPS ($n=101$), z chorobami towarzyszącymi tzn. chorobą niedokrwienną serca ($n=4$), nadciśnieniem tętniczym ($n=23$), cukrzycą ($n=2$), gdzie nie podano wyników w zależności od chorób towarzyszących, średnie stężenie homocysteiny wyniosło $9,7 \pm 3,6$ $\mu\text{mol/L}$ ($n=49$) i $9,9 \pm 3,2$ $\mu\text{mol/L}$ ($n=52$). Podział na grupy wynikał z dalszej części pracy, gdzie podejmowano próbę leczenia za pomocą nCPAP, w jednej grupie stosując ciśnienie terapeutyczne a w drugiej subterapeutyczne. Nie było tu grupy kontrolnej, uzyskane wartości były porównywane do norm laboratoryjnych dla osób w danym przedziale wiekowym. Autorzy tej pracy stwierdzili również brak związku pomiędzy stężeniem homocysteiny a OBPS.

W doniesieniu zjazdowym Kokturk i wsp. (27) stwierdzili w grupie chorych na OBPS (AHI>30), wyższe stężenie homocysteiny w porównaniu do grupy kontrolnej, nie było jednak różnic między stężeniem homocysteiny w grupie chorych na OBPS w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego. W ostatnio opublikowanej pracy Cana (29) stwierdzono w grupie chorych na OBPS bez chorób towarzyszących ($n=30$) istotnie wyższe stężenie homocysteiny w porównaniu do grupy osób zdrowych ($n=32$) $21,5 \pm 14,2$ vs $7,4 \pm 5,12$ $\mu\text{mol/L}$, co z kolei potwierdzałoby hipotezę, że łagodna hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia u chorych na OBPS.

Lavie i wsp (22) stwierdzili jedynie w grupie z OBPS i ChNS istotnie wyższe stężenie homocysteiny w surowicy krwi w porównaniu do grupy kontrolnej (osoby z ChNS, bez rozpoznanego OBPS). W naszym badaniu nie było grupy osób z chorobą niedokrwienną serca. Wydaje się, że konieczne jest potwierdzenie tej obserwacji.

Niewiele jest również doniesień dotyczących wpływu leczenia za pomocą nCPAP na stężenie homocysteiny u chorych na OBPS. W małej grupie chorych Jordan i wsp. (26) zaobserwowali ($n=12$), że długi okres leczenia za pomocą nCPAP (149 ± 48 dni) obniża stężenie homocysteiny o 30%. Natomiast Robinson i wsp.(24) wykazali, że 1-miesięczne leczenie za pomocą nCPAP nie wpłynęło w istotny sposób na stężenie homocysteiny u 52 chorych na OBPS.

Podsumowując, wydaje się, że homocysteina nie jest dobrym markerem stopnia zagrożenia miażdżycą u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu. Jednak ze względu na niespójne wyniki dotychczasowych doniesień dotyczących jej roli w patogenezie chorób układu krążenia u chorych na OBPS, konieczne są dalsze badania, szczególnie w grupie chorych na OBPS i z chorobą niedokrwienną serca.

Konieczna jest również dalsza ocena wpływu leczenia za pomocą nCPAP na stężenie homocysteiny,

ze względu na obserwację, że redukcja jej stężenia o 3 $\mu\text{mol/L}$ zmniejsza ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca o 16% (28), a obserwowana pod wpływem leczenia nCPAP normalizacja stężenia NO (11, 21), może mieć wpływ na stężenie homocysteiny, a tym samym na ryzyko rozwoju choroby wieńcowej w grupie chorych na obturacyjny bezdech podczas snu..

Piśmiennictwo:

1. Pływaczewski R.: Częstość i nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu wśród dorosłych mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. Biblioteka rozpraw habilitacyjnych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Tom 8. Warszawa 2003.
2. Roux F., D'Ambrosio C. i Vahid M.: Sleep – related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2000, 108, 396-402.
3. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. i wsp.: Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community – based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000, 283, 1829-36.
4. Peppard P.E., Young T., Palta M. i wsp.: Prospective study of association between sleep – disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000, 342, 1378 – 84.
5. Hedner J.A., Wilcox I., Laks L. i wsp.: A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, 146, 1240- 45.
6. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Pesek C.A. i wsp.: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea.: *Circulation* 1999, 99, 1183- 89.
7. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P. i wsp.: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 1897 – 1904.
8. Bonsignore M.R., Marrone O., Insalaco G. i wsp.: The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur. Resp. J.* 1994, 7, 786-805.
9. Ehlenz K., Peter J.H., Kaffarnik H. i wsp.: Disturbances in volume regulating hormone system- A key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome? *Pneumologie* 1991, 45, 239-45.
10. Leung R.S.T., Bradley D.T.: Sleep apnea and cardiovascular disease. State of the art *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, 164, 2147-65.
11. Ip M.S.M., Lam B., Chan L-Y i wsp.: Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162, 2166-71.
12. Braghiroli A., Sacco C., Erbetta M. i wsp.: Overnight uric acid: creatine ratio for detection of sleep hypoxemia: validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am. J. Rev. Respir. Dis.* 1993, 148, 173-78.
13. Chin K., Shimzu K., Nakamura T. i wsp.: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 1999, 100, 706-11.
14. Grunstein R.R., Wilcox I., Yang T.S. i wsp.: Snoring and sleep apnea in men: interaction with central obesity and hypertension. *Int J Obes. Relat. Metab Disord.* 1993, 17, 533-40.
15. Levinson P.D., McGarvey S.T., Carlisle C.C. i wsp. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993, 103, 1336-42.
16. Schäfer H., Pauleit D., Sudhop T. i wsp.: Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002, 122, 829-39.
17. Wilcox I., McNamara S.G., Collins F.L. i wsp.: Syndrome Z: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998, 53, 25-28.
18. Graham I.M., Daly E.L., Refsum H. i wsp.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project *JAMA.* 1997, 277, 1775-81.
19. Lim U. i Cassano P.A.: Homocysteine and blood pressure in the Third National and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 156, 1105-13.
20. Stamler J.S., Osborne J.A., Jarai O. i wsp.: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium – derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J. Clin. Invest.* 1993, 91, 308-18.
21. Schulz R., Schmidt D., Blum A. i wsp.: Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000, 55, 1046-51.
22. Lavie L., Perelman A. i Lavie P.: Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea *Chest* 2001, 120, 900-08.
23. Svatikova A., Wolk R., Magera J. i wsp.: Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur. Heart J.* 2004, 25, 1325-29.
24. Robinson G.V., Pepperell J.C.T., Segal H.C. i wsp.: Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004, 59, 777-82.
25. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. i wsp.: Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003, 42, 1100-105.
26. Jordan W., Berger C., Cohrs S. i wsp.: CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Neural. Transm.* 2004, 111, 683-89.
27. Kokturk O., Ciftci T.U., Han E.R. i wsp.: Elevated serum homocysteine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*, 2004, 24, suppl. 48, 566.
28. Wald D., Law M. i Morris J.K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta – analysis *BMJ* 2002, 325, 1202-206.
29. Can M. Acikgoz S., Mungan G. i wsp.: Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2006, 129, 233-37.