Plazmatske koncentracije adropina u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

Matetić, Andrija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:412083

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Andrija Matetić

PLAZMATSKE KONCENTRACIJE ADROPINA U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA

Diplomski rad

Akademska godina:

2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja 2
1.2. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja (OSA) 3
1.2.1. Definicija i dijagnoza 3
1.2.2. Epidemiologija 5
1.2.3. Rizični čimbenici 6
1.2.4. Patofiziologija 8
1.2.5. Komplikacije 11
1.2.6. Liječenje 15
1.3. Adropin 18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 24
3. ISPITANICI I METODE 26
3.1. Organizacija i opis istraživanja 27
3.2. Ispitanici 27
3.3. Antropometrijska mjerenja 27
3.4. Polisomnografsko ispitivanje 28
3.6. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza 28
3.7. Statistički postupci 29
4. REZULTATI 30
5. RASPRAVA 37
6. ZAKLJUČCI 43
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 45
8. SAŽETAK 61
9. SUMMARY 63
10. ŽIVOTOPIS 65

„*Try not to become a man of success, but rather try to become a man of value.*“

Albert Einstein

Zahvaljujem dragom mentoru, doc. dr. sc. Jošku Božiću, na stručnom pristupu, zalaganju, poticajnosti, susretljvosti i neizmjernoj prijateljskoj podršci, kako tijekom izrade mog diplomskog rada, tako i tijekom mog akademskog obrazovanja.

Hvala mojoj dragoj obitelji, roditeljima Ivanu i Duški te braći Mati i Danijelu, na bezuvjetnom razumijevanju i podršci tijekom mog akademskog obrazovanja. Hvala na bezgraničnoj potpori, primjerima i savjetima koji su utkani u svaki korak moga puta.

Hvala mojoj Diani na bezgraničnoj pomoći, poticajnosti, strpljenju i svestranoj podršci.

Hvala svim dobrim i dragim prijateljima.

1. UVOD

1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja predstavljaju heterogenu skupinu bolesti karakteriziranu poremećenom strukturom spavanja, nepravilnom respiracijom i izmjenom plinova tijekom spavanja. Navedeni entitet uključuje 17 poremećaja svrstanih u 4 osnovne skupine bolesti – opstrukcijska apneja tijekom spavanja, centralna apneja tijekom spavanja, hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja i hipoksemijski poremećaji tijekom spavanja (Tablica 1).

Tablica 1. Poremećaji disanja tijekom spavanja prema podjeli Američke akademije za medicinu spavanja (AASM) iz 2014. godine

Opstrukcijska apneja tijekom spavanja	Opstrukcijska apneja tijekom spavanja u odraslih
	Opstrukcijska apneja tijekom spavanja u djece
Centralna apneja tijekom spavanja	Primarna centralna apneja tijekom spavanja
	Primarna centralna apneja tijekom spavanja u nedonoščadi
	Primarna centralna apneja tijekom spavanja u dojenčadi
	Centralna apneja tijekom spavanja inducirana lijekovima
	Centralna apneja tijekom spavanja uzrokovana visinama
	Centralna apneja tijekom spavanja uz Cheyne-Stokes disanje
	Centralna apneja tijekom spavanja bez Cheyne-Stokes disanja
	Centralna apneja tijekom spavanja uzrokovana terapijom
Hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja	Sindrom hipoventilacije u pretilih osoba
	Idiopatska centralna alveolarna hipoventilacija
	Kongenitalni centralni alveolarni hipoventilacijski sindrom
	Kasno nastali centralni hipoventilacijski sindrom uz disfunkciju hipotalamusa
	Hipoventilacija tijekom spavanja inducirana lijekovima
	Hipoventilacija tijekom spavanja uzrokovana bolesti
Hipoksemijski poremećaji	Izolirana hipoksemija tijekom spavanja

Prilagođeno prema: Sateia M. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014;146:1387-94.

Mehanizam nastanka ovih bolesti je poremećaj u gornjim dišnim putevima i/ili poremećaj u respiracijskoj kontroli u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Poremećaji disanja tijekom spavanja dovode do brojnih akutnih i kroničnih komplikacija te predstavljaju sve veći zdravstveni problem (1).

1.2. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja (OSA)

1.2.1. Definicija i dijagnoza

Opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea* - OSA) je najčešći kronični poremećaj disanja tijekom spavanja, karakteriziran opstrukcijskim apnejama i hipopnejama zbog ponavljanog kolapsa gornjih dišnih puteva unatoč prisutnoj aktivaciji dišne muskulature (2,3).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze OSA-e je cjelonoćna laboratorijska polisomnografija. Ona sadrži nekoliko komponenti kojima se prate važne tjelesne funkcije tijekom spavanja – elektroencefalografija, elektrookulografija, elektrokardiografija, elektromiografija bradnog (lat. *musculus mentalis*) i goljeničnog mišića (lat. *musculus tibialis*), mjerenje nosnog protoka zraka, ezofagealna manometrija, pulsna oksimetrija, praćenje pokreta abdomena i prnog koša te jačina hrkanja (2). OSA u odraslih se definira postojanjem 15 ili više dominantno opstruktivnih respiratornih događaja po satu spavanja, neovisno o prisustvu vezanih znakova, simptoma ili komorbiditeta. U odrasloj populaciji s prisutnim znakovima, simptomima ili komorbiditetima vezanima uz OSA-u, za dijagnozu je dovoljno 5 ili više dominantno opstruktivnih respiratornih događaja po satu spavanja (1).

Respiratorni događaji koji se kvantificiraju su opstrukcijska ili miješana apneja, hipopneja te buđenja vezana uz respiratorni napor (engl. *respiratory effort related arousals* - RERA), a njihov zbroj se naziva indeks respiratornih poremećaja (engl. *respiratory disturbance index* – RDI). Apneja označava potpuni prestanak protoka zraka kroz gornje dišne puteve koji traje dulje od 10 sekundi. Hipopneja se definira kao smanjenje protoka zraka za 30% (ili više) od bazalnog protoka zraka koje traje dulje od 10 sekundi uz buđenje i/ili prateći pad saturacije kisika za 3% ili više. RERA je slijed respiratornih ciklusa praćenih znakovima povećanog respiratornog napora koji traje dulje od 10 sekundi te dovodi do buđenja, a ne može se klasificirati kao apneja ili hipopneja. Broj hemoglobinskih desaturacija kisikom za 3% ili više se označava pojmom desaturacijski indeks kisika (engl. *oxygen desaturation index* - ODI) (4).

Kao mjera za stupnjevanje OSA-e koristi se RDI te se prema njegovoj vrijednosti OSA klasificira u 3 stupnja – blagi (RDI 5-15), umjereni (RDI 15-30) i teški stupanj OSA-e (RDI veći od 30) (5). Za dijagnozu i stupnjevanje OSA-e u raznim smjernicama i istraživanjima također se koristi apneja-hipopneja indeks (engl. *apnea-hypopnea index* – AHI) koji označava broj apneja i hipopneja po satu spavanja.

Ako se za dijagnosticiranje OSA-e umjesto laboratorijske polisomnografije koristi izvanbolničko monitoriranje spavanja (engl. *out of center sleep testing* - OCST), za pozitivan test potrebni su isti kriteriji, ali vrednovani po satu monitoriranja (1). Iako je cjelonoćna laboratorijska polisomnografija najtočnija dijagnostička metoda, njena osjetljivost za dijagnozu OSA-e je oko 90% zbog međunoćnih varijabilnosti, pozicijskog utjecaja, lijekova, okoline i drugih čimbenika pa je pri osnovanoj sumnji na prisutnost OSA-e u pacijenta potrebno provesti ponovno testiranje (6). U moguće dijagnostičke opcije ubraja se polunoćna laboratorijska polisomnografija (engl. *split-night in-laboratory polysomnography*), koja predstavlja ravnopravnu alternativu cjelonoćnoj laboratorijskoj polisomnografiji u bolesnika kojima je u prvom dijelu noći postavljena sigurna dijagnoza OSA-e tako da se u drugom dijelu noći može titrirati terapija kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (engl. *continuous positive airway pressure* – CPAP). Budućnost u dijagnostici OSA-e predstavlja unutarbolničko monitoriranje uz krevet bolesnika (engl. *bedside in-hospital testing*) koje pruža mogućnost da se pacijenti koji su u bolnici zbog drugih bolesti istovremeno testiraju na OSA-u (5).

U simptome povezane s OSA-om ubrajaju se pretjerana dnevna pospanost, hrkanje, posvjedočene apneje, dahtanje ili gušenje tijekom spavanja, nesanica, jutarnje glavobolje, buđenje sa suhim ustima ili grloboljom, smanjena koncentracija, subjektivni dojam neosvježavajućeg spavanja, kognitivna disfunkcija, promjena osobnosti, depresija, nikturija, noćno znojenje, buđenje uz stenokardiju, nelogična noćna ponašanja te smanjeni libido ili impotencija. Pojedinačni simptomi su ograničeni u procjeni rizika za OSA-u zbog svoje nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti pa se ne mogu samostalno koristiti za potvrdu ili isključenje dijagnoze (7). Pretjerana dnevna pospanost i hrkanje najčešći su od navedenih simptoma, no zbog niske specifičnosti njihova odsutnost ne isključuje OSA-u (5). Jutarnje bifrontalne glavobolje koje karakterizira stežuća bol te odsutstvo prateće mučnine, fotofobije i fonofobije, imaju nižu osjetljivost, ali su specifičnije za OSA-u (6,8).

Znakovi i komorbiditeti vezani uz OSA-u su brojni, a uključuju povećani Queteletov indeks (indeks tjelesne mase - ITM), povećani opseg vrata ili struka, povećani omjer opsega struka i bokova (engl. *waist-hip ratio* - WHR), kraniofacijalne abnormalnosti i sužene gornje

dišne puteve, arterijsku hipertenziju i druge kardiovaskularne bolesti, izostanak noćnog pada arterijskog krvnog tlaka (engl. *non-dipping pattern*), cerebrovaskularne bolesti, kroničnu bubrežnu bolest, šećernu bolest tipa 2, metabolički sindrom, gastroezofagealnu refluksnu bolest, sindrom policističnih jajnika, plućnu hipertenziju, plućno srce, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, hipoksemiju, atrijsku fibrilaciju, noćne srčane disritmije, policitemiju, fibromialgiju te česte prometne nesreće i ozljede na radu (5,6,9).

Pomoć u probiru bolesnika na OSA-u pružaju posebno dizajnirane ankete poput STOP upitnika (engl. *STOP questionnaire*), STOP-Bang upitnika (engl. *STOP-Bang questionnaire*), SACS zbroja (engl. *Sleep apnea clinical score* - SACS), Berlinskog upitnika, NoSAS zbroja (engl. *NoSAS score*), MVAP upitnika (engl. *multivariable apnea prediction questionnaire* - MVAP), Pitsburškog upitnika (engl. *Pittsburgh sleep quality index* - PSQI) te Epworthove ljestvice pospanosti (engl. *Epworth sleepiness scale* - ESS) koje imaju ograničenu ulogu zbog nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti. Navedeni upitnici imaju najveću korist u bolesnika s visokom sumnjom na postojanje OSA-e, dok u oligosimptomatskih bolesnika nemaju dokazanu ulogu u procjeni rizika. Ipak, pružaju određenu pomoć u isključenju dijagnoze zbog negativne prediktivne vrijednosti (5).

OSA u pedijatrijskoj populaciji se definira posebnim kriterijima. Za dijagnozu OSA-e u djece potrebno je prisustvo jednog ili više kliničkih kriterija te jednog ili više polisomnografskih kriterija (barem jedna opstrukcijska apneja, miješana apneja, hipopneja, ili opstrukcijski obrazac hipoventilacije) (10).

Diferencijalno dijagnostički OSA-u treba razlikovati od centralne apneje tijekom spavanja, sindroma hipoventilacije u pretilih, poremećaja periodičnog pokretanja udova, narkolepsije, plućnih bolesti, GERB-a, poremećaja cirkadijanog ritma, noćnih epilepsija i psihijatrijskih poremećaja (5).

1.2.2. Epidemiologija

Procjena prevalencije OSA-e ovisi o dijagnostičkim kriterijima, dobi, rasi, etničkoj pripadnosti te ostalim rizičnim čimbenicima promatrane populacije (2).

Prevalencija OSA-e je u znatnom porastu (2,11). Prema podatcima iz velikog kohortnog istraživanja na srednjovječnoj populaciji *Wisconsin sleep cohort study* obrađenima 1993. godine prevalencija simptomatske OSA-e bila je 4% u muškaraca i 2% u žena, a čak 24%

muškaraca i 9% žena nije imalo simptome uz AHI veći od 5 (12). Istraživanja iz različitih etničkih područja koja su uslijedila, pokazala su slične podatke prema kojima 3-4% muškaraca te 2% žena ima simptomatsku OSA-u (13-16). Međutim, novije studije u proteklom desetljeću pokazuju veću prevalenciju OSA-e, s učestalošću simptomatske OSA-e od 6% u muškaraca te 4% u žena (17). Nastavak kohortnog istraživanja *Wisconsin sleep cohort study* uslijedio je u razdoblju od 2007. do 2010. godine kada su rezultati pokazali da 14% muškaraca i 5% žena ima AHI veći od 5 uz prisutnost simptoma, a kriterije za umjerenu OSA-u imalo je 13% muškaraca i 6% žena u usporedbi s 9% muškaraca i 4% žena u istraživanju iz 1993. godine (11,12). U kohortnom istraživanju *HypnoLaus* na uzorku iz opće populacije, uz primjenu novih tehnika snimanja i kriterija Američke akademije za medicinu spavanja iz 2014. godine, pokazane su značajno veće stope prevalencije u odnosu na prijašnja istraživanja te je čak 49,7% muškaraca i 23,4% žena uključenih u istraživanje imalo AHI veći od 15, a AHI veći od 5 imalo je 83,8% muških i 60,8% ženskih ispitanika (18). Budući da prema nekim istraživanjima AHI veći od 5 uz odsustvo simptoma predstavlja sklonost određenim komorbiditetima, takav nalaz baca novo svjetlo na pristup OSA-i (15,16,19,20).

U velikog dijela bolesnika OSA je unatoč visokoj prevalenciji neprepoznata. Žene u odnosu na muškarce češće imaju neprepoznatu OSA-u pa je s obzirom na spol prevalencija u ukupnoj populaciji 8:1 u korist muškaraca, a procijenjeni omjer nedijagnosticiranih bolesnika u općoj populaciji iznosi tek 2:1 u korist muškaraca. Nadalje, ženski OSA bolesnici češće imaju lošiju prognozu (21,22). Zbog globalne raspostranjenosti i rastuće učestalosti OSA predstavlja svjetski javnozdravstveni problem.

1.2.3. Rizični čimbenici

U složenu patogenezu OSA-e uključeni su brojni čimbenici. Među važnim rizičnim čimbenicima za OSA-u svakako su uznapredovala dob, muški spol, prekomjerna tjelesna masa (ITM 25-30) i pretilost (ITM preko 30), povećani opseg vrata i struka, kraniofacijalne abnormalnosti te strukturni poremećaji gornjih dišnih puteva (2).

S obzirom na dob, prevalencija OSA-e raste sve do šestog desetljeća života, a zatim doseže plato, tako da osobe starije od 65 godina imaju 2-3 puta veći rizik za nastanak OSA-e u usporedbi s bolesnicima srednje dobi (2,14,15). OSA je 2-3 puta češća u muškog spola, iako se ta razlika među spolovima smanjuje u osoba starije životne dobi što se podudara s nastupom postmenopauzalnog razdoblja u žena (23).

Pretilost je povezana sa značajnim porastom u prevalenciji OSA-e. Zbog rastućeg trenda prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u zapadnom svijetu, OSA predstavlja sve veći teret cjelokupnom zdravstvenom sustavu. Porast tjelesne mase od 10% dovodi do povećanja incidencije OSA-e za 6 puta, a jednako smanjenje tjelesne mase uzrokuje pad AHI-ja za 26-32% (24). Također, s porastom težine OSA-e raste i udio bolesnika većeg ITM-a, a među populacijom urednog AHI-ja niži je udio tih bolesnika (25). Nadalje, smanjenje tjelesne mase prevenira nastanak i dovodi do poboljšanja već postojeće OSA-e, a u bolesnika s blagom OSA-om može dovesti do izlječenja (26). U mlađim dobnim skupinama ITM ima najveći utjecaj na učestalost OSA-e (11).

U pretilih bolesnika s kroničnom hipoksemijom nađeno je da čak 80% njih ima OSA-u što upućuje na važnost diferencijalne dijagnoze OSA-e u takvih bolesnika. Također, pokazano je da 69% bolesnika uz kroničnu opstruktivnu plućnu bolest istodobno boluje od OSA-e, što upućuje na važnost dijagnoze i terapije OSA-e u takvih bolesnika zbog potencijalne koristi na cjelokupno preživljenje (27).

Ipak, unatoč navedenim rizičnim čimbenicima, kako bi se smanjila prevalencija nedijagnosticiranih OSA bolesnika, a pogotovo ženskih osoba, starijih osoba te osoba urednog ITM-a, treba aktivno tražiti OSA-u te velika odgovornost leži na liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Rasa i etničko podrijetlo mogu također biti rizični čimbenici za OSA-u, kao i kraniofacijalne abnormalnosti te poremećaji strukture gornjih dišnih puteva, što je pogotovo značajno u određenim etničkim područjima poput istočne Azije (28). Unatoč nižoj učestalosti prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u azijskim zemljama, prevalencija OSA-e je slična u usporedbi sa zapadnim svijetom, što upućuje na važnost ostalih rizičnih čimbenika, poput kraniofacijalne anatomije i genetskih faktora (13,29,30). Štoviše, takvi bolesnici mogu imati teži stupanj bolesti u usporedbi s pretilim pojedincima drugih rasa, unatoč urednom ITM-u (28). Određena istraživanja pokazala su 2,5 puta veći rizik za nastanak teške OSA-e Afroamerikanaca starijih od 65 godina u odnosu na bijelu rasu, a neka navode veću učestalost OSA-e u Afroamerikanaca mlađih od 25 godina u usporedbi s vršnjacima bijele rase uz pozitivnu obiteljsku anamnezu (31,32). Međutim *Sleep Heart Health* istraživanje s uzorkom od preko 5 tisuća ispitanika nije dokazalo veću prevalenciju OSA-e u Afroamerikanaca u odnosu na bijelu rasu nakon prilagodbe za dob, spol i ITM. Zbog povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti u Afroamerikanaca, moguća uloga etničkog podrijetla u patogenezi OSA-e možda će otvoriti nove vidike u složenu patofiziologiju oba područja (33). Latinoamerikanci također

predstavljaju manjinu u kojoj je dokazana povećana učestalost OSA-e (16,3%) u usporedbi s bijelom rasom iste dobi (4,9%) (34). Razlog toj povećanoj prevalenciji, osim anatomskih specifičnosti, može biti povezanost s određenim genskim lokusima (35). Međutim, povećana prevalencija OSA-e u Latinoamerikanaca i nativnih Amerikanaca može se dijelom objasniti povećanim ITM-om u tim populacijama (36).

Genetsku ulogu u patogenezi OSA-e treba detaljnije istražiti, ali veća učestalost OSA-e u srodnika OSA bolesnika podržava ovu hipotezu. Postoje određeni genski polimorfizmi koji su značajno povezani s OSA-om poput onih za serotoninski receptor 5-HT2R, serotoninski transporter 5-HTT i leptinski receptor LEPR. Nadalje, aleli 5-HTR-1438 „A“ i 5-HTTVNTR „10“ su neovisni rizični čimbenici za OSA-u, dok su 5-HTT-LPR „S“ i Gln223Arg „GG“ genotipovi zaštitni čimbenici za razvoj OSA-e. (37). Također, u istraživanju na kineskoj populaciji dokazana je povezanost alela SNPrs5417 za glukozni receptor GLUT4 (engl. *glucose transporter type 4*) s nastankom OSA-e (38). Jedno istraživanje je pokazalo značajnu povezanost alelske varijante epsilon 4 za apolipoprotein E s umjerenom do teškom OSA-om u usporedbi s nositeljima drugih alela, a isti učinak je ovisio o broju alela (39).

U dodatne rizične čimbenike za OSA-u spadaju trudnoća, menopauza, pušenje, nosna kongestija, akromegalija, Marfanov sindrom, hipotireoza, kronično zatajenje srca, kronično zatajenje bubrega, smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet pluća i konzumacija alkohola prije spavanja (2,40,41).

1.2.4. Patofiziologija

Pokretač svih patofizioloških zbivanja u OSA-i je ponavljana ciklička opstrukcija gornjeg dišnog puta uz prateći pad ili prestanak protoka zraka te poremećaj respiracije. U samoj patogenezi OSA-e postoji nekoliko dominantnih, međusobno isprepletenih mehanizama u koje spadaju anatomska predispozicija, mehanički čimbenici, neuromišićni poremećaji te neurokemijska nestabilnost (42).

Regulacija disanja u budnom stanju i tijekom spavanja je različita. Štoviše, različiti stadiji spavanja pokazuju različite obrasce respiracije, tako da je disanje u tzv. non-REM fazi spavanja (engl. *non-rapid eye movement* – non-REM) karakterizirano nižom minutnom ventilacijom u usporedbi s budnošću uz održan pravilni ritam i amplitudu disanja, a tzv. REM faza spavanja (engl. *rapid eye movement* - REM) popraćena je nepravilnim disanjem, s dodatno sniženom minutnom ventilacijom (43). Ciklus spavanja dovodi do smanjene sposobnosti

respiracijskog centra da odgovori na podražaje na koje bi u budnom stanju gotovo trenutno i u preciznoj mjeri reagirao. Fiziološki tijekom spavanja dolazi do niza događaja koji utječu na kontrolu disanja poput smanjenja električne aktivnosti inspiracijskih neurona u produženoj moždini, pada mišićne aktivnosti ošita i mišića dilatatora gornjih dišnih puteva, porasta otpora u gornjim dišnim putevima, blage globalne hipoventilacije te odsustva kašlja na mehaničku ili kemijsku stimulaciju dišnih puteva, ali bez značajnijeg utjecaja na arterijske koncentracije plinova, ciklus spavanja ili autonomnu regulaciju. Pad aktivnosti mišića i porast otpora u gornjim dišnim putevima doseže svoj maksimum u REM fazi spavanja. Nadalje, pokusna istraživanja pokazuju da je odgovor dišnog sustava na hipokapniju, hiperkapniju i hipoksiju tijekom spavanja različit u odnosu na budnost. Koncentracija ugljičnog dioksida tijekom budnosti može se dramatično sniziti uz mali utjecaj na ritam disanja, za razliku od spavanja kada čak i minimalna hipokapnija dovodi do apneje. Također, pokazano je da fokalna acidifikacija jednog od centralnih kemoreceptora tijekom spavanja ne dovodi do značajnog odgovora dišnog sustava, kao što ni hipoksija ne dovodi do odgovarajuće aktivacije dišnih centara, u usporedbi s budnim stanjem (42). Nadalje, prijelazom iz budnosti u non-REM fazu spavanja dolazi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća što je još jedan čimbenik koji pogoduje razvoju opstrukcije (44). Ležeći položaj tijela vezan uz spavanje također dovodi do otegotnih mehaničkih promjena u respiraciji (43). Sve to stvara sklonost za disregulaciju respiracijskog sustava tijekom spavanja, ako se stvore uvjeti za to. U OSA-i postoji uvjet za to, a to je sklonost kolapsu gornjih dišnih puteva.

Respiracijski događaji povezani s OSA-om mogu se javljati u svim stadijima spavanja (2). Međutim, određeni bolesnici razvijaju opstrukcijske smetnje većinom u REM-fazi spavanja zbog naglašenije hipoventilacije, najniže osjetljivosti na hipoksiju i hiperkapniju te najmanjeg tonusa mišića gornjih dišnih puteva koji obilježavaju tu fazu (6). Spomenuta tzv. REM-dominantna OSA (engl. *REM related obstructive sleep apnea*) se češće javlja u djece, mlađih osoba i žena, a obično je obilježavaju blago do umjereno povišene AHI vrijednosti (45). Međutim, postoji značajna povezanost ove podvrste OSA-e s razvojem arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 (45,46).

Anatomski i mehanički čimbenici koji predisponiraju bolesnika za opstrukciju dišnog puta su kraniofacijalne abnormalnosti, poput kratke donje čeljusti, anomalije položaja gornje čeljusti, makroglosije, široke baze lubanje te nisko položene jezične kosti, zatim kratak i debeo vrat, povećane naslage masnog tkiva u području gornjih dišnih puteva, te tonzilarna i adenoidna hipertrofija (23). Nadalje, noćni pomak tekućine iz donjih ekstremiteta potencijalno može imati

ulogu u nastanku edema u stijenkama dišnih puteva, posebno u bolesnika s komorbiditetima (47). Najčešće mjesto opstrukcije u bolesnika s OSA-om je retropalatalna regija, iako često dolazi do opstrukcija i u hipofarinksu te retroglosalnoj regiji, uz najuži promjer dišnog puta u latero-lateralnom smjeru (42). Sklonost kolapsu dišnog puta se može mjeriti kritičnim tlakom kolapsa gornjih dišnih puteva (engl. *critical collapsing pressure* - P_{CRIT}), a osobe koji imaju vrijednost tog tlaka bližu atmosferskom tlaku, ili čak veću, skloniji su opstrukciji dišnog puta (48). OSA bolesnici imaju veći kritični tlak kolapsa dišnih puteva (6).

Na važnost neuromišićnih čimbenika upućuju podatci o smanjenoj aktivnosti mišića gornjih dišnih puteva tijekom spavanja, posebice genioglosnog mišića, uz povećani tonus tijekom budnosti (49). Intrafaringealni mehanoreceptori također imaju bitnu ulogu u regulaciji održavanja lumena dišnih puteva i protoka zraka, prateći intraluminalni negativni tlak tijekom inspirija stvoren zbog trenja i Bernoullijeva efekta te aktivirajući mišiće dilatatore ždrijela i posljedično stabilizirajući dišni put. Ovaj refleks je poremećen u bolesnika s OSA-om, a istraživanja dalje potvrđuju oštećeni osjet temperature, dodira i vibracije u dišnim putevima tih bolesnika (42,50-52).

Neravnoteža neurotransmitera i neuromodulatora može imati ulogu u patofiziologiji OSA-e. Uloga serotonina je najviše istražena, a povezanost određenih serotoninskih genskih polimorfizama s OSA-om potvrđuje njegov značaj (37). Istraživanja pokazuju da serotoninski neuroni mogu biti neophodni za ventilacijski odgovor na hiperkapniju te da snižavaju prag podražaja za buđenje tijekom hiperkapnije (53,54). Zbog ključne uloge u stimulaciji disanja, serotonin može imati ulogu biomarkera za OSA-u (55). Kao i serotoninski, norepinefrinski neuroni imaju nižu aktivnost u non-REM fazi spavanja, a još nižu u REM fazi spavanja (56). Među ostalim neurokemijskim molekulama, potencijalnu ulogu u patofiziologiji OSA-e imaju glutamat, gama-aminomaslačna kiselina, glicin, adenozin, acetilkolin, oreksin-A, vazopresin, tvar P, oksitocin i histamin (42).

Nadalje, istraživanja pokazuju da leptin ima ulogu u regulaciji disanja, budući da stanja s njegovim manjkom ili rezistencijom dovode do hipoventilacije tijekom spavanja, što naglašava važnost čimbenika pretilosti u OSA-i (42). Poznato je da poremećaj u leptinskoj signalizaciji dovodi do kroničnog upalnog stanja u pretilih osoba (57). Budući da je OSA neovisno povezana s hiperleptinemijom, moguće je da poremećaj leptina ima isti učinak u OSA-i (58). U prilog tome govori podatak da su razine proupalnih citokina, posebno interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha* - TNF-alfa) i C-reaktivnog proteina (CRP), značajno veće u bolesnika s OSA-om (59).

Navedeni proupalni citokini mogu potaknuti nastanak OSA-e lokalnim utjecajem na upalu u gornjim dišnim putevima, ali i utjecajem na druge neurokemijske molekule uključene u patofiziologiju OSA-e. Osim toga, intermitentna hipoksija i fragmentacija spavanja također mogu dovesti do porasta razina inflamatornih citokina te pokrenuti začarani krug interakcija akutnih učinaka OSA-e, leptina i proupalnih citokina (42).

Bolesnici s OSA-om također imaju promijenjen prag za buđenje nakon opstrukcije dišnog puta tako da trebaju veći podražaj poput negativnijeg intrafaringealnog tlaka, većih promjena intrapleuralnog tlaka ili veće hiperkapnije za kortikalno buđenje (60). Buđenje dovodi do ponovne uspostave dišnog puta te ovisno o jačini podražaja i stabilnosti respiracijskog sustava do ventilacijskog odgovora. Taj ventilacijski odgovor u bolesnika s OSA-om pokazuje nestabilnost tako da na određeni podražaj pokazuju neprimjereno jaki odgovor poput pretjerane hiperventilacije pri hiperkapniji, ili apneje pri hipokapniji (tzv. *ventilacijski prebačaji ili podbačaji*), a uz već spomenuti promijenjeni prag podražaja, stvara se začarani krug cikličkih alteracija karakterističnih za OSA-u (61). Moguću ulogu u ovim zbivanjima ima disregulacija međuovisnosti centralnih i perifernih kemoreceptora u bolesnika s OSA-om (62). Međutim, iako manje učinkovito u usporedbi sa zdravom populacijom, kompromitiranost dišnog puta može se zaustaviti kompenzacijskim mehanizmima (aktivacija genioglosnog mišića) bez kortikalnog buđenja, a samim time i bez fragmentacije spavanja, što predstavlja nove terapijske mogućnosti i poglede na OSA-u (63). Sve navedeno upućuje na poremećeni prag podražaja te nestabilnost respiracijskog sustava u OSA bolesnika kao važne patofiziološke čimbenike u OSA-i.

Zbog cikličkih, ponavljanih opstrukcija dišnog puta, dolazi do akutnih učinaka OSA-e poput intermitentne hipoksije, hiperkapnije, fragmentacije i deprivacije spavanja, „buđenja“ kortikalne moždane aktivnosti, velikih promjena intratorakalnog tlaka, povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, te kolebanja arterijskog krvnog tlaka i srčane frekvencije, s nizom kroničnih komplikacija (42).

1.2.5. Komplikacije

Komplikacije i nepovoljne posljedice OSA-e ovise o stupnju i trajanju bolesti, uz velike individualne varijacije (23).

OSA predstavlja povećani rizik za prometne nesreće i nezgode na radu. Taj rizik je najveći u bolesnika sa simptomima pretjerane dnevne pospanosti, neovisno o stupnju OSA-e

(64). Slično tome, postoje dokazi o povezanosti OSA-e i seksualne disfunkcije, ali su potrebna daljnja istraživanja (65). U svakom slučaju, OSA smanjuje kvalitetu života bolesnika (66).

Osobe koje s vremenom razviju blagu OSA-u, imaju 80% veće šanse za razvoj depresije u odnosu na ostatak zdrave populacije (20). Također, osobe koje su prijavile učestale zastoje disanja i dahtanje tijekom spavanja imaju veću prevalenciju epizoda velike depresije, neovisno o ITM-u (67).

Neliječena OSA je neovisni pokretač proupalnog odgovora, endotelne disfunkcije i povećanog oksidativnog stresa u bolesnika. Na to upućuju povećana ekspresija nuklearnog faktora kappa B (engl. *nuclear factor kappa B* - NF-κB) i nitrotirozina, kao i smanjena ekspresija endotelne sintaze dušikovog oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase* – eNOS) te fosforilirane endotelne sintaze dušikovog oksida (engl. *phosphorylated endothelial nitric oxide synthase* – P-eNOS) dokazane u bolesnika s OSA-om (68). Također, povećane razine mokraćne kiseline i CRP-a uočene u ovih bolesnika potvrđuju da je OSA značajna odrednica sistemnog upalnog odgovora, oksidativnog stresa i kardiovaskularnog rizika (69). U prilog nepovoljnom patofiziološkom djelovanju OSA-e na endotel krvnih žila govore i podatci o povećanoj krutosti arterija u bolesnika s teškom OSA-om, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, ali i u odnosu na bolesnike s blagim stupnjem OSA-e (70). Nadalje, ciklički obrasci hipoksije i reoksigenacije dovode do stvaranja kisikovih radikala, smanjenja dostupnosti dušikovog oksida (engl. *nitric oxide* – NO) te prokoagulacijskog učinka. Poremećena endotelna funkcija ima ključnu ulogu u negativnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim ishodima OSA bolesnika (71).

Povezanost OSA-e i arterijske hipertenzije je značajna, a očituje se neovisno o spolu i etničkom podrijetlu bolesnika (72). OSA bolesnici imaju povećani rizik za razvoj arterijske hipertenzije, a dugotrajna terapija kontinuiranim pozitivnim tlakom smanjuje taj rizik (73). Smatra se da je prevalencija hipertenzije u OSA bolesnika između 36,5% i 53,6%, ovisno o težini OSA-e, u usporedbi s procjenjenom prevalencijom hipertenzije od oko 30% u općoj odrasloj populaciji (74,75). Patofiziološki pokretači arterijske hipertenzije u OSA-i su prethodno navedeni akutni učinci OSA-e, a mehanizmi kojima potiču nastanak hipertenzije su povećana simpatička aktivnost, povećane razine endotelina-1, hiperaktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), hiperleptinemija, hiperinzulinemija, podržavanje proupalnog odgovora, oksidativni stres te endotelna disfunkcija (75). Uzročno-posljedična povezanost OSA-e i arterijske hipertenzije naslućuje se u prospektivnim istraživanjima, a značajan je podatak da osobe s minimalnim vrijednostima AHI-ja (AHI 0,1-4,9) imaju povećani

rizik od razvoja arterijske hipertenzije u usporedbi s pojedincima bez epizoda apneja i hipopneja, što naglašava potrebu za stalnim preispitivanjem dijagnostičkih i terapijskih kriterija OSA-e (19).

OSA predstavlja neovisni rizični čimbenik za razvoj arterijske koronarne bolesti. Zbog već spomenute poremećene endotelne funkcije, oksidacijskog stresa, lipidne peroksidacije i sistemske upale, bolesnici s OSA-om imaju ubrzani proces aterogeneze (76). Nadalje, bolesnici s OSA-om imaju neuravnoteženo stanje koagulacijskog sustava zbog povećane aktivnosti trombocita, smanjene fibrinolitičke sposobnosti, povećanog hematokrita te povećane koagulabilnosti pune krvi (77). Također, zbog svojih akutnih učinaka, OSA dovodi do povećanih energetskih potreba miokarda, a istovremeno smanjuje opskrbu tkiva kisikom. Noćne anginozne smetnje i dinamičke elektrokardiografske promjene tipične za ishemiju također sugeriraju štetan učinak OSA-e (76). Isto tako, u bolesnika nakon perkutane koronarne intervencije, OSA je povezana s češćim restenozama (78). Iako neki autori navode mogući blagotvorni koronarni učinak OSA-e zbog ishemijskog prekondicioniranja te razvoja kolateralne mreže, OSA povećava rizik za razvoj arterijske koronarne bolesti (2,76).

Nepovoljna patofiziološka zbivanja prisutna u bolesnika s OSA-om poput intermitentne hipoksije, mogu dovesti do srčanog remodeliranja te pada sistoličke funkcije lijeve i desne klijetke (79). Štoviše, OSA i zatajenje srca imaju dvosmjerne učinke, pa bolesnici s jednom bolesti imaju veći rizik za razvoj druge (80). Nadalje, negativni srčano-žilni učinci OSA-e očituju se i proaritmogenim djelovanjem pa bolesnici mlađi od 65 godina s dijagnosticiranom OSA-om imaju veliki rizik od razvoja atrijske fibrilacije unutar 5 godina od dijagnoze, a stupanj noćne hipoksije je neovisni prediktor istoga (81). Također, OSA bolesnici češće razvijaju i druge srčane poremećaje ritma poput sinus aritmije, sinus bradikardije, atrioventrikularnih blokova, ventrikularnih ekstrasistola i ventrikularnih tahikardija (82). Uočeno je također kako bolesnici s OSA-om najčešće umiru od nagle srčane smrti tijekom noćnih sati, za razliku od opće populacije s malom učestalošću smrti od istog uzroka u tom razdoblju (83). Na povećani kardiovaskularni rizik bolesnika s OSA-om upućuje smanjena varijabilnost srčanog ritma (engl. *heart rate variability* – HRV), povećana mišićna neuralna aktivnost simpatikusa (engl. *muscle sympathetic nerve activity* – MSNA) te izostanak noćnog pada arterijskog krvnog tlaka uočeni u tih bolesnika (84-86).

Poznato je da OSA povećava rizik za razvoj plućne hipertenzije pa je u novoj etiološkoj klasifikaciji plućne hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije smještena u posebnu kategoriju, zajedno s kroničnim plućnim bolestima (87). Patofiziološki mehanizmi za razvoj

plućne hipertenzije u OSA-i su brojni, a uključuju lijevostrano srčano zatajenje, plućnu vazokonstrikciju uvjetovanu hipoksijom i hiperkapnijom, kolebanja intratorakalnog tlaka, endotelnu disfunkciju i učinak povećanih razina endotelina-1. Ipak, čini se da OSA više djeluje kao otežavajući čimbenik u razvoju plućne hipertenzije, a ne kao isključivi uzrok (80).

Utjecaj OSA-e na metaboličku disfunkciju potvrdila su brojna istraživanja. Tako je pronađena značajna povezanost stupnja OSA-e i pripadajuće intermitentne hipoksije sa smanjenom inzulinskom osjetljivošću, povećanim razinama glukoze natašte te disfunkcijom beta stanica, neovisno o pridruženim čimbenicima (88,89). Nakon prilagodbe podataka za pridružene čimbenike, bolesnici s OSA-om imali su veću prevalenciju šećerne bolesti u usporedbi s kontrolnom skupinom. Isto istraživanje pokazalo je i lošiju regulaciju šećerne bolesti u dijabetičara s teškom OSA-om u odnosu na ostale bolesnike s šećernom bolešću (90). Također, dokazana je povećana incidencija šećerne bolesti u bolesnika s OSA-om, uz neovisnu povezanost s vrijednosti AHI (91). Slična povezanost umjerene do teške OSA-e s poremećenom glukozom natašte pronađena je na populaciji Afroamerikanaca, međutim rezultati dobiveni na populacijama etničkih manjina Latinoamerikanaca i Kineza nisu bili statistički značajni (92). Nadalje, statistički značajno veće razine triglicerida pronađene su u bolesnika s umjerenom do teškom OSA-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima, kao i pozitivna korelacija s AHI vrijednostima, a utjecaj na lipoprotein velike gustoće (engl. *high densitiy lipoprotein* – HDL) je proturječan (93,94). U bolesnika s metaboličkim sindromom, konkomitantna OSA je neovisno povezana s povećanim razinama glukoze i triglicerida, što naglašava moguću ulogu OSA-e u pogoršanju kardiometaboličkog rizika takvih bolesnika (69). Važnost OSA-e u patofiziologiji metaboličkog sindroma naglašava činjenica da je određeni autori svrstavaju kao samostalnu sastavnicu metaboličkog sindroma (95).

Istraživanja upućuju da OSA ima modulacijski učinak na hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnu osovinu (engl. *hypothalamic–pituitary–adrenal axis* – HPA), dovodeći konačno do neuroendokrine disregulacije. Ipak, postoje nepodudarni rezultati o utjecaju deprivacije spavanja i akutnih učinaka OSA-e na obrazac lučenja kortizola u OSA bolesnika. Međutim, izgledno je da disregulacija HPA osovine doprinosi negativnim metaboličkim učincima bolesnika s OSA-om (96,97).

OSA tako ima uzročnu-posljedičnu ulogu u patofiziologiji kardiometaboličkih bolesti, ali istodobno izvršava važnu zadaću dijagnostičkog biljega takvih bolesnika.

OSA također bolesnike čini sklonijima razvoju nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), kao i progresiji bolesti u nealkoholni steatohepatitis i jetrenu fibrozu, neovisno o zajedničkim rizičnim čimbenicima, uz pozitivnu korelaciju težine NAFLD-a sa stupnjem OSA-e (98).

Sličnim mehanizmima kojima pogoduje razvoju kardiovaskularnih bolesti, OSA utječe na razvoj cerebrovaskularnih bolesti. Bolesnici s OSA-om imaju značajno veći rizik za razvoj cerebrovaskularnog inzulta. *Vice versa*, prevalencija OSA-e među bolesnicima s preboljelim moždanim udarom je značajno veća nego u općoj populaciji. Nadalje, poznato je da OSA predstavlja neovisni rizični čimbenik za razvoj cerebrovaskularnih bolesti (99).

Nakon prilagodbe za druge rizične čimbenike, teška neliječena OSA povećava rizik smrti od svih uzroka za 3,8 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima, a takvi bolesnici imaju čak 5,2 puta veći rizik mortaliteta od srčano-žilnih bolesti (100). Prema australskom prospektivnom istraživanju tijekom razdoblja od 14 godina mortalitet bolesnika s umjerenom do teškom OSA-om bio je 33% u usporedbi s mortalitetom od 6,5% u zdravih pojedinaca i 7,7% u bolesnika s blagom OSA-om (101).

Također, bolesnici s OSA-om imaju povećani rizik od perioperativnih komplikacija (102). Neprepoznata OSA također povećava broj posjeta medicinskim ustanovama, troškove liječenja te smanjuje sveukupnu kvalitetu zdravstvene skrbi (103).

1.2.6. Liječenje

Postoje različite terapijske opcije za liječenje bolesnika s OSA-om. Odabir ispravnog liječenja je jednako važan kao i ispravan pristup bolesniku s novodijagnosticiranom OSA-om. Uz dobru anamnezu, fizikalni pregled, reviziju lijekova koje bolesnik uzima i analizu svih mogućih komorbiditeta, bitno je uspostaviti sigurnu dijagnozu i stupanj bolesti radi odabira ispravnog liječenja i praćenja terapijskog učinka (104).

Za učinkovito liječenje, od iznimne važnosti je upoznavanje bolesnika sa svojom bolesti, rizičnim čimbenicima i komplikacijama. Svi bolesnici trebaju biti upozoreni na povećani rizik od prometnih nesreća i ozljeda na radu (64). U terapijske mogućnosti spadaju promjena ponašanja i životnog stila bolesnika, dijeta, veća tjelesna aktivnost, lijekovi, medicinska pomagala (uređaji s pozitivnim tlakom u dišnim putevima, oralne udlage) te kirurški zahvati (104).

Bolesnike s promjenjivim rizičnim čimbenicima treba potaknuti na promjenu istih. Bolesnicima koji imaju prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost treba savjetovati dijetu i tjelovježbu (105). Smanjenje tjelesne mase dovodi do poboljšanja općeg zdravlja pojedinca, povoljnog učinka na metaboličke parametre, smanjenja AHI vrijednosti, nižih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka, smanjenja kardiovaskularnog rizika i bolje kvalitete života (104,106,107). Učinak smanjenja tjelesne mase na simptome pretjerane dnevne pospanosti je proturječan te su potrebna daljnja istraživanja (104). Na važnost tjelovježbe u liječenju OSA-e upućuje činjenica da sama tjelesna aktivnost, uz izostanak značajnog smanjenja tjelesne mase, može poboljšati AHI vrijednost i simptome OSA-e (108). Ponovni porast tjelesne mase povezan je s pogoršanjem ili povratom bolesti (109).

Bolesnike u kojih je uočeno pogoršanje bolesti u ležećem položaju na leđima (tzv. pozicijska OSA) treba savjetovati o spavanju u drugim položajima (110). Također, bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju alkohola (111). Određeni lijekovi koji mogu dovesti do depresije SŽS-a, poput benzodiazepina, barbiturata, antidepresiva, opijata i antihistaminika, mogu pogoršati simptome OSA-e te se, ukoliko je moguće, trebaju izbjegavati (104).

Liječenje pozitivnim tlakom u dišnim putevima je okosnica terapije OSA-e (105). U modalitete liječenja s pozitivnim tlakom u dišnim putevima ubrajaju se liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima, autotitrirajućim uređajem s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. *autotitrating positive airway pressure* – APAP), dvorazinskim pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. *bilevel positive airway pressure* – BiPAP) te adaptivnom servo-ventilacijom (engl. *adaptive servo-ventilation* – ASV). Terapija CPAP-om je najviše istražena te ujedno predstavlja zlatni standard u liječenju OSA-e (104).

Liječenje CPAP-om je indicirano u svih bolesnika s postavljenom dijagnozom OSA-e (1,4). Neke preporuke ograničavaju primjenu CPAP-a pa je ona indicirana samo u simptomatskih bolesnika s AHI vrijednosti većom od 5 i u bolesnika s AHI vrijednosti većom od 15, neovisno o simptomima (112), dok neke proširuju prethodno navedene indikacije i na asimptomatske osobe s AHI vrijednosti većom od 5 koje se bave kritičnim poslovima (npr. piloti, vozači autobusa) te bolesnike s RERA vrijednosti jednakom ili većom od 10 po satu spavanja uz pretjeranu dnevnu pospanost (104). Liječenje CPAP-om pokazuje značajna poboljšanja pokazatelja dnevne pospanosti, kvalitete života i kognitivnih funkcija te niže vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog krvnog tlaka. Korištenje CPAP-a dovodi do značajno većih smanjenja AHI vrijednosti, manjih desaturacija kisika i poboljšanja učinkovitosti spavanja u usporedbi s oralnim udlagama, ali uz lošiju suradljivost bolesnika

(113). Kombinacija CPAP-a i konvencionalnih metoda za smanjenje tjelesne mase pokazuje značajno veći pad inzulinske rezistencije, serumskih razina triglicerida te arterijskog krvnog tlaka u odnosu na pojedinačne intervencije što naglašava aditivni ili čak sinergistički učinak tih metoda. Međutim, ta kombinacija nije pokazala veći učinak na smanjenje razina C-reaktivnog proteina, u odnosu na pojedinačne intervencije (114).

Terapija drugog izbora svakako su oralne udlage u koje spadaju „mandibularni podizači" (engl. *mandibular advancement devices*) i „držači jezika" (engl. *tongue retaining devices*), a preporučeni su u bolesnika s umjerenom do teškom OSA-om koji su imali nuspojave ili lošu suradljivost sa CPAP uređajem (115). Istraživanja pružaju podatke o poboljšanju određenih neurokognitivnih i psihomotornih funkcija, smanjenju dnevne pospanosti te unaprijeđenju kvalitete života bolesnika liječenih ovim terapijskim opcijama (116,117). Nadalje, izgleda da ostvaruju blagotvoran učinak na AHI vrijednosti, saturaciju hemoglobina kisikom, parametre metabolizma glukoze, upalne čimbenike i arterijsku stijenku (117,118).

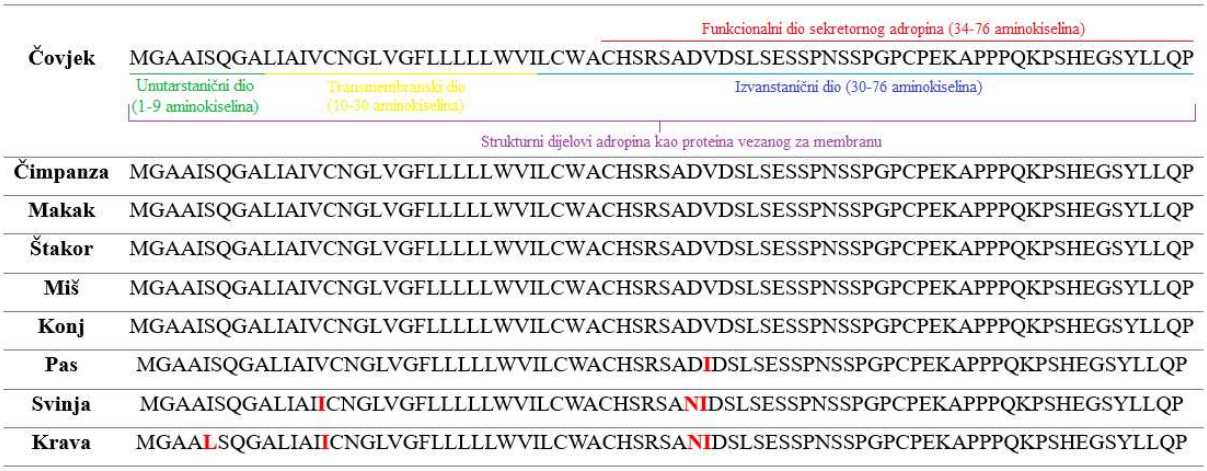
U kirurške modalitete liječenja OSA-e spadaju barijatrijska kirurgija, kirurgija gornjih dišnih puteva i neurostimulacija podjezičnog živca. Indikacije za kirurški pristup nisu usuglašene, ali se obično pristupa ovim metodama nakon što su druge metode bile neučinkovite, ili u bolesnika s teškim opstruktivnim lezijama gornjeg dišnog sustava (104). Barijatrijska kirurgija dovodi do značajnog smanjenja AHI vrijednosti, usporedivog s konvencionalnim smanjenjem tjelesne mase, ali uz izostanak proporcionalnog pada AHI-ja unatoč većem padu tjelesne mase nakon operacije (119). Iako neurostimulacija podjezičnog živca pruža dobre rezultate, potrebna su daljnja istraživanja o ovoj intervenciji (120).

Farmakološki pristup u liječenju OSA-e obuhvaća liječenje antagonistima adenozinskih receptora i inhibitorima fosfodiesteraze poput aminofilina ili inhibitorima karboanhidraze poput acetazolamida koji stimuliraju centar za disanje, lijekovima koji smanjuju sklonost kolapsu dišnih puteva poput dezipramina, te drugim lijekovima poput inhibitora acetilkolinesteraze (npr. donepezil, fizostigmin), nebenzodiazepinskih $GABA_A$ agonista (npr. eszopiklon, zolpidem) i agonista imidazolinskih receptora (npr. klonidin) (121). Postoje podatci o korisnosti antioksidansa N-acetilcisteina u smanjenju aktivacije simpatičkog živčanog sustava tijekom intermitentne hipoksije (122). Ipak, nema dovoljno dokaza za preporuku farmakološkog pristupa u liječenju bolesnika s OSA-om (121).

Konačno, unatoč brojnim mogućnostima liječenja OSA-e, ne postoje dokazi visoke razine o smanjenju ukupne smrtnosti u bolesnika liječenih CPAP-om, ali ni drugim modalitetima (123).

1.3. Adropin

Adropin je pleiotropni protein s primarnom ulogom u regulaciji energetske homeostaze i metaboličkoj kontroli (124). Određen je genom *Enho* (engl. *Energy homeostasis-associated gene*) prvenstveno izraženim u jetri i SŽS-u, ali prisustvo adropina dokazano je u brojnim drugim tkivima i tjelesnim tekućinama poput bubrega, srca, gušterače, tankog crijeva, žlijezda slinovnica, endotela, pupčane vrpce i majčinog mlijeka (124-126). Navedeni gen nalazi se na kratkom kraku 9. kromosoma (*9p13.3*), a sadrži 25 egzona za kodiranje slijeda od 76 aminokiselina molekule adropina, molekularne mase 4,5 kilodaltona (127) (Slika 1).



Slika 1. Sekvenca adropina u sisavaca

Prilagođeno prema: Kumar K, Trevaskis J, Lam D, Sutton G, Koza R, Chouljenko V, i sur. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. Cell Metab. 2008;8:468-81.

Metabolički učinak adropina istaknut je u njegovom imenu koje dolazi od latinskih riječi *aduro* (zapaliti) i *pinguis* (ulja ili masti), prilikom njegovog otkrića 2008. godine (124). Pretpostavlja se da je poluvijek adropina kratak (nekoliko minuta) zbog njegove peptidne strukture, iako ne postoje sigurni podatci (128). Adropin pokazuje brojna autokrina, parakrina

i endokrina djelovanja (124,129). Osim svojstava sekretornog proteina, adropin ima karakteristike proteina usidrenog u membrani te tako sudjeluje u međustaničnoj komunikaciji (130).

Uloga adropina u energetskoj homeostazi prvi put je pretpostavljena u temeljnom istraživanju na mišjim modelima nakon opažanja da vrsta prehrane utječe na razine adropina. Naime, kratkotrajni unos hrane bogate masnoćama dovodi do naglog porasta sinteze adropina u jetri, a unos hrane bogate ugljikohidratima smanjuje njegove razine (124,127). Nadalje, podatci govore da osobe s prevelikim svakodnevnim unosom ugljikohidrata imaju niže razine adropina (131). Međutim, važnost metaboličke adaptacije pri dugotrajnijim procesima vidljiva je iz podataka da dugotrajnija prehrana bogata masnoćama smanjuje ekspresiju *Enho* gena, a cjeloživotna restrikcija kalorija dovodi do porasta razina adropina te smanjene lipogeneze (124,132). Moguću posredničku ulogu u utjecaju prehrane na razine adropina imaju LXR receptori (engl. *liver X receptors*) koji nakon aktivacije smanjuju sintezu adropina (124).

Nadalje, pretili miševi pokazuju niže razine adropina, a prekomjerna ekspresija *Enho* gena u transgeničnih miševa ili egzogena primjena adropina usporava razvoj pretilosti, poboljšava inzulinsku osjetljivost, smanjuje razine glukoze natašte, povećava razine adiponektina te smanjuje jetrenu steatozu (124,127). Štoviše, manjak adropina u miševa sa ciljanom mutacijom gena za adropin (*Enho* -/-) dovodi do inzulinske rezistencije, dislipidemije, jetrene steatoze te povećanja tjelesne mase na račun značajnog povećanja količine masnog tkiva (127).

Unos fruktoze povećava razine adropina, a najveći porast viđen je u ispitanika s hipertrigliceridemijom. Navedeno potencijalno upućuje na blagotvornu ulogu adropina u očuvanju homeostaze lipida po principu negativne povratne sprege (133). Naime, poznato je da konzumacija fruktoze pogoduje razvoju dislipidemije (134). Ipak, moguća je i posrednička uloga adropina u toj uzročno-posljedičnoj vezi (133,134). Budući da postoje teorije o negativnom učinku smanjene beta oksidacije na inzulinsku osjetljivost, neočekivan je podatak da adropin smanjuje oksidaciju masnih kiselina u mišjim modelima (135,136). Dio svog učinka adropin ostvaruje utjecajem na ekspresiju jetrenih lipogena i PPAR-alfa receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* – PPAR-alpha) u masnom tkivu (124). Unatoč saznanjima o dobrobitnom metaboličkom učinku adropina, zbog još nedovoljno razjašnjenih fizioloških i patofizioloških interakcija adropina u mreži metaboličkih puteva, treba biti oprezan u interpretaciji njegovog djelovanja.

Adropin ima brojne učinke na skeletne mišiće. Osim poticanja oksidacije ugljikohidrata umjesto oksidacije masnih kiselina, adropin dovodi do povećane ekspresije GLUT4. Pretpostavlja se da je to jedan od mehanizama kojim sudjeluje u poboljšanju glukozne homeostaze te inzulinske osjetljivosti (137).

Klinička važnost adropina naslućuje se u brojnim istraživanjima. Bolesnici s metaboličkim sindromom imaju niže razine adropina u odnosu na kontrolne ispitanike iste tjelesne mase, kao i niže tjelesne mase bez metaboličkog sindroma (138). Nadalje, pokazano je da unos višestruko nezasićenih masnih kiselina ublažava pad vrijednosti adropina u majmuna s metaboličkim sindromom što potvrđuje njihov blagotvoran učinak na kardiovaskularni profil (139). Isto tako, istraživanje na pretilim adolescentima s NAFLD-om pokazalo je niže razine adropina u tih ispitanika u usporedbi s pretilim vršnjacima bez razvijenog NAFLD-a (140). Bolesnici sa šećernom bolesti također imaju značajno niže plazmatske vrijednosti adropina, a bolesnici s težim stupnjem dijabetičke nefropatije imaju još niže vrijednosti u odnosu na one s blažim stupnjem, klasificirano prema stupnju albuminurije (141,142). Prema tome, adropin predstavlja potencijalni terapijski modalitet za poboljšanje inzulinske osjetljivosti te prognoze bolesnika sa šećernom bolesti (142).

Spol i godine također imaju utjecaj na ekspresiju adropina tako da odrasle muške osobe imaju veće plazmatske koncentracije adropina, a starenje se povezuje s nižim vrijednostima adropina neovisno o spolu (143). Međutim, u pedijatrijskoj populaciji školske djece nisu dokazane značajne razlike među spolovima (140,144), dok muška novorođenčad pokazuje niže razine adropina (129).

Adropin ima moguću ulogu u očuvanju reproduktivnog zdravlja. Niže razine adropina uočene su u bolesnica s gestacijskom šećernom bolesti, kao i u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika, a jedno istraživanje navodi niže vrijednosti adropina u bolesnica oboljelih od karcinoma endometrija (126,145,146). Također, kolostrum zdravih majki sadrži veće razine adropina u usporedbi sa zrelim mlijekom, a majke s dijagnosticiranom gestacijskom šećernom bolesti imaju značajno niže vrijednosti adropina u kolostrumu (126).

U *in vitro* te *in vivo* pokusima, primjena adropina dovodi do proliferacije i migracije endotelnih stanica, kao i smanjene propusnosti te TNF-alfa inducirane apoptoze. Nakon izazvane ishemije uda, adropin poboljšava kapilarnu gustoću i perfuziju tog uda. Prema tome, adropin sprječava endotelnu disfunkciju, poboljšava perfuziju tkiva i usporava aterosklerotski proces, potičući ekspresiju endotelne NO sintaze preko VEGFR2 (engl. *vascular endothelial*

growth factor receptor-2) (147). Nadalje, porast razina adropina tijekom višetjednog aerobnog vježbanja korelirao je s padom arterijske krutosti što upućuje na posredničku ulogu adropina u dobrobitnom učinku dinamičke tjelovježbe na endotelnu funkciju (148). Također, adropin smanjuje broj CD36 receptora povezanih s aterosklerozom, arterijskom krutosti i anti-angiogenim učinkom (137).

Spoznaja da adropin inhibira apoptozu endotelnih stanica induciranu čimbenikom TNF-alfa, omogućila je razmišljanje o citokinskoj ulozi adropina (147). Osim navedenog djelovanja, adropin ispoljava druge citokinske interakcije. Naime, u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika, snižene razine adropina pokazale su negativnu korelaciju s razinama TNF-alfa. Štoviše, TNF-alfa je bio neovisni prediktor koncentracija adropina što upućuje na njihovu tijesnu povezanost (149). Također, negativnu korelaciju adropin ostvaruje s drugim molekulama poput MCP-1 (engl. *monocyte chemoattractant protein 1*), PAI-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*), MMP-9 (engl. *matrix metalloproteinase 9*), IL-6 i IL-18 u adenotonzilektomiranih dječjih OSA bolesnika (150). Isto tako, hs-CRP (engl. *high sensitivity C-reactive protein*) i adropin pokazuju negativnu korelaciju (141). Ipak, prava uloga adropina u mozaiku brojnih pleiotropnih i redundantnih citokinskih međudjelovanja tek se treba utvrditi.

Adropin predstavlja neovisni prediktor razvoja koronarne ateroskleroze (120). Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolesti imaju niže plazmatske vrijednosti adropina u usporedbi sa zdravim ispitanicima, a bolesnici s akutnim infarktom miokarda još niže vrijednosti (151,152). Ipak, unutar prva 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda dolazi do porasta razina adropina pa adropin može poslužiti kao rani marker akutnog koronarnog sindroma (128). Dakle, niske razine adropina predstavljaju negativni rizični čimbenik stabilne koronarne arterijske bolesti (153). Adropin ima važnu ulogu u patofiziologiji srčanog sindroma X (engl. *cardiac syndrome X* - CSX) zbog utjecaja njegovog manjka na mikrovaskulaturu srca te predstavlja negativni prediktor razvoja bolesti (154). Isto tako, bolesnici s nižim razinama adropina češće su razvili okluziju venskog presatka nakon postavljanja koronarne premosnice (155). Osim toga, niže razine adropina registrirane su u bolesnika s fenomenom sporog koronarnog protoka (engl. *slow coronary flow phenomenon*) povezanog s proupalnim stanjem. (156). Također, u prilog negativnom kardiovaskularnom učinku niskih razina adropina govori podatak o negativnoj korelaciji adropina s homocisteinom, poznatim rizičnim čimbenikom za razvoj kardiometaboličkih bolesti (157).

Bolesnici sa srčanim zatajenjem imaju niže vrijednosti adropina u odnosu na zdrave ispitanike. Ipak, s porastom težine srčanog zatajenja dolazi do porasta plazmatskih koncetracija,

a dokazana je negativna korelacija adropina s izbačajnom frakcijom lijeve klijetke u tih bolesnika. Razlog navedenom porastu može biti posrednički utjecaj srčane kaheksije i smanjenja visceralne pretilosti, ali i još nepoznati direktni utjecaj zatajenja srca. Prema tome, adropin može imati ulogu u dijagnostici i praćenju bolesnika sa srčanim zatajenjem, ali i patofiziologiji bolesti srca (138,158).

Zaštitni endotelni te metabolički učinci adropina sugeriraju i njegovu zaštitnu ulogu u regulaciji arterijskog krvnog tlaka. Negativna korelacija adropina s arterijskim krvnim tlakom, kao i sa razinama vazokonstrikcijskog čimbenika endotelina-1, govori u prilog blagotvornog učinka adropina (159,160). Međutim, adropin nema vrijednost u procjeni organskih oštećenja tijekom hipertenzivne krize (161). Suprotno navedenim nalazima, istraživanje na pedijatrijskoj populaciji nije pokazalo povezanost razina adropina s vrijednostima arterijskog krvnog tlaka (144). Osim krvožilnog učinka, povećana ekspresija adropina u SŽS-u upućuje da adropin može utjecati na razvoj arterijske hipertenzije centralnim djelovanjem na autonomni živčani sustav (130). Za daljnja saznanja o patofiziološkoj ulozi adropina u razvoju arterijske hipertenzije, zanimljivo bi bilo vidjeti njegove razine u osoba s urednim arterijskim krvnim tlakom, ali s početnim naznakama razvoja arterijske hipertenzije poput osoba s tzv. *non-dipping* fenomenom (86). Ipak, zbog malog broja istraživanja, prava uloga adropina u razvoju arterijske hipertenzije tek se treba razjasniti.

U SŽS-u je dokazana najveća ekspresija *Enho* gena u regijama zaduženima za ponašanje i metaboličku kontrolu (124). Adropin pokazuje interakciju s molekulom neuralnog prepoznavanja NB-3/contactin 6 (engl. *neural recognition molecule* – NB-3) koja ima ulogu u motoričkoj aktivnosti, koordinaciji te stvaranju neuronskih veza u malom mozgu (130,161). U prilog tome govore podatci da miševi sa ciljanom mutacijom gena za adropin imaju smanjenu spontanu motoričku aktivnost i slabiju koordinaciju, a egozgena primjena adropina dovodi do povećane spontane motoričke aktivnosti (124,127). Nadalje, adropin djeluje kao ligand za metabotropni receptor siročić GPR19 (engl. *G protein-coupled receptor 19*) koji je najviše izražen u SŽS-u, a povezuje se s onkogenom ulogom u nekoliko tumora (162). Navedeno upućuje na neuropeptidnu ulogu adropina te kompleksne mehanizme djelovanja.

Uloga adropina u fiziologiji i patofiziologiji spavanja nije dovoljno poznata. Ograničenje vremena spavanja nije dovelo do značajnog pada plazmatskih koncentracija adropina u usporedbi s urednim spavanjem (163). Nadalje, prema našim saznanjima trenutno postoje samo dva istraživanja o plazmatskim razinama adropina u OSA-i, i to na pedijatrijskoj populaciji. Djeca s OSA-om imaju niže vrijednosti adropina, ali samo ako je istodobno prisutna

i endotelna disfunkcija (164). Međutim, adenotonzilektomija dovodi do značajnog porasta razina adropina u tih bolesnika (150). Slične rezultate pružilo je drugo istraživanje koje nije pokazalo statistički značajnu razliku u razinama adropina između djece s OSA-om i djece bez OSA-e, ali je pronađena značajna negativna povezanost adropina i objektivnih parametara procjene OSA-e poput vršnih i ukupnih vrijednosti ugljikovog dioksida (CO_2) (165). Međutim, zbog različite patofiziologije OSA-e u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji, adropin bi mogao imati veću ulogu u odraslih OSA bolesnika, utjecajem na neuromuskularnu i neurokemijsku regulaciju disanja tijekom spavanja.

Prema nama dostupnim podatcima, ovo je prvo istraživanje koje ispituje plazmatske koncentracije adropina u odrasloj OSA populaciji.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest usporediti plazmatske koncentracije adropina u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja i kontrolnih ispitanika.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Plazmatske koncentracije adropina su niže u odraslih bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja u usporedbi s kontrolnim ispitanicima
2. Postoji negativna korelacija između apneja-hipopneja indeksa i plazmatskih koncentracija adropina

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je presječno kliničko istraživanje. Prikupljanje svih podataka je obavljeno u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u Splitu tijekom razdoblja od 1. listopada 2016. do 1. lipnja 2017. godine. Svi ispitanici su obaviješteni o postupcima, tijeku i svrsi istraživanja te su pojedinačno potpisali informirani pisani pristanak prije početka samog istraživanja. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu te je provedeno u skladu sa svim etičkim principima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

3.2. Ispitanici

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 28 odraslih novodijagnosticiranih OSA bolesnika i 21 kontrolnih ispitanika. Kriteriji uključenja bili su polisomnografski novodijagnosticirana OSA, dob od 18 do 65 godina i muški spol. Kriteriji isključenja bili su dijagnosticirana šećerna bolest, teška srčano-žilna, plućna, bubrežna, neurološka ili psihijatrijska bolest, akutna infekcija, aktivna maligna bolest, konzumacija alkohola, uporaba sedativa ili narkotika, zlouporaba droge te povijest ikakvog liječenja OSA-e prije početka istraživanja. Prije početka istraživanja svi ispitanici, uključujući i kontrolnu skupinu, ispunili su ESS upitnik kojim se mjeri pretjerana dnevna pospanost. Kontrolni ispitanici ispunili su i STOP upitnik za prepoznavanje pojedinaca s visokim rizikom razvoja OSA-e (5).

Kontrolna skupina sastojala se od zdravih muških dobrovoljnih ispitanika, usklađenih s OSA ispitanicima prema ITM-u i dobi. Potencijalni dobrovoljci koji su imali rezultat na ESS upitniku veći od 9 i/ili oni koji su imali rezultat na STOP upitniku jednak ili veći od 2 nisu uključeni u istraživanje zbog povećanog rizika za razvoj OSA-e (166).

3.3. Antropometrijska mjerenja

Svi ispitanici podvrgnuti su detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu i mjerenjima antropometrijskih obilježja – tjelesne mase, tjelesne visine, računanju ITM-a, opsega vrata, opsega struka, opsega bokova, WHR-a te arterijskog krvnog tlaka. Za mjerenje tjelesne mase i visine korištena je baždarena medicinska vaga s ugrađenim visinomjerom (Seca, Birmingham, UK). ITM izračunat je dijeljenjem vrijednosti tjelesne mase (kg) s kvadriranom vrijednosti visine (m^2). Opseg vrata mjeren je pri stojećem uspravnom položaju ispitanika, u liniji koja spaja sredinu vratne kralježnice i sredinu prednje strane vrata (ispod laringealne prominencije

tiroidne hrskavice). Opseg struka mjeren je u razini središnje linije između dna rebrenog luka u srednjoj aksilarnoj liniji i vrha ilijačnih grebena, pri stojećem uspravnom položaju ispitanika. Opseg bokova mjeren je u razini najvećeg opsega glutealnih mišića, iznad linije koja spaja velike trohantere bedrene kosti. WHR određen je dijeljenjem opsega struka (cm) s opsegom bokova (cm). Za mjerenje arterijskog krvnog tlaka korišten je standardni živin sfigmomanometar, s prikladnom orukvicom, a vrijednosti su dobivene nakon minimalno dva mjerenja. Ispitanici su pritom bili u sjedećem položaju, s nadlakticom u razini srca, a prije mjerenja su imali 10-minutni odmor.

3.4. Polisomnografsko ispitivanje

U dijagnozi OSA-e korištena je kontinuirana cjelonoćna laboratorijska polisomnografija (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u Splitu. Pratile su se sve preporučene komponente – elektroencefalografija, elektrookulografija, elektrokardiografija, elektromiografija mišića brade i goljeničnog mišića, mjerenje nosnog protoka zraka, pulsna oksimetrija, jačina hrkanja te praćenje pokreta abdomena i prnog koša (5). Dijagnostički kriteriji bili su skladu sa smjernicama Američke akademije za medicinu spavanja (AASM) iz 2014. godine te Europskog društva za istraživanje spavanja (ESRS) (1). U slučaju da je bolesnikov ciklus spavanja bio kraći od 6 sati, provedeno je drugo polisomnografsko ispitivanje (5).

3.6. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza

Uzorkovanje krvi je provedeno u razdoblju od dva dana do deset dana nakon cjelonoćne laboratorijske polisomnografije u OSA bolesnika i analize probirnih upitnika u kontrolnih ispitanika. Uzorci krvi uzeti su venepunkcijom kubitalne vene u epruvete s antikoagulansom (K3-EDTA) putem polietilenskog katetera, a nakon vađenja su centrifugirani te pohranjeni na -80°C do daljnje obrade. Uzorkovanje je provedeno natašte nakon 12-satnog posta. Plazmatske koncentracije adropina određene su koristeći dvostruki enzim-imunoadsorpcijski test (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA) humanog adropina (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, SAD), prema uputama proizvođača. Nije zapažena značajna križna reaktivnost ili interferencija probi. Svi uzorci krvi obrađeni su u istom laboratoriju, od strane istog iskusnog biokemičara. Minimalna detekcijska koncentracija je 0,5 ng/mL. Koeficijent

varijabilnosti unutar proba bio je manji od 10%, a između proba manji od 15%. Ostali biokemijski parametri određeni su prema standardnim laboratorijskim procedurama.

3.7. Statistički postupci

U statističkoj obradi prikupljenih podataka korišten je računalni program MedCalc za računalno sučelje Windows 10 (MedCalc software, Mariakerke, Belgija; verzija 11.5.1.0), a podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Za procjenu normalnosti raspodjele podataka korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. Za usporedbu plazmatskih koncentracija adropina i drugih parametara između kontrolnih i OSA bolesnika korišten je t-test za neovisne uzorke. Nadalje, Pearsonova korelacija je korištena za procjenu povezanosti polisomnografskih i biokemijskih parametara s plazmatskim koncentracijama adropina. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P<0,05$.

4. REZULTATI

Obilježja promatrane populacije

Ovo istraživanje uključilo je ukupno 49 ispitanika muškog spola, usklađenih prema dobi i ITM-u. Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali u promatranim antropometrijskim značajkama osim u opsegu vrata (38,5 ± 2,1 u kontrolnih ispitanika vs. 40,7 ± 2,8 cm u OSA bolesnika, *P*=0,004) (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna antropometrijska obilježja kontrolnih i OSA ispitanika

Varijable	Kontrolna skupina (n=21)	OSA skupina (n=28)	*P**
Dob (godine)	51,7 ± 6,7	53,3 ± 7,5	0,460
Tjelesna masa (kg)	103,0 ± 14,1	106,4 ± 13,6	0,390
Tjelesna visina (cm)	183,6 ± 6,0	182,8 ± 6,1	0,653
ITM (kg/m^2)	30,5 ± 3,7	31,8 ± 3,4	0,222
Opseg vrata (cm)	38,5 ± 2,1	40,7 ± 2,8	0,004
Opseg struka (cm)	103,0 ± 15,1	111,4 ± 14,3	0,051
Opseg bokova (cm)	108,1 ± 10,1	112,8 ± 9,5	0,104
WHR	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,051
Sistolički krvni tlak (mmHg)	131,4 ± 11,1	133,2 ± 10,5	0,566
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	85,6 ± 5,4	86,8 ± 5,1	0,428

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* t-test za neovisne uzorke
Kratice: ITM – indeks tjelesne mase, WHR – omjer opsega struka i bokova

Parametri procjene spavanja

Procjena parametara spavanja uključila je analizu polisomnografskih nalaza u OSA bolesnika i analizu ESS upitnika u obje skupine ispitanika. Srednja vrijednost AHI u OSA bolesnika bila je visoka (40,5 ± 18,1) što upućuje da najveći broj bolesnika uključenih u istraživanje ima tešku OSA-u. Nadalje, pronađen je statistički značajno veći ESS zbroj u OSA bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (9,2 ± 5,0 vs. 4,0 ± 1,1; P<0,001) (Tablica 3).

Tablica 3. Analiza polisomnografskih nalaza i ESS upitnika

Varijable	Kontrolna skupina (n=21)	OSA skupina (n=28)
AHI (događaji/sat)	nije određeno	40,5 ± 18,1
Srednja vrijednost SpO_2 (%)	nije određeno	93,4 ± 3,4
Najniža SpO_2 (%)	nije određeno	75,6 ± 11,0
Vrijeme hrkanja (min)	nije određeno	95,7 ± 118,2
Opstrukcijska apneja*	nije određeno	138,1 ± 116,6
Centralna apneja*	nije određeno	29,1 ± 32,9
Miješana apneja*	nije određeno	30,6 ± 59,3
Hipopneja*	nije određeno	105,2 ± 60,7
ODI (događaji/sat)	nije određeno	37,9 ± 19,3
Ukupno vrijeme spavanja (min)	nije određeno	375,6 ± 67,1
ESS zbroj	4,0 ± 1,1	9,2 ± 5,0†

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* broj epizoda u ukupnom vremenu spavanja
† t-test za neovisne uzorke (t=4,733; df=47; P<0,001)
Kratice: AHI – apneja-hipopneja indeks, SpO_2 – saturacija arterijske krvi kisikom, ODI – desaturacijski indeks, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti

Biokemijski parametri u ispitanika

Nisu pronađene statistički značajne razlike u promatranim biokemijskim parametrima između kontrolne i OSA skupine, osim u vrijednostima HDL-kolesterola koji je bio značajno niži u OSA bolesnika (1,1 ± 0,2 vs. 1,4 ± 0,2 mmol/L; P<0,001) (Tablica 4).

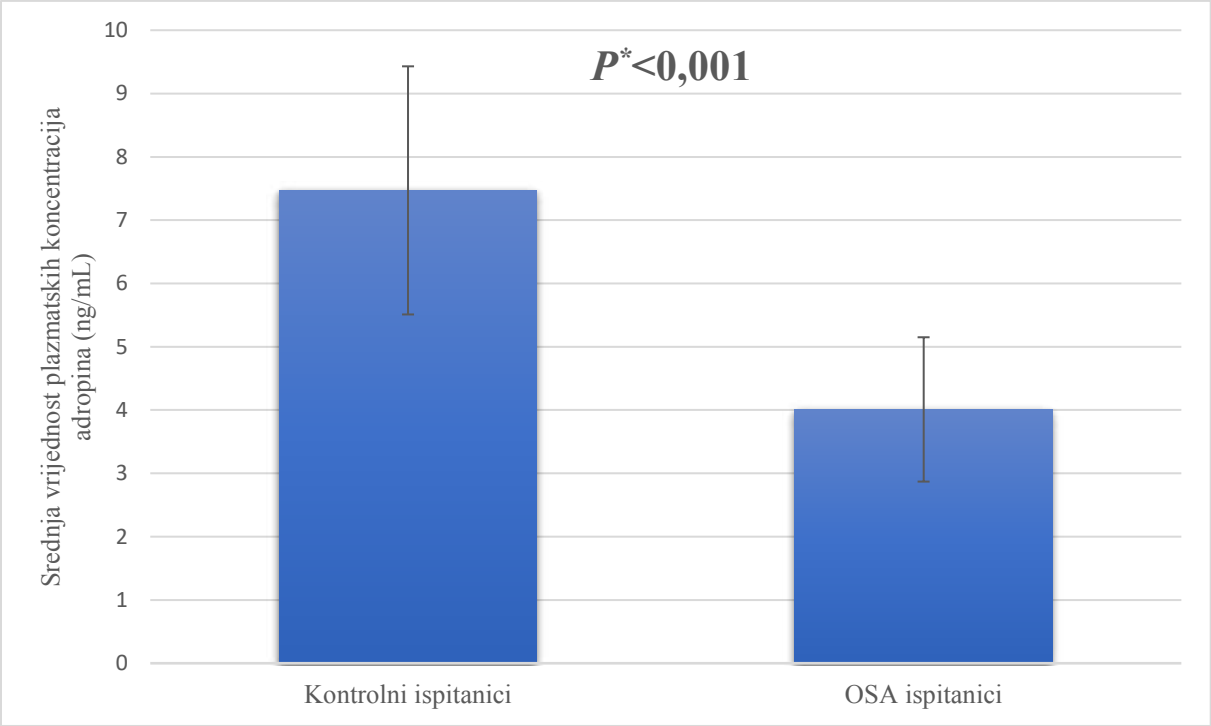
Tablica 4. Osnovni biokemijski parametri kontrolnih i OSA ispitanika

Varijable	Kontrolna skupina (n=21)	OSA skupina (n=28)	P^*
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 ± 0,9	1,9 ± 1,2	0,116
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,7 ± 1,4	6,0 ± 1,5	0,480
HDL kolesterol (mmol/L)	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,2	<0,001
LDL kolesterol (mmol/L)	3,7 ± 1,1	3,9 ± 1,3	0,573
AST (U/L)	23,6 ± 14,9	25,1 ± 11,4	0,691
ALT (U/L)	31,4 ± 19,6	33,9 ± 16,4	0,630
GGT (U/L)	41,2 ± 39,8	49,1 ± 41,2	0,504
Glukoza natašte (mmol/L)	5,1 ± 0,4	5,3 ± 0,4	0,090

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija
* t-test za neovisne uzorke
Kratice: HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama glutamil transferaza

Plazmatske koncentracije adropina

Plazmatske koncentracije adropina statistički su značajno niže u OSA bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (4,0 ± 1,1 vs. 7,5 ± 2,0 ng/mL; *P*<0,001) (Slika 2).



Slika 2. Srednje vrijednosti plazmatskih koncentracije adropina u kontrolnih ispitanika i OSA bolesnika

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

* t-test za neovisne uzorke

Povezanost adropina s polisomografskim i biokemijskim parametrima u OSA bolesnika

U Tablici 5 prikazana je korelacija plazmatskih koncentracija adropina i biokemijskih parametara u OSA bolesnika. Nije pronađena statistički značajna povezanost navedenih parametara s plazmatskim koncentracijama adropina, osim značajne pozitivne korelacije plazmatskih koncentracija HDL-kolesterola i plazmatskih koncentracija adropina (r=0,375; P=0,049) (Tablica 5).

Tablica 5. Pearsonova korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i biokemijskih parametara u OSA bolesnika

Varijable	*r-vrijednost*[*]	*P-vrijednost*
Glukoza (mmol/L)	-0,166	0,398
Ukupni kolesterol (mmol/L)	-0,014	0,943
LDL kolesterol (mmol/L)	-0,007	0,971
HDL kolesterol (mmol/L)	0,375	0,049
Trigliceridi (mmol/L)	-0,260	0,171

[*] Pearson korelacijski koeficijent
Kratice: LDL – lipoprotein niske gustoće, HDL – lipoprotein visoke gustoće

U Tablici 6 prikazana je korelacija plazmatskih koncentracija adropina i polisomnografskih parametara u OSA bolesnika. Pronađena je statistički značajna negativna korelacija AHI vrijednosti (r=-0,498; P=0,007) i ODI vrijednosti (r=-0,417; P=0,027) s plazmatskim koncentracijama adropina. Ostali parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost (Tablica 6).

Tablica 6. Pearsonova korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i polisomnografskih parametara u OSA bolesnika

Varijable	***r-vrijednost****	***P-vrijednost***
AHI (događaji/sat)	-0,498	0,007
Najniža vrijednost SpO_2 (%)	0,336	0,080
ODI (događaji/sat)	-0,417	0,027
ESS zbroj	-0,124	0,529

* Pearson korelacijski koeficijent
Kratice: AHI – apneja-hipopneja indeks, SpO_2 – saturacija arterijske krvi kisikom, ODI – desaturacijski indeks, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje pokazalo je da bolesnici s OSA-om imaju značajno niže plazmatske koncentracije adropina u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Nadalje, razine adropina negativno koreliraju s vrijednostima AHI i ODI što upućuje na utjecaj težine OSA-e na plazmatske koncentracije adropina. Navedeni nalazi su potvrdili hipoteze istraživanja upućujući na moguće patofiziološke interakcije adropina i OSA-e.

Hipoteze ovog istraživanja temeljene su na prethodnim saznanjima o nižim razinama adropina u bolesnika s rizičnim čimbenicima i komorbiditetima vezanim uz OSA-u počevši od starije dobi (143), fizičke neaktivnosti (148), pretilosti, povećane količine masnog tkiva, inzulinske neosjetljivosti (127), metaboličkog sindroma (138), šećerne bolesti (141), sindroma policističnih jajnika (145,167), NAFLD-a (140), endotelne disfunkcije (147), ateroskleroze (120), arterijske hipertenzije (159), srčanožilnih bolesti te hiperhomocisteinemije (138,157,168). Štoviše, akutni učinci OSA-e poput intermitentne hipoksije, fragmentacije spavanja, „buđenja" kortikalne moždane aktivnosti, povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava te hemodinamskih nestabilnosti dovode do brojnih komplikacija poput metaboličkih poremećaja, srčanožilnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, endotelne disfunkcije, proupalnog stanja te disregulacije brojnih autokrinih, parakrinih i endokrinih molekula (42). Suprotno tome, uskraćivanje spavanja nije dovelo do pada razina adropina u ženskih ispitanika u jednom istraživanju (162). Međutim, zbog niza dokaza, pretpostavka je da adropin kao pleiotropni protein s lipokinskim, miokinskim, citokinskim i neuropeptidnim svojstvima ima ulogu u patofiziologiji OSA-e.

Niže plazmatske koncentracije adropina u OSA bolesnika mogu biti posljedica nepovoljnih patofizioloških učinaka OSA-e na razine adropina ili posljedica učinaka nižih razina adropina na patofiziologiju OSA-e. Moguće je također da njihova interakcija funkcionira po principu povratne sprege.

Prema našim saznanjima, druga istraživanja koja ispituju plazmatske koncentracije adropina u odraslih OSA bolesnika ne postoje, a postojeća istraživanja na pedijatrijskoj populaciji su pokazala povezanost nižih razina adropina i OSA-e (164,165). Iako su statistički značajno niže razine adropina uočene samo u pedijatrijskih OSA bolesnika s istodobno prisutnom endotelnom disfunkcijom te nije pronađena značajna korelacija adropina i AHI vrijednosti, ipak je došlo do porasta razina adropina nakon adenotonzilektomije u tih bolesnika (150,164). Također, plazmatske koncentracije adropina nisu bile značajno niže u pretile djece s OSA-om prema *NANOS* istraživanju, ali je pronađena statistički značajna negativna korelacija adropina s vrijednostima vršnog i ukupnog CO_2 (165). Nadalje, treba uzeti u obzir različit

stupanj OSA-e u bolesnika, budući da je najveći broj promatrane djece s OSA-om imao umjerenu OSA-u (164). Međutim, moguće je da adropin ima značajniju ulogu u patofiziologiji OSA-e u odraslih bolesnika zbog određenih razlika u patogenezi i tijeku same bolesti. Ovi nalazi otvaraju brojne teorije o funkciji adropina u OSA-i.

Poznato je da važnu ulogu u patofiziologiji OSA-e u odraslih bolesnika ima plejada anatomskih, mehaničkih, neuromuskularnih i neurokemijskih mehanizama pokrenuta začaranim krugom rizičnih čimbenika i komorbiditeta poput pretilosti, metaboličke disfunkcije, proupalnog odgovora, endotelne disfunkcije, disfunkcije HPA osovine te poremećaja srčano-žilnog sustava (42). Iako je pretilost značajan rizični čimbenik za razvoj OSA-e i u pedijatrijskoj populaciji, veliki utjecaj u patogenezi bolesti u djece imaju adenotonzilarna hipertrofija, strukturni poremećaji gornjih dišnih puteva, neurološki poremećaji, nasljedne bolesti i genetska predispozicija (10).

Navedene specifičnosti u patofiziologiji OSA-e među populacijama potencijalno mogu biti razlog navedenim nalazima na odrasloj i pedijatrijskoj OSA populaciji. Moguće je da prisutnost rizičnih čimbenika i komorbiditeta koji su povezani s patofiziologijom OSA-e u odraslih omogućuje latentno ili čak manifestno sniženje razina adropina prije nastupa same OSA-e koja onda djeluje kao pojačavajući čimbenik, dodatno smanjujući razine adropina. Prema tome, moguće je da niže razine adropina razvijaju bolesnici koji *a priori* imaju latentno ili manifestno sniženje razina adropina poput onih s određenim rizičnim čimbenicima i komorbiditetima, bolesnici s *a priori* nižim bazalnim vrijednostima adropina, ili bolesnici s težom i dugotrajnijom OSA-om bez *a priori* nižih vrijednosti adropina prije nastupa OSA-e. Niže osnovne vrijednosti adropina u općoj odrasloj populaciji, veća učestalost određenih rizičnih čimbenika i komorbiditeta uključenih u patofiziologiju OSA-e, kronični tijek bolesti te češći razvoj komplikacija u odraslih OSA bolesnika potencijalno mogu doprinijeti sniženju plazmatskih koncentracija adropina (2,143). Budući da je najveći broj OSA bolesnika u ovom istraživanju imao tešku OSA-u, pronađena negativna korelacija AHI vrijednosti i plazmatskih koncentracija adropina upućuje na potrebu za istraživanjem plazmatskih koncentracija adropina u bolesnika s blagim i umjerenim stupnjem OSA-e.

Nadalje, veće bazalne razine adropina u djece u odnosu na opću odraslu populaciju otežavaju usporedbu istraživanja između OSA bolesnika navedenih populacija (143). Pored toga, određeni autori su etiološki podijelili pedijatrijsku OSA-u u dvije kategorije – tip 1 koji je pretežito uzrokovan adenotonzilarnom hipertrofijom i tip 2 koji je pretežito obilježen pretilošću, a sliči odraslom obliku OSA-e (169). Moguće je da će zbog pridruženih čimbenika

djeca iz druge skupine prije razviti sniženje razina adropina, iako navedena istraživanja na pedijatrijskoj populaciji nisu to dokazala (164,165). Činjenica da značajno niže razine adropina imaju samo djeca s OSA-om koja su razvila endotelnu disfunkciju upućuje na potencijalnu ulogu adropina u isticanju onih OSA bolesnika koji imaju težu OSA-u, dulje trajanje bolesti ili su pod većim rizikom za razvoj komplikacija (164).

Neovisna negativna korelacija adropina i proupalnog čimbenika TNF-alfa uočena u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika upućuje na citokinsku ulogu u regulaciji adropina (149). Također, adropin i hs-CRP pokazuju negativnu korelaciju (141). Budući da odrasli OSA bolesnici izražavaju veće razine proupalnih citokina poput IL-1, IL-6, TNF-alfa i CRP-a, niže razine adropina u tih bolesnika mogu biti posljedica neravnoteže proinflamatornih i antiinflamatornih citokina (59).

Ovo istraživanje pokazalo je značajno niže plazmatske koncentracije HDL-kolesterola u OSA bolesnika u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Nadalje, pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija adropina i HDL-kolesterola. Ti su nalazi sukladni s istraživanjima na dobrovoljnim ispitanicima, bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolesti i bolesnicima s metaboličkim sindromom koji su također pokazali pozitivnu korelaciju adropina i HDL-kolesterola (143,170,171). Ipak, istraživanjem u bolesnica s karcinomom endometrija pronađena je statistički značajna negativna korelacija adropina i HDL-kolesterola, dok druga istraživanja nisu dokazala statistički značajnu povezanost tih parametara (141,142,146,151).

Moguće je također da adropin ima uzročnu ulogu u patofiziologiji OSA-e. Naime, adropin je najviše izražen u područjima SŽS-a zaduženima za motoričku aktivnost i koordinaciju (161). Poznato je da neprimjeren tonus mišića dilatatora gornjih dišnih puteva tijekom spavanja može provocirati nastanak OSA-e pa adropinski manjak ili poremećaj u tim regijama mozga tako može utjecati na nastanak opstrukcije gornjeg dišnog puta (42). Također, pokazano je da bolesnici s OSA-om imaju neprimjerenu podražljivost respiracijskog centra u odgovoru na stimuluse. Budući da postoje dokazi na mišjim modelima o neuroekscitabilnom učinku adropina, moguća je njegova uloga u OSA-i (172). Nadalje, adropin potencijalno ostvaruje i druge učinke na SŽS budući da manjak adropina remeti sinaptogenezu u malom mozgu o čijoj ulozi u poremećajima disanja tijekom spavanja postoje potvrdni rezultati (173). Isto tako, adropin povećava ekspresiju VEGFR receptora uključenih u odgovor na hipoksijska oštećenja SŽS-a pa se nagađa uloga adropina u hipoksijskim ozljedama tijekom epizoda intermitentne hipoksije u bolesnika s OSA-om. Budući da VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) postiže neuroprotektivne učinke, niže razine adropina u OSA bolesnika mogu

imati nepoželjne reperkusije u odgovoru SŽS-a na intermitentnu hipoksiju tijekom OSA-e (174). Veliki ODI i male prosječne vrijednosti najnižih saturacija kisika u OSA bolesnika pronađeni u ovom istraživanju, dodatno ističu teret akutnih učinaka OSA-e.

Nadalje, miševi s ciljanom mutacijom Enho gena (Enho -/-) razvijaju inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju, jetrenu steatozu i povećanje mase masnog tkiva, poznate rizične čimbenike za razvoj OSA-e (127). Također, poznato je da adropin potiče ekspresiju glukoznih transportera GLUT4, a budući da osobe s alelom SNPrs5417 navedenog receptora imaju povećani rizik za nastanak OSA-e, smanjene razine adropina mogu potencijalno utjecati na patofiziologiju OSA-e (38,137).

Nadalje, adropin je izražen u jetri, SŽS-u, bubrezima, srcu, gušterači i endotelu, ali nije poznato u kojem od brojnih tkiva učinci OSA-e smanjuju ekspresiju adropina dovodeći do ukupno nižih plazmatskih koncentracija u odraslih OSA bolesnika (124,125).

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Uzorak ispitanika je relativno malen za ekstrapolaciju podataka na opću OSA populaciju. Nadalje, istraživanje je organizirano kao presječno kliničko istraživanje pa je za potvrdu uzročno-posljedične veze potrebno provesti istraživanje s većom razinom dokaza. Također, u istraživanje su uključeni samo muški OSA bolesnici koji prvenstveno imaju tešku OSA-u pa se navedeni rezultati ne mogu primijeniti u oba spola i svih bolesnika s OSA-om. Potrebna su istraživanja na bolesnicima s blagom i umjerenom OSA-om kako bi se odredile plazmatske koncentracije adropina u tih bolesnika. Nadalje, kontrolni ispitanici nisu bili podvrgnuti polisomnografskom testiranju, premda su isključeni ispitanici s povećanim rizikom za razvoj OSA-e utvrđenim ESS i STOP upitnicima. Isto tako, potrebna su prospektivna istraživanja o korelaciji plazmatskih koncentracija adropina s raznim modalitetima liječenja OSA-e.

Zaključno, plazmatske koncentracije adropina su niže u odraslih muških bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolne ispitanike. Štoviše, AHI negativno korelira s koncentracijama adropina. Promjene razina adropina možebitno mogu poslužiti u dijagnozi, procjeni terapijskog učinka, prognozi bolesti, dodatnoj subklasifikaciji bolesnika i pravodobnoj procjeni bolesnika koji imaju povećani rizik za razvoj komplikacija OSA-e. Potencijalno, adropin može dobiti svoju ulogu u farmakološkom pristupu liječenja OSA-e. Izgleda da adropin ima ulogu patofiziološkog pokretača određenih zbivanja, ali i pokazatelja tijeka dinamičkih procesa OSA-e. Ipak, budući da je ovo prvo istraživanje koje ispituje razine adropina u odraslih OSA bolesnika i ne postoji dovoljno istraživanja o patofiziologiji adropina na ljudima, treba naglasiti

potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se ustanovilo pravo mjesto adropina u moru složenih patofizioloških uzročno-posljedičnih međudjelovanja u OSA-i.

6. ZAKLJUČCI

1. Odrasli muški bolesnici s OSA-om imaju niže plazmatske koncentracije adropina u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.

2. Plazmatske koncentracije adropina negativno koreliraju s vrijednostima apneja-hipopneja indeksa i desaturacijskog indeksa u OSA bolesnika.

3. Plazmatske koncentracije adropina pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima HDL-kolesterola u OSA bolesnika.

4. Bolesnici s OSA-om imaju značajno niže vrijednosti HDL-kolesterola u usporedbi s kontrolnim ispitancima.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Sateia M. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014;146:1387-94.
2. Strohl K. Overview of obstructive sleep apnea in adults. Uptodate.com [Internet]. 2016 [citirano 20.06.2017.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults
3. Jordan A, McSharry D, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383:736-47.
4. Berry R, Budhiraja R, Gottlieb D, Gozal D, Iber C, Kapur V, i sur. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. J Clin Sleep Med. 2012;8:597-19.
5. Kline LR. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Uptodate.com [Internet]. 2017 [citirano 20.06.2017.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults
6. Silber M, Krahn L, Morgenthaler T, ur. Sleep medicine in clinical practice. New York: Informa Healthcare; 2011. str. 332.
7. Myers K, Mrkobrada M, Simel D. Does This Patient Have Obstructive Sleep Apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. JAMA. 2013;310:731-41.
8. Loh N, Dinner D, Foldvary N, Skobieranda F, Yew W. Do Patients With Obstructive Sleep Apnea Wake Up With Headaches?. Arch Intern Med. 1999;159:1765-8.
9. Crinion SJ, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms. Eur Respir J. 2017;49:1601818.
10. Paruthi S. Evaluation of suspected obstructive sleep apnea in children. Uptodate.com [Internet]. 2017 [citirano 20.6.2017.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-suspected-obstructive-sleep-apnea-in-children
11. Peppard P, Young T, Barnet J, Palta M, Hagen E, Hla K. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. Am J Epidemiol. 2013;177:1006-14.
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. N Eng J Med. 1993;328:1230-5.

13. Lee W, Nagubadi S, Kryger M, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. Expert Rev Respir Med. 2008;2:349-64.
14. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of Age on Sleep Apnea in Men. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:144-8.
15. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, i sur. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Women. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:608-13.
16. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:685-9.
17. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis. 2015;7:1311-22.
18. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015;3:310-8.
19. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. N Eng J Med. 2000;342:1378-84.
20. Peppard P. Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression. Arch Intern Med. 2006;166:1709-15.
21. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1217-39.
22. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. Thorax. 1998;53:16-9.
23. Young T. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. JAMA. 2004;291:2013-6.
24. Peppard P. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. JAMA. 2000;284:3015-21.
25. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei J, Bittencourt L. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11:441-6.
26. Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, i sur. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive

sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. Sleep Med. 2014;15:329-35.

27. Povitz M, James M, Pendharkar S, Raneri J, Hanly P, Tsai W. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Obese Patients with Chronic Hypoxemia. A Cross-Sectional Study. Ann Am Thorac Soc. 2015;12:921-7.
28. Li K, Kushida C, Powell N, Riley R, Guilleminault C. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Comparison Between Far-East Asian and White Men. Laryngoscope. 2000;110:1689-93.
29. Ip M, Lam B, Lauder I, Tsang K, Chung K, Mok Y, i sur. A Community Study of Sleep-Disordered Breathing in Middle-aged Chinese Men in Hong Kong. Chest. 2001;119:62-9.
30. Ip M, Lam B, Tang L, Lauder I, Ip T, Lam W. A Community Study of Sleep-Disordered Breathing in Middle-Aged Chinese Women in Hong Kong. Chest. 2004;125:127-34.
31. Young T. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults: The Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002;162:893-900.
32. Redline S, Tishler P, Hans M, Tosteson T, Strohl K, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:186-92.
33. Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1946-9.
34. Kripke D, Ancoli-Israel S, Klauber M, Wingard D, Mason W, Mullaney D. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Ages 40–64 Years: A Population-Based Survey. Sleep. 1997;20:65-76.
35. Cade B, Chen H, Stilp A, Gleason K, Sofer T, Ancoli-Israel S, i sur. Genetic Associations with Obstructive Sleep Apnea Traits in Hispanic/Latino Americans. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:886-97.
36. Dudley K, Patel S. Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2016;18:96-102.
37. Qin B, Sun Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R. The Association of 5-HT2A, 5-HTT, and LEPR Polymorphisms with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2014;9:e95856.

38. Yin T, Li N, Heizhati M, Zhang J, Zhang J, Zhou L, i sur. Association of glucose transporter 4 genetic Polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome in Han Chinese general population: a cross-section study. Lipids Health Dis. 2014;13:12.
39. Kadotani H. Association Between Apolipoprotein E ∈4 and Sleep-Disordered Breathing in Adults. JAMA. 2001;285:2888-90.
40. Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol A, Wordsworth P, Forfar C, i sur. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. Thorax. 2009;64:162-6.
41. Hernandez-Gordillo D. Sleep Apnea in Patients with Acromegaly. Frequency, Characterization and Positive Pressure Titration. Open Respir Med J. 2012;6:28-33.
42. Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathophysiology of Sleep Apnea. Physiol Rev. 2010;90:47-112.
43. Malik V, Smith D, Lee-Chiong T. Respiratory Physiology During Sleep. Sleep Med Clin. 2012;7:497-505.
44. Owens R, Malhotra A, Eckert D, White D, Jordan A. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. J Appl Physiol. 2009;108:445-51.
45. Mokhlesi B, Finn L, Hagen E, Young T, Hla K, Van Cauter E, i sur. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1158-67.
46. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Onal E, Christman YW, Carley DW, i sur. Prevalence of Type 2 Diabetes in Patients with Obstructive Sleep Apnea in a Multi-Ethnic Sample. J Clin Sleep Med. 2009;5:215-21.
47. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M, Smith S, Newton G, i sur. Nocturnal Rostral Fluid Shift: A Unifying Concept for the Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea in Men With Heart Failure. Circulation. 2010;121:1598-605.
48. Kirkness JP, Peterson LA, Squier SB, McGinley BM, Schneider H, Meyer A, i sur. Performance characteristics of upper airway critical collapsing pressure measurements during sleep. Sleep. 2011;34:459-67.
49. Fogel R, Trinder J, White D, Malhotra A, Raneri J, Schory K, i sur. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoeaversuscontrols. J Physiol. 2005;564:549-62.

50. Larsson H, Carlsson-Nordlander B, Lindblad L, Norbeck O, Svanborg E. Temperature Thresholds in the Oropharynx of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Am Rev Resp Dis. 1992;146:1246-9.
51. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:250-5.
52. Guilleminault C, Li K, Chen NH, Poyares D. Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. Chest. 2002;122:866-70.
53. Corcoran AE, Hodges MR, Wu Y, Wang W, Wylie CJ, Deneris ES, i sur. Medullary serotonin neurons and central CO2 chemoreception. Respir Physiol Neurobiol. 2009;168:49-58.
54. Buchanan GF, Richerson GB. Central serotonin neurons are required for arousal to CO2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:16354-59.
55. Lipford MC, Ramar K, Liang YJ, Lin CW, Chao YT, An J, i sur. Serotonin as a possible biomarker in obstructive sleep apnea. Sleep Med Rev. 2016;28:125-32.
56. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. J Neurosci. 1981;1:876-86.
57. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco C, Wang K, Wong M, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012;56:597-607.
58. Pan W, Kastin A. Leptin: A biomarker for sleep disorders?. Sleep Med Rev. 2014;18:283-90.
59. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, i sur. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2013;9:1003-12.
60. Eckert D, Younes M. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. J Appl Physiol. 2013;116:302-13.
61. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical Control Stability in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1181-90.

62. Dempsey J, Smith C, Blain G, Xie A, Gong Y, Teodorescu M. Role of Central/Peripheral Chemoreceptors and Their Interdependence in the Pathophysiology of Sleep Apnea. Adv Exp Med Biol. 2012;758:343-9.
63. Jordan AS, Wellman A, Heinzer RC, Lo YL, Schory K, Dover L, i sur. Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. Thorax. 2007;62:861-7.
64. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Motor Vehicle Crash: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Sleep Med. 2009;5:573-81.
65. Liu L, Kang R, Zhao S, Zhang T, Zhu W, Li E, i sur. Sexual Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med. 2015;12:1992-2003.
66. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. Sleep. 2001;24:96-105.
67. Wheaton A, Perry G, Chapman D, Croft J. Sleep Disordered Breathing and Depression among U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. Sleep. 2012;35:461-7.
68. Jelic S, Lederer D, Adams T, Padeletti M, Colombo P, Factor P, i sur. Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea. Circulation. 2010;121:1014-21.
69. Drager L, Lopes H, Maki-Nunes C, Trombetta I, Toschi-Dias E, Alves M, i sur. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic and Inflammatory Markers in Consecutive Patients with Metabolic Syndrome. PLoS One. 2010;5:e12065.
70. Doonan R, Scheffler P, Lalli M, Kimoff R, Petridou E, Daskalopoulos M, i sur. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. Hypertens Res. 2010;34:23-32.
71. Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2011;16:283-94.
72. Nieto F. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. JAMA. 2000;283:1829-36.
73. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, i sur. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. JAMA. 2012;307:2169-76.

74. Mills K, Bundy J, Kelly T, Reed J, Kearney P, Reynolds K, i sur. Global Disparities of Hypertension Prevalence and ControlClinical Perspective. Circulation. 2016;134:441-50.
75. Phillips C, O'Driscoll. Hypertension and obstructive sleep apnea. Nat Sci Sleep. 2013;5:43-52.
76. De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas J, Lopez-de-Sa E, Lopez-Sendon J. Obstructive Sleep Apnea and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications. Pulm Med. 2013;2013:1-9.
77. Liak C, Fitzpatrick M. Coagulability in obstructive sleep apnea. Can Resp J. 2011;18:338-48.
78. Steiner S, Schueller PO, Hennersdorf MG, Behrendt D, Strauer BE. Impact of obstructive sleep apnea on the occurrence of restenosis after elective percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease. Respir Res. 2008;9:50.
79. Korcarz C, Peppard P, Young T, Chapman C, Hla K, Barnet J, i sur. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep. 2016;39:1187-95.
80. Javaheri S, Javaheri S, Javaheri A. Sleep Apnea, Heart Failure, and Pulmonary Hypertension. Curr Heart Fail Rep. 2013;10:315-20.
81. Gami A, Hodge D, Herges R, Olson E, Nykodym J, Kara T, i sur. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2007;49:565-71.
82. Hersi A. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. Ann Thorac Med. 2010;5:10-7.
83. Gami A, Howard D, Olson E, Somers V. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. N Eng J Med. 2005;352:1206-14.
84. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali K, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. Front Physiol. 2013;4:294.
85. Hamaoka T, Murai H, Kaneko S, Usui S, Okabe Y, Tokuhisa H, i sur. Single-Unit Muscle Sympathetic Nerve Activity Reflects Sleep Apnea Severity, Especially in Severe Obstructive Sleep Apnea Patients. Front Physiol. 2016;7:66.
86. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res. 2010;33:867-71.

87. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, i sur. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:34-41.
88. Punjabi N. Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance: The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol. 2004;160:521-30.
89. Punjabi N, Beamer B. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:235-40.
90. Kent B, Grote L, Ryan S, Pépin J, Bonsignore M, Tkacova R, i sur. Diabetes Mellitus Prevalence and Control in Sleep-Disordered Breathing. Chest. 2014;146:982-90.
91. Kendzerska T, Gershon A, Hawker G, Tomlinson G, Leung R. Obstructive Sleep Apnea and Incident Diabetes. A Historical Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:218-25.
92. Bakker J, Weng J, Wang R, Redline S, Punjabi N, Patel S. Associations between Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Abnormal Fasting Glucose. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:745-53.
93. Newman A. Relation of Sleep-disordered Breathing to Cardiovascular Disease Risk Factors: The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol. 2001;154:50-9.
94. Togeiro S, Carneiro G, Ribeiro Filho F, Zanella M, Santos-Silva R, Taddei J, i sur. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: A Population-Based Survey. Obesity. 2013;21:847-51.
95. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax. 1998;53:25-8.
96. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, i sur. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. Endocrine. 2016;53:730-9.
97. Hirotsu C, Tufik S, Andersen M. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. Sleep Sci. 2015;8:143-52.
98. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013;14:417-31.
99. Durgan D, Bryan R. Cerebrovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. J Am Heart Assoc. 2012;1:e000091.

100. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, i sur. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep. 2008;31:1071-8.
101. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. Sleep. 2008;31:1079-85.
102. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. J Clin Sleep Med. 2012;8:199-207.
103. Ehsan Z, Ingram D. Economic and social costs of sleep apnea. Curr Pulmonol Rep. 2016;5:111-5.
104. Management of obstructive sleep apnea in adults. Uptodate.com [Internet]. 2017 [citirano 24.06.2017.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents /management-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults
105. Qaseem A. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;159:471-83.
106. Araghi M, Chen Y, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, i sur. Effectiveness of Lifestyle Interventions on Obstructive Sleep Apnea (OSA): Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep. 2013;36:1553-62.
107. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:397-415.
108. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. Lung. 2014;192:175-84.
109. Newman A. Progression and Regression of Sleep-Disordered Breathing With Changes in Weight. Arch Intern Med. 2005;165:2408-13.
110. De Vries GE, Hoekema A, Doff MHJ, Kerstjens HAM, Meijer PM, van der Hoeven J, i sur. Usage of Positional Therapy in Adults with Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2015;11:131-7.
111. Peppard P, Austin D, Brown R. Association of Alcohol Consumption and Sleep Disordered Breathing In Men And Women. J Clin Sleep Med. 2007;3:265-70.
112. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA). CMS.gov [Internet]. 2005 [citirano 24.06.2017.]. Dostupno na:

https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/R35NCD.pdf

113. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001106.
114. Chirinos J, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader D, Wadden T, Townsend R, i sur. CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea. N Eng J Med. 2014;370:2265-75.
115. Bratton D, Gaisl T, Schlatzer C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3:869-78.
116. Galic T, Bozic J, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, Dogas Z. Improvement of Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Treated with Mandibular Advancement Device: A Prospective 1-Year Study. J Clin Sleep Med. 2016;12:177-86.
117. Chang E, Fernandez-Salvador C, Giambo J, Nesbitt B, Liu S, Capasso R, i sur. Tongue retaining devices for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Am J Otolaryngol. 2017;38:272-8.
118. Galic T, Bozic J, Ivkovic N, Gunjaca G, Kurir Ticinovic T, Dogas Z. Effects of mandibular advancement device treatment on arterial stiffness and glucose metabolism in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea: a prospective 1 year study. Sleep Breath. 2015;20:69-77.
119. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, i sur. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;308:1142-9.
120. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR, i sur. Treating Obstructive Sleep Apnea with Hypoglossal Nerve Stimulation. Sleep. 2011;34:1479-86.
121. Mason M, Welsh E, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD003002.
122. Jouett N, Moralez G, White D, Eubank W, Chen S, Tian J, i sur. N-Acetylcysteine reduces hyperacute intermittent hypoxia-induced sympathoexcitation in human subjects. Exp Physiol. 2016;101:387-96.

123. Jonas D, Amick H, Feltner C, Weber R, Arvanitis M, Stine A, i sur. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults. JAMA. 2017;317:415-33.
124. Kumar K, Trevaskis J, Lam D, Sutton G, Koza R, Chouljenko V, i sur. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. Cell Metab. 2008;8:468-81.
125. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren M, Yilmaz M, Kalayci M, i sur. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell Biochem. 2013;380:73-81.
126. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. Peptides. 2013;47:66-70.
127. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness O, Halem H, i sur. Adropin Deficiency Is Associated With Increased Adiposity and Insulin Resistance. Obesity. 2012;20:1394-402.
128. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. Peptides. 2014;56:94-110.
129. Marczuk N, Cecerska-Heryc E, Jesionowska A, Dolegowska B. Adropin – physiological and pathophysiological role. Postepy Hig Med Dosw. 2016;70:981-8.
130. Wong C, Wang Y, Lee J, Huang Z, Wu D, Xu A, i sur. Adropin Is a Brain Membrane-bound Protein Regulating Physical Activity via the NB-3/Notch Signaling Pathway in Mice. J Biol Chem. 2014;289:25976-86.
131. Stevens J, Kearney M, St-Onge M, Stanhope K, Havel P, Kanaley J, i sur. Inverse association between carbohydrate consumption and plasma adropin concentrations in humans. Obesity. 2016;24:1731-40.
132. Kuhla A, Hahn S, Butschkau A, Lange S, Wree A, Vollmar B. Lifelong Caloric Restriction Reprograms Hepatic Fat Metabolism in Mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;69:915-22.
133. Butler A, St-Onge M, Siebert E, Medici V, Stanhope K, Havel P. Differential Responses of Plasma Adropin Concentrations To Dietary Glucose or Fructose Consumption In Humans. Sci Rep. 2015;5:14691.
134. Stanhope K, Havel P. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. Curr Opin Lipidol. 2008;19:16-24.

135. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. Lipids Health Dis. 2015;14:121.
136. Gao S, McMillan R, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar G, i sur. Regulation of Substrate Oxidation Preferences in Muscle by the Peptide Hormone Adropin. Diabetes. 2014;63:3242-52.
137. Gao S, McMillan R, Zhu Q, Lopaschuk G, Hulver M, Butler A. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. Mol Metab. 2015;4:310-24.
138. Yosaee S, Soltani S, Sekhavati E, Jazayeri S. Adropin- A Novel Biomarker of Heart Disease: A Systematic Review Article. Iran J Public Health. 2016;45:1568-76.
139. Bremer A, Stanhope K, Graham J, Cummings B, Ampah S, Saville B, i sur. Fish Oil Supplementation Ameliorates Fructose-Induced Hypertriglyceridemia and Insulin Resistance in Adult Male Rhesus Macaques. J Nutr. 2013;144:5-11.
140. Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014;27:479-84.
141. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, i sur. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. Clin Chem Lab Med. 2014;52:751-8.
142. Hu W, Chen L. Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. Mediators Inflamm. 2016;2016:1-5.
143. Butler A, Tam C, Stanhope K, Wolfe B, Ali M, O'Keeffe M, i sur. Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase after Gastric Bypass Surgery in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3783-91.
144. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28:1095-100.
145. Yildirim B, Celik O, Aydin S. Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in policystic ovarian syndrome. Clin Exp Obstet Gynecol. 2014;41:310-2.
146. Nergiz S, Altinkaya S, Kurt Omurlu I, Yuksel H, Kucuk M, Demircan Sezer S. Circulating adropin levels in patients with endometrium cancer. Gynecol Endocrinol. 2015;31:730-5.

147. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh K, Shukla P, Gupta M, i sur. Adropin Is a Novel Regulator of Endothelial Function. Circulation. 2010;122:185-92.
148. Fujie S, Hasegawa N, Sato K, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, i sur. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309:1642-7.
149. Kume T, Calan M, Yilmaz O, Kocabas G, Yesil P, Temur M, i sur. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adropin levels in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2016;39:747-54.
150. Kheirandish-Gozal L, Gileles-Hillel A, Alonso-Alvarez M, Peris E, Bhattacharjee R, Terán-Santos J, i sur. Effects of adenotonsillectomy on plasma inflammatory biomarkers in obese children with obstructive sleep apnea: A community-based study. Int J Obes. 2015;39:1094-100.
151. Yu H, Zhao P, Wu M, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. Regul Pept. 2014;190-191:46-9.
152. Ertem A. Association between serum adropin level and burden of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. Anatol J Cardiol. 2017;17:119-24.
153. Zhao L, Xu W, Wang L, You T, Chan S, Zhao X, i sur. Serum Adropin Level in Patients with Stable Coronary Artery Disease. Heart Lung Circ. 2015;24:975-9.
154. Celik A, Balin M, Kobat M, Erdem K, Baydas A, Bulut M, i sur. Deficiency of a New Protein Associated with Cardiac Syndrome X; Called Adropin. Cardiovasc Ther. 2013;31:174-8.
155. Demircelik B, Cakmak M, Nazli Y, Gurel O, Akkaya N, Cetin M, i sur. Adropin: A New Marker for Predicting Late Saphenous Vein Graft Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. Clin Invest Med. 2014;37:338-44.
156. Demircelik B, Kurtul A, Ocek H, Cakmak M, Cetin M, Ureyen C et al. The Relationship Between Adropin Levels and the Slow Coronary Flow Phenomenon. Ind J Clin Biochem. 2014;30:412-7.
157. Zhao L, You T, Chan S, Chen J, Xu W. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. Exp Ther Med. 2015;11:1065-70.
158. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. Intern Med. 2011;50:1523-7.

159. Gu X, Li H, Zhu X, Gu H, Chen J, Wang L, i sur. Inverse Correlation Between Plasma Adropin and ET-1 Levels in Essential Hypertension. Medicine. 2015;94:1712.
160. Gulen B, Eken C, Kucukdagli O, Serinken M, Kocyigit A, Kılıc E, i sur. Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED. Am J Emerg Med. 2016;34:2061-4.
161. Sakurai K, Toyoshima M, Ueda H, Matsubara K, Takeda Y, Karagogeos D, i sur. Contribution of the neural cell recognition molecule NB-3 to synapse formation between parallel fibers and Purkinje cells in mouse. Dev Neurobiol. 2009;69:811-24.
162. Rao A, Herr D. G protein-coupled receptor GPR19 regulates E-cadherin expression and invasion of breast cancer cells. Biochim Biophys Acta. 2017;1864:1318-27.
163. St-Onge M, Shechter A, Shlisky J, Tam C, Gao S, Ravussin E, i sur. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. Obesity. 2013;22:1056-63.
164. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan H, Bandla H. Circulating Adropin Concentrations in Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Potential Relevance to Endothelial Function. J Pediatr. 2013;163:1122-6.
165. Gileles-Hillel A, Alonso-Alvarez M, Kheirandish-Gozal L, Peris E, Cordero-Guevara J, Terán-Santos J, i sur. Inflammatory Markers and Obstructive Sleep Apnea in Obese Children: The NANOS Study. Mediators Inflamm. 2014;2014:1-9.
166. Pecotic R, Dodig I, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2011;16:793-802.
167. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann D. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. Sleep Med Clin. 2008;3:37-46.
168. Niu X, Chen X, Xiao Y, Dong J, Zhang R, Lu M i sur. The Differences in Homocysteine Level between Obstructive Sleep Apnea Patients and Controls: A Meta-Analysis. PLoS One. 2014;9:95794.
169. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities?. Sleep Med Clin. 2007;2:433-44.
170. Grzegorzewska A, Niepolski L, Mostowska A, Warchol W, Jagodzinski P. Involvement of adropin and adropin-associated genes in metabolic abnormalities of hemodialysis patients. Life Sci. 2016;160:41-6.

171. Oruc C, Akpinar Y, Dervisoglu E, Amikishiyev S, Salmaslıoglu A, Gurdol F, i sur. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. Clin Chem Lab Med. 2017;55:139-44.
172. Loewen S, Ferguson A. Adropin acts in the rat paraventricular nucleus to influence neuronal excitability. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017;312:511-9.
173. DelRosso L, Hoque R. The Cerebellum and Sleep. Neurol Clin. 2014;32:893-900.
174. Shahjouei S, Ansari S, Pourmotabbed T, Zand R. Potential Roles of Adropin in Central Nervous System: Review of Current Literature. Front Mol Biosci. 2016;3:25.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Svrha ovog istraživanja bila je usporediti plazmatske koncentracije adropina u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja (OSA) i kontrolnih ispitanika.

Materijali i metode: Ovo presječno kliničko istraživanje provedeno je u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u Splitu tijekom razdoblja od 1. listopada 2016. do 1. lipnja 2017. godine, a obuhvatilo je ukupno 28 odraslih novodijagnosticiranih bolesnika s OSA-om i 21 kontrolnih ispitanika usklađenih prema ITM-u, dobi i spolu. U dijagnozi OSA-e korištena je kontinuirana cjelonoćna laboratorijska polisomnografija (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) prema dijagnostičkim kriterijima Američke akademije za medicinu spavanja (AASM) iz 2014. godine te Europskog društva za istraživanje spavanja (ESRS). Svi ispitanici podvrgnuti su detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu i mjerenjima antropometrijskih obilježja. Iz venskih uzoraka krvi ispitanika natašte određene su plazmatske koncentracije adropina i drugi biokemijskih parametara. Plazmatske koncentracije adropina određene su koristeći dvostruki enzim-imunoadsorpcijski test (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA) humanog adropina (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, SAD), prema uputama proizvođača.

Rezultati: Nisu pronađene statistički značajne razlike u promatranim biokemijskim parametrima između kontrolne i OSA skupine, osim u vrijednostima HDL-kolesterola koji je bio značajno niži u OSA bolesnika (1,1 ± 0,2 vs. 1,4 ± 0,2 mmol/L; $P<0,001$). Srednja vrijednost apneja hipopneja indeksa (AHI) u OSA bolesnika bila je 40,5 ± 18,1 ($P<0,001$). Plazmatske koncentracije adropina statistički su značajno niže u OSA bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (4,0 ± 1,1 vs. 7,5 ± 2,0 ng/mL; $P<0,001$). Pronađena je statistički značajna negativna korelacija vrijednosti AHI ($r=-0,498$; $P=0,007$) i desaturacijskog indeksa (ODI) ($r=-0,417$; $P=0,027$) te pozitivna korelacija HDL-kolesterola ($r=0,375$; $P=0,049$) s plazmatskim koncentracijama adropina u OSA bolesnika.

Zaključci: Naše istraživanje pokazalo je da su plazmatske koncentracije adropina značajno niže u OSA bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nadalje, plazmatske koncentracije adropina negativno koreliraju s AHI vrijednosti i desaturacijskim indeksom.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Plasma adropin concentrations in patients with obstructive sleep apnea

Objectives: The aim of this study was to compare plasma adropin concentrations between patients suffering from obstructive sleep apnea (OSA) and control group.

Materials and methods: This cross-sectional study was conducted at the Split Sleep Medicine Center from 1st of October 2016 to 1st of June 2017, and included totally 28 adult newly diagnosed patients with OSA and 21 control subjects matched for body mass index, age and sex. Diagnosis of obstructive sleep apnea was established by all night in-laboratory polysomnography (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Netherlands) according to the diagnostic criteria of American academy of sleep medicine (AASM, 2014) and European sleep research society (ESRS). All subjects underwent detailed anamnesis, physical examination and anthropometric measurements. Venous blood samples were taken from fasting patients in order to determine plasma adropin concentrations and other biochemical parameters. Plasma adropin concentrations were determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using an appropriate kit for human adropin (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, SAD), according to the manufacturer's instructions.

Results: Statistically significant differences weren't found in biochemical parameters between OSA and control group, except in HDL-cholesterol which was significantly lower in OSA subjects (1.1 ± 0.2 vs. 1.4 ± 0.2 mmol/L; $P<0.001$). Mean apnea-hypopnea index (AHI) in OSA subjects was 40.5 ± 18.1 ($P<0.001$). Plasma adropin concentrations are significantly lower in OSA subjects compared to control group (4.0 ± 1.1 vs. 7.5 ± 2.0 ng/mL; $P<0.001$). Statistically significant negative correlation was found between AHI ($r=-0.498$; $P=0.007$) and oxygen desaturation index (ODI) ($r=-0.417$; $P=0.027$) values and positive correlation of HDL-cholesterol ($r=0.375$; $P=0.049$) with plasma adropin concentrations in OSA subjects.

Conclusions: Our study showed that plasma adropin concentrations are significantly lower in OSA subjects compared to control group. Furthermore, there is negative correlation between plasma adropin concentration and values of AHI and ODI.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Andrija Matetić

Datum i mjesto rođenja: 2. listopada 1992. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvat

Adresa stanovanja: Vinogradska 32, 21000 Split, Hrvatska

Telefon: +385989546455

E-adresa: andrija.matetic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999. – 2007. Osnovna škola Mertojak, Split

2007. – 2011. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim (Cambridge C1 diploma) i talijanskim jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozač A1 i B kategorije, voditelj brodice

OSTALE AKTIVNOSTI

Dobitnik Rektorove nagrade za izvrsnost za akademsku godinu 2014./2015.

Demonstrator na Katedri za patofiziologiju

Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

Član vodstva CroMSIC-a i suosnivač Studentske sekcije za hitnu medicinu

Sudionik inozemne razmjene u Portugalu (Coimbra, odjel gastroenterologije, 2015.) i Češkoj (Prag, odjel kardiologije, 2016.)

Član futsal ekipe Medicinskog fakulteta u Splitu i ekipe Sveučilišta u Splitu

Suorganizator studentskog kongresa „Praktična znanja za studente“ na Medicinskom fakultetu u Splitu u 2017. godini