

# Metaboličke i upalne promjene u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

---

**Božić, Joško**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2016**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:399277>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-09**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

**JOŠKO BOŽIĆ, dr. med.**

**METABOLIČKE I UPALNE PROMJENE U BOLESNIKA S  
OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TLJEKOM SPAVANJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2016.

Ovaj rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u sklopu znanstveno-istraživačkog projekta financiranog od strane Hrvatske zaklade za znanost „Translacijsko istraživanje neuroplastičnosti disanja i učinka intermitentne hipoksije u anesteziji i spavanju“, broj 13-11-5935 (voditelj prof. dr. sc. Zoran Đogaš).

**Voditelj rada:** Prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.

## ZAHVALE

*Prvo se moram zahvaliti svim svojim dragim suradnicima i kolegama koji su sudjelovali u ovom istraživanju. Neizmjerna mi je čast i zadovoljstvo bilo raditi i surađivati s Vama.*

*Osobito zahvaljujem svojim dragim kolegicama dr. Tei Galić i mag. Danieli Šupe-Domić na pomoći i prijateljskim savjetima prilikom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem se i sestrama Nataliji Ivković i Dijani Radanović s Centra za medicinu spavanja u Splitu, bez čije pomoći se ne bi moglo provesti ovo istraživanje.*

*Zahvaljujem se i svom dragom mentoru, prof. Zoranu Đogašu na savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj dragoj prijateljici i šefici, prof. Tini Tičinović Kurir na iskrenoj kritičnosti i poticanju za dovršetak ovog rada.*

*I na kraju, zahvaljujem se svojim prijateljima i obitelji, osobito svojoj majci na ljubavi i podršci.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	7
1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja.....	8
1.2. Opstruktivska apneja tijekom spavanja .....	8
1.2.1. Definicija OSA-e .....	8
1.2.2. Prevalencija OSA-e.....	8
1.2.3. Klinička slika OSA-e .....	9
1.2.4. Dijagnostika i metode probira bolesnika s OSA-om .....	9
1.2.4.1. Anamneza, heteroanamneza i upitnici .....	9
1.2.4.2. Klinički pregled .....	10
1.2.4.3. Cjelonočno snimanje i analiza spavanja - polisomnografija i poligrafija.....	10
1.2.5. Liječenje OSA-e.....	11
1.3.1. Normalno spavanje i regulacija metabolizma glukoze.....	12
1.3.2. Opstruktivska apneja tijekom spavanja i poremećaji metabolizma glukoze .....	13
1.4.1. Normalno spavanje i HPA os .....	15
1.4.2. OSA i HPA os.....	17
1.5.1. Normalni ciklus spavanja u ljudi te cirkadijarna sekrecija citokina .....	18
1.5.2. Poremećaji spavanja, citokini i normalno starenje .....	19
1.5.3. Citokini kao potencijalni medijatori patološke pretjerane dnevne pospanosti .....	20
1.5.4. OSA i medijatori sustavne upale .....	21
1.5.5. Adropin.....	22
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	25
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	27
3.1. Ispitanici .....	27
3.2. Postupci .....	29
3.2.1. Antropometrijska mjerenja .....	29
3.2.2. Polisomnografsko ispitivanje.....	29
3.2.3. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize .....	30
3.3. Statistički postupci.....	31
4. REZULTATI.....	33
4.1. Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola i parametri metabolizma glukoze u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om .....	33
4.2. Plazmatske koncentracije adropina i medijatori sustavne upale u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om .....	42
5. RASPRAVA.....	47
5.1. ISTRAŽIVANJE 1 - Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola i parametri metabolizma glukoze u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om .....	47
5.2. ISTRAŽIVANJE 2 - Plazmatske koncentracije adropina i medijatori sustavne upale u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om .....	52
6. ZAKLJUČCI.....	56
7. SAŽETAK.....	58
8. SUMMARY .....	60
9. LITERATURA.....	62
10. ŽIVOTOPIS .....	83
11. PRIVITCI.....	87

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM – Američka akademija za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*)

AHI – apneja/hipopneja indeks

CPAP – uređaj za potpomognuto disanje kontinuiranim pozitivnim tlakom u gornjim dišnim putovima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

hsCRP – visoko osjetljivi C-reaktivni protein

ECLIA – metoda elektrokemiluminiscencije

ESADA – Europska kohortna skupina za apneju tijekom spavanja (engl. *European Sleep Apnea Cohort*)

ESRS – Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*)

ESS – Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

HbA1c – glikirani hemoglobin A1c

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *High Density Lipoprotein*)

HOMA-IR – model procjene inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*, HOMA-IR)

HPA – hipotalamo-hipofizno-adrenalna os (engl. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*, HPA)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI)

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*)

MAD – udlaga koje pomiče donju čeljust u prednji položaj (engl. *Mandibular Advancement Device*)

ODI – desaturacijski indeks (engl. *Oxygen Desaturation Index*)

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

OSA – opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

PSG – polisomnografija

REM – stadij brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

SpO<sub>2</sub> – zasićenje hemoglobina kisikom

STOP – Hrkanje, Umor, Zamijećeni prestanci disanja, Povišeni arterijski tlak (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure*)

UARS – sindrom povećanog otpora gornjeg dišnog puta (engl. *Upper Airway Resistance Syndrome*)

# 1. UVOD

## 1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja obuhvaćaju različit spektar poremećaja koji se prezentiraju patološkim obrascima disanja u spavanju (1). Klasificirani su u nekoliko kategorija koje su prikazane u Tablici 1. Primarno hrkanje i sindrom povećanog otpora gornjeg dišnog puta (engl. *Upper Airway Resistance Syndrome*, UARS) su zasebni poremećaji disanja tijekom spavanja za koje se smatra da su predstadiji opstruktivnih bolesti koji progrediraju u opstruktivnu apneju tijekom spavanja (2-5). Takvi pacijenti imaju povećan inspiracijski napor tijekom spavanja, ali ne dolazi do opstruktivne apneje i značajnog smanjenja zasićenja hemoglobina kisikom (5-7).

**Tablica 1.** Klasifikacija poremećaja disanja tijekom spavanja (5)

<b>SINDROM APNEJE TIJEKOM SPAVANJA</b>
Opstruktivna apneja tijekom spavanja Centralna apneja tijekom spavanja Periodično (Cheyne-Stokesovo) disanje Apneja izazvana lijekovima (tzv. jatrogena apneja)
<b>SINDROM HIPOVENTILACIJE TIJEKOM SPAVANJA</b>
Hipoventilacija izazvana pretilošću Hipoventilacija povezana s neuromišićnim bolestima
<b>SEKUNDARNI POREMEĆAJI DISANJA TIJEKOM SPAVANJA</b>
Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) Astma Idiopatska plućna fibroza Deformacije kralježnice



## **1.2. Opstrukijska apneja tijekom spavanja (OSA)**

### **1.2.1. Definicija OSA-e**

Opstrukijska apneja tijekom spavanja (OSA) je poremećaj disanja tijekom spavanja koji je karakteriziran epizodama djelomične ili potpune opstrukcije gornjeg dišnog puta, što rezultira parcijalnim ili potpunim prekidom protoka zraka. Apneja je definirana kao potpuni prekid protoka zraka kroz respiracijske putove s minimalnim trajanjem od 10 sekundi, dok je hipopneja definirana kao smanjenje protoka zraka od 50% do 80% od početne vrijednosti tijekom minimalno 10 sekundi, kombinirano sa smanjenjem saturacije oksihemoglobina za najmanje 3%. (1,5,8). Orofarinks i hipofarinks su najčešća mjesta gdje opstruktivni procesi vode u OSA-u (9,10). Predisponirajući čimbenici koji pogoduju nastanku OSA-e su mali lumen gornjeg dišnog puta, nestabilna respiracijska kontrola, mali volumen pluća te disfunkcija mišića dilatatora gornjeg dišnog puta (8,11,12). Izuzev navedenih faktora, glavni rizični čimbenik koji se uvelike povezuje s OSA-om je pretilost. Vjeruje se da depoziti masnog tkiva smješteni u okolnim tkivima koja okružuju gornji dišni put sužavaju lumen i povećavaju mogućnost kolapsa gornjeg dišnog puta tijekom spavanja (13-15). Daljnji rizični čimbenici za nastanak OSA-e su brojni, a uključuju: muški spol, stariju životnu dob, genetske predispozicije, menopauzu, pušenje, konzumaciju alkohola, uzimanje sedativa i sličnih lijekova, te adenotonzilarnu hipertrofiju (8,11,16,17).

### **1.2.2. Prevalencija OSA-e**

Poznata *Wisconsin Sleep Cohort Study* pokazala je da 4% muškaraca i 2% žena srednje životne dobi boluje od OSA-e (18). Studija Pepparda i sur. iz 2011. godine pokazala je značajan porast u prevalenciji OSA-e za čak 50% u određenim dobnim skupinama u odnosu na *Wisconsin Sleep Cohort Study* (19). Vjeruje se da je za ovakav značajan porast

prevalencije OSA-e, prvenstveno zaslužna globalna epidemija pretilosti, ali i poboljšanje dijagnostičkih postupaka za poremećaje disanja tijekom spavanja (20).

### **1.2.3. Klinička slika OSA-e**

Noćno hrkanje je najčešći klinički simptom u pacijenata koji boluju od OSA-e. Osim toga, noćni simptomi koje najčešće zamijete bračni partneri ili ostali ukućani su epizode prestanka disanja tijekom spavanja. Takve epizode, odnosno apneje, su praćene izrazitim respiracijskim naporom, gušenjem, buđenjem, znojenjem i pomicanjem tijela (8,11,21-23). Najizraženiji dnevni simptom OSA-e su umor i pospanost koji prvenstveno nastaju zbog opetovanih buđenja i promjena arhitekture spavanja. Smanjuje se udio REM (engl. *Rapid Eye Movement*) faze i sporovalnog stadija spavanja što dovodi do prekomjerne dnevne pospanosti (11,24,25). Često se javljaju jutarnje glavobolje, promjene raspoloženja, razdražljivost, a ponekad i simptomi depresije, te poremećaji spolne funkcije (25-28). Zbog dnevnih simptoma bolesti u OSA pacijenata postoji značajno veća učestalost prometnog traumatizma, što zasigurno predstavlja jednu od najozbiljnijih mogućih posljedica bolesti (29-33).

### **1.2.4. Dijagnostika i metode probira bolesnika s OSA-om**

#### ***1.2.4.1. Anamneza, heteroanamneza i upitnici***

Anamneza je jedna od najvažnijih elemenata u probiru i dijagnostici bolesnika s OSA-om. Obuhvaća detaljno uzimanje podataka o kliničkom stanju i simptomima, o pojavi bolesti u obitelji, kao i podatke o popratnim kroničnim bolestima od kojih bolesnik boluje (34). Uz uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka, značajno mjesto zauzimaju upitnici za procjenu rizika za OSA-u. Najpoznatiji i najčešće korišteni su Epworthova ljestvica pospanosti (engl.

*Epworth Sleepiness Scale*, ESS) koji procjenjuje subjektivnu dnevnu razinu pospanosti i STOP-upitnik (engl. *Snoring, Tiredness. Observed apnea, Pressure*) za procjenu rizika za OSA-u (34,35). Uzimanje heteroanamnestičkih podataka, prvenstveno razgovor s bračnim partnerom ili ukućanima je najbolji način dobivanja podataka o simptomima OSA-e koji su vezani uz spavanje, kao što su hrkanje, pojačani respiracijski napor i zamijećenost prestanka disanja (34).

#### **1.2.4.2. Klinički pregled**

Podatci koji se obavezno moraju uzeti pri kliničkom pregledu su tjelesna masa i visina, opseg struka, bokova i vrata, te mjerenje arterijskog krvnog tlaka. Dodatno se može napraviti detaljan pregled otorinolaringologa, budući da se u pacijenata s OSA-om često pronađe nespecifično suženje gornjeg dišnog puta s hipertrofičnim mekim strukturama, što može zahtijevati i kirurški tretman (10,11,34).

#### **1.2.4.3. Cjelonoćno snimanje i analiza spavanja – polisomnografija i poligrafija**

Pretraga koja je potrebna za detaljno dijagnosticiranje i procjenu težine OSA-e je cjelonoćno snimanje u laboratorijima za medicinu spavanja. Polisomnografija (PSG) je zlatni standard u dijagnostici poremećaja disanja tijekom spavanja. Sastoji se od cjelonoćnog kontinuiranog snimanja: elektroencefalografije (EEG), elektrookulografije (EOG), elektrokardiografije (EKG), elektromiografije (EMG) na bradi i tibijalnoj strani obje potkoljenice, protoka zraka kroz nos, pulsne oksimetrije, respiracijskih napori u vidu pokretanja grudnih i trbušnih mišića, te jačine zvuka/glasnoća i trajanja hrkanja (36) (Slika 1). Snimanje se provodi uz stalni video nadzor medicinskog osoblja. Analizom dobivenih podataka se određuje broj apneja i hipopneja tijekom noći, te se procjenjuju pokazatelji disanja koji su značajni za procjenu stupnja težine bolesti. Najvažniji parametar koji se koristi za dijagnozu, kao i procjenu težine OSA-e je apneja/hipopneja indeks (AHI), odnosno zbroj apneja i hipopneja tijekom jednog sata provedenog u spavanju (5,17,36).

Alternativna i jednostavnija metoda od polisomnografije je cjelonoćna poligrafija. Glavna razlika među njima je ta što poligrafija ne uključuje neurofiziološke i neke kardiopulmonalne varijable. Posljedično tome se može podcijeniti ukupan zbroj hipopneja i apneja, budući da se prate u ukupnom vremenu snimanja, a ne u vremenu spavanja kao što je slučaj u PSG (37). Najbolji kandidati za ovakav tip ispitivanja su pacijenti koji imaju veliku vjerojatnost bolovanja od umjerene ili teške OSA-e (38).



**Slika 1.** Priprema bolesnika za cjelonoćno snimanje i analizu spavanja u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split

### 1.2.5. Liječenje OSA-e

Prvi korak u liječenju OSA-e su higijensko-dijetetske mjere koje mogu pomoći, a u nekim slučajevima i izliječiti bolest. Preporuča se smanjenje tjelesne mase, prestanak pušenja, trebalo bi izbjegavati alkohol, tablete za spavanje i ostale miorelaksanse jer oni mogu utjecati na prohodnost gornjeg dišnog puta. Također, trebalo bi njegovati dobru higijenu spavanja (39,40).

Ponekad bolesnici imaju apneju koja se javlja samo u određenim položajima tijela, tako da se njima može pomoći tzv. položajnom terapijom. Postoji više naprava koje pomažu držati pacijente na boku tijekom spavanja (41,42).

Pacijentima kojima se dokažu anatomske nepravilnosti mekog i/ili koštanog dijela gornjeg dišnog puta su kandidati za neku od brojnih kirurških opcija koja može imati povoljan učinak pri liječenju OSA-e. Ponekad se kirurško liječenje koristi samo kao priprema gornjeg dišnog puta za konzervativno liječenje (43).

Naprave koje se sve više koriste pri liječenju OSA-e su intraoralne udlage, koje djeluju tako da izmjene konfiguraciju gornjeg dišnog puta i na takav način sprječavaju kolaps i opstrukciju disanja. Mogu se podijeliti na dvije glavne skupine – udlage koje pomiču donju čeljust (engl. *Mandibular Advancement Device*, MAD) i tzv. podizači jezika (engl. *Tongue Retaining Device*, TRD). Kontraindikacije za korištenje intraoralnih udlaga su insuficijentno zubalo, peridontalne bolesti i poremećaji temporomandibularnog zgloba (44).

Uređaj za potpomognuto disanje (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) je trenutni „zlatni standard“ u liječenju OSA-e. Takav uređaj koristi kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima i na takav način sprječava njihov kolaps i prekid disanja. Dokazano poboljšava kardiometaboličke i neurokognitivne funkcije pacijenta, a također smanjuje simptome prekomjerne dnevne pospanosti (45,46). Najčešći problemi koji ograničavaju korištenje ovog uređaja su intolerancija i nesuradljivost pacijenata (47). Za uspješnu terapiju CPAP-om preporuča se korištenje uređaja minimalno 4 sata tijekom spavanja (47).

### **1.3.1. Normalno spavanje i regulacija metabolizma glukoze**

Tijekom gladovanja pri spavanju, koncentracija glukoze se uspijeva održavati u fiziološkim, uskim rasponima. Vjeruje se da brojni mehanizmi pridonose regulaciji glukoze tijekom spavanja. Primjerice, otkriveno je da se glukoza manje iskorištava u mozgu tijekom

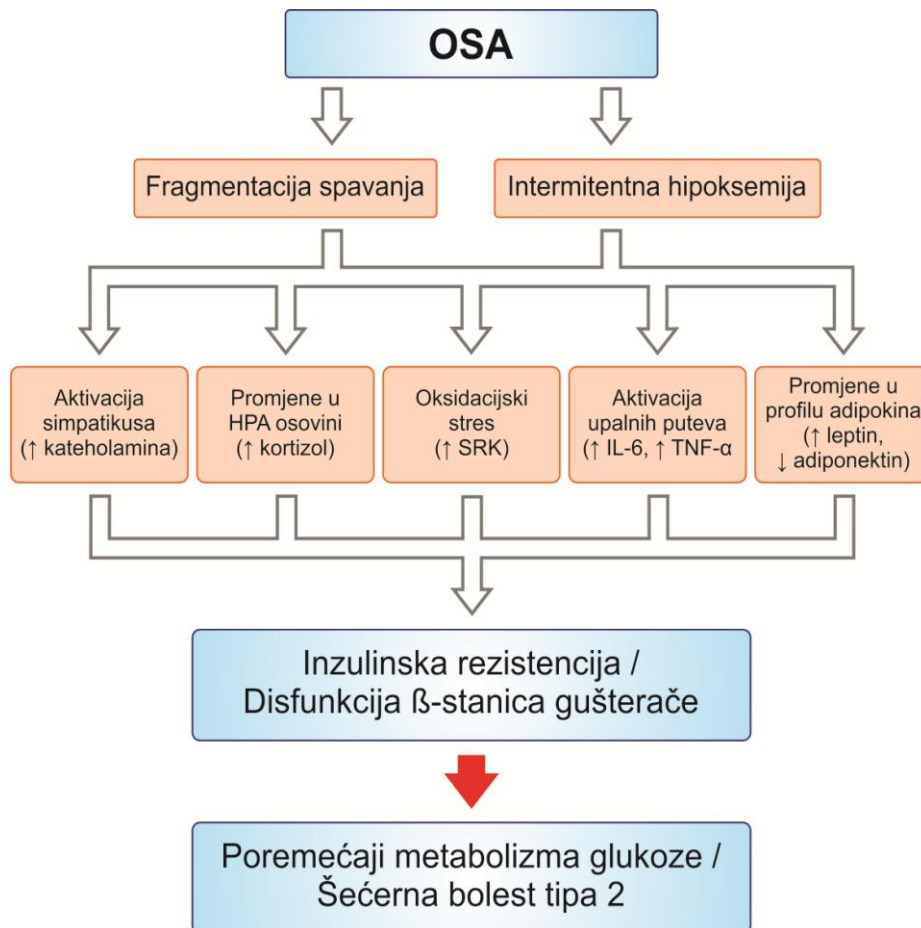
sporovalnog spavanja u usporedbi s REM fazom i stanjem budnosti (48,49). Vjeruje se da se tijekom spavanja glukoza smanjeno stvara i manje iskorištava u prvom dijelu noći, dok se te vrijednosti povećavaju pred samo buđenje (48,49). Nekoliko hormona je dovedeno u izravnu vezu s održavanjem koncentracije glukoze tijekom spavanja. Tako je primijećeno da se hormon rasta luči pojačano u prvoj polovici noći, dok se ne mijenja u drugom dijelu noći. Taj porast u lučenju hormona rasta može olakšati održavanje glukoze u normalnom rasponu unatoč gladovanju. Za razliku od njega, kortizol se naglo počinje lučiti u drugom dijelu noći. Hormon koji se još dovodi u svezu s održavanjem razine glukoze tijekom spavanja je adrenalin, čije se razine na početku noći smanjuju, a u drugom dijelu vraćaju na uobičajene dnevne vrijednosti (48-52).

### **1.3.2. Opstruktivna apneja tijekom spavanja i poremećaji metabolizma glukoze**

Opstruktivnu apneju tijekom spavanja izrazito je bitno na vrijeme prepoznati i liječiti zbog brojnih popratnih bolesti i rizika koji se dovode u svezu s njom. Budući da se OSA dovodi u svezu s pretilosti, akromegalijom, hipotireoidizmom i sličnim endokrinološkim bolestima, liječenje tih poremećaja može pomoći i u liječenju OSA-e (48,53,54). Istraživanja su također pokazala da šećerna bolest ima značajno veću prevalenciju u OSA pacijenata nego u općoj populaciji. Također, prevalencija OSA-e u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 je do 75%, što govori o važnosti pravovremenog probira OSA-e u ovoj skupini bolesnika (17,48,55-57).

„Sindrom Z“ se naziva kombinacija metaboličkog sindroma i OSA-e. Te dvije bolesti imaju istovjetne čimbenike rizika, kao što su pretilost, hipertenzija, starija životna dob i poremećaj u regulaciji glukoze. Zbog toga možemo reći da se uvelike preklapaju i tvore zajedno začarani krug koji se kreće od poremećaja disanja tijekom spavanja do metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti (48,58-61).

Intermitentna hipoksemija i fragmentacija spavanja direktno utječu na brojne metaboličke procese u tijelu. Djeluju na autonomni živčani sustav, hipotalamo-hipofizno-adrenalnu (HPA) os, povećavaju razine proupalnih citokina, kisikovih radikala i adipokina, koji složenom interakcijom dovode do razvoja inzulinske rezistencije i disfunkcije beta-stanica gušterače koji s vremenom dovode do razvoja različitih kategorija poremećaja metabolizma glukoze, od poremećene tolerancije glukoze pa sve do šećerne bolesti tipa 2 (Slika 2) (53,60-65).



**Slika 2.** Patofiziologija poremećaja metabolizma glukoze u opstruktivskoj apneji tijekom spavanja. Preuzeto i prilagođeno iz (11).

Ukoliko je simpatički sustav pojačano aktiviran, također će djelovati na metabolizam glukoze povećanom razgradnjom glikogena i glukoneogenezom (66,67). Povećane razine kortizola u večernjim satima prije spavanja mogu utjecati na promjene metabolizma glukoze i inzulina. Kortikosteroidi povećavaju aktivnost lipolize, suprimiraju glikogen sintetazu u mišićnom tkivu, te inhibiraju lučenje inzulina iz gušterače (53,59,68). Brojna istraživanja su pokazala da su poremećaji disanja tijekom spavanja značajno povezani s povišenim razinama inzulina, glukoze i glikiranog hemoglobina (HbA<sub>1C</sub>) (11,48,53,59,69).

Postoje brojna istraživanja koja su pratila značajke stupnja progresije OSA-e i poremećaje u homeostazi glukoze. U tim studijama, apneja-hipopneja indeks i desaturacijski indeks su bili direktno povezani sa stupnjem inzulinske rezistencije, intolerancijom glukoze i pojavom šećerne bolesti tipa 2 (70-72). Pokazalo se da je težina OSA-e rizični faktor za poremećaj metabolizma glukoze neovisan o pretilosti, spolu i drugim poremećajima koji dovode do razvoja šećerne bolesti (72).

Više studija je opisalo povoljan utjecaj liječenja OSA-e CPAP-om na metabolizam glukoze. Pokazalo se da takav način liječenja značajno smanjuje noćne vrijednosti glukoze, HbA<sub>1C</sub>, te poboljšava inzulinsku osjetljivost u pacijenata (73-75).

#### **1.4.1. Normalno spavanje i HPA os**

Iako je povezanost spavanja i stresa poznata stotinama godina, tek se u posljednja tri desetljeća pobliže istražio odnos komponenti spavanja i aktivnosti sustava stresa. Weitzman i sur. 1983. god. nalaze da spavanje, osobito sporovalno (engl. *slow-wave sleep*, SWS), ima inhibicijski učinak na HPA os i lučenje kortizola (76). Međutim, središnja (intracerebroventrikularna) primjena kortikotropin-otpuštajućeg hormona (engl. *Corticotropin-Releasing Hormone*, CRH) (77,78) ili sistemska primjena glukokortikoida (79) može dovesti do budnosti i izostanka spavanja. U zdravih pojedinaca, budnost i 1. faza spavanja prate



porast razine kortizola (80), dok je SWS povezano sa smanjenjem plazmatskih razina kortizola (81). Također, u zdravih osoba inducirani prekid spavanja (česte ponavljane provokacije) je povezan sa značajnim porastom u plazmatskim razinama kortizola (82). Nadalje, prosječne vrijednosti 24-satnog kortizola su značajno veće u pojedinaца koji kraće spavaju, u usporedbi s onima koji spavaju duže (83).

Trajanje REM faze spavanja povezano je s većom aktivnosti HPA osi. Jedna starija studija pokazala je da su 24-satni 17-hidroksikortikoidi mjereni u urinu povišeni tijekom REM faze spavanja (84). Studija provedena na zdravim pojedincima koji imaju normalno spavanje, pokazala je da trajanje REM spavanja pozitivno korelira s 24-satnim izlučivanjem slobodnog kortizola u urinu (85). Ovi rezultati su dosljedni s aktivacijom HPA osi i produljenjem REM faze u pacijenata s melankoličnom depresijom (86).

CRH se sintetizira u parvocelularnim neuronima paraventricularnih jezgri ključni je regulator HPA osi (78). Otpuštanje CRH je praćeno povećanjem lućenja ACTH iz adenohipofize i kortizola iz kore nadbubrega (78).

U životinja, središnja (intracerebroventrikularna) primjena CRH potiče pojačanu budnost (78). Specifična blokada CRH receptora smanjuje spontano buđenje, a jedinke miševa koje ne mogu sintetizirati ni lučiti CRH u hipotalamusu provode više vremena budne od kontrolnih životinja. Nekoliko studija ukazuje da CRH djeluje ekscitatorno u lokusu ceruleusu, amigdali, hipokampusu, moždanoj kori i nekim dijelovima hipotalamusa. Spontana okidanja u lokusu ceruleusu su najviša tijekom budnosti, a najniža tijekom spavanja (78).

U ljudi, većina studija upućuje da je spavanje u mlađih osoba otporno na pobuđujuće učinke CRH (87-90). U suprotnosti, osobe srednje životne dobi odgovaraju na ekvivalentne doze CRH sa značajno većom budnosti i supresijom spirovalnog spavanja u usporedbi s baznom linijom (90). Nastavno na ove nalaze, može se zaključiti da osobe srednje životne

dobi pokazuju povećanu osjetljivost spavanja na hormone stresa, moguće kao rezultat oštećenja kvalitete spavanja tijekom života. Ovi nalazi upućuju na to da promjene u fiziologiji spavanja povezane sa srednjom životnom dobi imaju značajnu ulogu u patofiziologiji nesanice. Također, periferna primjena CRH povezana je sa supresijom REM faze spavanja, koja je izraženija u mlađih osoba nego u osoba srednje dobi (83). Primjena ACTH-a i njegovih analoga u ljudi povezana je s općom aktivacijom središnjeg živčanog sustava, koja se sastoji od skraćanja trajanja spavanja i kvalitete spavanja, te produženja vremena latencije spavanja (83).

Primjena glukokortikoida u većim dozama uzrokuje snažnu supresiju REM faze spavanja (91). Uz utvrđeno skraćenje REM spavanja u nekim studijama, kontinuirana ili pulsatilna noćna primjena kortizola povezana je sa skromnim produljenjem SWS-a (87,92).

Studija provedena u pacijenata s Addisonovom bolesti pokazala je da su večernje nadomjesne doze hidrokortizona nužne za pravilnu ekspresiju REM faze spavanja, iz čega slijedi da glukokortikoidi imaju permisivne učinke na ovu fazu spavanja (93).

#### **1.4.2. OSA i HPA os**

Patofiziologija OSA-e povezana je s disregulacijom HPA osi, no ipak jasna povezanost OSA-e i promijenjenih razina kortizola nije ustanovljena. Intermitentne opstrukcije gornjih dišnih puteva i posljedična intermitentna hipoksemija i fragmentacija spavanja dovode do stimulacije autonomnog živčanog sustava i HPA osi tijekom spavanja (94-96). Istraživanja ukazuju na povezanost noćnih mikrobuđenja u bolesnika s OSA-om i promjenama aktivnosti HPA osi, posebno s povećanim pulsatilnim lučenjem kortizola (97).

Kortizol je primarni glukokortikoidni produkt HPA osi kojem su glavne funkcije metabolička (glukoneogeneza), regulacija krvnog tlaka te imunosupresija. Povećano lučenje kortizola povezano je s brojnim negativnim posljedicama na organizam. Fluktuacije razine

kortizola tijekom noći kompleksno su povezane sa spavanjem, a disregulacija lučenja kortizola naglašena je kao jedan od mehanizama na koji bi poremećaji spavanja manifestirali neke od svojih patofizioloških posljedica na kardiometaboličke parametre (94,98,99).

Budući da su noćna mikrobuđenja povezana s aktivacijom HPA osi i simpatičke aktivnosti, očekuje se da će koncentracije kortizola biti više u pacijenata s OSA-om. Ipak, dostupni podatci ne potvrđuju ovu tezu jer mnoge studije nisu pronašle razlike u razinama kortizola između OSA pacijenata i kontrolnih zdravih ispitanika (100-102). Nadalje, većina studija je ustanovilo da CPAP uređaj, zlatni standard u terapiji OSA-e, ne dovodi do značajnih promjena u razinama kortizola u pacijenata s OSA-om, niti je izostanak korištenja CPAP-a u OSA-i dovelo do porasta razina kortizola (101-104).

Metodološki problemi, poput rijetkog i nedosljednog vremena uzorkovanja, razlike u dobi i spolu u ispitivanim i kontrolnim skupinama, različiti stupnjevi težine OSA-e, te zanemarivanje varijabli za koje je poznato da utječu na HPA aktivnost (npr. pušenje, depresija), su također mogle utjecati na različite rezultate studija (102). Također, utjecaj promjena u aktivnosti HPA osi na homeostazu metabolizma glukoze još nije dovoljno jasan budući da složena patofiziologija OSA-e putem brojnih mehanizama može interferirati s metabolizmom glukoze u ovoj skupini bolesnika (95,102,104).

### **1.5.1. Normalni ciklus spavanja u ljudi te cirkadijana sekrecija citokina**

Postoji veći broj istraživanja o povezanosti plazmatskih razina citokina i ritma budnost-spavanje u zdravih ljudi, a najveći utjecaj pridaje se skupini proupalnih citokina IL-1, IL-6 i TNF-alfa (105-109). Moldofsky i sur. prvi su opisali taj odnos, pokazujući povezanost aktivnosti IL-1 s uspostavom sporovalnog spavanja (105). Nedugo zatim, druga su istraživanja pokazala porast razina IL-6 i TNF-alfa tijekom spavanja u zdravih, mladih ljudi

(106-109). Mjereći 24-satne plazmatske koncentracije IL-6, Vgontzas i sur. su utvrdili bifazični cirkadijani obrazac sekrecije s vrhuncima lučenja oko 20 sati navečer i 5 sati ujutro, uz veći porast oko 5 sati (109). Ista studija je pokazala negativnu povezanost dnevnih razina IL-6 s količinom noćnog spavanja, upućujući na važnost kvalitetnog noćnog spavanja zbog smanjene izloženosti organizma proupalnim i potencijalno štetnim učincima IL-6 na kardiovaskularni sustav, inzulinsku osjetljivost i koštani metabolizam (109-111). Navedeni rezultati su dalje potvrđeni porastom razina IL-6 tijekom blage restrikcije spavanja u ispitivanoj skupini, uz povratak na normalne razine, kao i nestankom subjektivnih te objektivnih pokazatelja pospanosti, nakon uspostave urednog ritma spavanja (112,113). Tezu o ulozi IL-6 u regulaciji spavanja također podržavaju dva istraživanja u kojima je primjena egzogenog IL-6 dovela do izražene pospanosti i umora, kao i povećanjem sporovalnog obrasca spavanja u drugoj polovici noći. Isto tako, primjena egzogenog IL-6 može dovesti do poremećaja spavanja u prvoj polovici noći što se može pripisati neposrednom učinku IL-6 ili posrednom učinku preko povećanog lučenja CRH, ACTH i kortizola (114,115).

### **1.5.2. Poremećaji spavanja, citokini i normalno starenje**

Istraživanje koje je uspoređivalo srednju vrijednost razina IL-6 i kortizola između mlađih i starijih odraslih ispitanika pokazalo je statistički značajno više razine u starijih ispitanika (116). Lučenje IL-6 u starijih ispitanika bilo je povećano tijekom noći i dana, dok je lučenje kortizola bilo izraženije tijekom večeri i noći. Također, razine IL-6 i kortizola pokazale su pozitivnu povezanost s ukupnim trajanjem budnosti, kao i kombinirani aditivni učinak na buđenje, a taj učinak IL-6 bio je naglašeniji u starijih ispitanika. Osim na trajanje, IL-6 i kortizol utjecali su i na strukturu spavanja, dovodeći do skraćivanja REM faze u mlađih ispitanika (IL-6) ili u obje skupine (kortizol). TNF-alfa je u mlađih ispitanika pratio cirkadijani obrazac lučenja s vrhuncem pred kraj spavanja, što se nije potvrdilo u starijih ispitanika. Navedeni nalazi upućuju da su promjene vremena buđenja u zdravih odraslih

osoba, koje su ovisne o dobi, povezane s porastom plazmatskih koncentracija IL-6 i kortizola, dok je skraćanje REM faze većinom povezano s porastom razina kortizola (116).

### **1.5.3. Citokini kao potencijalni medijatori patološke pretjerane dnevne pospanosti**

Pretjerana dnevna pospanost javlja se u 59% opće populacije te je vodeći razlog nezadovoljstva većine pacijenata obrađivanih u centrima za medicinu spavanja (117-119). Postoje mnoge studije o citokinskom profilu pacijenata s pretjeranom dnevnom pospanošću, a u jednom od prvih radova o toj temi Entzian i sur. proučavali su 10 bolničkih pacijenata s OSA-om (120). Cirkadijani ritam TNF-alfa s vršnim koncentracija tog citokina tijekom noći, vidljiv u zdravoj kontrolnoj skupini, izostao je u skupini OSA pacijenata, a najveće plazmatske koncentracije mjerile su se tijekom poslijepodneva. Ukupne koncentracije IL-1 u OSA pacijenata bile su dvostruko veće, a ukupne koncentracije TNF-alfa trostruko veće u usporedbi s kontrolnom skupinom. Također, IL-6 je dozezao maksimalne koncentracije tijekom večeri, za razliku od vršnih koncentracija u kontrolnoj skupini izmjerenih oko 2 sata ujutro (120). U istraživanju o usporedbi citokinskih profila između tri različite populacija pacijenata (OSA, narkolepsija i idiopatska hipersomnija), plazmatske koncentracije IL-1 nisu se razlikovale među skupinama, razine TNF-alfa su bile povišene u OSA pacijenata i narkoleptičara, a IL-6 samo u OSA pacijenata (121). Usporedne analize pokazale su najveću povezanost TNF-alfa i IL-6 sa simptomima pretjerane dnevne pospanosti. Također, razine TNF-alfa i IL-6 pokazale su pozitivnu korelaciju s AHI-jem i desaturacijskim indeksom (121). Druge studije su potvrdile nalaze navedenih citokinskih profila pokazujući porast IL-6 i TNF-alfa nakon 88-satne budnosti (122), kao i odgađanje noćnog porasta IL-6 tijekom djelomičnog uskraćenja spavanja (123). Utjecaj citokina na regulaciju spavanja pokazala je studija o korisnom učinku etanercepta, antagonista TNF-alfa receptora, na značajno smanjenje simptoma pospanosti i AHI-ja u osam pretilih OSA pacijenata (124). Slični su podatci pronađeni daljnjim studijama koje opisuju povećane razine TNF-alfa i IL-6 u djece i odraslih

s OSA-om neovisno o pretilosti (106,123-129), kao i pozitivnu korelaciju indeksa tjelesne mase s razinama TNF-alfa i IL-6 što sugerira potencijalnu ulogu ovih citokina u pojavnosti pretjerane dnevne pospanosti u pretilih osoba, i bez prisutnosti apneje tijekom spavanja (130).

#### **1.5.4. OSA i medijatori sustavne upale**

OSA je povezana s povišenim razinama sustavnih upalnih medijatora, za koje se vjeruje da su važni u razvoju metaboličkih i kardiovaskularnih posljedica bolesti. Premda točan mehanizam kako OSA dovodi do porasta upalne aktivnosti nije u potpunosti jasan, dosadašnja istraživanja pretpostavljaju da ključnu ulogu u tome imaju intermitentna hipoksemija i fragmentacija spavanja (131,132).

Većina studija koje su istraživale upalne medijatore u OSA populacija, dobili su slične nalaze o povišenim razina upalnih medijatora (IL-6, TNF-alfa) u OSA bolesnika (131,132). Dosadašnja istraživanja pokazala su kontradiktorne nalaze u odnosu OSA i razina CRP-a (132-134). U studiji provedenoj na 22 pacijenta s neliječenom OSA-om, povišene razine CRP-a bile su povezane sa stupnjem težine bolesti (133). No, s druge strane, nekoliko studija nije utvrdilo nikakvu razliku u vrijednostima CRP-a između OSA pacijenata i kontrolnih zdravih ispitanika (132,134).

Uz pretpostavku da je intermitentna hipoksemija ključni patofiziološki mehanizam koji je odgovaran za porast upalne aktivnosti, za očekivati je da će terapija CPAP-om, koja zapravo eliminira temeljni mehanizam dovesti do smanjenja upalne aktivnosti u bolesnika (135). Studija Steiropoulosa i sur. pokazala je da je u bolesnika s OSA-om nakon 6 mjeseci korištenja CPAP-a došlo do značajnog smanjenja upalnih medijatora, kao i drugih čimbenika kardiovaskularnog rizika (136), dok primjerice veća randomizirana kontrolirana studija nije pronašla nikakve promjene u vrijednostima upalnih medijatora nakon terapije CPAP-om

(137). Potrebne su veće randomizirane studije koje će pratiti učinak terapije CPAP-om kroz dulje vremensko razdoblje da bi se mogli izvesti pouzdaniji zaključci.

### 1.5.5. Adropin

Adropin (izvedeno iz latinskog korijena „aduro“ [zapaliti] i „pinquis“ [masti ili ulja]) je novootkriveni protein uključen u regulaciju energetske homeostaze te metabolizam glukoze i lipida (138). Kodiran je genom *Enho* (engl. *Energy Homeostasis Associated*) koji je izražen u određenim područjima mozga i jetri, iako postoje dokazi i o ekspresiji gena u skeletnom mišićju te kardiovaskularnom sustavu (138-140). Sastoji se od 43 aminokiseline, molekularne mase 4999 Da (140). Smatra se da ima parakrini i endokrini učinak, te mogući autokrini učinak. Iako se pretpostavlja da potencijalni učinak adropin ostvaruje putem metabotropnih G protein-vezanih receptora, mehanizam djelovanja tek treba istražiti. Jedan od takvih potencijalnih receptora jest receptor GPCR135 (141).

Ekspresija *Enho* gena u jetri i sekrecija adropina imaju potencijalnu ulogu održavanja periferne lipidne homeostaze u odgovoru na unos makronutrijenata i gladovanje. Adropin dovodi do supresije gena u jetri uključenih u lipogenezu (138). Tijekom kratkotrajnog unosa hrane s visokim udjelom masti, dolazi do jake ekspresije *Enho* gena, no pri kroničnom izlaganju hrani s povišenim udjelom masti dolazi do smanjenog izražaja istog gena. To upućuje na potencijalnu disregulaciju adropina u pretilih osoba (138). Koristeći transgensku prekomjernu ekspresiju *Enho* gena te administraciju adropina miševima, Kumar i sur. pokazali su poboljšanje homeostaze glukoze, smanjenje razina inzulina natašte te poboljšanje dislipidemije, neovisno o tjelesnoj masi (138). Također, pokazano je da disregulacija adropina može olakšati razvoj inzulinske rezistencije. Druge funkcije adropina istražuju se, a moguće je da kao neuropeptid sudjeluje u regulaciji hranjenja zbog ekspresije *Enho* gena pronađenog u područjima mozga uključenim u tu funkciju (138). Tu tezu podupire i podatak o smanjenom

unosu hrane u miševa tretiranih adropinom, koji je ostao izražen do 3 dana nakon posljednje doze (138). Istraživanjem terapijskih učinaka adropina na metaboličke funkcije miševa, Gao i sur. pokazali su poboljšani metabolizam glukoze u pretilih miševa, bolju inzulinsku signalizaciju unutar mišića, smanjenu oksidaciju masnih kiselina i povećano iskorištavanje glukoze u skeletnom mišićju (142).

Visoke razine adropina uočene su u miševa hranjenih prehranom s visokim udjelom masti, a niske razine u miševa hranjenih prehranom s niskim udjelom masti i visokim udjelom ugljikohidrata, što upućuje na supresiju adropina prehranom s visokim udjelom ugljikohidrata (143). U jetri *knock-out* miševa za adropin razvila se izražena steatoza, te inzulinska rezistencija. Učinak adropina na inzulinsku osjetljivost te tjelesni udio masti neovisan je o unosu hrane (143).

Mehanizam blagotvornog djelovanja adropina može biti aktivacija piruvat dehidrogenaze i posljedično povećana oksidacije glukoze, kao i smanjena oksidacija masnih kiselina zbog inhibicije enzima karnitin palmitoil transferaze (144).

S porastom dobi dolazi do pada razina adropina, a promatrajući spol muškarcima se mjere veće razine. Iako restrikcija spavanja može utjecati na razine hormona vezanih za metaboličku homeostazu, plazmatske koncentracije adropina ostale su nepromijenjene (145).

Gozal i sur. dokazali su značajno niže razine adropina u djece s OSA-om i endotelnom disfunkcijom, u usporedbi s zdravom djecom, kao i djecom s OSA-om, ali uz urednu endotelnu funkciju. Plazmatske koncentracije  $<4,2$  ng/mL pouzdano su predviđale endotelnu disfunkciju (146). Blagotvorni učinak adropina na endotel pripisuje se ekspresiji endotelne NO sintetaze (eNOS) preko aktivacije signalnih puteva VEGFR2 (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*) receptora. Utjecaj OSA-e na sniženje koncentracije adropina može se pripisati učinku OSA-e na mozak i jetru, ili izravnom učinku OSA-e na ekspresiju



adropina u endotelu (140). No, ostaje nepoznato zašto neka djeca s OSA-om razviju endotelnu disfunkciju i pad razina adropina, a druga ne, unatoč sličnoj težini bolesti (146).

Uloga adropina istraživana je u brojnim poremećajima kao što su srčano zatajenje, ateroskleroza, dijabetes, gestacijski dijabetes i pretilost, no dosad nije istražena uloga u odrasloj OSA populaciji (147-149). Uzimajući u obzir rezultate koji su dobiveni na pedijatrijskoj OSA populaciji, uz poznavanje pratećih kardiometaboličkih rizika kojima su bolesnici izloženi, za pretpostaviti je da će i u odraslih OSA bolesnika razina adropina biti promijenjena u odnosu na zdrave ispitanike (146).

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

U skladu s problematikom istraživanja glavni ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi razlike u parametrima metabolizma glukoze, plazmatskih koncentracija jutarnjeg kortizola i medijatora sustavne upale u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, te razlike između bolesnika s teškom OSA-om u usporedbi s bolesnicima s umjerenom OSA-om.
2. Utvrditi razlike u plazmatskim koncentracijama adropina u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, kao i između bolesnika s teškom OSA-om u usporedbi s bolesnicima s umjerenom OSA-om.
3. Ispitati povezanost parametra metabolizma glukoze, plazmatske koncentracija kortizola, adropina te medijatora sustavne upale s apneja-hipopneja indeksom.

Sporedni ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati povezanost plazmatskih koncentracija jutarnjeg kortizola s parametrima metabolizma glukoze.
2. Ispitati povezanost plazmatskih koncentracija adropina s parametrima metabolizma glukoze i medijatorima sustavne upale.

Hipoteze ovog istraživanja su sljedeće:

1. Parametri metabolizma glukoze, plazmatske koncentracije jutarnjeg kortizola i medijatori sustavne upale bit će značajno viši u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, te u bolesnika s teškom OSA-om u odnosu na bolesnike s umjerenom OSA-om.
2. Plazmatske koncentracije adropina bit će značajno niže u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, te u bolesnika s teškom OSA-om u odnosu na bolesnike s umjerenom OSA-om.
3. Plazmatske koncentracije kortizola, parametri metabolizma glukoze i medijatori sustavne upale pozitivno će korelirati s apneja-hipopneja indeksom, dok će negativno korelirati s koncentracijom adropina.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo istraživanje osmišljeno je i provedeno na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u sklopu projekta financiranog od strane Hrvatske zaklade za znanost „Translacijsko istraživanje neuroplastičnosti disanja i učinka intermitentne hipoksije u anesteziji i spavanju“, broj 13-11-5935.

Svi postupci u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i provedeni su u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik je detaljno pojašnjen ispitanicima. Svaki ispitanik je potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju prije početka istraživanja.

#### 3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici muškog spola s novodijagnosticiranom OSA-om u Centru za medicinu spavanja u Splitu, u razdoblju između lipnja 2013. i prosinca 2014. godine. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na težinu bolesti: s umjerenom OSA-om ( $15 \leq \text{AHI} \leq 30$  epizoda/sat, 24 pacijenta) i skupina s teškom OSA-om ( $\text{AHI} > 30$  epizoda/sat, 32 pacijenta) (5,34).

Kriteriji isključenja su:

1. dijagnosticirana šećerna bolest tipa 1 i 2
2. teška kardiovaskularna, neurološka, psihijatrijska, plućna ili bubrežna bolest, aktivna maligna bolest
3. akutna ili kronična upalna bolest
4. redovita upotreba lijekova koji mogu međudjelovati s metabolizmom glukoze ili HPA osovinom, sedativa ili narkotika, alkohola ili zlouporaba droge
5. korištenje bilo kojeg oblika terapije OSA-e prije uključivanja u studiju

## 6. ženski spol

Odlučili smo ne uključiti pacijente ženskog spola u istraživanje zbog mogućih razlika u razinama kortizola i drugih parametara koji mogu biti pod utjecajem spola, te smo na taj način pokušali osigurati homogeniju skupinu bolesnika s manje mogućih međusobnih odstupanja.

Svi bolesnici i kontrolni ispitanici uključeni u istraživanje ispunili su upitnik za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti - Epworthovu ljestvicu pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) koja je validirana na hrvatskom jeziku (35) (Privitak 1). Epworthova ljestvica pospanosti koristi se za procjenu pospanosti tijekom dana u određenim situacijama svakodnevnog života (dok ispitanik sjedi i čita, gleda TV, sjedi na sastanku na kojemu aktivno ne sudjeluje, vozi se u automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje, leži i odmara se u dnevnom boravku, sjedi i razgovara s nekim, sjedi nakon obroka bez da je popio alkoholno piće, nalazi se u automobilu i čeka u gužvi nekoliko min). Ponuđeni odgovori na boduju se od 0 do 3, pri čemu 0 - nema nikakavu potrebu za spavanjem, 1 - osjeća laganu potrebu za spavanjem, 2 - osjeća veću potrebu za spavanjem, 3 - osjeća neodoljivu potrebu za spavanjem. Ukupni zbroj može biti od 0 do 24, a zbroj veći od 9 predstavlja povećanu dnevnu pospanost (34,35).

Kontrolnu skupinu činilo je 20 zdravih, muških ispitanika usklađenih po dobi i indeksu tjelesne mase s OSA pacijentima. Ispitanici su bili isključeni iz kontrolne skupine ako im je ESS zbroj  $>9$  i ako su u STOP (akronim za engl. "Snoring, Tiredness, Observed apnea and high blood Pressure") upitniku imali rezultat  $\geq 2$ , zbog visokog rizika za OSA-u (35). STOP-upitnik validiran na hrvatskom jeziku (35) korišten je za procjenu rizika za OSA-u u kontrolnoj skupini ispitanika. Upitnik se sastoji od četiri pitanja koja se odnose na hrkanje, umor tijekom dana, zamijećene zastoje disanja tijekom spavanja i povišen arterijski tlak (Privitak 2) (35). Ukoliko ispitanik odgovori pozitivno na dva ili više pitanja smatra se da ima

povećan rizik za OSA-u i potrebno ga je uputiti na daljnju dijagnostičku obradu (35). Polisomnografska ispitivanja nisu bila izvedena na kontrolnoj skupini. Isti kriteriji isključenja bili su primijenjeni na kontrolnu skupinu, te su svi ostali postupci izvedeni po istom protokolu kao u OSA bolesnika uključenih u istraživanje.

## **3.2. Postupci**

### ***3.2.1. Antropometrijska mjerenja***

Svim ispitanicima koji su uključeni u istraživanje, nakon uzimanja detaljnih anamnestičkih podataka, izvršena su antropometrijska mjerenja. Tjelesna masa i visina izmjerena je koristeći kalibriranu vagu i visinomjer (Seca, Birmingham, UK). Indeks tjelesne mase izračunat je kao tjelesna masa (kg) podijeljena s visinom na kvadrat ( $m^2$ ). Opseg struka mjereno je na srednjoj udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka te gornjeg ruba grebena ilijačne kosti, u stojećem uspravnom položaju. Opseg vrata mjereno je u razini srednjeg dijela vratne kralježnice, niže od laringealne prominencije s prednje strane vrata s ispitanicima u stojećem uspravnom položaju. Za ta mjerenja korištena je centimetarska vrpca s preciznošću od 0,5 cm. Arterijski krvni tlak mjereno je u sjedećem položaju, s barem dva ponavljanja, u vremenu između 8 i 9 sati ujutro, nakon 10-minutnog odmora.

### ***3.2.2. Polisomnografsko ispitivanje***

Svi bolesnici koji su uključeni u istraživanje bili su podvrgnuti cjelonoćnoj polisomnografiji (PSG) u Centru za medicinu spavanja u Splitu. Tijekom PSG-a kontinuirano su se bilježili sljedeći parametri: elektroencefalografija (EEG), elektrookulografija (EOG), elektrokardiografija (EKG), elektromiografija (EMG) na bradi i tibijalnoj strani obje potkoljenice, protok zraka kroz nos, pulsna oksimetrija, respiracijski naponi u vidu pokretanja grudnih i trbušnih mišića, te jačina zvuka/glasnoća i trajanje hrkanja (Alice 5LE, Philips

Respironics, Eindhoven, Nizozemska). Svi podaci pohranjeni su na osobno računalo te su ručno analizirani prema međunarodno prihvaćenim smjernicama Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS) i Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) (34,36). Prema navedenim smjernicama bolesnicima je postavljena dijagnoza OSA ukoliko je AHI veći od 5 epizoda/sat, te su prema tome biti svrstani u podskupine: blaga (AHI do 15 epizoda/sat), umjerene ( $15 < \text{AHI} < 30$  epizoda/sat) i teške ( $\text{AHI} > 30$  epizoda/sat) OSA (34,36). Polisomnografska testiranja koja su trajala manje od 6 sati nisu analizirana, već su se provela ponovljena testiranja (34,36).

### ***3.2.3. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize***

Sedam do četrnaest dana nakon provođenja polisomnografskog ispitivanja, bolesnici su bili podvrgnuti laboratorijskim analizama. Nakon 12-satnog posta, uzorci venske krvi prikupljeni su u 8 sati ujutro putem polietilenskog katetera iz podlaktične vene. Uzorkovanje krvi svih ispitanika uključenih u istraživanje provedeno je tijekom 90 do 120 minuta nakon buđenja. Svi uzorci krvi analizirani su u istom biokemijskom laboratoriju na Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split i od strane istog specijaliste medicinske biokemije, poštujući standardne laboratorijske procedure. Također, biokemičar nije bio upoznat kojoj skupini pojedini ispitanik pripada. Dio uzorkovane krvi korišten je za analize metabolizma glukoze, određivanje jutarnjeg kortizola i drugih biokemijskih parametara, a dio uzoraka se centrifugirao, alikvotirao i pohranio na  $-80^{\circ}$  C koji su se koristili za analize adropina i sustavnih medijatora upale.

Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola i inzulina određene su imunokemijskom metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Plazmatske koncentracije glukoze određene su koristeći fotometrijsku metodu s

heksokinazom (Abbott Laboratories, Chicago, SAD), a razina HbA1c odredila se metodom turbidimetrijske imunoinhibicije (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Ostale biokemijske laboratorijske analize provedene su koristeći rutinske laboratorijske metode.

Svaki ispitanik podvgnut je testu oralne tolerancije glukoze (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT), kratko nakon prikupljanja prvog uzorkovanja krvi, tijekom kojeg su se odredile plazmatske koncentracije glukoze i inzulina u 0. i 120. minuti izvođenja testa. Poremećena glukoza natašte (engl. *Impaired Fasting Glucose*, IFG) definirana je kao plazmatska koncentracija glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L, a poremećena tolerancija glukoze (engl. *Impaired Glucose Tolerance*, IGT) kao plazmatska koncentracija glukoze od 7,8 do 11 mmol/L dva sata nakon oralnog uzimanja glukoze. Predijabetes je definiran kao IFG i/ili IGT i/ili HbA1c razine od 5,7 do 6,4% (150).

Procjena inzulinske rezistencije određena je homeostatskim modelom procjene (HOMA-IR) koji je izračunat kao umnožak plazmatske koncentracije inzulina natašte (mU/L) i plazmatske koncentracije glukoze natašte (mmol/L), te podijeljen s 22,5 (151).

Adropin (Phoenix Pharmaceuticals, Phoenix, SAD) i IL-6 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) određeni su koristeći dvostruki enzim-immunoadsorpcijski test (ELISA). TNF-alfa (Nal Von Minden Diagnostics GmbH, Regensburg, Njemačka) određen je imunokemijskom metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA), a hsCRP (Abbott Laboratories, Chicago, SAD) lateks turbidimetrijskom metodom. Sve analize provedene su prema detaljnim uputama proizvođača.

### **3.3. Statistički postupci**

Procjena veličine uzorka određena je s pomoću statističkog programa Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, SAD), koristeći test usporedbe tri srednje vrijednosti za nezavisne uzorke (jednosmjerna ANOVA). Za izračun veličine uzorka korišteni su podaci dobiveni



pilot istraživanjem na 8 ispitanika odabranih slučajnim odabirom iz svake od ispitivanih skupina. Za izračun je korištena vrijednost jutarnje plazmatske koncentracije kortizola koji predstavlja jedan od glavnih ishoda istraživanja. U bolesnika s umjerenom OSA-om srednja vrijednost bila je 309,1 pmol/L, u bolesnika s teškom OSA-om 439,8 pmol/L, a u kontrolnoj skupini 411,5 pmol/L, uz sigmu od 114,1. Uz  $\alpha$  0,05 te snagu istraživanja od 80% potrebna veličina uzorka iznosi 15 ispitanika po skupini.

Statističke analize provedene su koristeći statistički paket MedCalc za Windows, verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Kolmogorov-Smirnov Za procjenu distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. Za analizu razlika u polisomnografskim podacima između skupine s umjerenom i teškom OSA-om korišten je Studentov t-test. Razlike u parametrima metabolizma glukoze, jutarnjih plazmatskih razina kortizola, adropina, medijatora sustavne upale i ostalih biokemijskih parametara između skupina (umjerena OSA, teška OSA i kontrolna skupina) analizirane su koristeći jednosmjernu ANOVA-u s post-hoc Tukey HSD testom. Nadalje, korelacije između pojedinih parametara procijenjene su koristeći Pearsonov koeficijent korelacije. Zastupljenost pojedinih poremećaja metabolizma glukoze između skupina analizirane su hi-hvadrat testom. Statistička značajnost postavljena je pri  $P < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola i parametri metabolizma glukoze u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om

U istraživanje je bilo uključeno 56 muških OSA pacijenata (24 umjerena i 32 teška) i 20 kontrolnih ispitanika, bez statistički značajnih razlika u dobi među skupinama. Nadalje, nije bilo statistički značajnih razlika u antropometrijskim parametrima između skupina, osim u opsegu vrata. Osnovne karakteristike ispitanika uključenih u studiju prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Osnovne antropometrijske značajke ispitivanih skupina

Varijabla	Kontrolna skupina (n=20)	Umjerena OSA (n=24)	Teška OSA (n=32)	P*
Dob (godine)	52,5±9,0	54,1±10,9	51,2±11,8	0,623
Tjelesna visina (cm)	184,2±4,9	180,6±6,9	182,3±7,0	0,173
Tjelesna masa (kg)	94,7±7,1	94,9±8,8	99,0±12,1	0,202
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	28,3±3,1	28,8±2,6	29,8±3,1	0,141
Opseg vrata (cm)	39,0±2,2	42,7±3,3 <sup>a,b</sup>	45,8±3,0 <sup>a</sup>	<0,001
Opseg struka (cm)	102,7±6,5	104,8±7,7	108,7±10,8	0,053
Sistolčki tlak (mmHg)	130,0±8,9	132,9±14,4	134,5±12,1	0,430
Dijastolički tlak (mmHg)	85,0±6,3	85,0±6,9	86,2±6,6	0,720

\* jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukey HSD testom

<sup>a</sup> usporedba sa kontrolnom skupinom (p<0,05)

<sup>b</sup> usporedba sa skupinom teške OSA-e (p<0,05)

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

ITM – indeks tjelesne mase

Analiza polisomnografskih podataka i upitnika za procjenu dnevne pospanosti prikazana je u Tablici 3. Indeks AHI bio je značajno veći u skupini pacijenata s teškom u usporedbi s umjerenom OSA-om. Pacijenti s teškom OSA-om imali su statistički značajno niže srednje i minimalne vrijednosti saturacije arterijske krvi kisikom (SpO<sub>2</sub>). Nadalje, desaturacijski indeks (ODI) te broj epizoda opstruktivnih, centralnih i miješanih apneja u ukupnom trajanju spavanja bili su značajno veći u pacijenata s teškom OSA-om. Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali u procjeni dnevne pospanosti, određenog Epworthovom ljestvicom pospanosti (Tablica 3).

**Tablica 3.** Prikaz polisomnografskih podataka i analiza upitnika o prekomjernoj dnevnoj pospanosti u OSA pacijenata

Varijabla	Umjereni OSA (n=24)	Teška OSA (n=32)	P*
AHI (epizode/ sat)	21,1±5,3	49,7±18,1	<0,001
Srednja vrijednost SpO <sub>2</sub> (%)	94,6±2,0	91,7±4,7	0,008
Minimalna SpO <sub>2</sub> (%)	83,6±5,4	69,0±13,1	<0,001
ODI (epizode/sat)	19,3±7,1	48,0±23,5	<0,001
Trajanje hrkanja (min)	212,1±185,7	154,9±149,3	0,258
Opstruktivna apneja <sup>1</sup>	54,5±41,9	145,1±106,8	<0,001
Centralna apneja <sup>1</sup>	6,5±8,9,7	32,6±41,4	0,041
Miješana apneja <sup>1</sup>	6,6±8,7	65,3±69,8	<0,001
Hipopneja <sup>1</sup>	81,6±40,7	109,4±70,8	0,101
Ukupno trajanje spavanja (sati)	5,8±1,7	6,9±1,1	0,141
ESS	9,3±3,8	10,9±3,9	0,253

\* t-test za nezavisne uzorke

<sup>1</sup> broj epizoda u ukupnom vremenu spavanja

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

AHI – indeks apneja-hipopneja, SpO<sub>2</sub> - arterijska saturacija kisikom, ODI – desaturacijski indeks, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti

Rezultati analize biokemijskih parametara između pacijenata s OSA-om i kontrolnih ispitanika prikazani su u Tablici 4. Među ispitivanim skupinama nije bilo statistički značajne razlike u biokemijskim parametrima, osim u razinama HDL kolesterola, koji je bio najniži u skupini pacijenata s teškom OSA-om, dok između pacijenata s umjerenom OSA-om i kontrolnih ispitanika nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 4).

**Tablica 4.** Analiza biokemijskih parametra u ispitivanim skupinama

Varijabla	Kontrolna skupina (n=20)	Umjereni OSA (n=24)	Teška OSA (n=32)	P*
Trigliceridi (mmol/L)	1,4±0,9	1,4±0,8	2,0±1,2	0,065
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,7±1,1	5,8±1,3	5,9±1,2	0,842
HDL kolesterol (mmol/L)	1,4±0,4	1,4±0,3 <sup>b</sup>	1,2±0,2 <sup>a</sup>	0,017
LDL kolesterol (mmol/L)	3,7±1,0	3,7±1,1	3,8±1,1	0,923
AST (U/L)	23,9±11,8	25,5±12,4	27,4±10,0	0,544
ALT (U/L)	32,1±16,8	31,8±22,5	35,7±15,7	0,678
GGT (U/L)	39,1±19,8	38,9±23,1	45,4±24,8	0,491
Kreatinin (μmol/L)	88,5±11,7	88,4±16,2	89,2±14,3	0,976
Ureja (mmol/L)	6,2±1,2	6,0±1,0	6,1±1,6	0,918
Mokraćna kiselina (μmol/L)	360,5±70,1	347,1±69,2	371,6±76,7	0,464

\* jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukey HSD testom

<sup>a</sup> usporedba sa kontrolnom skupinom (p<0,05)

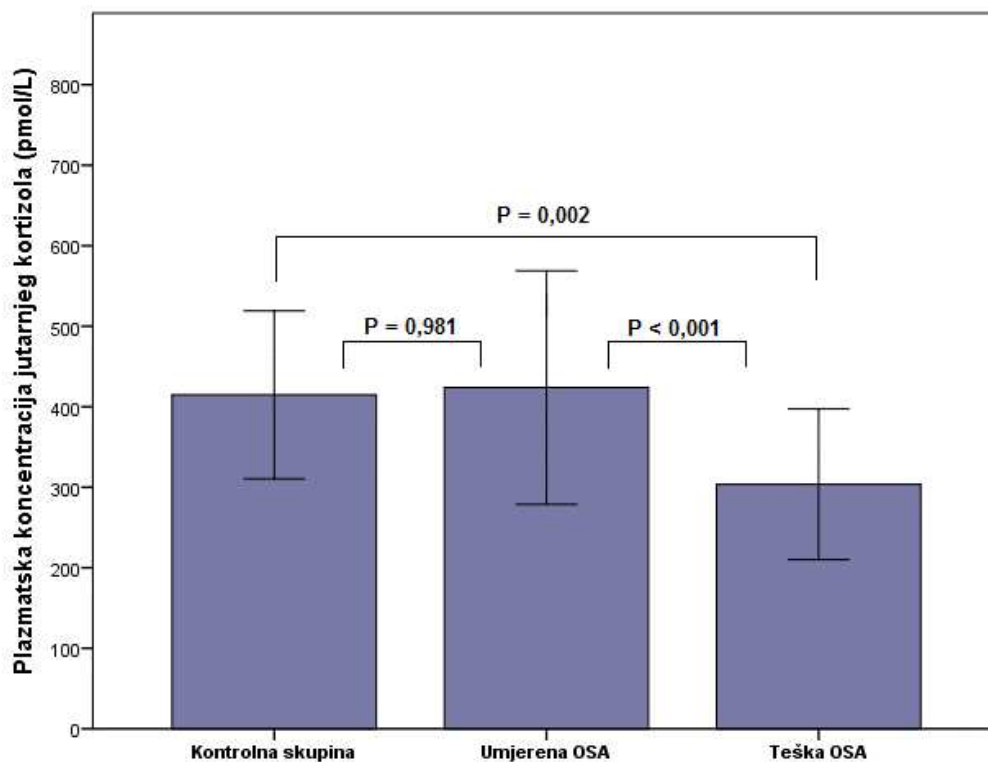
<sup>b</sup> usporedba sa skupinom teške OSA-e (p<0,05)

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

HDL - lipoprotein velike gustoće, LDL - lipoprotein niske gustoće, AST - aspartat aminotransferaza, ALT - alanin aminotransferaza, GGT - gama-glutamil transferaza

Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola bile su statistički značajno niže u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s umjerenom OSA-om te kontrolnim skupinom (303,7±93,5 vs. 423,9±145,1 vs. 417,5±99,8 pmol/L, P<0.001), dok između pacijenata s

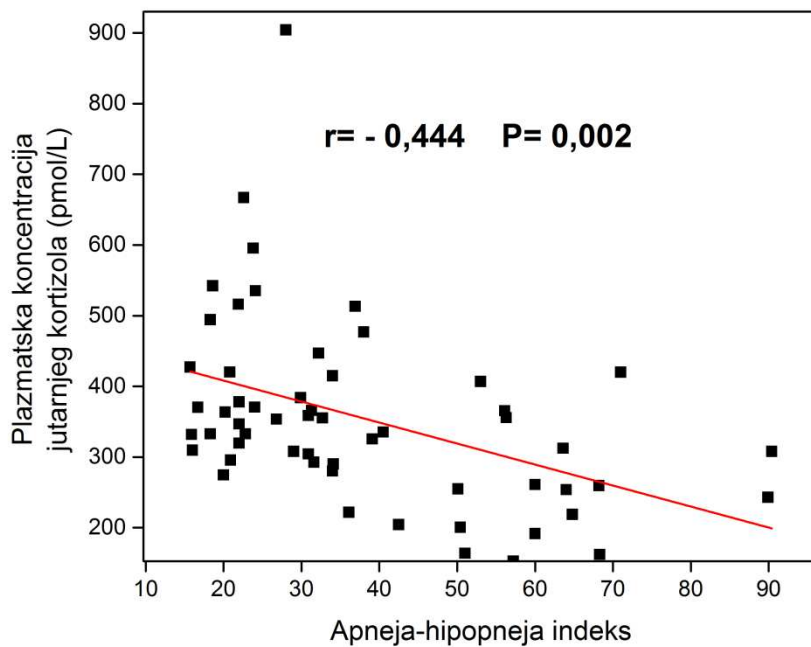
umjerenom OSA-om i kontrolnih ispitanika nije bilo statistički značajne razlike (Slika 3). U skupini pacijenata s umjerenom OSA-om, njih 5 od 24 imali su jutarnje plazmatske koncentracije kortizola iznad referentnih vrijednosti, a razine niže od referentnih vrijednosti nisu izmjerene u ovoj skupini. U skupini pacijenata s teškom OSA-om, njih 3 od 32 imali su jutarnje plazmatske vrijednosti kortizola niže od referentnih, dok razine veće od referentnih vrijednosti nisu izmjerene u ovoj skupini. Svi ispitanici iz kontrolne skupine imali su plazmatske vrijednosti jutarnjeg kortizola unutar referentnih vrijednosti.



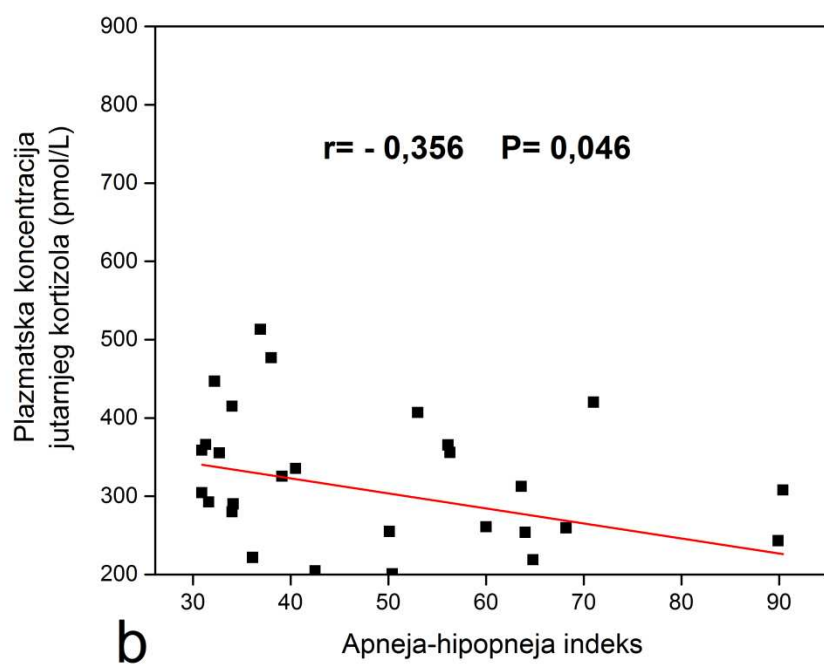
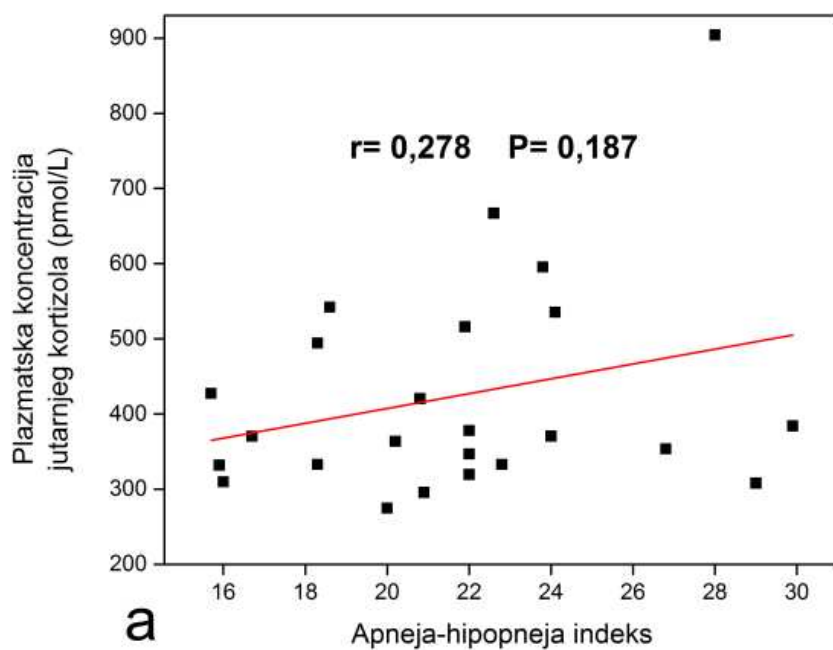
**Slika 3.** Prosječne plazmatske koncentracije jutarnjeg kortizola u ispitivanim skupinama  
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD  
Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukey HSD testom

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između jutarnjih plazmatskih koncentracija kortizola i indeksa AHI ( $r=-0,444$ ,  $P=0,002$ ) (Slika 4) kada je provedena analiza na obje skupine OSA pacijenata zajedno. Nadalje, nađena je statistički značajna negativna korelacija između koncentracija jutarnjeg kortizola u plazmi i indeksa AHI u skupini s teškom

OSA-om ( $r=-0,356$ ,  $P=0,046$ ) (Slika 5a), dok je u skupini s umjerenom OSA-om korelacija bila pozitivna, ali ne i statistički značajna ( $r=0,278$ ,  $P=0,187$ ) (Slika 5b).



**Slika 4.** Korelacija plazmatskih koncentracija jutarnjeg kortizola i apneja-hipopneja indeksa u obje skupine pacijenata s OSA-om



**Slika 5.** Korelacija plazmatskih koncentracija jutarnjeg kortizola i apneja-hipopneja indeksa u a) skupini s umjerenom OSA-om; b) skupini s teškom OSA-om

Analize parametara metabolizma glukoze prikazani su u Tablici 5. Plazmatske koncentracije glukoze i inzulina natašte, te HbA1c bile su statistički značajno više u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom, dok nije nađena statistički značajna razlika između skupine s umjerenom OSA-om i kontrolne skupine. Indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) bio je statistički značajno viši u teške OSA skupine u odnosu na umjerenu OSA skupinu i kontrolne ispitanike. Nije bilo statistički značajnih razlika među skupinama u koncentracijama glukoze i inzulina u plazmi nakon 120 minuta OGTT-a (Tablica 5).

**Tablica 5.** Analiza parametara metabolizma glukoze u ispitivanim skupinama

Varijabla	Kontrolna skupina (n=20)	Umjereni OSA (n=24)	Teška OSA (n=32)	P*
Inzulin I (pmol/L) <sup>1</sup>	69,1±45,6	80,8±59,3 <sup>b</sup>	125,3±91,1 <sup>a</sup>	0,013
Inzulin II (pmol/L)	401,5±398,5	409,7±416,7	418,5±514,3	0,991
HbA1c (%)	5,3±0,2	5,4±0,2 <sup>b</sup>	5,7±0,3 <sup>a</sup>	<0,001
Glukoza I (mmol/L)	4,9±0,6	5,0±0,5 <sup>b</sup>	5,4±0,7 <sup>a</sup>	0,009
Glukoza II (mmol/L)	5,4±1,6	5,5±1,7	6,1±2,0	0,308
HOMA-IR	2,2±1,8	2,7±2,0 <sup>b</sup>	4,6±3,7 <sup>a</sup>	0,006

\* jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukey HSD testom

<sup>a</sup> usporedba s kontrolnom skupinom (p<0,05)

<sup>b</sup> usporedba sa skupinom teške OSA-e (p<0,05)

<sup>1</sup> I se odnosi na vrijednosti natašte, a II se odnosi na vrijednosti 120 min nakon opterećenja

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

Nije pronađena statistički značajna korelacija između jutarnjih plazmatskih koncentracija kortizola i parametara metabolizma glukoze u OSA pacijenata (Tablica 6).



**Tablica 6.** Korelacije između jutarnje plazmatske koncentracije kortizola i parametara metabolizma glukoze u pacijenata s OSA-om

Varijabla	r*	P
Glukoza I <sup>1</sup>	0,012	0,941
Inzulin I	-0,193	0,160
Glukoza II	-0,043	0,769
Inzulin II	-0,014	0,921
HOMA-IR	-0,186	0,184
HbA1c	-0,123	0,378

<sup>1</sup> I se odnosi na vrijednosti natašte, a II se odnosi na vrijednosti 120 min nakon opterećenja  
HOMA-IR – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

\*Pearsonov koeficijent korelacije

Nije pronađena statistički značajna korelacija između apneja-hipopneja indeksa i parametara metabolizma glukoze u OSA pacijenata (Tablica 7).

**Tablica 7.** Korelacije između apneja-hipopneja indeksa i parametara metabolizma glukoze u OSA pacijenata

Varijabla	r*	P
Glukoza I <sup>1</sup>	0,146	0,282
Inzulin I	0,166	0,221
Glukoza II	0,075	0,582
Inzulin II	-0,154	0,257
HOMA-IR	0,158	0,250
HbA1c	0,249	0,064

<sup>1</sup> I se odnosi na vrijednosti natašte, a II se odnosi na vrijednosti 120 min nakon opterećenja  
HOMA-IR – homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

\*Pearsonov koeficijent korelacije

Prevalencija poremećaja metabolizma glukoze prikazana je u Tablici 8. U teškoj OSA skupini, statistički značajno više pacijenata imalo je poremećenu razinu glukoze natašte, povećan HbA1c i inzulinsku rezistenciju u usporedbi s ispitanicima s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom. Nije bilo statistički značajne razlike u prevalenciji poremećene tolerancije glukoze među ispitivanim skupinama. Predijabetes, definiran kao poremećaj glukoze natašte i/ili poremećaj tolerancije glukoze i/ili povećan HbA1c, bio je značajno više zastupljen u pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s ostalim skupinama. Nije bilo statistički značajne razlike u prevalencije ni jednog od ispitivanih poremećaja metabolizma glukoze između pacijenata s umjerenom OSA-om i kontrolnih ispitanika (Tablica 8).

**Tablica 8.** Prevalencija poremećaja metabolizma glukoze u ispitivanim skupinama

Varijabla	Kontrolna skupina (n=20)	Umjerena OSA (n=24)	Teška OSA (n=32)	P*
Poremećena glukoza natašte	1 (5)	3 (12,5) <sup>b</sup>	12 (37,5) <sup>a</sup>	0,009
Poremećena tolerancija glukoze	2 (10)	4 (16,7)	5 (15,6)	0,798
Povećan HbA1c	2 (10)	4 (16,7) <sup>b</sup>	17 (53,1) <sup>a</sup>	<0,001
Inzulinska rezistencija	5 (25)	9 (37,5) <sup>b</sup>	21 (65,6) <sup>a</sup>	0,010
Predijabetes	5 (25)	10 (41,7)	19 (59,4) <sup>a</sup>	0,049

\* hi-kvadrat test

<sup>a</sup> usporedba s kontrolnom skupinom (p<0,05)

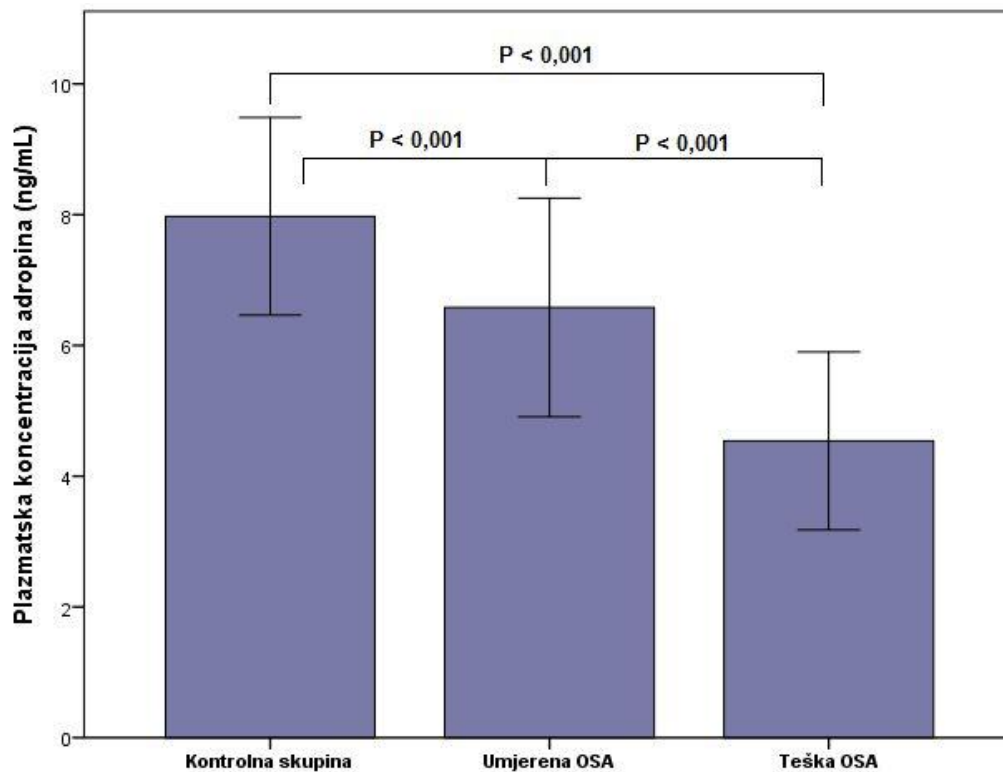
<sup>b</sup> usporedba sa skupinom teške OSA-e (p<0,05)

Podatci su prikazani kao brojevi (%)

Poremećena glukoza natašte (IFG) je definirana kao razina glukoze u plazmi, natašte u rasponu od 5,6 do 6,9 mmol/L; poremećena tolerancija glukoze (IGT) je definirana kao glukoza 2 h nakon opterećenja glukozom u rasponu 7,8 do 11 mmol/L; povećani HbA1c je definiran kao HbA1c plazme natašte u rasponu 5,7 do 6,4%; inzulinska rezistencija je definirana kao homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) >2,5; predijabetes je definiran kao IFG i/ili IGT i/ili povećan HbA1c.

#### 4.2. Plazmatske koncentracije adropina i medijatori sustavne upale u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om

Plazmatske koncentracije adropina bile su statistički značajno niže u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s pacijentima s umjerenom OSA-om i kontrolnim ispitanicima ( $4,34 \pm 1,50$  vs.  $6,58 \pm 1,84$  vs.  $7,95 \pm 1,69$  ng/mL,  $P < 0,001$ ). Također, plazmatske koncentracije adropina bile su statistički značajno niže u skupini pacijenata s umjerenom OSA-om u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $P < 0,001$ ) (Slika 6).

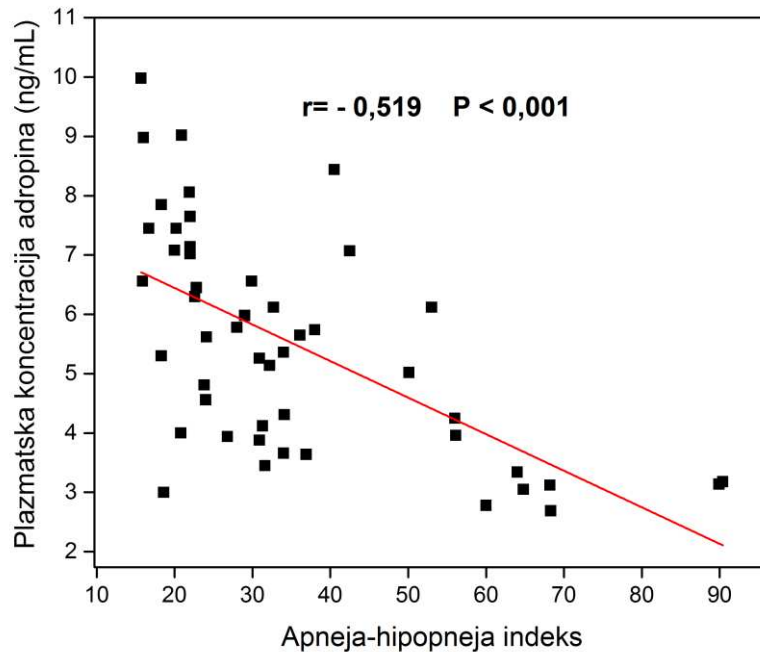


**Slika 6.** Prosječne plazmatske koncentracije adropina u ispitivanim skupinama

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

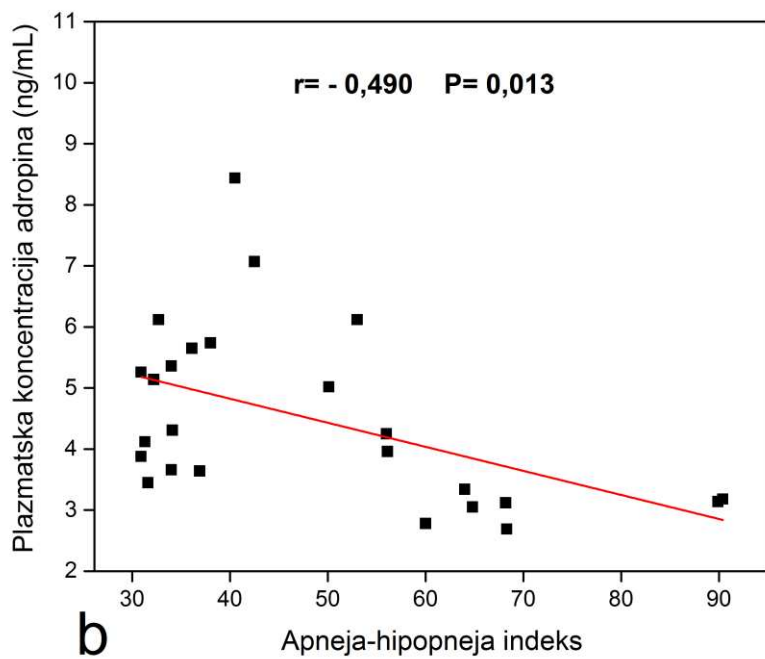
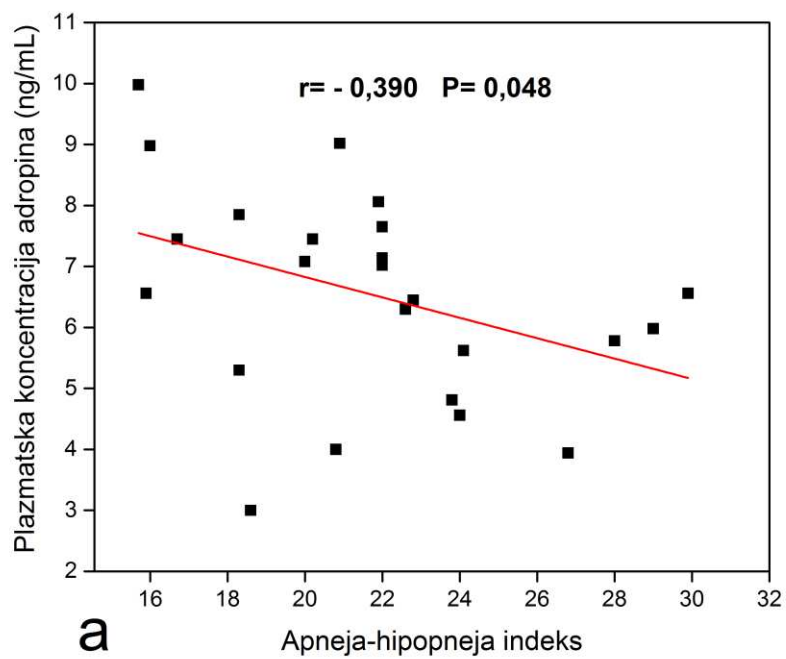
Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukey HSD testom

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracije adropina i apneja-hipopneja indeksa kada je napravljena analiza na obje skupine OSA pacijenata zajedno ( $r=-0,519$ ,  $P<0,001$ ) (Slika 7).



**Slika 7.** Korelacija plazmatskih koncentracija adropina i apneja-hipopneja indeksa u obje skupine pacijenata s OSA-om

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i AHI-a u skupini s umjerenom OSA-om ( $r=-0,390$ ,  $P=0,048$ ) (Slika 8a), kao i u teškoj OSA-i ( $r=-0,490$ ,  $P=0,013$ ) (Slika 8b).



**Slika 8.** Korelacija plazmatskih koncentracija adropina i apneja-hipopneja indeksa u skupini pacijenata s a) umjerenom OSA-om i b) teškom OSA-om

U tablici 9. prikazana je usporedba plazmatskih koncentracija medijatora sustavne upale među ispitivanim skupinama. Skupina pacijenata s teškom OSA-om imala je statistički značajno više vrijednosti IL-6, TNF-alfa i hsCRP-a u usporedbi s pacijentima s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom, dok je skupina pacijenata s umjerenom OSA-om imala značajno više vrijednosti navedenih upalnih medijatora u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Tablica 9.** Analiza medijatora sustavne upale u ispitivanim skupinama

Varijabla	Kontrolna skupina (n=20)	Umjerena OSA (n=24)	Teška OSA (n=32)	P*
IL-6 (pg/mL)	1,32±0,69	2,58±0,72 <sup>a,b</sup>	3,60±1,38 <sup>a</sup>	<0,001
TNF-alfa (pg/mL)	2,36±1,24	5,80±1,49 <sup>a,b</sup>	8,85±2,58 <sup>a</sup>	<0,001
hsCRP (mg/L)	1,34±0,79	2,42±1,24 <sup>a,b</sup>	3,18±2,28 <sup>a</sup>	0,001

\* jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukey HSD testom

<sup>a</sup> usporedba s kontrolnom skupinom (p<0,05)

<sup>b</sup> usporedba sa skupinom teške OSA-e (p<0,05)

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

IL-6 - interleukin 6, TNF-alfa - tumor nekrotizirajući čimbenik-alfa, hsCRP - visoko osjetljivi C-reaktivni protein

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i glukoze natašte (r=-0,298, P=0,025), kao i s homeostatskim modelom procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (r=-0,268, P=0,045), dok nije pronađena značajna korelacija s ostalim parametrima metabolizma glukoze (P >0,05) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i parametara metabolizma glukoze

Varijabla	r*	P
Glukoza I <sup>1</sup>	-0,298	0,025
Inzulin I	-0,217	0,108
Glukoza II	-0,156	0,250
Inzulin II	-0,111	0,415
HOMA-IR	-0,268	0,045
HbA1c	-0,149	0,273

<sup>1</sup> I se odnosi na vrijednosti natašte, a II se odnosi na vrijednosti 120 min nakon opterećenja  
HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

\*Pearsonov koeficijent korelacije

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i plazmatskih koncentracija IL-6 ( $r = -0,369$ ,  $P = 0,005$ ), kao i TNF-alfa ( $r = -0,384$ ,  $P = 0,003$ ), dok nije nađena statistički značajna korelacija s hsCRP-om (Tablica 11).

**Tablica 11.** Korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i medijatora sustavne upale

Varijabla	r*	P
IL-6	-0,369	0,005
TNF-alfa	-0,384	0,003
hsCRP	-0,048	0,725

IL-6 - interleukin 6; TNF-alfa - tumor nekrotizirajući čimbenik-alfa; hsCRP - visoko osjetljivi C-reaktivni protein

\*Pearsonov koeficijent korelacije

## **5. RASPRAVA**

### **5.1. ISTRAŽIVANJE 1 - Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola i parametri metabolizma glukoze u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om**

Jedan od glavnih ciljeva prvog dijela istraživanja bio je utvrditi razlike u jutarnjim plazmatskim koncentracijama kortizola i parametrima metabolizma glukoze između umjerenih i teških OSA pacijenata u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Pokazalo se da su plazmatske koncentracije jutarnjeg kortizola bile značajno niže u teških, u odnosu na umjerene OSA pacijente i zdrave ispitanike. Nadalje, plazmatske koncentracije jutarnjeg kortizola bile su podjednake u umjerenih OSA pacijenata i zdrave kontrolne skupine. Pronađena je značajna negativna korelacija plazmatskih koncentracija jutarnjeg kortizola s indeksom AHI. Također, obje skupine OSA pacijenata imale su poremećen metabolizam glukoze, ali ipak značajno više u bolesnika s teškom OSA-om.

Utjecaj poremećaja disanja tijekom spavanja na HPA os ostaje nedovoljno razjašnjen aspekt u patofiziologiji poremećaja spavanja. Prema sadašnjim dostupnim izvorima iz literature, ne postoje jasni i nedvosmisleni dokazi koji bi govorili u prilog povezanosti OSA-e i promjena u plazmatskim razinama kortizola (100,101,152-154). Fluktuacije razina kortizola tijekom noći su kompleksno povezane sa spavanjem, te je razumno pretpostaviti da je to jedan od bitnih mehanizama kojim poremećaji spavanja manifestiraju neke od svojih patofizioloških značajki (102,155).

Budući da su noćna buđenja i isprekidano spavanje povezani s promjenama u aktivnosti HPA osi, aktivnosti simpatikusa i povećanim pulsatilnim oslobađanjem kortizola, pretpostavljalo se da će plazmatske koncentracije kortizola biti više u OSA pacijenata (102). Ipak, brojne studije nisu uspjele dokazati razlike u razinama kortizola u OSA pacijenata i



zdravih ispitanika (100,101,152). Nedosljednosti u vremenu uzorkovanja, diskrepancije u dobi i fizionomiji ispitanika, te neadekvatna kontrola varijabli za koje je utvrđeno da su povezane s aktivnosti HPA osi (pušenje, depresija, lijekovi, itd.) također mogu pridonijeti drugačijim rezultatima (102).

U nekim studijama pronađeno je da OSA pacijenti imaju niže jutarnje razine kortizola od kontrolnih ispitanika (155,156), dok druge studije nisu pronašle takve razlike (100,101,152). Zanimljivo je to da su OSA pacijenti održali fiziološku cirkadijanu aktivnost HPA osi s razinama kortizola najvišim ujutro, a najnižim uvečer (102,153). Neke od razlika u rezultatima istraživanja mogu se objasniti nedosljednim kriterijima uključenja u vezi ITM-a jer je poznato da su pacijenti s višim ITM-om pokazali poremećaj u osjetljivosti HPA osi (157). Međutim, potencijalni utjecaji ITM-a ili abdominalne debljine na lučenje kortizola se u našoj studiji mogu odbaciti budući da su ispitanici u svim ispitivanim skupinama imali podjednak ITM i opseg struka.

U radu Karace i sur. uočen je smanjeni odgovor na stimulacijske testove u OSA pacijenata. Područje ispod krivulje za odgovor kortizola je negativno korelirao s indeksom AHI (158). Nadalje, stimulacijski testovi HPA osi u istoj studiji su bili rađeni ujutro i niže vrijednosti kortizola su zabilježene u OSA pacijenata u usporedbi s kontrolnom skupinom (158).

Jedno od mogućih objašnjenja za niže vrijednosti jutarnjeg kortizola u bolesnika s teškom OSA-om je da zbog blagog povišenja kortizola tijekom spavanja uslijed intermitentnih hipoksija, dolazi do pojačanja efekta negativne povratne sprege na HPA os (158). Nadalje, intermitentna hipoksija, fragmentacija spavanja i aktivacije autonomnog živčanog sustava tijekom spavanja mogu biti OSA-uvjetovani kronični stresori koji kompromitiraju aktivnost HPA osi. Pokazano je da se relativni hipokorticism može javiti

kada sustav izgubi djelotvornost odgovora na ponavljani kronični stres, što se odražava na smanjenu mogućnost odgovora HPA osi (153,159). Prema navedenoj teoriji, jedno od mogućih objašnjenja za naše rezultate je smanjena mogućnost odgovora HPA osi u teških OSA pacijenata.

Slične rezultate su dobili Malakasioti i sur. na pedijatrijskoj populaciji. U toj studiji su istraživana djeca s hipertrofičnim tonzilama, te se pokazalo da su umjereni i teški OSA ispitanici imali značajno niže jutarnje razine kortizola u plazmi u odnosu na ispitanike s blagom OSA-om i kontrolnu skupinu. Nadalje, utvrđena je negativna povezanost između stupnja težine OSA-e i jutarnjih razina kortizola u plazmi (154). U našem istraživanju nije utvrđena razlika u plazmatskim koncentracijama jutarnjeg kortizola između pacijenata s umjerenom OSA-om i kontrolne skupine. Slični rezultati su potvrđeni u više studija (100,101,152).

Drugi važan rezultat prvog dijela istraživanja odnosi se na poremećaje metabolizma glukoze u umjerenih i teških OSA pacijenata. Prosječne razine glukoze i inzulina natašte su bile značajno više u teških OSA u usporedbi s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom, kao i vrijednosti HbA1c i indeksa inzulinske rezistencije. Nije pronađena značajna razlika u navedenim parametrima između pacijenata s umjerenom OSA-om i kontrolne skupine. Također, pronađena je značajno veća zastupljenost poremećene glukoze natašte, inzulinske rezistencije, povećanog HbA1c i predijabetesa u pacijenata s teškom OSA-om u odnosu na ostale skupine.

U našem istraživanju, pacijenti s teškom OSA-om imali su niže plazmatske razine jutarnjeg kortizola, ali više razine glukoze natašte i indeksa inzulinske rezistencije, kao i ostalih promjena metabolizma glukoze. Važno je istaknuti da su patofiziološki mehanizmi inzulinske rezistencije i poremećaja metabolizma glukoze u OSA-i kompleksni i ne bi ih se

smjelo sagledavati u jednoj dimenziji. Ovakvo stanje se može objasniti činjenicom da su OSA pacijenti obično izloženi noćnom hiperkorticizmu, a to može biti djelomičan uzrok negativnih učinaka na metabolizam glukoze (94,98,102,160,161). Plat i sur. su pokazali da su metabolički učinci hiperkorticizma više naglašeni navečer nego ujutro, što implicira da večernja i noćna povišenja razina kortizola mogu pridonijeti promjenama u toleranciji glukoze, inzulinskoj osjetljivosti i inzulinskoj sekreciji (162). Štoviše, negativni učinci kortizola se mogu javiti čak i u odsustvu visokih hormonskih vrijednosti zbog lokalnih učinaka 11 $\beta$  hidrokortikosteroidne dehidrogenaze tipa 1 (11 $\beta$ -HSD1), koja regenerira kortizol iz kortizona i čija je ekspresija povezana s pretilosti (156,161,163). Istraživanja koja su se bavila dinamikom HPA osi su rijetka, i nema dostupnih podataka o specifičnoj korelaciji npr. 11 $\beta$ -HSD aktivnosti, razina cirkulirajućeg globulina koji veže kortizol i OSA-e, koji mogu biti uključeni u složenu patofiziologiju promjena u kortizolu i HPA osi u ovih bolesnika.

Stoga, smatramo da je važno postaviti pitanje koji su stvarni doprinosi promjena HPA osi i kortizola na promjene metabolizma glukoze u OSA pacijenata? U OSA-i postoje brojni patofiziološki mehanizmi koji mogu pridonijeti razvoju inzulinske rezistencije i poremećajima metabolizma glukoze. Takvi mehanizmi koji su prisutni u OSA-i uključuju aktivaciju autonomnog živčanog sustava, izravan učinak intermitentne hipoksije na regulaciju glukoze i oslobađanje proinflammatoryh citokina, kao što su IL-6 i TNF-alfa (94,160). Nekoliko studija je potvrdilo da unatoč kontroliranju pretilosti i drugih važnih varijabli inzulinske rezistencije, AHI i/ili minimalna saturacija kisika perzistiraju kao značajne odrednice razina inzulina natašte i HOMA-IR indeksa (59,164). Temeljem prethodne tvrdnje, evidentno je da inzulinska rezistencija i metabolizam glukoze u OSA-i najvjerojatnije ovise o složenoj povezanosti više patofizioloških faktora. Neki od predloženih modela mogu potencijalno ponuditi objašnjenje za naš rezultat kojim smo utvrdili da su pacijenti s teškom OSA-om imali niže razine jutarnjeg kortizola, ali više vrijednosti inzulinske rezistencije i glukoze natašte u plazmi.

Neovisna povezanost između OSA-e, inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 je dosljedno dokazana kroz brojne presječne i velike populacijske studije (57,59,164,165). Štoviše, nastanak inzulinske rezistencije i disfunkcija beta-stanica je povezan s kroničnom intermitentnom hipoksijom kakvu nalazimo u OSA-i. Čak i blage ponavljajuće desaturacije oksihemoglobina (2%) su pokazale neovisnu povezanost s metaboličkom disfunkcijom (94,165,166). Nadalje, veza između OSA-e i inzulinske rezistencije se javlja rano, prije poremećene tolerancije glukoze i nastanka dijabetesa. Poremećena glukoza natašte i poremećena tolerancija glukoze predstavljaju intermedijarna stanja poremećene regulacije glukoze koja predstavljaju svojevrsan „međukorak“ između uredne homeostaze razine glukoze i šećerne bolesti (167). Iako je progresija takvog intermedijarnog stanja varijabilna, približno 25% ispitanika s takvim poremećajima će progredirati do šećerne bolesti tipa 2 kroz period od 3-5 godina (167). U našoj studiji prevalencija predijabetesa bila je visoka, čak 59,4% pacijenata u teškoj i 41,7% pacijenata u umjerenom OSA skupini. U brojnim prijašnjim studijama stopa predijabetesa je bila značajno viša u OSA pacijenata u odnosu na kontrolnu populaciju (u prosjeku od 20 do 50 %) (164,168).

Postoji više dokaza da kardiovaskularne i metaboličke komplikacije imaju tendenciju nastanka čak i ako se OSA ne pogoršava (169), pa je od velike važnosti liječiti OSA pacijente, predominantno sa CPAP uređajem. CPAP tretman, kao trenutačni zlatni standard u liječenju OSA-e, pokazao je pozitivne učinke na metabolizam glukoze i ostale kardiometaboličke parametre (74). Isto tako, Galić i sur. su prikazali povoljne učinke liječenja mandibularnim udlagama za pomicanje donje čeljusti (MAD) na metabolizam glukoze u pacijenata s blagom i umjerenom OSA-om (170).

Mnoge studije su uspoređivale respiratorne parametre u OSA pacijenata s abnormalnostima u homeostazi glukoze. Ta poveznica nije utvrđena u našoj studiji budući da niti jedan od OSA parametara nije korelirao s parametrima metabolizmom glukoze. U

studijama gdje je ta poveznica pronađena, vrijednosti AHI-a i desaturacijskog indeksa su pozitivno korelirale s razvojem inzulinske rezistencije, intolerancijom glukoze i dijabetes tipa 2, neovisno o udruženim faktorima poput pretilosti (164,168,171). Veza između OSA-e i poremećene regulacije glukoze može dodatno povećati kardiovaskularni rizik budući da su oba stanja prepoznata kao rizični čimbenik za povećan kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (59).

U našem istraživanju bilo je i nekoliko ograničenja. Umjesto 24-satnog profila kortizola, plazmatske koncentracije kortizola su mjerene u jednoj vremenskoj točki, što ne dozvoljava istraživanje preciznih alteracija i dinamike promjena razina kortizola. Ipak, isto vrijeme uzorkovanja (8:00 h) provedeno je u svih ispitanika, u vremenu od 90 do 120 minuta nakon buđenja. Iako su veličine uzorka u ispitivanim skupinama bile dovoljno velike da prikažu statističku značajnost među njima, dodatne studije s većim brojem ispitanika, posebno u skupini s teškom OSA-om, bile bi korisne u smislu doprinosa tumačenju rezultata ovog istraživanja. Nadalje, drugačije metode mjerenja jutarnjeg kortizola mogu biti od dodatne važnosti za potvrdu ovih rezultata. Budući da naša studija nije uključila ispitanike ženskog spola, dobiveni rezultati se ne mogu primijeniti na čitavu OSA populaciju.

Daljnje studije s većim uzorkom i različitim pristupom u mjerenju kortizola su potrebne da se potvrde ovi rezultati te da se razjasne precizne alteracije i dinamika razine kortizola koje proizlaze kao moguća posljedica OSA-e u pacijenata s umjerenom i teškom OSA-om.

## **5.2. ISTRAŽIVANJE 2 - Plazmatske koncentracije adropina i medijatori sustavne upale u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om**

Rezultati drugog dijela istraživanja pokazali su da se plazmatske koncentracije adropina značajno razlikuju između ispitivanim skupinama. Najviše razine adropina u plazmi su izmjerene u ispitanika bez OSA-e (kontrolna skupina), dok su te razine bile statistički značajno niže među ispitanicima s umjerenom i teškom OSA-om. Ovo se podudara s rezultatima studije provedene među pedijatrijskom OSA populacijom gdje su utvrđene smanjene razine adropina u OSA pacijenata, posebice kada je povezana s endotelnom disfunkcijom, u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (146). Nadalje, naša studija je pokazala da su plazmatske razine medijatora sustavne upale: hsCRP, IL-6 i TNF-alfa bile značajno više u pacijenata s umjerenom i teškom OSA-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. Slični rezultati su pronađeni u studiji Kheirandish-Gozal i sur. gdje je prikazano kako adenotonzilektomija dovodi do značajnog smanjenja sistemskih upalnih i metaboličkih biomarkera, kao što su adropin, IL-6 i IL-18, u populaciji pretila djece s OSA-om (172). Međutim, plazmatski status adropina, posebice u odnosu s upalnim biomarkerima i parametrima metabolizma glukoze i spavanja, nije prethodno elaboriran u literaturi u odrasloj populaciju OSA pacijenata.

Budući da je OSA stanje koje je obilježeno karakterističnim metaboličkim, endokrinološkim i upalnim poremećajima, bilo je za očekivati da će OSA pacijenti imati značajno povišen profil upalnih biomarkera u plazmi, u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (60). Novije istraživanje utvrdilo je da su krvni biomarkeri poput HbA1c, CRP, eritropoetina, IL-6 i mokraćne kiseline bili superiorni Epworthovoj ljestvici pospanosti u inicijalnom probiru za OSA-u (173). Isto tako, istraživanje Araújo i sur. je pokazalo da su razine hsCRP i glukoze značajno više u OSA pacijenata u usporedbi s kontrolnom skupinom (174). Ovi rezultati nam govore da bi buduća istraživanja trebala imati naglasak na

identifikaciju idealnog plazmatskog biomarkera koji bi omogućio visoku razinu osjetljivosti i specifičnosti u probiru, dijagnozi i praćenju OSA-e.

Činjenica je da intermitentna hipoksija, kao jedno od glavnih obilježja OSA-e, potiče kaskadu upalnih signalnih putova koji na kraju vode u nastanak kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija u OSA pacijenata. Sukladno tome, Thünstrom i sur. su pokazali da je OSA s desaturacijskim indeksom većim od 5 neovisno povezana s povećanom upalnom aktivnosti, i to posebno s povišenim razinama hsCRP i IL-6, nakon usklađivanja sa zbunjujućim čimbenicima (175). Ipak, podatci iz literature koja se bavi upalnim biomarkerima u OSA-i su nedosljedni i često imaju dvojbenu metodologiju kod prikaza međudnosa upalnih medijatora s parametrima OSA-e budući da izostavljaju potencijalne čimbenike koji mogu utjecati na konačni ishod rezultata (176). Neke studije navode da pretilost, kao neovisni čimbenik rizika, može nadvladati učinke OSA-e u smislu plazmatskih razina bioloških markera kao što su TNF-alfa, IL-6, topljivi CD40 ligand (sCD40L), leptin, adiponektin i hemerin (177).

Također, važno je utvrditi kako terapijske intervencije, prvenstveno liječenje CPAP-om, mogu utjecati na kardiometaboličke i upalne biomarkere u OSA-i. Nedavni pregledni članak pokazao je da je utjecaj CPAP terapije značajan u smislu smanjenja aktivnosti simpatikusa, ali nije jasno dokazano klinički značajno poboljšanje u metaboličkom i upalnom statusu OSA pacijenata (178). Meta-analiza koju su proveli Xie i sur. utvrdila je da CPAP terapija ima limitiran učinak u supresiji sistemskog upalnog odgovora u združenim podacima za 1985 OSA pacijenata, a pratile su se plazmatske razine CRP, IL-6, IL-8 i TNF-alfa (179).

Još jedan zanimljiv nalaz u našem istraživanju je da su plazmatske razine adropina bile u značajnoj negativnoj korelaciji s upalnim biomarkerima (IL-6 i TNF-alfa), razinom glukoze natašte i indeksom inzulinske rezistencije (HOMA-IR). Rezultati studije u kojoj su istraživane žene s policističnim ovarijalnim sindromom pokazali su negativnu povezanost

između razina adropina i TNF-alfa, dok je multivarijatna linearna regresijska analiza pokazala da su HOMA-IR i TNF- alfa bili neovisni prediktori razine adropina (180). Neki autori tvrde da bi adropin mogao smanjiti mRNA ekspresiju proinflamatornih citokina kao što su TNF-alfa i IL-6 regulirajući ekspresiju inducibilne dušične oksidne sintetaze (iNOS) (181).

Nedavna studija u kojoj su istraživani štakori s hiperlipidemijom pokazala je da intraperitonealna administracija adropina značajno smanjuje HOMA-IR indeks, glikirani hemoglobin i serumske razine glukoze i inzulina (181). Sukladno tome, Yildirim i sur. su pronašli negativnu korelaciju razina adropina s serumskim razinama inzulina mjenjenog natašte, HOMA-IR indeksom i markerima serumskih lipida kao što su kolesterol, VLDL i trigliceridi, u populaciji žena sa sindromom policističnih jajnika (182). Zanimljiv nalaz naše studije je i to da su plazmatske razine adropina bile u značajnoj negativnoj povezanosti s AHI indeksom, što ga čini potencijalno zanimljivim markerom u OSA populaciji. No potrebna su daljnja istraživanja koja bi rasvjetlila ulogu adropina u složenoj patofiziologiji OSA-e.

Nedostatci ovog dijela istraživanja bi se mogli odnositi na relativno malen uzorak ispitanika, što može utjecati na statističku robustnost samih rezultata. U tom smislu, daljnji istraživački koraci i buduća istraživanja bi se svakako trebala usmjeriti ka uključivanju većeg broja ispitanika što bi za posljedicu povećanje snage istraživanja i eventualno snažnije zaključke glede patofiziologije OSA-e i njezine povezanosti s razinama adropina, plazmatskim upalnim biomarkerima, ali i parametrima metabolizma glukoze i spavanja. No, bez obzira na to, ova studija pruža svojevrsan novi uvid u opisane međuodnose i daje vrijedan znanstveni doprinos na putu rasvjetljavanja složenih patofizioloških mehanizama OSA-e.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola bile su statistički značajno niže u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom, dok između pacijenata s umjerenom OSA-om i kontrolne skupine nije bilo statistički značajne razlike.
2. Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između jutarnjih plazmatskih koncentracija kortizola i apneja-hipopneja indeksa.
3. Plazmatske koncentracije glukoze i inzulina natašte, te HbA1c bile su značajno više u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom, dok nije nađena statistički značajna razlika između skupine s umjerenom OSA-om i kontrolne skupine.
4. Nije pronađena statistički značajna korelacija između jutarnjih plazmatskih koncentracija kortizola i parametara metabolizma glukoze u OSA pacijenata.
5. Plazmatske koncentracije adropina bile su statistički značajno niže u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s pacijentima s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom.
6. Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i apneja-hipopneja indeksa.
7. Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatske koncentracije adropina i glukoze natašte, te stupnja inzulinske rezistencije.
8. Skupina pacijenata s teškom OSA-om imala je statistički značajno više vrijednosti medijatora sustavne upale u usporedbi s pacijentima s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom.

9. Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i plazmatskih koncentracija IL-6 i TNF-alfa, dok nije nađena statistički značajna korelacija s hsCRP-om.

Sve veća učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja u modernom društvu uz brojne popratne poremećaje i kronične bolesti predstavlja javno-zdravstveni problem. Danas je poznato kako OSA utječe na razvoj metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti, posebice u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om, stoga je od iznimne važnosti istraživati i unaprijediti znanja o metaboličkim i upalnim promjenama/poremećajima koje nalazimo u ovih bolesnika.

Ovo istraživanje proširilo je postojeća znanja te doprinijelo boljem razumijevanju povezanosti OSA i poremećaja homeostaze glukoze. Također, rezultati su proširili saznanja o promjenama razine kortizola u bolesnika s OSA-om. Nadalje, u ovoj disertaciji prvi put dosad istražena je uloga adropina u odrasloj OSA populaciji, novootkrivenog proteina koji je posljednjih godina prepoznat kao važan čimbenik u energetske homeostazi, te vjerujemo da su rezultati doprinijeli proširenju znanja o metaboličkim promjenama u bolesnika s OSA-om.

Znanstveni doprinos ove disertacije je u tome da nudi integrativni pristup koji sagledava profil metabolizma glukoze, kortizola, adropina i medijatora sustavne upale u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om, u usporedbi s kontrolnom skupinom i na taj način omogućava potencijalnu primjenu tih saznanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi i laboratorijskoj obradi bolesnika s OSA-om.

## 7. SAŽETAK

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA) povezana je s poremećajem hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi i poremećajima u metabolizmu glukoze. Također, mnoge studije pokazale su različite upalne i metaboličke promjene u OSA pacijenata, ali dosad u ovoj populaciji nije istražena uloga adropina, novootkrivenog peptida koji je važan u energetske homeostazi.

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti jutarnje plazmatske koncentracije kortizola, parametre metabolizma glukoze, plazmatske koncentracije adropina i medijatora sustavne upale između pacijenata s umjerenom i teškom OSA-om, s odgovarajućom kontrolnom skupinom.

Ukupno 56 muških OSA pacijenata, 24 umjereni (apneja-hipopneja indeks, AHI=21,1±5,3) i 32 teški (AHI=49,7±18,1), su bila podvrgnuta cjelonoćnoj polisomnografiji, oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT), određivanju plazmatskih koncentracija jutarnjeg kortizola, adropina i medijatora sustavne upale (IL-6, TNF-alfa i hsCRP). Kontrolna skupina sastojala se od 20 muških ispitanika usklađenih po dobi i indeksu tjelesne mase s ispitivanim skupinama.

Jutarnje plazmatske koncentracije kortizola bile su statistički značajno niže u teškoj OSA skupini, u usporedbi s umjerenom OSA-om te kontrolnom skupinom (303,7±93,5 vs. 423,9±145,1 vs. 417,5±99,8 pmol/L, P<0,001). Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između jutarnjih plazmatskih razina kortizola i indeksa AHI (r=-0,444, P=0,002). Plazmatske koncentracije glukoze i inzulina natašte, HbA1c i indeks inzulinske rezistencije su statistički značajno viši u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom. Plazmatske koncentracije adropina bile su statistički značajno niže u skupini pacijenata s teškom OSA-om u usporedbi s pacijentima s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom (4,34±1,50 vs. 6,58±1,84 vs. 7,95±1,69 ng/mL, P<0,001).

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između plazmatskih koncentracija adropina i indeksa AHI ( $r=-0,519$ ,  $P<0,001$ ). Skupina pacijenata s teškom OSA-om imala je značajno više vrijednosti IL-6, TNF-alfa i hsCRP-a u usporedbi s pacijentima s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom.

Zaključno, naša studija pokazala je da su plazmatske koncentracije jutarnjeg kortizola i adropina bile značajno niže u teškoj OSA skupini, u usporedbi s umjerenom OSA-om te kontrolnom skupinom. Plazmatske koncentracije jutarnjeg kortizola i adropina pokazale su negativnu korelaciju s indeksom AHI. Istraživanje je potvrdilo dokaze o poremećenom metabolizmu glukoze u OSA pacijenata, posebice naglašeno u bolesnika s teškom OSA-om. Nadalje, u bolesnika s teškom OSA-om pronađene su značajno više koncentracije medijatora sustavne upale u usporedbi s umjerenom OSA-om i kontrolnom skupinom.

## 8. SUMMARY

Obstructive sleep apnea (OSA) has been associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and alterations in glucose metabolism. Many studies showed different metabolic and inflammatory alterations in patients with obstructive sleep apnea (OSA), but the role of adropin, novel peptide included in energy homeostasis, remains undetermined in this population.

The aim of the current study was to compare morning plasma cortisol levels, glucose metabolism parameters, plasma adropin levels, and systemic inflammation mediators between moderate and severe OSA patients, with respective controls.

A total of 56 male OSA patients; 24 moderate (AHI=21.1±5.3) and 32 severe (AHI=49.7±18.1) underwent a full-night polysomnography, oral glucose tolerance test (OGTT) and measurement of morning plasma cortisol levels, plasma adropin levels, and levels of systemic inflammation mediators (IL-6, TNF-alpha i hsCRP). These groups were compared to 20 male age-body mass index matched subjects in a control group.

Morning plasma cortisol levels were significantly lower in severe OSA group than in moderate OSA and control groups (303.7±93.5 vs. 423.9±145.1 vs. 417.5±99.8 pmol/L, P<0.001). Significant negative correlations were found between morning plasma cortisol levels and AHI (r=-0.444, P=0.002). Fasting plasma glucose and insulin levels, HbA1c and insulin resistance index were higher in the severe OSA group compared to moderate OSA and controls. Plasma adropin levels were significantly lower in severe OSA group compared with moderate OSA and control groups (4.34±1.50 vs. 6.58±1.84 vs. 7.95±1.69 ng/mL, P<0.001). Significant negative correlations were found between plasma adropin levels and AHI (r=-0.519, P<0.001). The group of patients with severe OSA had significantly higher values of IL-6, TNF-alpha and hsCRP, compared with patients with moderate OSA and controls.

In conclusion, our study showed that morning plasma cortisol and adropin levels were significantly lower in severe OSA patients, than in moderate OSA group and controls. Morning plasma cortisol and adropin levels showed a negative correlation with AHI. Additionally, this study confirmed the evidence of glucose metabolism impairment in OSA patients, with more pronounced effect in the severe OSA patients group. Furthermore, in patients with severe OSA were found higher concentrations of systemic inflammation mediators in comparison with moderate OSA and controls.

## 9. LITERATURA

1. Đogaš Z, Valić M, Pecotić R, Čavar Pupiće M, Carev M, Bojić L i sur. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Liječ Vjesn* 2008;130:69-77.
2. Deary V, Ellis JG, Wilson JA, Coulter C, Barclay NL. Simple snoring: not quite so simple after all? *Sleep Med Rev* 2014;18:453-62.
3. Jonczak L, Pływaczewski R, Sliwiński P, Bednarek M, Górecka D, Zieliński J. Evolution of upper airway resistance syndrome. *J Sleep Res* 2009;18:337-41.
4. Stoohs RA, Knaack L, Blum HC, Janicki J, Hohenhorst W. Differences in clinical features of upper airway resistance syndrome, primary snoring, and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med* 2008;9:121-8.
5. McNicholas WT. Sleep-related breathing disorders: 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:215-20.
6. Köktürk O, Baha A, Kanbay A. A new approach in the diagnosis of upper airway resistance syndrome (UARS): PAP method. *Tuberk Toraks* 2015;63:31-6.
7. Loube DI, Andrada T, Howard RS. Accuracy of respiratory inductive plethysmography for the diagnosis of upper airway resistance syndrome. *Chest* 1999;115:1333-7.
8. De Backer W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Panminerva Med* 2013;55:191-5.
9. Račić G, Bušić N, Bojić L, Pintarić I. Hrkanje i opstruktivna apneja za vrijeme spavanja. *Liječ Vjesn* 2001;123;88-92.
10. Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008;108:1009-15.
11. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-47.

12. Taranto Montemurro L, Kasai T. The upper airway in sleep-disordered breathing: UA in SDB. *Minerva Med* 2014;105:25-40.
13. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010;137:711-9.
14. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology* 2012;17:32-42.
15. Tuomilehto H1, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 2013;17:321-9.
16. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MP. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:296-303.
17. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol* 2011;46:1-42.
18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
19. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
20. 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.
21. Mihaicuta S, Grote L. Sleep-related breathing disorders: 3. Clinical picture and diagnosis. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society, 2014:233-50.
22. Witthaus MW, Nipa F, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzi KM. Bladder oxidative stress in sleep apnea contributes to detrusor instability and nocturia. *J Urol* 2015;193:1692-9.



23. Raheem OA, Orosco RK, Davidson TM, Lakin C. Clinical predictors of nocturia in the sleep apnea population. *Urol Ann* 2014;6:31-5.
24. Kerner NA, Roose SP. Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: evidence and potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:496-508.
25. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res* 2015;93:1778-94.
26. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: A meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.
27. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev* 2014;18:35-48.
28. Chen YH, Keller JK, Kang JH, Hsieh HJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med* 2013;9:417-23.
29. Gonçalves M, Peralta AR, Monteiro Ferreira J, Guilleminault C. Sleepiness and motor vehicle crashes in a representative sample of portuguese drivers: the importance of epidemiological representative surveys. *Traffic Inj Prev.* 2015;16:677-83.
30. Ozer C, Etcibaşı S, Oztürk L. Daytime sleepiness and sleep habits as risk factors of traffic accidents in a group of Turkish public transport drivers. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:268-73.
31. Philip P, Chaufton C, Taillard J, Sagaspe P, Léger D, Raimondi M i sur. Maintenance of Wakefulness Test scores and driving performance in sleep disorder patients and controls. *Int J Psychophysiol* 2013;89:195-202.

32. Pizza F, Contardi S, Mondini S, Cirignotta F. Simulated driving performance coupled with driver behaviour can predict the risk of sleepiness-related car accidents. *Thorax* 2011;66:725-6.
33. Pandi-Perumal SR, Verster JC, Kayumov L, Lowe AD, Santana MG, Pires ML i sur. Sleep disorders, sleepiness and traffic safety: a public health menace. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:863-71.
34. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP i sur. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
35. Pecotić R, Dodig IP, Valić M, Ivković N, Đogaš 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* 2012;16:793-802.
36. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res* 2012;21:357-68.
37. Masa JF, Corral J, Gomez de Terreros J, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L i sur. Significance of including a surrogate arousal for sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis by respiratory polygraphy. *Sleep* 2013;36:249-57.
38. Cooksey JA, Balachandran JS. Portable Monitoring for the Diagnosis of OSA. *Chest* 2016;149:1074-81.
39. Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Sleep-related breathing disorders: 5. Treatment of respiratory sleep disorders. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society, 2014:259-74.
40. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.

41. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE i sur. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010;6:238-43.
42. Casey KR. Positional therapy is worth a try in patients with mild obstructive sleep apnea. Point-counterpoint: is avoidance of supine sleep an adequate treatment for OSA? *J Clin Sleep Med* 2015;11:89-90.
43. Soose RJ. Novel Surgical Approaches for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2016;11:189-202.
44. Ng A, Gotsopoulos H, Darendeliler AM, Cistulli PA. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. *Treat Respir Med* 2005;4:409-22.
45. Kuźniar TJ. New Approaches to Positive Airway Pressure Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2016;11:153-9.
46. Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2013;17:19-28.
47. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ i sur. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:879-87.
48. Đogaš Z, Pecotić R. Metabolički i endokrinološki poremećaji u sindromu opstrukcijske apneje tijekom spavanja. U: Tičinović Kurir T i sur. *Patofiziologija endokrinopatija*. Split: Redak; 2013:147-58.
49. Van Cauter E1, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997;18:716-38.

50. Varin C, Rancillac A, Geoffroy H, Arthaud S, Fort P, Gallopin T. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: a new link between sleep and metabolism. *J Neurosci* 2015;35:9900-11.
51. Merl V, Kern W, Peters A, Oltmanns KM, Gais S, Born J i sur. Differences between nighttime and daytime hypoglycemia counterregulation in healthy humans. *Metabolism* 2004;53:894-8.
52. Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:687-702.
53. Lurie A. Metabolic disorders associated with obstructive sleep apnea in adults. *Adv Cardiol* 2011;46:67-138.
54. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M i sur. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath* 2012;16:1247-53.
55. Vale J, Manuel P, Oliveira E, Oliveira AR, Silva E, Melo V i sur. Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus. *Rev Port Pneumol (2006)* 2015;21:55-60.
56. Moon K, Punjabi NM, Aurora RN. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes in older adults. *Clin Geriatr Med* 2015;31:139-47.
57. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pepin JL, Bonsignore MR, Tkacova R i sur. Diabetes Mellitus prevalence and control in Sleep Disordered Breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest* 2014;146:982-90.
58. Mazzuca E, Battaglia S, Marrone O, Marotta AM, Castrogiovanni A, Esquinas C i sur. Gender-specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2014;23:13-21.

59. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiovascular risk in obesity and metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:569-76.
60. 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.
61. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Liao D i sur. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 2016;47:531-40.
62. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33:1467-84.
63. Maeder MT, Strobel W, Christ M, Todd J, Estis J, Wildi K i sur. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Biochem* 2015;48:340-6.
64. Yosunkaya Ş, Okur HK2, Can Ü, Zamani A, Kutlu R. Impact of continuous positive airway pressure treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13:272-7.
65. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2008;47:1843-9.
66. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, Rossi GP. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2016;8:243-54.
67. Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M i sur. Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychol* 2014;33:1430-4.

68. Wright KP Jr, Drake AL, Frey DJ, Fleshner M, Desouza CA, Gronfier C i sur. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun* 2015;47:24-34.
69. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea and morbidities: a scoping review. *Sleep Med* 2015;16:347-57.
70. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:703-15.
71. Hamilton GS, Naughton MT. Impact of obstructive sleep apnoea on diabetes and cardiovascular disease. *Med J Aust* 2013;199:27-30.
72. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P i sur. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J* 2014;44:130-9.
73. Gallegos L, Dharia T, Gadegbeku AB. Effect of continuous positive airway pressure on type 2 diabetes mellitus and glucose metabolism. *Hosp Pract (1995)* 2014;42:31-7.
74. Dawson A1, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW i sur. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008;4:538-42.
75. Guo LX, Zhao X, Pan Q, Sun X, Li H, Wang XX i sur. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glycemic excursions and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:2301-6.
76. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:352-8.

77. Opp M, Obal F, Krueger JM. Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. *Am J Physiol* 1989;257:R528-35.
78. Opp MR. Corticotropin-releasing hormone involvement in stressor-induced alterations in sleep and in the regulation of waking. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:127-43.
79. Chrousos GA, Kattah JC, Beck RW, Cleary PA. Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *JAMA* 1993;269:2110-2.
80. Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf G, Schiebe M, Fehm HL. Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol Psychiatry* 1986;21:1415-24.
81. Follenius M, Brandenberger G, Badesapt JJ, Libert JP, Ehrhart J. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep* 1992;15:21-7.
82. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29:575-84.
83. Steiger A, Holsboer F. Neuropeptides and human sleep. *Sleep* 1997;20:1038-52.
84. Mandell MP, Mandell AJ, Rubin RT, Brill P, Rodnick J, Sheff R i sur. Activation of the pituitary-adrenal axis during rapid eye movement sleep in man. *Life Sci* 1966;5:583-7.
85. Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou DA, Kales A, Stratakis CA, Vela-Bueno A i sur. Rapid eye movement sleep correlates with the overall activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic system in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3278-80.
86. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-52.
87. Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL. Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:904-11.

88. Kellner M, Yassouridis A, Manz B, Steiger A, Holsboer F, Wiedemann K. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers--a potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* 1997;65:284-90.
89. Mann K, Röschke J, Benkert O, Aldenhoff J, Nink M, Beyer J i sur. Effects of corticotropin-releasing hormone on respiratory parameters during sleep in normal men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995;103:233-40.
90. Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, Zachman K, Lin HM, Vela-Bueno A i sur. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1489-95.
91. Gillin JC, Jacobs LS, Fram DH, Snyder F. Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature* 1972;237:398-9.
92. Steiger A, Antonijevic IA, Bohlhalter S, Frieboes RM, Friess E, Murck H. Effects of hormones on sleep. *Horm Res* 1998;49:125-30.
93. García-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP i sur. Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4201-6.
94. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
95. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
96. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-14.



97. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991; 29:575-84.
98. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocr Metab* 2005;90:3106-14.
99. Lanfranco F, Motta G, Minetto M, Baldi M, Bablo M, Ghigo E i sur. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrin* 2010;2010:1-11.
100. Raff H, Ettema SL, Eastwood DC, Woodson BT. Salivary cortisol in obstructive sleep apnea: the effect of CPAP. *Endocrine* 2011;40:137-9.
101. Panaree B, Chantana M, Wasana S, Chairat N. Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep Breath* 2011;15:649-56.
102. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev* 2012;16:243-9.
103. Nakamura T, Chin K, Shimizu K, Kita H, Mishima M, Nakamura T i sur. Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2001;24:545-53.
104. Grunstein RR, Stewart DA, Lloyd H, Akinci M, Cheng N, Sullivan CE. Acute withdrawal of nasal CPAP in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. *Sleep* 1996;19:774-82.
105. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorczynski RM. The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med* 1986;48:309-18.

106. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M i sur. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 2008;38:585-95.
107. Gudewill S, Pollmächer T, Vedder H, Schreiber W, Fassbender K, Holsboer F. Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;242:53-6.
108. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A i sur. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2603-7.
109. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J i sur. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
110. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-37.
111. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A i sur. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119-26.
112. Pejovic S, Basta M, Vgontzas AN, Kritikou I, Shaffer ML, Tsaoussoglou M i sur. Effects of recovery sleep after one work week of mild sleep restriction on interleukin-6 and cortisol secretion and daytime sleepiness and performance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305:E890-6.
113. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-4.

114. Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K i sur. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1573-9.
115. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A i sur. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2087-95.
116. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979;136:1257-62.
117. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-84.
118. Tan X, Saarinen A, Mikkola TM, Tenhunen J, Martinmäki S, Rahikainen A i sur. Effects of exercise and diet interventions on obesity-related sleep disorders in men: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:235.
119. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1080-6.
120. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-6.
121. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:165-70.

122. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3597-603.
123. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4409-13.
124. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM i sur. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
125. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaoussoglou M i sur. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J* 2014;43:145-55.
126. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008;9:254-9.
127. Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN. Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:143-50.
128. Svensson M, Venge P, Janson C, Lindberg E. Relationship between sleep-disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population. *J Sleep Res* 2012;21:147-54.
129. Khalyfa A, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. TNF-alpha gene polymorphisms and excessive daytime sleepiness in pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2011;158:77-82.

130. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998;158:1333-7.
131. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:294-302.
132. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R i sur. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009;32:200-4.
133. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V i sur. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
134. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H i sur. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax* 2010;65:523-7.
135. Wu KM, Lin CC, Chiu CH, Liaw SF. Effect of treatment by nasal continuous positive airway pressure on serum high mobility group box-1 protein in obstructive sleep apnea. *Chest* 2010;137:303-9.
136. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M i sur. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007;132:843-51.
137. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N i sur. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:67-73.
138. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN 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.

139. Wong CM, Wang Y, Lee JT, 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.
140. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M i sur. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010;122:S185-92.
141. Yang C, DeMars KM, Hawkins KE, Candelario-Jalil E. Adropin reduces paracellular permeability of rat brain endothelial cells exposed to ischemia-like conditions. *Peptides* 2016;81:29-37.
142. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab* 2015;4:310-24.
143. St-Onge MP, Shechter A, Shlisky J, Tam CS, Gao S, Ravussin E i sur. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity* 2014;22:1056-63.
144. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK i sur. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes* 2014;63:3242-52.
145. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, 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.
146. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HP. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *J Pediatr* 2013;163:1122-6.

147. Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: new peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci* 2016;61:282-7.
148. Zhao LP, You T, Chan SP, Chen JC, Xu WT. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. *Exp Ther Med* 2016;11:1065-70.
149. 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: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1712.
150. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:S64-71.
151. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
152. Lattova Z, Keckeis M, Maurovich-Horvat E, Wetter TC, Wilde-Frenz J, Schuld A i sur. The stress hormone system in various sleep disorders. *J Psychiatr Res* 2011;45:1223-8.
153. Ghiciuc CM, Dima Cozma LC, Bercea RM, Lupusoru CE, Mihaescu T, Szalontay A i sur. Restoring the salivary cortisol awakening response through nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Chronobiol Int* 2013;30:1024-31.
154. Malakasioti G, Alexopoulos EI, Varlami V, Chaidas K, Liakos N, Gourgoulisanis K i sur. Low morning serum cortisol levels in children with tonsillar hypertrophy and moderate-to-severe OSA. *Sleep* 2013;36:1349-54.
155. Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Med* 2014;15:27-32.
156. Dube S, Norby BJ, Pattan V, Carter RE, Basu A, Basu R. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E70-6.

157. Carneiro G, Togeiro SM, Hayashi LF, Ribeiro-Filho FF, Ribeiro AB, Tufik S i sur. Effect of continuous positive airway pressure therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and 24-h blood pressure profile in obese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E380-4.
158. Karaca Z, Ismailogullari S, Korkmaz S, Cakir I, Aksu M, Baydemir R i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with relative hypocortisolemia and decreased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to 1 and 250µg ACTH and glucagon stimulation tests. *Sleep Med* 2013;14:160-4.
159. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:1-35.
160. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015;147:266-74.
161. Tirabassi G, Boscaro M, Arnaldi G. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine* 2014;46:370-86.
162. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS i sur. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3082-92.
163. Lucassen EA, Cizza G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, obesity, and chronic stress exposure: sleep and the hpa axis in obesity. *Curr Obes Rep* 2012;1:208-215.
164. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 2013;18:140-6.
165. Stamatakis K, Sanders MH, Caffo B, Resnick HE, Gottlieb DJ, Mehra R i sur. Fasting glycemia in sleep disordered breathing: lowering the threshold on oxyhemoglobin desaturation. *Sleep* 2008;31:1018-24.



166. Pepin JL, Borel JC, Borel AL, Levy P, Tamisier R. Sleep-related breathing disorders: comorbidities and special populations. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:251-258.
167. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R i sur. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
168. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:739-47.
169. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002;96:337-43.
170. 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* 2016;20:69-77.
171. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496-506.
172. Kheirandish-Gozal L, Gileles-Hillel A, Alonso-Álvarez ML, 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 (Lond)* 2015;39:1094-100.
173. Fleming WE, Ferouz-Colborn A, Samoszuk MK, Azad A, Lu J, Riley JS i sur. Blood biomarkers of endocrine, immune, inflammatory, and metabolic systems in obstructive sleep apnea. *Clin Biochem* 2016. pii: S0009-9120(16)30051-0.
174. Araújo Lda S, Fernandes JF, Klein MR, Sanjuliani AF. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insulin resistance, but not with blood

- pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects. *Nutrition* 2015;31:1351-7.
175. Thunström E, Glantz H, Fu M, Yucel-Lindberg T, Petzold M, Lindberg K i sur. Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Sleep* 2015;38:463-71.
176. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:25-34.
177. Salord N, Gasa M, Mayos M, Fortuna-Gutierrez AM, Montserrat JM, Sánchez-de-la-Torre M i sur. Impact of OSA on biological markers in morbid obesity and metabolic syndrome. *J Clin Sleep Med* 2014;10:263-70.
178. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P i sur. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015;21:23-38.
179. Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013;14:1139-50.
180. Kume T, Calan M, Yilmaz O, Kocabas GU, 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. [Epub ahead of print].
181. Akcılar R, Emel Koçak F, Şimşek H, Akcılar A, Bayat Z, Ece E i sur. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. *Iran J Basic Med Sci* 2016;19:245-51.

182. Yildirim B, Celik O, Aydin S. Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:310-2.

## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OPĆI PODATCI:**

**Ime i prezime:** Joško Božić

**Datum rođenja:** 11. svibnja 1985.

**Adresa stanovanja:** Fra Grge Martića 28, Split

**Kontakt:** +385 98 388 601

**E-mail:** jbozic@mefst.com

### **OBRAZOVANJE I ZAPOSLENJE:**

2010. dr. med., Medicinski fakultet u Splitu

2011.- polaznik poslijediplomskog doktorskog studija “Klinička medicina utemeljena na dokazima”, Medicinski fakultet u Splitu

2011.- 2013. znanstveni novak, Katedra za fiziologiju, Medicinski fakultet u Splitu

2013.- asistent, Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet u Splitu

### **ISTRAŽIVAČKI PROJEKTI:**

2011.- 2013. “Patobiokemija glikosfingolipidnih antigena” MZOŠ HR, suradnik

2011.- 2013. “Ronjenje na dah i kardiovaskularni sustav” MZOŠ HR, suradnik

2012.- 2013. “Hrvatsko anatomsko i fiziološko nazivlje – HRANAFINA” HRZZ, suradnik

2014.- “Translational research on neuroplasticity of breathing and effect of intermittent hypoxia in anesthesia and sleep” HRZZ, suradnik

### **NASTAVNA AKTIVNOST:**

2011.- predmet Patofiziologija (studij medicine, dentalne medicine, farmacije, studij medicine na engleskom jeziku, zdravstveni studiji), Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2011.- predmet Fiziologija (studij medicine, dentalne medicine, farmacije, studij medicine na engleskom jeziku, zdravstveni studiji), Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

### **ČLANSTVA U ORGANIZACIJAMA I POVJERENSTVIMA:**

2011.- predsjednik Odbora za unaprjeđenje kvalitete, Medicinski fakultet u Splitu

2011.- član Centra za unaprjeđenje kvalitete Sveučilišta u Splitu

2012.- član Hrvatskog društva fiziologa

2015.- član Hrvatskog somnološkog društva - Društvo za medicinu spavanja

### **NAGRADE I PRIZNANJA:**

2011. - nagrada Fakultetskog vijeća za iznimna postignuća tijekom studija, Medicinski fakultet u Splitu

2013. - druga nagrada za najbolju prezentaciju na 5. Hrvatskom dijabetološkom kongresu s međunarodnim sudjelovanjem, Pula, Hrvatska

2014. - nagrada za najbolje ocijenjenog suradnika prema rezultatima studentske ankete (studij dentalne medicine), Medicinski fakultet u Splitu

### **ZNANSTVENI INTERES:**

Patobiokemija glikosfingolipida, eksperimentalni modeli dijabetesa, metabolički aspekti

OSA-e

## **STRANI JEZICI:**

engleski jezik (napredno), njemački jezik (osnovno)

## **POPIS PUBLIKACIJA:**

1. Borovac JA, Bozic J, Zaja N, Kolic K, Hrboka V. A global amnesia associated with the specific variant of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) that developed due to severe preeclampsia and malignant hypertension. *Oxf Med Case Reports*. 2016;2016(4):76-80.
2. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, Lesko J, Dogas Z. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine*. 2016 Mar 21. [Epub ahead of print]
3. 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*. 2015;12(2):177-86.
4. Vukovic I\*, Bozic J\*, Markotic A, Ljubicic S, Ticinovic Kurir T. The missing link - likely pathogenetic role of GM3 and other gangliosides in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40(3):306-14. (\*dijele prvo autorstvo)
5. 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*. 2016;20(1):69-77.
6. Kurir TT, Bozic J, Dragicevic D, Ljutic D. Successful treatment of renal artery embolism even forty-eight hours after event. *Acta Clin Croat*. 2014;53(2):233-6.

7. Valic M, Giaconi J, Bozic J, Breskovic T, Peros K, Ticinovic Kurir T, Valic Z. Teaching physiology: blood pressure and heart rate changes in simulated diving. *Period biol.* 2014;116(2):185-90.
8. Ognjenovic M, Milatic K, Parat K, Kovacic I, Buselic MA, Bozic J. Mucositis grades and yeast species. *Coll Antropol.* 2013;37(2):443-7.
9. Kurir TT, Bozic J, Markotic A, Novak A. [New insights in steroid diabetes]. *Acta Med Croatica.* 2012;66(4):303-10.
10. Novak A, Rezic Muzinic N, Cikes Culic V, Bozic J, Ticinovic Kurir T, Ferhatovic L, Puljak L, Markotic A. Renal distribution of ganglioside GM3 in rat models of types 1 and 2 diabetes. *J Physiol Biochem.* 2013;69(4):727-35.
11. Rezic-Muzinic N, Cikes-Culic V, Bozic J, Ticinovic-Kurir T, Salamunic I, Markotic A. Hypercalcemia induces a proinflammatory phenotype in rat leukocytes and endothelial cells. *J Physiol Biochem.* 2013;69(2):199-205.
12. Tomasovic M, Resic B, Ivelja N, Kuzmanic-Samija R, Resic J, Gabric Panduric D, Bozic J, Markotic A. Glycosphingolipid expression in cerebrospinal fluid of infants with neurological abnormalities: report of three cases. *Coll Antropol.* 2008;32 Suppl 1:189-93.

## **11. PRIVITCI**

1. Epworthova ljestvica pospanosti
2. STOP upitnik



## 1. Epworthova ljestvica pospanosti

Datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

### EPWORTHOVA LJESTVICA POSPANOSTI

Koliko često Vam se događa da osjetite potrebu za spavanjem u niže navedenim situacijama? U ovim se primjerima radi o uobičajenim dnevnim aktivnostima. Čak i ako se u skoro vrijeme niste našli u nekoj od niže navedenih situacija pokušajte zamisliti kako biste se osjećali. Upotrijebite predložene brojeve kojima će te najbolje ocijeniti kako se u datom trenutku osjećate:

- 0 = neću osjećati potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
- 1 = imat ću laganu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
- 2 = imat ću veliku potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
- 3 = imat ću neodoljivu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

Prilika:

Sjedite i čitate	0	1	2	3
Gledate TV	0	1	2	3
Sjedite na sastanku u kojem aktivno ne sudjelujete	0	1	2	3
Vozite se u automobilu kao putnik, sat vremena neprekidne vožnje	0	1	2	3
Ležite i odmarate se u dnevnom boravku	0	1	2	3
Sjedite i razgovarate s nekim	0	1	2	3
Sjedite nakon obroka bez da ste popili alkoholno piće	0	1	2	3
Nalazite se u automobilu i stojite u gužvi nekoliko minuta	0	1	2	3
Zbroj	_____			

- 1-6 Čestitamo, Vi dovoljno spavate!
- 7-8 Vaš je rezultat prosječno dobar.
- 9 i ↑ Bez odgode zatražite liječničku pomoć!

## 2. STOP upitnik

### STOP upitnik

Ime: \_\_\_\_\_ Prezime: \_\_\_\_\_

Spol:            M            Ž

Visina: \_\_\_\_\_ (cm)      Težina: \_\_\_\_\_ (kg)

Dob: \_\_\_\_\_ (godine)

Veličina ovratnika košulje: S, M, L, XL, XXL, ili \_\_\_\_\_ (cm)

Opseg vrata: \_\_\_\_\_ (cm)

Vozite li? DA    NE

Ako DA, jeste li ikad imali prometnu nezgodu kao vozač? DA    NE    Koliko puta? \_\_\_\_\_

Broj telefona ili mobitela: \_\_\_\_\_

1. Hrkanje:

Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?

DA                                  NE

2. Umor:

Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?

DA                                  NE

3. Zamijećenost:

Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?

DA                                  NE

Zdravstveni poremećaji i bolesti:

4. Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog krvnog tlaka (hipertenzije)?

DA                                  NE

5. Imate li ili se liječite od šećerne bolesti (diabetes mellitus)?

DA                                  NE

6. Imate li ili se liječite od depresije?

DA                                  NE

7. Imate li ili se liječite od astme?

DA                                  NE

8. Imate li ili se liječite od gastroezofagealnog refluksa (GERB) (u narodu: često imati žgaravicu)?

DA                                  NE